

На правах рукописи

ПРОШУТИНСКАЯ ДИАНА ВЛАДИСЛАВОВНА

Состояние меланогенеза и иммунные процессы в коже больных витилиго, оценка эффективности терапии узкоспектральным ультрафиолетовым излучением диапазона 304-313 нм.

(14.00.11 - кожные и венерические болезни)

АВТОРЕФЕРАТ диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук

Москва - 2009

003476362

Работа выполнена в отделе дерматологии Федерального государственного учреждения «Государственный научный центр дерматовенерологии Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи».

Научные консультанты:

доктор медицинских наук

Владимир Анатольевич Волнухин

доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

Александр Михайлович Вавилов

Суворова Ксения Николаевна

доктор медицинских наук, профессор

доктор медицинских наук

Авдеева Жанна Ильдаровна Мордовцева Вероника Владимировна

Ведущее научное учреждение: Российский университет дружбы народов, г. Москва

Защита диссертации состоится «-«О» 2009 г. на заседании

Диссертационного совета Д 208.115.01 при Федеральном Государственном учреждении «Государственный научный центр дерматовенерологии Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи» по адресу: 107076, г. Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий».

Автореферат разослан « 15/» 2009 г.

Ученый секретарь диссертационного совета, кандидат медицинских наук

Наталья Константиновна Иванова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ Актуальность работы. Витилиго страдают 1-2% популяции (Nordlund J.J. et al., 1986; Ortonne J.P. et al., 1993). Заболевание представляет собой идиопатическую лейкодерму, характеризующуюся образованием на коже белых пятен (Кубанова А.А. и соавт., 2005; Скрипкин Ю.К., Бутов Ю.С., 2009). Установлено, что появление очагов депигментации при витилиго обусловлено разрушением меланоцитов в пораженной коже (Castanet J., Ortonne J.P., 1997; Kovacs S.O., 1998; Moretti S. et al., 2002). Однако, вопрос о возможности сохранения в депигментированной коже резидуальных меланоцитов, способных к пролиферации и восстановлению популяции функционально активных клеток, до сих пор остаётся нерешенным.

Для идентификации меланоцитов в коже используют различные меланоцитарные маркеры, такие как tyrosinase, NKI-beteb, HMB-45, S-100, TRP-1, TRP-2 и другие, но ни один из них не обладает абсолютной специфичностью и чувствительностью. Сравнительно недавно для диагностики меланоцитарных новообразований предложен новый маркер меланоцитов Melan-A (продукт гена MART-1). Он идентифицирует трансмембранный меланосомальный белок, локализующийся в меланосомах, аппарате Гольджи и эндоплазматическом ретикулуме, и распознается аутологичными цитотоксическими Т-клетками (Busam K.J., Jungbluth A.A., 1999; Rimoldi D., 2001). Показано, что данный белок играет важную роль в созревании меланосом (Hoashi T., 2005). В доступной литературе нам не встретилось исследований, посвященных оценке экспрессии меланоцитарного маркера Melan-A в коже больных витилиго.

Согласно современным представлениям, разрушение меланоцитов в депигментированной коже может быть обусловлено генетическими, иммунными, аутоцитотоксическими или нейрогенными факторами (Bystryn J.C., 1997; Njoo M.D., Westerhof W., 2001; Sehgal V.N., Srivastava G., 2006; Dell Anna M.L., Pi-cardo M., 2006). Ряд авторов ведущую роль в повреждении меланоцитов и нарушении меланогенеза при витилиго отводят иммунным механизмам (Das P.K. et al., 2001; Le Pool I.C. et al., 2004; Gopal K.V. et al., 2007; Rashtak S., Pittelkow M.R., 2008; Le Pool I.C., Luiten R.M., 2008). В пользу данной гипотезы свидетельствуют обнаружение в сыворотке больных антител к поверхностным антигенам меланоцитов (Naughton G.K. et al., 1986; Harning R. et al., 1991; Cui J. et al., 1993), нередкое сочетание витилиго с аутоиммунными заболеваниями (Op-genae K. et al., 2003), репигментация очагов поражения при лечении иммуносупрессивными методами: кортикостероидами, ПУВА-терапией (Kovacs S.O., 1998). В то же время участие клеточных иммунных реакций в патогенезе заболевания изучено недостаточно.

Хроническое течение, отсутствие высокоэффективных методов терапии обуславливают актуальность разработки новых подходов к лечению витилиго. Одним из основных современных методов лечения дерматоза является ПУВА-

терапия. Показано, что она может стимулировать пролиферацию фолликулярных меланоцитов и миграцию их в эпидермис (Morelli J.G. et al., 1992). Однако, наблюдающиеся нередко побочные эффекты, такие как длительная фотосенсибилизация, риск развития катаракты и рака кожи значительно ограничивают её применение.

В последние годы появилась новая фототерапевтическая аппаратура, генерирующая узкоспектральное средневолновое ультрафиолетовое излучение в диапазоне волн 304-313 нм. По данным зарубежных авторов, указанный спектральный диапазон позволяет наиболее успешно проводить фототерапию некоторых заболеваний кожи, в том числе и витилиго (Njoo M.D. et al., 2000; Scherschun L. et al., 2001; Baltàs E. et al., 2001; Spenser J.M. et al., 2002; Leone G. et al., 2003). Однако, в отечественной практике эффективность его применения у больных витилиго мало изучена.

Особенности влияния узкоспектрального средневолнового излучения диапазона 304-313 нм на состояние меланогенеза и иммунные процессы в коже до настоящего времени не выяснены. Данный спектральный диапазон обладает высоким энергетическим потенциалом и поглощается, в основном, эпидермисом, то есть тем слоем кожи, в котором происходит образование меланина. Предполагается, что фотобиологическое действие этого вида излучения может быть опосредовано влиянием на экспрессию клеточных рецепторов и продукцию цитокинов в коже (Fitzpatrick T.B., 1997; Duthie M.S. et al., 1999; Krutmann J., Monta A., 1999). Вместе с тем в литературе имеются лишь единичные работы, посвященные исследованию механизмов действия средневолнового ультрафиолетового излучения на кожу больных витилиго.

Все выше сказанное обуславливает актуальность проведения исследований, направленных на изучение меланогенеза и состояния клеточного звена иммунной системы у больных витилиго, а также эффективности и механизмов действия терапии заболевания узкоспектральным средневолновым ультрафиолетовым излучением.

Целью исследования явилось выяснение особенностей меланогенеза и клеточных иммунных реакций в различных зонах очагов витилиго и разработка тактики лечения больных витилиго узкоспектральным ультрафиолетовым излучением диапазона 304-313 нм.

Задачи исследования

- в зоне депигментации, пограничной зоне и зоне перифокальной нормально пигментированной кожи очагов витилиго провести исследование количества клеток, экспрессирующих меланосомальный антиген Melan - A, и меланинсо-держущих клеток;
- исследовать в коже больных содержание субпопуляций CD4+ и CD8+ лимфоцитов, а также клеток, экспрессирующих маркеры активации CD25 и HLA-DR;
- изучить в различных зонах очагов витилиго количество CD1a+ и CD83+ дендритных клеток;

- оценить эффективность лечения больных витилиго узкополосным ультрафиолетовым излучением с длиной волны 311 нм и лазерным эксимерным

ультрафиолетовым светом с длиной волны 308 нм, сравнить эффективность узкополосной (311 нм) фототерапии и ПУВА-терапии;

- исследовать в коже больных количество Me1ap - A+ и меланинсодержащих клеток после лечения узкополосным ультрафиолетовым излучением с длиной волны 311 нм;

- изучить содержание в очагах витилиго CB4+ и C08+ лимфоцитов, активированных CB25+, НБА-ВШ- клеток, а также C01a+ и CB83+ дендритных клеток после лечения узкополосным ультрафиолетовым излучением с длиной волны 311 нм.

Положения, выносимые на защиту

1. Меланогенез у больных витилиго, в отличие от здоровых лиц, характеризуется значительно меньшим содержанием в очагах поражения популяции клеток, экспрессирующих дифференцировочный меланоцитарный маркер Me1ap-A, а также сниженным количеством в депигментированной коже меланинсодержащих клеток. Нарушение содержания Me1ap-A+ клеток выявляется не только в зоне депигментации и краевой зоне, но и в перифокальной нормально пигментированной зоне очагов витилиго. В депигментированной коже полного разрушения клеток не наблюдается, резидуальные меланоциты обнаруживаются в ней, в том числе в интерфолликулярном эпителии, более, чем у одной трети больных.

2. В патогенезе заболевания важную роль играет активация Т-клеточного звена иммунной системы, о чем свидетельствуют повышенная экспрессия на клетках кожи рецептора ИЛ-2 (СЭ25) и активационного маркера НЛ-БЯ, а также увеличенное содержание в очагах поражения основных субпопуляций Т-клеток - CB4+ и CB8+ лимфоцитов. Количество меланинсодержащих клеток в эпидермисе депигментированной кожи взаимосвязано с содержанием в ней ци-тотоксических CB8+ клеток.

3. В развитии витилиго активное участие принимают CB1a+ и CB83+ дендритные клетки, содержание которых в очагах поражения значительно повышено. Уровень CB83+ клеток в депигментированной коже имеет прямую корреляционную связь с миграцией в дерму CB4+ лимфоцитов.

4. Узкополосная средневолновая ультрафиолетовая терапия с длиной волны 311 нм и лазерная ультрафиолетовая терапия с длиной волны 308 нм являются эффективными методами лечения больных вульгарной, сегментарной, фокальной и акрофациальной формами витилиго. Для получения выраженного клинического эффекта большинству больных требуется проведение длительного курса фототерапии (40-100 процедур). Эффективность лечения возрастает по мере увеличения курсового количества процедур.

5. Узкополосная (311 нм) средневолновая ультрафиолетовая терапия больных витилиго не уступает по эффективности ПУВА-терапии с пероральным применением фотосенсибилизаторов, но отличается большей безопасностью,

поскольку не требует использования фотосенсибилизаторов и не вызывает свойственные им побочные реакции.

6. Улучшение клинической картины заболевания под влиянием узкополосной средневолновой ультрафиолетовой терапии с длиной волны 311 нм сопровождается восстановлением в коже больных количества Me1ap-A+ и меланин-содержащих клеток.

7. После курса узкополосной (311 нм) фототерапии наблюдается частичная нормализация клеточных иммунных реакций в очагах витилиго, о чем свидетельствует отсутствие существовавших до лечения различий между больными и здоровыми добровольцами в содержании СБ25+ и СБ 1a+ клеток в эпидермисе во всех 3-х зонах, а также СЭ4+ лимфоцитов в периваскулярных инфильтратах кожи.

Научная новизна

- При изучении экспрессии дифференцировочного меланоцитарного антигена Me1ap-A в коже здоровых добровольцев и больных вульгарным витилиго установлено пониженное содержание Me1ap-A+ клеток в очагах витилиго, по сравнению с кожей здоровых лиц, причём не только в зоне депигментации и краевой зоне, но и в зоне перифокальной нормально пигментированной кожи.

Более чем в трети наблюдавшихся случаев, в том числе у пациентов с большой длительностью заболевания, в депигментированной коже обнаружено наличие в интерфолликулярном эпителии меланосомального белка Me-1ap-A и меланинсодержащих клеток, свидетельствующее о сохранении в очагах поражения резидуальных меланоцитов.

- Выявлены особенности клеточных иммунных реакций в коже больных витилиго, характеризующиеся повышенной экспрессией на клетках эпидермиса рецептора ИЛ-2 и активационного маркера НЛ-БЯ, а также миграцией в очаги поражения С1>4+ и СБ8+ лимфоцитов. Установлено, что клеточные иммунные реакции у больных витилиго протекают по цитотоксическому типу с вовлечением в патологический процесс супрессорно-цитотоксических С08+ лимфоцитов, уровень которых в коже коррелирует с уровнем меланинсодержащих клеток в зоне депигментации.

- Установлено участие в патогенезе витилиго СИ1a+ и СЭ83+ дендритных клеток. Обнаружена прямая корреляционная связь содержания в зоне депигментации очагов поражения СБ4+ лимфоцитов и СБ83+ дендритных клеток.

- Дано теоретическое обоснование целесообразности применения у больных витилиго узкоспектрального ультрафиолетового излучения диапазона 304-313 нм. Показана эффективность лечения больных вульгарной, сегментарной, фокальной и акрофациальной формами витилиго ультрафиолетовым излучением с длиной волны 311 нм и лазерным эксимерным ультрафиолетовым светом с длиной волны 308 нм.

- Установлено отсутствие различий в эффективности лечения больных витилиго методами узкополосной средневолновой ультрафиолетовой терапии с длиной

волны 311 нм и ПУВА-терапии с пероральным применением фотосенсибилизаторов.

- Выявлены восстановление процессов меланогенеза и частичная нормализация клеточных иммунных реакций в очагах витилиго после терапии средневолновым ультрафиолетовым излучением с длиной волны 311 нм.

Практическая значимость. В результате проведенных исследований разработана тактика лечения различных форм витилиго методами узкоспектральной средневолновой ультрафиолетовой терапии диапазона 304-313 нм, определены показания и противопоказания к их применению. Внедрение новых методов фототерапии в практику здравоохранения повысит эффективность и увеличит безопасность лечения больных витилиго. В отличие от ПУВА-терапии, узкоспектральная средневолновая ультрафиолетовая терапия позволяет получить более однородную репигментацию очагов поражения без образования резкого контраста между вновь пигментированной, пораженной и видимо здоровой кожей, а также расширить круг пациентов, подлежащих лечению методами ультрафиолетовой терапии.

Внедрение результатов исследования. Основные результаты внедрены в работу физиотерапевтических отделений ФГУ «ГНЦЦ Росмедтехнологий», ГКБ № 14 им. В.Г. Короленко г. Москвы, кожного и поликлинического отделений Омского областного клинического кожно-венерологического диспансера, физиотерапевтического и лечебно-диагностического отделений клиники кожных и венерических болезней ГОУ ВПО Саратовского ГМУ Росздрава. Результаты исследований используются в учебном процессе ФГУ «ГНЦЦ Росмедтехнологий», курса детской дерматовенерологии кафедры детских инфекционных болезней ГОУ ДПО РМАПО Росздрава, Центра последипломного образования и кафедры дерматовенерологии Омской государственной медицинской академии. На основании результатов исследования разработаны и утверждены 2 новые медицинские технологии.

Апробация работы. Основные положения диссертации доложены на IX Всероссийском съезде дерматовенерологов (г. Москва, 2005), II Всероссийском конгрессе дерматовенерологов (г. Санкт-Петербург, 2007), VI Международном конгрессе KOSMETIK international им. Е. Лапутина (г. Москва, 2007), Всероссийской научно-практической конференции «Инфекционные аспекты соматической патологии у детей» (г. Москва, 2008), X Всероссийском съезде дерматовенерологов (г. Москва, 2008), научно-практической конференции ФГУ «ГНЦЦ Росмедтехнологий» (г. Москва, 2009).

Публикации. По материалам исследований опубликована 21 печатная работа, из них 8 в журналах, рекомендованных ВАК России.

Объем и структура диссертации. Диссертационная работа изложена на 167 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 25 таблицами и 33 рисунками, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, глав собственных исследований, заключения, выводов, указателя ис-

пользованной литературы, включающего 46 отечественных и 213 иностранных источников.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включено 135 больных витилиго (93 - женского пола, 42 - мужского пола) в возрасте от 7 до 62 лет. Критериями включения больных в исследование являлись возраст старше 7 лет, наличие типичной картины заболевания, отсутствие противопоказаний к ультрафиолетовой терапии. Клиническое обследование больных включало изучение анамнеза жизни и заболевания, оценку общего и локального статуса. У каждого больного определяли площадь депигментации, которую измеряли по планиметрической методике (Gowland Hopkins N.F. и Jamieson C.W., 1983) или правилу девяток, а также оценивали активность витилиго, используя шкалу VIDA (Njoo M.D., 1999). Для исключения сопутствующих заболеваний и противопоказаний к лечению больные были консультированы педиатром, терапевтом, офтальмологом, эндокринологом, гинекологом, по показаниям - другими специалистами. Всем больным проводили лабораторное обследование, включавшее общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови.

У 16 больных вульгарным витилиго в биоптатах кожи, взятых из 3-х зон очагов поражения: зоны депигментации, краевой зоны (пограничной с очагами) и зоны перифокальной нормально пигментированной (видимо здоровой) кожи, иммуногистохимическим и гистохимическим методами проведено изучение содержания и распределения в эпидермисе и дерме меланосомального белка Melan A, меланинсодержащих клеток, основных субпопуляций Т-клеток - CD4+ и CD8+ лимфоцитов, активированных CD25+ и HLA-DR+ клеток, а также CD1a+ и CD83+ дендритных клеток. У 11 больных указанные исследования кожи проведены до и после узкополосной средневолновой ультрафиолетовой терапии с длиной волны 311 нм. Биоптаты кожи после лечения брали из участков ранее поражённой кожи, расположенных рядом с местом предыдущей биопсии. Контрольную группу составили 10 здоровых добровольцев в возрасте от 29 до 64 лет.

Всего изучено 680 иммуногистохимических и гистохимических препаратов. Иммуногистохимические исследования проводили на парафиновых срезах непрямым иммунопероксидазным методом по стандартной методике с предварительной демаскировкой в СВЧ-печи и применением проявляющей системы Novostain super ABC Kit (universal). Для иммунофенотипирования использовали мышиные моноклональные антитела (Novocastra Laboratories Ltd, Великобритания), специфичные к антигенам Melan-A (клон A103) - меланоцитарному маркеру, CD25 - маркеру α -цепи рецептора ИЛ-2, HLA-DR - молекуле главного комплекса гистосовместимости II класса, CD4 - маркеру субпопуляции Т-хелперов/индукторов, CD8 - маркеру субпопуляции супрессорно-цитотоксических Т-клеток, CD1a - маркеру клеток Лангерганса, CD83 - маркеру

дендритных клеток. Меланинсодержащие клетки выявляли путем гистохимической окраски срезов по методу Fontana-Masson (Лили Р., 1969). Подготовленные препараты изучали в световом микроскопе «Nikon Eclipse E 600», изображение документировали цифровой камерой «Nikon D 100».

Количество Me1apA+ и меланинсодержащих клеток, CD4+ и CD8+ лимфоцитов, CD1a+ и CD83+ клеток в эпидермисе определяли в поле зрения из расчета на 100 базальных кератиноцитов. Содержание CD25+ и HLA-DR+ клеток в эпидермисе

оценивали полуколичественным методом и выражали в баллах. При оценке содержания CD25+ клеток 0 баллов соответствовал отсутствию экспрессии антигена, 1 балл - наличию его экспрессии. При анализе количества HLA-DR+ клеток 1 балл соответствовал слабой экспрессии антигена, 2 балла -выраженной его экспрессии. Оценку во всех препаратах проводили в 5 полях зрения, после чего для каждого биоптата рассчитывали среднее значение изучаемых показателей.

При исследовании содержания CD4+, CD8+, CD25+, CD1a+, CD83+ клеток в дерме в 5 периваскулярных инфильтратах произвольно выбирали по 20 клеток, среди которых проводили подсчет количества меченых клеток, после чего для каждого препарата рассчитывали среднее значение относительного содержания клеток. Содержание HLA-DR+ клеток в дерме оценивали, как и в эпидермисе в баллах.

У 99 больных изучена эффективность лечения витилиго узкоспектральным ультрафиолетовым излучением диапазона 304-313 нм. Из них 74 пациента получали терапию узкополосным средневолновым излучением с длиной волны 311 нм, 25 больных - ультрафиолетовым эксимерным лазером с длиной волны 308 нм. Для сравнения у 36 больных проведен ретроспективный анализ эффективности лечения витилиго методом ПУВА-терапии с пероральным применением фотосенсибилизаторов.

Узкополосную (311 нм) средневолновую ультрафиолетовую терапию проводили в ультрафиолетовой кабине Waldmann UV 7001K «Herbert Waldmann GmbH & Co. KG» (Германия) с использованием ламп TL-01, излучающих в диапазоне 310-315 нм с максимумом эмиссии на длине волны 311 нм. Для лечения ультрафиолетовым лазерным светом использовали эксимерную лазерную систему XTRAC XL PLUS производства фирмы PhotoMedex, Inc (США), генерирующую эксимерное ультрафиолетовое излучение с длиной волны 308 нм, частотой следования импульсов до 200 Гц, длительностью импульсов 30 нс, плотностью энергии в импульсе 2-3 мДж/см². Размеры излучающей головки составляли 2 на 2 см.

Эффективность терапии оценивали после окончания курса лечения по динамике площади поражения с вычислением процента репигментации. За улучшение принимали репигментацию кожи на площади, составляющей не менее 15-50% от первоначальной площади поражения, за значительное улучшение -репигментацию 51-95% площади очагов поражения, за клиническое выздоровление - репигментацию 96-100% площади очагов. Отсутствие эффекта констатировали при восстановлении пигментации на площади, занимающей менее 15% от исходной площади поражения. При лечении ультрафиолетовым эксимерным лазером, кроме оценки эффективности лечения всей пораженной кожи

больного, процент репигментации определяли в каждом отдельно взятом очаге витилиго. Отдаленные результаты лечения оценивали по стойкости образовавшейся в процессе фототерапии пигментации и отсутствию прогрессирования заболевания.

Статистический анализ данных выполняли с использованием пакета программ Statistica 6.1 (StatSoft, Inc., США) в соответствии с рекомендациями О.Ю. Ребровой (2002). Описательная статистика количественных признаков представлена средними и среднеквадратическими отклонениями (в формате M+s в случае нормальных распределений) либо медианами и квартилями (в формате Me [Q_j; Q₃]). Описательная статистика качественных признаков представлена

абсолютными и относительными частотами. Для сравнения несвязанных групп по количественным и порядковым признакам применяли тест Ман-на-Уитни, для сравнения связанных групп (анализа признаков в динамике) – тест Вилкоксона. Сравнение несвязанных групп по качественным признакам осуществляли с использованием теста Хи-квадрат и точного критерия Фишера. Корреляционный анализ проводили непараметрическим методом Спирмена. При проверке гипотез различия считались статистически значимыми при достигнутом уровне значимости $P < 0,05$. При множественных сравнениях применяли поправку Бонферрони, согласно которой пороговый уровень значимости рассчитывался по формуле $0,05/p$, где p – число выполненных статистических тестов. В этих случаях различия считались статистически значимыми при уровне значимости (РБ), меньшем порогового уровня значимости, определенного с учетом поправки Бонферрони.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ В исследование было включено 135 больных витилиго (93 женского пола и 42 мужского пола) в возрасте от 7 до 62 лет (медиана 24 года). Продолжительность заболевания варьировала от 1 месяца до 42 лет (в среднем 9,5 лет). Вульгарная форма заболевания диагностирована у 107 больных (79,3%), сегментарная – 13 (9,6%), фокальная – 11 пациентов (8,2%), акрофациальная – 3 больных (2,2%), универсальная – 1 больного (0,7%). Величина индекса VIDA варьировала от -1 до 4 баллов (медиана 2 балла). Стационарная стадия заболевания констатирована у 32 пациентов (23,7%), стадия прогрессирования – у 91 больного (67,4%); 12 пациентов (8,9%) отмечали спонтанную репигментацию. Площадь очагов поражения составляла от 0,02 до 85%. Сто двадцать семь больных (94%) имели III тип кожи, 6 больных – II тип кожи, 2 пациента – IV тип кожи. У 24 пациентов (17,7%) наблюдали от одного до нескольких неву-сов Сеттона. Обесцвеченные ресницы, брови, волосы на голове встречались у 40 больных (29,6%). Семейные случаи заболевания имели место у 37 пациентов (27%). У 25 больных (18,5%) выявлены заболевания желудочно-кишечного тракта, 11 (8%) – щитовидной железы, 5 (3,7%) – ЛОР-органов, 6 (4,4%) – аллергические заболевания кожи и дыхательных путей.

Иммуногистохимические исследования с определением в коже Melan A+ клеток, меланинсодержащих клеток, CD4+ и CD8+ лимфоцитов, активированных CD25+ и HLA-DR+ клеток, CD1a+ и CD83+ дендритных клеток проведены у 10 здоровых добровольцев и 16 больных вульгарным витилиго (11 женщин и 5 мужчин) в возрасте от 24 до 52 лет (медиана 38 лет). У всех пациентов установлена прогрессирующая стадия витилиго, продолжительность заболевания варьировала от 1,5 до 42 лет (медиана 12 лет), площадь поражения – от 5 до 50% поверхности тела (медиана 20%). Группа больных и группа здоровых добровольцев не отличались статистически по возрасту и полу (соответственно $P=0,200$ и $P=0,130$).

Особенности нарушений меланогенеза в очагах витилиго. В группе здоровых лиц меланосомальный белок Melan-A и гранулы меланина были обнаружены во всех препаратах кожи (табл. 1). Экспрессия белка Melan-A выявлялась в клетках базального слоя эпидермиса, гранулы меланина встречались в клетках базального и супрабазальных слоев. У больных витилиго Melan-A+ и меланинсодержащие клетки обнаружены в депигментированной коже, соответственно, у 6 (37,5%) и 9 (56,3%) пациентов с продолжительностью заболевания от 21 месяца до 42 лет. Melan-A+ клетки во всех трех зонах очагов витилиго выявляли в базальном слое эпидермиса, в том числе в интерфолликулярном эпителии. В зоне депигментации обнаруживали отдельные позитивно окрашенные клетки в пределах биоптата. В краевой зоне и зоне перифокальной нормально пигментированной кожи их

количество возрастало до 5-7 клеток на 100 кератиноцитов базального слоя. При статистическом анализе в очагах витилиго выявлено сниженное количество Me1ap-A+ клеток, по сравнению с кожей здоровых добровольцев (табл. 1). Уменьшенное содержание Melan-A+клеток установлено не только в зоне депигментации и краевой зоне, но и в зоне перифокальной нормально пигментированной кожи: количество иммунореактивных клеток в ней было в 3 раза меньше, чем в коже здоровых добровольцев (РБ<0,001). Полученные нами данные согласуются с результатами исследований I.C. Le Poole с соавторами (1996), обнаружившими более, чем двукратное снижение в данной зоне экспрессии меланоцитарного маркера NKI-beteb. Вместе с тем, в зоне депигментации содержание Me1ap-A+ клеток было статистически значимо ниже, чем в перифокальной нормально пигментированной коже (РБ<0,001).

Наряду с нарушениями содержания Melan-A+ клеток в коже больных, в зоне депигментации обнаружено уменьшенное количество меланинсодержащих клеток (табл. 1, РБ<0,001). Гранулы меланина выявляли в зоне депигментации в отдельных участках базального слоя, в краевой зоне - почти на всем его протяжении, в зоне перифокальной нормально пигментированной кожи - на всем протяжении базального слоя и в супрабазальном слое эпидермиса.

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о пониженном количестве Me1ap-A+ и меланинсодержащих клеток в очагах витилиго. В то же время в зоне депигментации полного разрушения клеток не наблюдалось, поскольку более, чем у одной трети больных (в том числе с большой продолжительностью заболевания) выявлено наличие резидуальных меланоцитов.

Таблица 1.

Содержание Me1ap-A+ клеток и меланинсодержащих клеток в эпидермисе больных витилиго и здоровых добровольцев (количество клеток на 100 базальных кератиноцитов, медианы и квартили)

Популяции Здоровые Больные витилиго (n=16) клеток добровольцы Зона Зона
Зона (n=10) депигментации краевая пигментированной P] P2 P3 кожи

Me1ap-A+ клетки 10,9 [9,6; 12,6] 0 [0; 1] 1,0 [0,2; 2,6] 3,4 [2,5; 5,2] <0,001* <0,001*
<0,001*

Меланин+ клетки 52 [4; 100,2] 1 [0; 7,8] 18,1 [5,6; 55,9] 54,6 [40; 65,1] <0,001* 0,013
0,598

Примечание: Me1ap-A+ - клетки, экспрессирующие антиген Me1ap-A (выявление моноклональными антителами A103). Меланин+ - клетки, содержащие гранулы меланина (окраска по методу Ротапа-Маявоп).

P], ?г и Pз - уровни статистической значимости при сравнении показателей здоровых добровольцев и больных, соответственно, в зоне депигментации, краевой зоне и зоне перифокальной нормально пигментированной кожи. * - статистически значимые различия с учетом поправки Бонферрони.

.1. Сш с соавторами (1991) в своих исследованиях показали, что в коже больных витилиго резидуальные меланоциты могут длительно сохраняться в волосяных

фолликулах, где они не достигаемы для деструкции иммунными механизмами и могут служить своеобразным резервуаром для репопуляции функционально активных пигментных клеток. Подтверждением этого является частое развитие перифолликулярного типа репигментации кожи в очагах поражения в процессе лечения больных различными терапевтическими методами.

Обнаружение нами в депигментированной коже больных меланосомально-го белка Me1ap-A и гранул меланина подтверждают данные о возможности сохранения в очагах витилиго резидуальных меланоцитов, в том числе в интерфолликулярном эпителии, и свидетельствуют о целесообразности разработки терапевтических подходов, направленных на стимуляцию их пролиферации и репопуляции. В то же время, при назначении лечения больным вульгарным витилиго следует учитывать вовлечение в патологический процесс не только депигментированной кожи, но и поражение перифокальной (видимо здоровой) нормально пигментированной кожи.

Состояние Т-клеточного звена иммунной системы у больных витилиго. Анализ иммуногистохимических препаратов кожи в контрольной группе показал, что у здоровых лиц СБ4+ и СБ8+ лимфоциты в эпидермисе отсутствовали, тогда как в дерме обнаруживали небольшое их количество. В эпидермисе больных С04+ клетки также не были обнаружены, в то время как отдельные СБ8+ клетки находили во всех 3-х зонах очагов поражения. Тем не менее, статистически значимых различий в содержании СБ8+ лимфоцитов в эпидермисе больных и здоровых добровольцев не установлено.

В периваскулярных инфильтратах кожи больных обнаружено повышенное количество как СБ4+, так и С08+ клеток (рис. 1). Содержание СБ4+ клеток в очагах витилиго, в отличие от такового в группе здоровых добровольцев (6 [5; 8] %), было увеличенным в краевой зоне (13 [10,5; 14,5] %) и зоне перифокальной нормально пигментированной кожи (13 [10; 15] %); для обеих зон $P < 0,001$. Количество С08+ клеток оказалось повышенным во всех 3-х зонах очагов поражения. Относительное содержание СБ8+ клеток в зоне депигментации, краевой и перифокальной нормально пигментированной коже очагов витилиго, а также у здоровых добровольцев составило соответственно: 22 [18; 27]%, 26 [22,5; 33,5]%, 26,5 [24; 29]% и 9 [7; 13] % (для всех зон $P < 0,001$).

У больных витилиго СБ8+ клетки в большей степени преобладали над СР4+ клетками, чем в группе здоровых добровольцев: их количество во всех 3-х зонах очагов поражения в 2 раза превышало количество СБ4+ лимфоцитов, тогда как у здоровых лиц - лишь в 1,5 раза. В очагах витилиго СБ4+ лимфоциты выявляли только в периваскулярных инфильтратах кожи, в то время как СЭ8+ лимфоциты обнаруживали как в периваскулярных инфильтратах, так и в сосочковом слое дермы; нередко они располагались вблизи базального слоя эпидермиса в тесном контакте с эпителиоцитами и в эпителиальной выстилке

30/1

□ Здоровые добровольцы

ES зона депигментации E3 краевая зона SB пигментированная кожа

Больные витилиго

CD4+

CD8+

Рис. 1. Содержание CD4+ и CD8+ лимфоцитов в коже больных витилиго (n=16) и здоровых добровольцев (n=10), процент клеток в периваскулярных инфильтратах (медианы).

волосяных фолликулов. При сравнении содержания CD8+ лимфоцитов в разных зонах, пораженной кожи статистически значимых различий не установлено.

Следует отметить, что в зоне депигментации повышенный уровень CD8+ лимфоцитов в эпидермисе положительно коррелировал с количеством меланинсодержащих клеток ($r=0,82$; $P<0,001$).

Исследование экспрессии маркеров активации показало, что у здоровых лиц клетки, экспрессирующие рецептор ИЛ-2 (CD25), не определялись ни в эпидермисе, ни в дерме. У больных витилиго, в отличие от здоровых добровольцев, экспрессия рецептора ИЛ-2 на клетках была статистически значимо повышена во всех 3-х зонах очагов витилиго, как в эпидермисе (точный критерий Фишера, для всех зон $P<0,002$; рис. 2), так и в периваскулярных инфильтратах кожи (тест Манна-Уитни, для всех зон $P<0,001$, рис. 3). Исследование экспрессии молекул HLA-DR на клетках эпидермиса больных не выявило статистически значимых различий с группой здоровых добровольцев, тогда как в периваскулярных инфильтратах (в краевой и перифокальной нормально пигментированной зонах) количество HLA-DR+ клеток оказалось повышенным (точный критерий Фишера, $P<0,002$, рис. 4).

В последние годы в литературе активно обсуждается роль иммунных реакций, в том числе с участием аутореактивных Т-клеток, в нарушении процессов меланогенеза в очагах витилиго (Bystryn J-C., 1997; Ongenae K. et al., 2003; van den Wijngaard R. et al., 2001; Le Poole I.C. et al., 2004; Sehgal V.N., Srivastava G., 2006). Проведенные нами исследования выявили увеличенное содержание в очагах витилиго как CD4+, так и CD8+ лимфоцитов. CD4+ клетки встречались в периваскулярных инфильтратах, тогда как CD8+ клетки проникали не только

Зона депигментации

19%

шш

IC

Пигментированная кожа

шшш 87%

Ш есть экспрессия

нет экспрессии Краевая зона

31%

69% л

Рис. 2. Экспрессия рецептора ИЛ-2 (С025) на клетках эпидермиса у больных витилиго (n=16, процент выявления).

15[14;21,5]

17,5[15; 20,51]

Здоровые Зона Краевая Пигментированная

добровольцы депигментации зона кожа

Больные витилиго

Рис. 3. Содержание клеток, экспрессирующих активационный маркер CD25, в периваскулярных инфильтратах кожи больных витилиго (n=16) и здоровых добровольцев (n=10) (процент клеток, медианы и квартили).

Больные витилиго Здоровые добровольцы

краевая зона

□ слабая экспрессия Ш выраженная экспрессия

Рис. 4. Экспрессия антигена HLA-DR на клетках в периваскулярных инфильтратах кожи больных витилиго (n=16, процент выявления).

в дерму, но и в эпителиальный пласт. Кроме того, в пораженной коже обнаружено повышенное количество клеток, экспрессирующих маркеры активации CD25 (α-цепь рецептора ИЛ-2) и HLA-DR. Полученные данные указывают на вовлечение в патологический процесс Т-клеточного звена иммунной системы. До настоящего времени не выяснено, какая из субпопуляций Т-клеток - CD4+ или CD8+ - играет ведущую роль в патогенезе заболевания. Имеется точка зрения, что деструкция меланоцитов при витилиго обусловлена, главным образом, цитотоксическим действием CD8+ лимфоцитов (Yee C. et al., 2000; Palermo B. et al., 2001; Le Gal F.-A. et al., 2001; Mantovani S. et al., 2003). В частности, в ряде исследований показано, что в крови HbA-A2-позитивных больных витилиго обнаруживаются меланоцит-специфические CD8+ лимфоциты, реагирующие *ex vivo* с меланоцитарными дифференцировочными антигенами MelanA/MART1, tyrosinase и gp100, и экспрессирующие рецептор кожного хоминга CLA. Эти аутореактивные клетки чаще выявляются у больных с большой площадью депигментации (Ogg G.S. et al., 1998) и высокой степенью активности кожного процесса (Lang K.S. et al., 2001; Mandelcorn-Monson R.L. et al., 2003). Обнаруженное нами доминирование CD8+ лимфоцитов в очагах витилиго косвенно подтверждает данную концепцию.

Состояние дендритных клеток в очагах витилиго. Исследование эпидермиса не выявило присутствия CD83+ клеток ни у здоровых добровольцев, ни у больных витилиго. Количество CD1a+ клеток в группе больных было статистически значимо повышенным, по сравнению с группой здоровых добровольцев, во всех 3 зонах очагов поражения (для всех зон $P < 0,001$, рис. 5).

В периваскулярных инфильтратах кожи различий в содержании CD1a+ клеток между группами больных и здоровых лиц не установлено, в то время как количество CD83+ клеток в краевой зоне статистически значимо превышало таковое у здоровых добровольцев (РБ<0,001, рис. 6). При корреляционном анализе в зоне депигментации выявлена прямая связь между содержанием CD83+ клеток и CD4+ лимфоцитов ($r=0,84$; РБ<0,001).

15/1 13,2[12,4; 14,4]* 13,В[13,2; 14[^]

Э,3[8,8;9,8]

Здоровые Зоиа

добровольцы депигментации

Краевая зона

13,2 [12,6; 14,4]*

Пигментированная кожа

Больные витилиго

Рис. 5. Содержание СВ1а+ дендритных клеток в коже больных витилиго (n=16) и здоровых добровольцев (n=10), количество клеток на 100 кератиноцитов базального слоя эпидермиса (медианы и квартили).

Здоровые Зона Краевая Пигментированная

добровольцы депигментации зона кожа

Больные витилиго

Рис. 6. Содержание СВ83+ дендритных клеток в коже больных витилиго (n=16) и здоровых добровольцев (n=10), процент клеток в периваскулярных инфильтратах (медианы и квартили).

Известно, что в презентации антигена Т-лимфоцитам участвуют дендритные клетки. Выявленное нами повышенное содержание СВ1а+ и С083+ клеток в коже больных витилиго, а также наличие корреляционной связи между количеством СВ83+ клеток и СВ4+ лимфоцитов свидетельствует о вовлечении иммунных процессов с участием исследованных пулов клеток в патогенез заболевания.

Таким образом, полученные данные указывают на важную роль в патогенезе витилиго клеточных иммунных реакций. Проведенное иммунофенотипирование показало, что в развитии патологического процесса в коже больных витилиго принимают участие иммунные реакции, опосредованные Т-клетками -СВ4+ и, особенно, С08+ лимфоцитами. Об активации иммунных процессов в коже больных витилиго свидетельствует выявленная на клетках повышенная экспрессия рецептора ИЛ-2 (СВ 25) и молекул НЬА-БИ, а также увеличенное содержание СШа+ и СВ83+ дендритных клеток.

Лечение больных витилиго узкополосным средневолновым ультрафиолетовым излучением с длиной волны 311 нм. Узкополосная (311 нм) фототерапия проведена 74 пациентам (55 женщинам и 19 мужчинам) в возрасте от 7 до 62 лет (средний возраст 25 лет). Продолжительность заболевания у больных варьировала от 3 месяцев до 42 лет (в среднем 12 лет). У 57 пациентов (77%) диагностирована вульгарная форма витилиго, 7 больных (9,6%) - сегментарная, 6 (8%) - фокальная, 3 больных (4%) - акрофациальная, 1 больного (1,4%) - универсальная. Прогрессирование заболевания констатировано у 56 больных (75,7%), стационарная стадия - 12 больных (16,2%), спонтанная репигментация отмечалась у 6 пациентов (8,1%). Площадь очагов поражения варьировала от 1 до 79% площади всего кожного покрова. У 17 пациентов (23%) отмечались от одного до нескольких невусов Сеттона. Обесцвеченные ресницы, брови, волосы на голове встречались у 35 больных (47%). Семейные случаи заболевания имели место у 26 пациентов (35%). У 16 больных (21,6%) выявлены заболевания желудочно-кишечного тракта, 6 (8,1%) - щитовидной железы, 4 (5,4%) - ЛОР-органов.

При назначении начальной дозы облучения учитывали тип кожи (по классификации РаШак М.А., 1976), степень загара и индивидуальную чувствительность больного к ультрафиолетовому свету. Облучения начинали с дозы УФВ 0,1-0,36 Дж/см² и проводили с режимом 2-3 раза в неделю. Каждую процедуру разовую дозу увеличивали на 2-20% до появления умеренной эритемы, после чего оставляли постоянной. Процедуры проводили в виде монотерапии, из дополнительных средств применяли увлажняющие кремы. Максимальная доза облучения варьировала от 0,74 до 3,66 Дж/см² (в среднем 2,31 Дж/см²). Всего на курс лечения больные получали от 10 до 126 процедур (среднее курсовое количество процедур 65) с суммарной курсовой дозой облучения от 4,4 до 242,8 Дж/см² (в среднем 85 Дж/см²).

В результате лечения положительный эффект констатирован у 56 больных (75,7%): клиническое выздоровление отмечали у 3 больных (4,1%), значительное улучшение - 28 больных (37,8%), улучшение - 25 пациентов (33,8%), эффект отсутствовал у 18 (24,30%). После курса узкополосной (311 нм) фото-

терапии установлено статистически значимое снижение величины индекса VIDA с 3 [1; 4] до 1 [0; 3] балла ($P=0,005$), что свидетельствует об уменьшении активности заболевания под действием проводимого лечения. Узкополосная фототерапия оказалась эффективной при вульгарной, сегментарной, фокальной и акрофациальной формах витилиго. У больного универсальной формой заболевания эффект от лечения отсутствовал.

Лечение большинство пациентов переносили хорошо. У всех больных в процессе терапии наблюдали незначительную или умеренно выраженную эритему, которая не вызывала субъективных ощущений. У 6 больных (8%) в процессе лечения наблюдали интенсивную эритему в очагах поражения, у 4 (5%) - небольшую отечность век, у 6 (8%) - шелушение кожи; 12 пациентов (17%) жаловались на зуд, 4 (5%) - на сухость кожи. У 7 больных (10%) отмечали гиперпигментацию кожи вокруг очагов витилиго, которая исчезала через несколько месяцев после окончания курса фототерапии.

Для выявления зависимости эффективности от длительности курса фототерапии результаты лечения были оценены при различном курсовом количестве процедур: у 36 больных - после 25 процедур, 34 больных - после 50 процедур, 19 и 20

пациентов - соответственно после 75 и 100 процедур фототерапии. Проведенный анализ выявил существенное повышение результатов лечения с увеличением курсового количества процедур (рис. 7). Клиническое выздоровление и значительное улучшение после 75 и 100 процедур развивалось соответственно в 2,4 и 3,3 раза чаще, чем после 25 процедур.

Рис. 7. Процент больных, у которых достигнуто улучшение или клиническое выздоровление и значительное улучшение после курса узкополосной (311 нм) фототерапии.

У 12 больных вульгарной формой витилиго проведено изучение динамики клинической картины заболевания на разных этапах длительного курса лечения: после 25, 50, 75 и 100 процедур фототерапии. Медианы и квартили процента репигментации составили соответственно 21,5 [11,7; 26]%, 41,7 [32,5;

52,4]%, 68,9 [54,8; 80,2]% и 80,5[61,2; 92,9]%, причем установлено статистически значимое повышение процента репигментации кожи по мере увеличения количества процедур: $P_{0.25}=0,003$, $P_{25.50}=0,002$, $P_{50.75}=0,002$, $P_{75.100}=0,015$.

Отдаленные результаты лечения прослежены в течение 1 года у 26 больных, в течение 2 лет - у 19. Через 1 год обострение заболевания отмечено у 7 (26,9%) из 26 больных, через 2 года - у 13 (68,4%) из 19 больных. В то же время, образовавшаяся в результате лечения репигментация пораженной кожи сохранялась через 1 год у 19 (73%) больных, через 2 года - у 9 (47%) пациентов.

В качестве сравнения у 36 больных витилиго (20 женщин, 16 мужчин) в возрасте от 19 до 60 лет, с продолжительностью заболевания от 1 месяца до 42 лет (медиана 13 лет), проведен ретроспективный анализ эффективности лечения методом ПУВА-терапии с пероральным применением фотосенсибилизаторов. Вульгарная форма диагностирована у 30 больных (83%), сегментарная - у 5, фокальная - у 1 пациента (табл.2). Прогрессирование заболевания отмечалось у 31 больного (86%), стационарная стадия - 5 (14%) пациентов. Площадь очагов поражения составляла от 0,1 до 85% всей поверхности тела (медиана 10,5%). Процедуры ПУВА-терапии начинали с дозы облучения, равной 0,12-1,0 Дж/см², последующие разовые дозы повышали на 0,2-0,5 Дж/см². Максимальная доза варьировала от 1,7 до 7,4 Дж/см², курсовая доза - от 30 до 557 Дж/см² (медиана 89,3 Дж/см²). Всего на курс лечения больные получали от 15 до 205 процедур (медиана 50 процедур).

Поскольку ПУВА-терапия применялась только взрослым пациентам, в группе, получавшей узкополосную (311 нм) фототерапию, из сравнительного анализа были исключены дети. Сформированная для сравнения группа включала 49 больных витилиго (37 женщин, 12 мужчин) в возрасте от 18 до 60 лет, с продолжительностью заболевания от 4 месяцев до 42 лет (медиана 10 лет). Площадь поражения варьировала от 0,1 до 50% (медиана 3,6%). Вульгарная форма витилиго диагностирована у 39 больных (79,6%), сегментарная - 3 (6,1%), очаговая - 5 (10,2%), акрофациальная - 2 пациентов (4,1%). У 77,6% больных заболевание находилось в стадии прогрессирования, у 12,2% пациентов - в стационарной стадии. Спонтанная репигментация отмечалась у 10,2% больных. Узкополосную (311 нм) фототерапию начинали с дозы 0,05-0,36 Дж/см². Максимальная доза варьировала от 0,56 до 3,66 Дж/см², курсовая доза - от 4,4 до 244,2 Дж/см² (медиана 93 Дж/см²). Всего на курс лечения больные получали от 10 до 126 процедур (медиана 74 процедуры). Сравнимые группы статистически не различались по

возрасту, полу, продолжительности и формам заболевания, исходной площади поражения и курсовому количеству процедур ($P>0,05$).

Таблица 2.

Клиническая характеристика и параметры облучения больных, получавших узкополосную средневолновую ультрафиолетовую терапию с длиной волны 311 нм и ПУВА-терапию

Клинические показатели ПУВА-терапия (n=36) Фототерапия 311 нм (n=49)

Пол (муж/жен) 16/20 12/37

Возраст (лет) 31 [23; 40] 27 [22; 37]

Длительность болезни (лет) 13 [4; 19] Ю [4,3; 19]

Процент поражения 10,5 [3; 20] 3,6 [1; 20]

Формы вульгарная сегментарная фокальная акрофациальная 30 (83,3) 5(13,9) 1 (2,8) 0(0) 39 (79,6) 3 (6,1) 5 (10,2) 2(4,1)

Тип кожи II III IV 4(11,1) 31 (86,1) 1 (2,8) 3(6) 45 (92) 1(2)

Количество процедур 50 [30; 81] 74 [38; 100]

Дозы облучения (Дж/см²) начальная максимальная курсовая 0,48 [0,24; 0,5] 3,6 [3,12; 4,6] 89,3 [52,4; 185,1] 0,25 [0,2; 0,25] 1,98 [1,18; 2,46] 93 [31,2; 141,1]

Примечание: пол, формы и тип кожи указаны в абсолютных частотах (в скобках проценты), по остальным показателям приведены медианы и квартили.

В результате ПУВА-терапии положительный эффект констатирован у 25 больных (69,5%): клиническое выздоровление отмечали у 1 больного (2,8 %), значительное улучшение - у 10 больных (27,8 %), улучшение - у 14 пациентов (38,9 %), эффект отсутствовал у 11 (30,5%). Процент репигментации после проведенного лечения в группе ПУВА-терапии составил 30 [10; 60]%, в группе узкополосной (311 нм) фототерапии - 49,6 [21; 75] %. При сравнении групп по проценту репигментации статистических различий не установлено ($P=0,169$). Вместе с тем, в отличие от ПУВА-терапии, узкополосная (311 нм) фототерапия не вызывала образования резкого контраста между вновь пигментированной, пораженной и видимо здоровой кожей.

Таким образом, проведенный анализ показал, что узкополосная (311 нм) фототерапия больных витилиго не уступает по эффективности ПУВА-терапии с пероральным применением фотосенсибилизаторов. В то же время она позволяет получить более однородную репигментацию очагов поражения. Кроме того, данный вид лечения более безопасен, поскольку не требует использования фотосенсибилизаторов и не вызывает свойственные им побочные реакции: диспепсические явления, фотосенсибилизацию глаз и кожи, развитие катаракты и рака кожи.

Лечение больных витилиго эксимерным лазерным ультрафиолетовым излучением с длиной волны 308 нм. Терапию эксимерным лазерным ультрафиолетовым излучением с длиной волны 308 нм получили 25 больных витилиго (7 мужчин и 18 женщин) в возрасте от 8 до 55 лет (средний возраст 20 лет). Вульгарная форма диагностирована у 20 больных (80%), сегментарная - 1 (4%), очаговая - 4 (16%). Стационарная стадия заболевания установлена у 15 пациентов (60%), стадия прогрессирования - 4 больных (16%), 6 пациентов (4%) отмечали спонтанную репигментацию. Площадь очагов поражения составляла от 0,02 до 10%. Продолжительность заболевания варьировала от 6 месяцев до 25 лет (в среднем 5,5 лет).

Процедуры лазерной терапии проводили 2-3 раза в неделю. При расположении очагов поражения на веках начальная доза составляла 0,03-0,05 Дж/см², на туловище и конечностях - 0,075-0,15 Дж/см², на кистях, стопах, локтях, коленях - 0,1-0,15 Дж/см². В дальнейшем разовую дозу повышали в зависимости от динамики кожного процесса и переносимости лечения на 0,025-0,1 Дж/см² до появления незначительной или умеренно выраженной эритемы, после чего оставляли постоянной. Максимальная доза варьировала от 0,5 до 2,1 Дж/см² (медиана 0,8 Дж/см²), курсовая доза - от 2,6 до 35 Дж/см² (медиана 11,7 Дж/см²). Количество процедур на курс составляло от 16 до 53 (медиана 28 процедур).

В результате лечения положительный эффект получен у 14 (56%) больных: репигментация менее 15%, 15-50%, 51-95% и более 95% площади поражения наблюдалась соответственно у 11 (44%), 10 (40%), 3 (12%) и 1 (4%) пациента. Репигментация начинала появляться на 3-14-й процедуре (в среднем - на 6-й процедуре). В процессе лечения медиана площади депигментированной кожи снизилась с 88,8 см² до 51,5 см² (при сравнении по тесту Вилкоксона $P < 0,001$).

Из побочных реакций у 3 больных (12%) наблюдали выраженную эритему, 3 пациента (12%) отмечали чувство жжения в местах облучения, 3 (12%) - сухость кожи. Указанные явления разрешались после временной отмены процедур или уменьшения дозы облучения.

При оценке эффективности лечения в каждом отдельно взятом очаге репигментация менее 15%, 15-50%, 51-95% и более 95% площади поражения наблюдалась, соответственно, в 19 (27,1%), 25 (35,7%), 12 (17,1%) и 14 (20%) очагах витилиго. Таким образом, репигментация более 15% и более 50% площади поражения наблюдалась соответственно в 51 (72,9%) и 26 (37,1%) очагах витилиго. Эффективность терапии очагов поражения в различных участках тела была неодинаковой. Наилучшие результаты наблюдали в очагах, располагавшихся на лице и шее (медиана процента репигментации 100%), а также в подмышечных впадинах и на бедрах (медианы процента репигментации соответствовали 51,2% и 41,7%). Наименьший эффект отмечен при локализации витилиго на кистях, голени и стопах; в этих очагах медианы процента репигментации составили, соответственно, 10%, 18,4% и 27,8% (табл. 3).

Таблица 3.

Результаты терапии больных витилиго эксимерным ультрафиолетовым лазером в зависимости от локализации очагов поражения

Локализация Число Процент репигментации

очагов наблю- (медианы и квантили)

дений

(п)

Лицо и шея 9 100,0 [17,9; 100,0]

Туловище 15 37,8 [16,0; 81,5]

Подмышечные впадины 9 51,2 [35,7; 74,7]

Предплечья 10 17,0 [14,7; 44,0]

Кисти 6 10,0 [2,1; 61,3]

Бедра 11 41,7 [18,2; 98,0]

Голени 3 18,4 [0; 70,5]

Стопы 7 27,8 [5,8; 35,0]

При изучении эффективности лечения в зависимости от количества проведенных процедур установлено, что в группе больных, получивших более 20 процедур лазерной терапии, положительный эффект (репигментация 15-100%)

встречался статистически значимо чаще, чем в группе, получившей менее 20 процедур на курс ($P < 0,003$).

Отдаленные результаты лечения прослежены в течение 1 года у 12 больных, в течение 2 лет - у 7. Через 1 год обострение заболевания отмечено у 6 (50%) из 12 больных, через 2 года - у 3 (42,9%) из 7 больных. В то же время образовавшаяся в результате лечения репигментация пораженной кожи сохранялась через 1 год у 11 (91,7%), через 2 года - у всех наблюдавшихся больных.

Изменение состояния меланогенеза и иммунных процессов в коже больных витилиго под действием узкополосной (311 нм) фототерапии. Динамика показателей меланогенеза и иммунных процессов в коже после курса фототерапии изучена у 11 больных вульгарным витилиго, получавших облучение узкополосным средневолновым ультрафиолетовым светом с длиной волны 311 нм. На курс лечения больные получали от 38 до 104 процедур (медиана 60 процедур) с курсовой дозой облучения от 40,1 до 242,8 Дж/см² (медиана 140,2 Дж/см²).

В результате проведенного лечения положительный эффект достигнут у всех пациентов: у 4 больных констатировано значительное улучшение, у 7 - улучшение. Процент репигментации варьировал от 20 до 90% (медиана 50%).

Анализ полученных данных показал, что улучшение клинической картины заболевания под действием узкополосной (311 нм) фототерапии сопровождалось положительной динамикой показателей меланогенеза и клеточных иммунных реакций в коже больных. После лечения количество Me1ap-A+ клеток и

меланинсодержащих клеток во всех 3-х зонах очагов витилиго статистически значимо не отличалось от такового в группе здоровых добровольцев (табл. 4). Содержание СБ8+ и СТ)4+ лимфоцитов в периваскулярных инфильтратах кожи оставалось повышенным, вместе с тем различий в содержании СБ4+ лимфоцитов, существовавших до лечения между группами больных и здоровых добровольцев, после курса фототерапии нами не выявлено (табл. 5).

Количество клеток, экспрессирующих рецептор ИЛ-2 (СБ25), в эпидермисе во всех 3-х зонах очагов поражения после лечения статистически значимо не отличалось от такового у здоровых добровольцев, тогда как в периваскулярных инфильтратах оно сохранялось повышенным (для всех зон $P < 0,001$, табл. 5). Изменения содержания НБА-БШ- клеток в очагах витилиго не отмечено.

После курса фототерапии в коже больных наблюдалась нормализация количества С01а+ клеток (рис. 8). До лечения медианы и квартили их содержания в зонах депигментации, краевой и перифокальной нормально пигментированной кожи соответствовали 13,4 [12,4; 14,6], 13,6 [12,4; 14,4] и 13,2 [12,8; 14,8] клеток на 100 базальных кератиноцитов (для всех зон $P < 0,001$). После лечения количество С01а+ клеток во всех 3-х зонах очагов витилиго статистически значимо не отличалось от показателя в группе здоровых добровольцев. Медианы и квартили их содержания в зонах депигментации, краевой и перифокальной нормально пигментированной кожи составили, соответственно, 10,2 [8; 11,6], 10 [9,2; 11] и 10 [9; 10,8] клеток, в группе здоровых лиц - 9,3 [8,8; 9,8] клеток на 100 базальных кератиноцитов. В то же время значительных изменений содержания СБ83+ клеток под действием лечения не обнаружено.

Содержание Me1ап-А+ клеток и меланинсодержащих клеток в эпидермисе больных витилиго до и после узкополосной фототерапии 311 им и здоровых добровольцев (количество клеток на 100 базальных кератиноцитов, медианы и квартили)

Популяции Здоровые Больные витилиго (n=1 П

клеток добровольцы Зона Зона Зона P1 P2 Pз

(n=10) депигментации краевая пигментированной

кожи

До лечения

Me1ап-А+ клетки 10,9 [9,6; 12,6] 0 [0; 0,4] 0,2 [0; 2,4] 3,4 [1,8; 5,6] <0,001* <0,001* <0,001*

Меланин+ клетки 52 [38,4; 100,2] 1,4 [0; 6] 16,2 [3,4; 33] 55,6 [41; 66] <0,001* 0,003 0,832

После лечения

Me1ап-А+ клетки 5,8 [1,6; 6,8] 9,4 [5,8; 11,6] 10,2 [7,8; 12,8] <0,001 0,148 0,274

Меланин+ клетки 55,6 [7,8; 94,6] 95 [58; 107,6] 112,2 [47,8; 129,6] 0,573 0,398 0,231

ю о>

Примечание: Me1ap-A+ - клетки, экспрессирующие антиген Me1ap-A (выявление моноклональными антителами A103). Мелашш+ - клетки, содержащие гранулы меланина (окраска по методу Рогиапа-Махкоп).

P² P¹ и P³ - уровни статистической значимости при сравнении показателей у здоровых добровольцев и больных, соответственно, в зоне депигментации, краевой зоне и зоне перифокальной нормально пигментированной кожи. * - статистически значимые различия с учетом поправки Бонферрони.

Содержание популяций клеток в периваскулярных инфильтратах дермы больных витилиго до и после узкополосной фототерапии 311 нм и здоровых добровольцев (проценты, медианы и квартили)

Популяции Здоровые Больные витилиго (n= Ш

клеток добровольцы Зона Зона Зона P. P² P³

(n=10) депигментации краевая пигментированной

кожи

До лечения

CB4 + 6 [5;81 10 [9; 12] 13 [9;15] 14 [11;-181 0,01 <0,001 <0,001*

CB8+ 9 [7;131 22 [15;28] 25 [20;39] 26 [23;291 0,003 <0,001* <0,001*

CB4+/CB8+ 0,64 [0,6; 0,7] 0,48 [0,38; 0,72] 0,45 [0,38; 0,56] 0,55 [0,42; 0,58] 0,09 0,003 0,016

CB25+ 0 [0;0] 16 [14; 26] 16 [14; 26] 21 [18;29] <0,001* <0,001* <0,001*

После лечения

CB4 + 10 [8;14] 11 [8;131 10 [7; 121 0,005 0,003 0,007

CB8+ 21 [17;261 22 [21;28] 23 [20;241 <0,001* 0,001 <0,001*

CB4+/CB8+ 0,47 [0,33; 0,841 0,5 [0,33; 0,591 0,42 [0,4; 0,55] 0,105 0,006 0,001

CB25+ 17 [9;171 16 [13; 18] 15 [11;191 <0,001* <0,001* <0,001*

Примечание: P¹, P² и P³ - уровни статистической значимости при сравнении показателей у здоровых добровольцев и больных соответственно в зоне депигментации, краевой зоне и зоне перифокальной нормально пигментированной кожи. * - статистически значимые различия с учетом поправки Бонферрон

Здоровые Зона Краевая Пигментированная

добровольцы депигментации зона кожа

Рис. 8. Содержание СБ1а+ дендритных клеток в коже больных витилиго (n=11) до и после узкополосной фототерапии 311 нм и здоровых добровольцев (n=10), количество клеток на 100 кератиноцитов базального слоя эпидермиса (медианы).

Полученные данные свидетельствуют о восстановлении меланогенеза и частичной нормализации иммунных процессов в очагах поражения после курса узкополосной средневолновой ультрафиолетовой терапии с длиной волны 311 нм.

Таким образом, в результате проведенных исследований нами обнаружено неполное нарушение меланогенеза в очагах витилиго и сохранение в депигментированной коже резидуальных меланоцитов, способных к репопуляции под действием средневолнового ультрафиолетового излучения. Установлена важная роль в патогенезе заболевания активации клеточных иммунных реакций, протекающих по цитотоксическому типу с вовлечением в патологический процесс супрессорно-цитотоксических СБ8+ лимфоцитов, содержание которых в зоне депигментации прямо коррелирует с количеством меланинсодержащих клеток.

Полученные данные свидетельствуют об эффективности применения у больных вульгарной, сегментарной, фокальной и акрофациальной формами витилиго узкополосной средневолновой ультрафиолетовой терапии с длиной волны 311 нм и лазерной ультрафиолетовой терапии с длиной волны 308 нм. Выявленные нами после курса узкополосной (311 нм) фототерапии восстановление меланогенеза и частичная нормализация клеточных иммунных реакций в очагах поражения обосновывают целесообразность терапевтического применения у больных витилиго узкоспектрального ультрафиолетового излучения диапазона 304-313 нм.

ВЫВОДЫ

1. У больных витилиго, в отличие от здоровых добровольцев, состояние меланогенеза в очагах поражения характеризуется уменьшенным количеством клеток, экспрессирующих дифференцировочный меланоцитарный маркер Me1ap-A, в зонах депигментированной, краевой и перифокальной нормально пигментированной кожи, а также меланинсодержащих клеток в депигментированной зоне. Наличие в зоне депигментации резидуальных Me1ap-A+ и меланинсодержащих клеток, в том числе у больных с большой длительностью заболевания, свидетельствует о неполном нарушении меланогенеза в очагах витилиго.

2. В патогенезе витилиго важную роль играет активация Т-клеточного звена иммунной системы, проявляющаяся повышенной экспрессией на клетках кожи активационных маркеров СБ25 (рецептора ИЛ-2) и НЪА-БЯ, а также увеличенным содержанием в очагах поражения СБ4+ и СЭ8+ лимфоцитов. В зоне депигментации уровень СБ8+ лимфоцитов в эпидермисе коррелирует с количеством меланинсодержащих клеток ($r=0,82$), что свидетельствует о взаимосвязи нарушений процессов меланогенеза и миграции в кожу цитотоксических СБ8+ лимфоцитов.

3. Об активации иммунных процессов в коже свидетельствует повышенное содержание в очагах витилиго клеток, участвующих в презентации антигенов: СБ1а+ клеток в эпидермисе депигментированной, краевой и перифокальной нормально пигментированной кожи и СБ83+ клеток в периваскулярных

инфильтратах краевой зоны. В зоне депигментации выявлена прямая корреляционная связь количества СБ83+ клеток и СБ4+ лимфоцитов ($r=0,84$).

4. Узкоспектральное средневолновое ультрафиолетовое излучение диапазона 304-313 нм является эффективным средством терапии больных вульгарной, сегментарной, фокальной и акрофациальной формами витилиго. При облучении кожи ультрафиолетовым светом с длиной волны 311 нм и лазерным ультрафиолетовым светом с длиной волны 308 нм положительный эффект наблюдается, соответственно, у 75,7% и 56% пациентов. Эффективность лечения возрастает по мере увеличения курсового количества процедур; для получения выраженного клинического эффекта большинству больных требуется проведение длительного курса фототерапии (40-100 процедур на курс).

5. Лечение больных витилиго узкополосным средневолновым ультрафиолетовым излучением с длиной волны 311 нм не уступает по эффективности ПУВА-терапии с пероральным применением фотосенсибилизаторов, но отличается большей безопасностью, поскольку не вызывает побочные реакции, свойственные псораленовым фотосенсибилизаторам (диспепсические явления, фотосенсибилизацию глаз и кожи, развитие катаракты и рака кожи).

6. Узкополосная средневолновая ультрафиолетовая терапия с длиной волны 311 нм, наряду с улучшением клинической картины заболевания, приводит к восстановлению процессов меланогенеза во всех 3-х зонах очагов

витилиго, о чем свидетельствует нормализация после лечения количества Me1ap-A+ и меланинсодержащих клеток в коже больных.

7. После курса узкополосной (311 нм) фототерапии не обнаруживается существовавших до лечения различий между группами больных и здоровых добровольцев в содержании С025+ и СБ1a+ клеток в эпидермисе, а также СБ4+ лимфоцитов в периваскулярных инфильтратах кожи, что свидетельствует о частичной нормализации иммунных процессов в коже больных.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Лечение узкоспектральным ультрафиолетовым излучением диапазона 304-313 нм показано в качестве метода выбора взрослым и детям старше 7 лет, больным вульгарной, сегментарной, фокальной и акрофациальной формами витилиго.

2. Перед назначением лечения для выявления противопоказаний к применению фототерапии проводят клиничко-лабораторное обследование больных: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, консультацию терапевта (или педиатра), офтальмолога, эндокринолога, гинеколога. По показаниям рекомендуют обследование у других специалистов.

3. При распространенном витилиго применяют узкополосную (311 нм) средневолновую ультрафиолетовую терапию с облучением всего тела, при ограниченных формах заболевания с площадью поражения менее 10% поверхности тела назначают локальное облучение очагов поражения эксимерным ультрафиолетовым лазером с длиной волны 308 нм.

4. При узкополосной (311 нм) фототерапии облучения начинают с дозы 0,1-0,3 Дж/см². Процедуры проводят с режимом 2-3 раза в неделю, разовую дозу

увеличивают каждую последующую процедуру на 2-20% до появления в очагах витилиго слабой или умеренно выраженной асимптомной эритемы, после чего её оставляют постоянной.

5. Облучения ультрафиолетовым лазером при расположении очагов витилиго на лице, шее, в подмышечных впадинах начинают с дозы 0,05 Дж/см²; при расположении очагов поражения на туловище, конечностях - с дозы 0,10,15 Дж/см². Процедуры проводят с режимом 2-3 раза в неделю, разовую дозу увеличивают в зависимости от индивидуальной переносимости каждую последующую процедуру на 0,05-0,15 Дж/см² до появления в очагах депигментации асимптомной незначительной эритемы, после чего её оставляют постоянной.

6. Для достижения выраженного эффекта больным целесообразно проведение продолжительного курса, включающего при узкополосной (311 нм) фототерапии 50-100 процедур, при лечении ультрафиолетовым лазером - 4060 процедур и более.

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Прошутинская Д.В. Восстановление пигментации в очагах витилиго различной локализации под действием узкополосной (TL-01, 311 нм) средневолновой ультрафиолетовой терапии // Сб. тез. науч. раб. IX Всерос. съезда дерматовенерологов. - М., 2005. - С.110-111.

2. Волнухин В.А. Узкополосная средневолновая ультрафиолетовая терапия (УФВ 311 нм) - новый эффективный метод лечения больных витилиго / Волнухин В.А., Самсонов В.А., Прошутинская Д.В. и др. // Вестн. дерма-тол. венерол. - 2005. - №3. - С. 36-38.

3. Волнухин В.А. Результаты лечения больных псориазом и витилиго эксимерным лазерным излучением с длиной волны 308 нм / Волнухин В.А., Го-ряйнова С.Е., Прошутинская Д.В. и др. // Вопросы дерматологии, косметологии, клинической микологии и ИППП: Сб. тр. конф./ Под ред. проф. Ю.С. Бутова. - М.: РГМУ, 2005. - С. 13.

4. Прошутинская Д.В. Оценка содержания растворимого рецептора к интерлейкину-2 и показателей интерферонового статуса в крови детей, больных витилиго // Вестн. дерматол. венерол. - 2006. - №5. - С. 66-68.

5. Прошутинская Д.В. Применение эксимерного ультрафиолетового лазера в лечении витилиго / Прошутинская Д.В., Боровая О.В., Волнухин В.А. // Вестн. эстет, мед. - 2006. - №2. - С. 25-26.

6. Прошутинская Д.В. Средневолновое ультрафиолетовое излучение в терапии детей, больных витилиго // Вестн. дерматол. венерол. - 2006. - №6. -С. 15-17.

7. Прошутинская Д.В. Витилиго. // Дерматовенерология: Клин, рекомендации /Под ред. А.А. Кубановой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. - С. 116-126.

8. Прошутинская Д.В. Новые методы фототерапии больных витилиго / Прошутинская Д.В., Волнухин В.А., Боровая О.В. и др. // Вестн. последипломного мед. образования. - 2007. - №1. - С. 33-34.

9. Прошутинская Д.В. Эффективность узкоспектральной УФВ-терапии больных витилиго с большой длительностью заболевания // Тез. науч. раб. II Всерос. Конгр. дерматовенерологов. - СПб., 2007. - С. 89.

Ю.Прошутинская Д.В. Уменьшение прогрессирования витилиго под действием ультрафиолетовой фототерапии // Тез. науч. раб. II Всерос. Конгр. дерматовенерологов. - СПб., 2007. - С. 89-90.

П.Жилова М.Б. Анализ клинической эффективности фототерапии у детей и подростков, больных дерматозами / Жилова М.Б., Прошутинская Д.В. // Тез. науч. раб. II Всерос. Конгр. дерматовенерологов. - СПб., 2007. - С. 56.

12.Прошутинская Д.В. Динамика содержания дендритных клеток в коже больных витилиго под действием узкоспектральной ультрафиолетовой те-

и др.// Вестн.

рапии / Прошутинская Д.В., Волнухин В.А., [Вавилов А.М

последипломного мед. образования. - 2007. - №3-4. - С. 33-34. 13.Прошутинская Д.В. Об оптимальной продолжительности узкополосной (311 нм) средневолновой ультрафиолетовой терапии больных витилиго // Вестн. дерматол. венерол. - 2008. - №2. - С. 64-67.

М.Прошутинская Д.В. Изучение иммунных нарушений у больных витилиго. Сб. аннотир. Докл. Всерос. науч.-практ. конф. «Инфекционные аспекты соматической патологии у детей». - М., 2008. - С. 84-86.

15. Кубанова А.А. Лечение больных псориазом и витилиго ультрафиолетовым эксимерным лазерным излучением с длиной волны 308 нм. Медицинская технология № ФС-2006/254-У от 15 августа 2006 г./ Кубанова А.А., Волнухин В.А., Прошутинская Д.В. и др.// Вестн. дерматол. венерол. - 2008. -№2.-С. 39-42.

16.Кубанова А.А. Терапия больных псориазом, атопическим дерматитом и витилиго узкополосным средневолновым ультрафиолетовым излучением с длиной волны 311 нм. Медицинская технология № ФС-2006/250 от 15 августа 2006 года./ Кубанова А.А., Самсонов В.А., Прошутинская Д.В. и др.// Вестн. дерматол. венерол. - 2008. - №3. - С. 17-20.

17.Волнухин В.А. Иммунофенотипическая характеристика клеточных инфильтратов в коже больных витилиго / Волнухин В.А., Прошутинская Д.В.,

Вавилов А.М.] и др. // Вестн. дерматол. венерол. - 2008. - №3. - С. 37-43.

18.Прошутинская Д.В. Нарушение меланогенеза у больных витилиго: состояние экспрессии меланоцитарного маркера Melan-A / Прошутинская Д.В., Волнухин В.А., Катунина О.Р. и др. // Вестн. дерматол. венерол. - 2008. -№5. - С.70-76.

19.Волнухин В.А. Сравнительная оценка эффективности узкополосной фототерапии (311 нм) и ПУВА-терапии больных витилиго / Волнухин В.А., Прошутинская Д.В., Жилова М.Б. // Тез. науч. работ X Всерос. съезда дерматовенерологов. - М., 2008. - С. 19.

20. Прошутинская Д.В. Динамика субпопуляционного состава лимфоцитов в очагах витилиго под действием узкоспектральной средневолновой терапии // Тез. науч. работ X Всеросс. съезда дерматовенерологов. - М., 2008. - С. 33-34.

21. Прошутинская Д.В. Влияние узкоспектрального средневолнового излучения на образование меланина в коже больных витилиго // Тез. науч. работ X Всеросс. съезда дерматовенерологов. - М., 2008. — С. 34.

Список использованных сокращений

ИЛ-2 - интерлейкин 2

ПУВА-терапия - сочетанное применение фотосенсибилизаторов группы псораленов и длинноволнового ультрафиолетового излучения диапазона 320-400 нм (УФА).

УФВ - ультрафиолетовое излучение диапазона В (280-320 нм).

CD - маркеры мембранных антигенов клеток костномозгового происхождения

HLA-DR - молекула главного комплекса гистосовместимости II класса

Melan-A - трансмембранный меланосомальный белок

PB - уровень значимости, меньший порогового уровня значимости, определенного с учетом поправки Бонферрони.

VIDA (vitiligo disease activity) - индекс активности витилиго.

Бумага дня множительных аппаратов. Печать офсетная. Формат 60x84/16. Тираж 100 экз. Заказ №826 Типография ООО "ФЭД+", Москва, ул. Кедрова, д. 15

Оглавление диссертации Прошутинская, Диана Владиславовна :: 2009 :: Москва

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ.

ВВЕДЕНИЕ.

ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.

1.1. Нарушения меланогенеза у больных витилиго.

1.2. Роль иммунных механизмов в развитии витилиго.

1.3. Применение средневолнового ультрафиолетового излучения в терапии

больных витилиго.

1.4. Влияние средневолнового ультрафиолетового излучения на меланогенез и иммунокомпетентные клетки кожи.

ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.

ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ МЕЛАНОГЕНЕЗА У БОЛЬНЫХ ВИТИЛИГО.

ГЛАВА IV. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ИММУННЫХ ПРОЦЕССОВ В КОЖЕ БОЛЬНЫХ ВИТИЛИГО.

4.1. Изучение маркеров активации клеток.

4.2. Характеристика субпопуляционного состава лимфоцитов.

4.3. Характеристика дендритных клеток.

ГЛАВА V. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ВИТИЛИГО УЗКОСПЕКТРАЛЬНЫМ УЛЬТРАФИОЛЕТОВЫМ ИЗЛУЧЕНИЕМ ДИАПАЗОНА 304-313 нм.

5.1. Эффективность терапии узкополосным средневолновым ультрафиолетовым излучением с длиной волны 311 нм.

5.2. Эффективность терапии эксимерным ультрафиолетовым лазерным излучением с длиной волны 308 нм.

ГЛАВА VI. ВЛИЯНИЕ УЗКОСПЕКТРАЛЬНОГО УЛЬТРАФИОЛЕТОВОГО ИЗЛУЧЕНИЯ ДИАПАЗОНА 304-313 нм НА МЕЛАНОГЕНЕЗ И ИММУННЫЕ ПРОЦЕССЫ В КОЖЕ БОЛЬНЫХ ВИТИЛИГО.

6.1. Изменения количества меланоцитов и меланинсодержащих клеток.

6.2. Динамика содержания клеток, экспрессирующих маркеры активации.

6.3. Изменения субпопуляционного состава лимфоцитов.

6.4. Динамика содержания дендритных клеток.

Введение диссертации по теме "Кожные и венерические болезни", Прошутинская, Диана Владиславовна, автореферат

Витилиго страдают 1-2% популяции (Nordlund J.J. et al, 1986, Ortonne J.P. et al, 1993). Заболевание представляет собой идиопатическую лейкодерму, характеризующуюся образованием на коже белых пятен (Кубанова А.А. и соавт., 2005; Скрипкин Ю.К., Бутов Ю.С., 2009). Установлено, что появление очагов депигментации обусловлено разрушением меланоцитов в пораженной коже (Castanet J., Ortonne J-P., 1997; Kovacs S.O., 1998; Moretti S. et al., 2002). Однако, вопрос о возможности сохранения в депигментированной коже резидуальных меланоцитов, способных к пролиферации и восстановлению популяции функционально активных клеток, до сих пор остаётся нерешённым.

Для идентификации меланоцитов в коже используют различные меланоцитарные маркеры, такие как tyrosinase, NKI-beteb, HMB-45, S-100, TRP-1, TRP-2 и другие, но ни один из них не обладает абсолютной специфичностью и чувствительностью. Сравнительно недавно для диагностики меланоцитарных новообразований предложен новый маркер меланоцитов Melan-A (продукт гена MART-1). Он идентифицирует трансмембранный меланосомальный белок, локализующийся в меланосомах, аппарате Гольджи и эндоплазматическом ретикулуме и распознаётся аутологичными цитотоксическими Т-клетками (Busam K.J., Jungbluth A.A., 1999; Rimoldi D., 2001). Показано, что данный белок играет важную роль в созревании меланосом (Hoashi T., 2005). В доступной литературе нам не встретилось исследований, посвящённых оценке экспрессии меланоцитарного маркера Melan-A в коже больных витилиго.

Согласно современным представлениям, разрушение меланоцитов в депигментированной коже может быть обусловлено генетическими, иммунными, аутоцитотоксическими или нейрогенными факторами (Bystryn J-C., 1997; Njoo M.D., Westerhof W., 2001; Sehgal V.N., Srivastava G., 2006; Dell Anna M.L., Picardo M., 2006). Ряд авторов ведущую роль в повреждении меланоцитов и нарушении меланогенеза при витилиго отводят иммунным механизмам (Das P.K. et al., 2001; Le Pool I.C. et al, 2004; Gopal K.V. et al, 2007; Rashtak S., Pittelkow M.R., 2008; Le Pool I.C., Luiten R.M., 2008). В пользу данной гипотезы свидетельствуют обнаружение в

сыворотке больных антител к поверхностным антигенам меланоцитов (Naughton G.K. et al., 1986; Harning R. et al., 1991; Cui J. et al., 1993), нередкое сочетание витилиго с другими аутоиммунными заболеваниями (Ongenae K. et al., 2003), репигментация очагов поражения при лечении иммуносупрессивными методами: кортикостероидами, ПУВА-терапией (Kovacs S.O., 1998). В то же время участие клеточных иммунных реакций в патогенезе заболевания изучено недостаточно.

Хроническое течение, отсутствие высокоэффективных методов терапии обуславливают актуальность разработки новых подходов к лечению витилиго. Одним из основных современных методов лечения дерматоза является ПУВА-терапия. Показано, что она может стимулировать пролиферацию и миграцию фолликулярных меланоцитов в эпидермис (Morelli J.G. et al., 1992). Однако, наблюдающиеся нередко побочные эффекты, такие как длительная фотосенсибилизация, риск развития катаракты и рака кожи значительно ограничивают её применение.

В последние годы появилась новая фотоаппаратура, генерирующая узкоспектральное средневолновое ультрафиолетовое излучение в диапазоне волн 304-313 нм. По данным зарубежных авторов, указанный спектральный диапазон позволяет наиболее успешно проводить фототерапию некоторых заболеваний кожи, в том числе и витилиго (Njoo M.D. et al., 2000; Scherschun L. et al., 2001; Baltas E. et al., 2001; Spenser J.M. et al., 2002; Leone G. et al., 2003). Однако, в отечественной практике эффективность его применения у больных витилиго мало изучена.

Особенности влияния узкоспектрального средневолнового излучения диапазона 304-313 нм на состояние меланогенеза и иммунные процессы в коже до настоящего времени не выяснены. Данный спектральный диапазон обладает высоким энергетическим потенциалом и поглощается, в основном, эпидермисом, то есть тем слоем кожи, в котором происходит образование меланина. Предполагается, что фотобиологическое действие этого вида излучения может быть опосредовано влиянием на экспрессию клеточных рецепторов и продукцию цитокинов в коже (Fitzpatrick T.B., 1997; Duthie M.S. et al., 1999; Krutmann J., Morita A., 1999). Вместе с тем в литературе имеются лишь единичные работы, посвященные исследованию механизмов действия средневолнового ультрафиолетового излучения на кожу больных витилиго.

Все вышесказанное обуславливает актуальность проведения исследований, направленных на изучение состояния меланогенеза и клеточного звена иммунной системы у больных витилиго, а также оценку эффективности терапии заболевания узкоспектральным средневолновым ультрафиолетовым излучением.

Целью исследования явились выяснение особенностей меланогенеза и клеточных иммунных реакций в различных зонах очагов витилиго и разработка тактики лечения больных витилиго узкоспектральным ультрафиолетовым излучением диапазона 304-313 нм.

Задачи исследования.

- в зоне депигментации, краевой зоне и зоне перифокальной нормально пигментированной кожи очагов витилиго провести исследование количества

клеток, экспрессирующих меланосомальный антиген Melan-A, и меланинсодержащих клеток;

- исследовать в коже больных содержание субпопуляций CD4+ и CD8+ лимфоцитов, а также клеток, экспрессирующих маркеры активации CD25 и HLA-DR;

- изучить в различных зонах очагов витилиго количество CD1a+ и CD83+ дендритных клеток;

- оценить эффективность лечения больных витилиго узкополосным ультрафиолетовым излучением с длиной волны 311 нм и лазерным эксимерным ультрафиолетовым светом с длиной волны 308 нм, сравнить эффективность узкополосной (311 нм) фототерапии и ПУВА-терапии; исследовать в коже больных количество Me1ap-A+ и меланинсодержащих клеток после лечения узкополосным ультрафиолетовым излучением с длиной волны 311 нм;

- изучить содержание в очагах витилиго СЭ4+ и С08+ лимфоцитов, активированных С025+, НЬА-ОЯ+ клеток, а также СЭ1а+ и С083+ дендритных клеток после лечения узкополосным ультрафиолетовым излучением с длиной волны 311 нм.

Научная новизна.

- При изучении экспрессии дифференцировочного меланоцитарного антигена Me1ap-A в коже здоровых добровольцев и больных вульгарным витилиго установлено пониженное содержание Me1ap-A+ клеток в очагах витилиго, по сравнению с кожей здоровых лиц, причём не только в зоне депигментации и краевой зоне, но и в зоне перифокальной нормально пигментированной кожи.

Более чем в трети наблюдавшихся случаев, в том числе у пациентов с большой длительностью заболевания, в депигментированной коже обнаружено наличие в интерфолликулярном эпителии меланосомального белка Me1ap-A и меланинсодержащих клеток, свидетельствующее о сохранении в очагах поражения резидуальных меланоцитов.

- Выявлены особенности клеточных иммунных реакций в коже больных витилиго, характеризующиеся повышенной экспрессией на клетках эпидермиса рецептора ИЛ-2 и активационного маркера НЬА-ОЯ, а также миграцией в очаги поражения С04+ и С08+ лимфоцитов. Установлено, что клеточные иммунные реакции у больных витилиго протекают по цитотоксическому типу с вовлечением в патологический процесс супрессорно-цитотоксических С08+ лимфоцитов, уровень которых в коже коррелирует с уровнем меланинсодержащих клеток в зоне депигментации.

- Установлено участие в патогенезе витилиго СЭ1а+ и СЭ83+ дендритных клеток. Обнаружена прямая корреляционная связь содержания в зоне депигментации очагов поражения СЭ4+ лимфоцитов и СЭ83+ дендритных клеток.

- Дано теоретическое обоснование целесообразности применения у больных витилиго узкоспектрального ультрафиолетового излучения диапазона 304-313 нм. Показана эффективность лечения больных вульгарной, сегментарной, фокальной и акрофациальной формами витилиго ультрафиолетовым излучением с длиной волны 311 нм и лазерным эксимерным ультрафиолетовым светом с длиной волны 308 нм.

- Установлено отсутствие различий в эффективности лечения больных витилиго методами узкополосной средневолновой ультрафиолетовой терапии с длиной волны 311 нм и ПУВА-терапии с пероральным применением фотосенсибилизаторов.
- Выявлены восстановление процессов меланогенеза и частичная нормализация клеточных иммунных реакций в очагах витилиго после терапии средневолновым ультрафиолетовым излучением с длиной волны 311 нм.

Практическая значимость. В результате проведенных исследований разработана тактика лечения различных форм витилиго методами узкоспектральной средневолновой ультрафиолетовой терапии диапазона 304-313 нм, определены показания и противопоказания к их применению. Внедрение новых методов фототерапии в практику здравоохранения повысит эффективность и увеличит безопасность лечения больных витилиго. В отличие от ПУВА-терапии, узкоспектральная средневолновая ультрафиолетовая терапия позволяет получить более однородную репигментацию очагов поражения без образования резкого контраста между вновь пигментированной, пораженной и видимо здоровой кожей, а также расширить круг пациентов, подлежащих лечению методами ультрафиолетовой терапии.

Положения, выносимые на защиту

1. Меланогенез у больных витилиго, в отличие от здоровых лиц, характеризуется значительно меньшим содержанием в очагах поражения популяции клеток, экспрессирующих дифференцировочный меланоцитарный маркер Me1ap-A, а также сниженным количеством в депигментированной коже меланинсодержащих клеток. Нарушение содержания Me1ap-A+ клеток выявляется не только в зоне депигментации и краевой зоне, но и в перифокальной нормально пигментированной зоне очагов витилиго. В депигментированной коже полного разрушения клеток не наблюдается, резидуальные меланоциты обнаруживаются в ней, в том числе в интерфолликулярном эпителии, более, чем у одной трети больных.
2. В патогенезе заболевания важную роль играет активация Т-клеточного звена иммунной системы, о чем свидетельствуют повышенная экспрессия на клетках кожи рецептора ИЛ-2 (С025) и активационного маркера НЬА-ОК, а также увеличенное содержание в очагах поражения основных субпопуляций Т-клеток - СЭ4+ и С08+ лимфоцитов. Количество меланинсодержащих клеток в эпидермисе депигментированной кожи взаимосвязано с содержанием в ней цитотоксических СБ8+ клеток.
3. В развитии витилиго активное участие принимают СЭ1а+ и СЭ83+ дендритные клетки, содержание которых в очагах поражения значительно повышено. Уровень С083+ клеток в депигментированной коже имеет прямую корреляционную связь с миграцией в дерму СЭ4+ лимфоцитов.
4. Узкополосная средневолновая ультрафиолетовая терапия с длиной волны 311 нм и лазерная ультрафиолетовая терапия с длиной волны 308 нм являются эффективными методами лечения больных вульгарной, сегментарной, фокальной и акрофациальной формами витилиго. Для получения выраженного клинического эффекта большинству больных требуется проведение длительного курса

фототерапии (40-100 процедур). Эффективность лечения возрастает по мере увеличения курсового количества процедур.

5. Узкополосная (311 нм) средневолновая ультрафиолетовая терапия больных витилиго не уступает по эффективности ПУВА-терапии с пероральным применением фотосенсибилизаторов, но отличается большей безопасностью, поскольку не требует использования фотосенсибилизаторов и не вызывает свойственные им побочные реакции.

6. Улучшение клинической картины заболевания под влиянием узкополосной средневолновой ультрафиолетовой терапии с длиной волны 311 нм сопровождается восстановлением в коже больных нормального количества Me1ap-A+ и меланинсодержащих клеток.

7. После курса узкополосной (311 нм) фототерапии наблюдается частичная нормализация клеточных иммунных реакций в очагах витилиго, о чем свидетельствует отсутствие существовавших до лечения различий между больными и здоровыми добровольцами в содержании CD25+ и CD1a+ клеток в эпидермисе во всех 3-х зонах, а также CD4+ лимфоцитов в периваскулярных инфильтратах кожи.

Апробация работы. Основные положения диссертации доложены на

IX Всероссийском съезде дерматовенерологов (г. Москва, 2005), II Всероссийском конгрессе дерматовенерологов (г. Санкт-Петербург, 2007), VI Международном конгрессе KOSMETIK international им. Е. Лапутина (г. Москва, 2007), Всероссийской научно-практической конференции «Инфекционные аспекты соматической патологии у детей» (г. Москва, 2008),

X Всероссийском съезде дерматовенерологов (г. Москва, 2008), научно-практической конференции ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий» (г. Москва, 2009).

Внедрение результатов исследования. Основные результаты внедрены в работу физиотерапевтических отделений ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий», ГКБ № 14 им. В.Г. Короленко г. Москвы, кожного и поликлинического отделений Омского областного клинического кожно-венерологического диспансера, физиотерапевтического и лечебно-диагностического отделений клиники кожных и венерических болезней ГОУ ВПО Саратовского ГМУ Росздрава. Результаты исследований используются в учебном процессе ФГУ «ГНЦД Росмедтехнологий», курса детской дерматовенерологии кафедры детских инфекционных болезней ГОУ ДПО РМАПО Росздрава, Центра последипломного образования и кафедры дерматовенерологии Омской государственной медицинской академии. На основании результатов исследования разработаны и утверждены 2 новые медицинские технологии.

Публикации. По материалам исследований опубликована 21 печатная работа, из них 8 в журналах, рекомендованных ВАК России.

Объем и структура диссертации. Диссертационная работа изложена на 167 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 25 таблицами и 33 рисунками, состоит из введения, списка сокращений, обзора литературы, описания материалов и методов, глав собственных исследований, заключения, выводов,

указателя использованной литературы, включающего 46 отечественных и 213 иностранных источников.

Заключение диссертационного исследования на тему "Состояние меланогенеза и иммунные процессы в коже больных витилиго, оценка эффективности терапии узкоспектральным излучением диапазона 304-313 нм."

ВЫВОДЫ

1. У больных витилиго, в отличие от здоровых добровольцев, состояние меланогенеза в очагах поражения характеризуется уменьшенным количеством клеток, экспрессирующих дифференцировочный меланоцитарный маркер Me1ap-A, в зонах депигментированной, краевой и перифокальной нормально пигментированной кожи, а также меланинсодержащих клеток в депигментированной зоне. Наличие в зоне депигментации резидуальных Me1ap-A+ и меланинсодержащих клеток, в том числе у больных с большой длительностью заболевания, свидетельствует о неполном нарушении меланогенеза в очагах витилиго.
2. В патогенезе витилиго важную роль играет активация Т-клеточного звена иммунной системы, проявляющаяся повышенной экспрессией на клетках кожи активационных маркеров СБ25 (рецептора ИЛ-2) и НЬА-БК, а также увеличенным содержанием в очагах поражения СЭ4+ и СЭ8+ лимфоцитов. В зоне депигментации уровень СЭ8+ лимфоцитов в эпидермисе коррелирует с количеством меланинсодержащих клеток ($r=0,82$), что свидетельствует о взаимосвязи нарушений процессов меланогенеза и миграции в кожу цитотоксических С08+ лимфоцитов.
3. Об активации иммунных процессов в коже свидетельствует повышенное содержание в очагах витилиго клеток, участвующих в презентации антигенов: С01a+ клеток в эпидермисе депигментированной, краевой и перифокальной нормально пигментированной кожи и СВ83+ клеток в периваскулярных инфильтратах краевой зоны. В зоне депигментации выявлена прямая корреляционная связь количества СЭ83+ клеток и СЭ4+ лимфоцитов ($r=0,84$).
4. Узкоспектральное средневолновое ультрафиолетовое излучение диапазона 304-313 нм является эффективным средством терапии больных вульгарной, сегментарной, фокальной и акрофациальной формами витилиго. При облучении кожи ультрафиолетовым светом с длиной волны 311 нм и лазерным ультрафиолетовым светом с длиной волны 308 нм положительный эффект наблюдается, соответственно, у 75,7% и 56% пациентов. Эффективность лечения возрастает по мере увеличения курсового количества процедур; для получения выраженного клинического эффекта большинству больных требуется проведение длительного курса фототерапии (40-100 процедур на курс).
5. Лечение больных витилиго узкополосным средневолновым ультрафиолетовым излучением с длиной волны 311 нм не уступает по эффективности ПУВА-терапии с пероральным применением фотосенсибилизаторов, но отличается большей безопасностью, поскольку не вызывает побочные реакции, свойственные псораленовым фотосенсибилизаторам (диспепсические явления, фотосенсибилизацию глаз и кожи, развитие катаракты и рака кожи).

6. Узкополосная средневолновая ультрафиолетовая терапия с длиной волны 311 нм, наряду с улучшением клинической картины заболевания, приводит к восстановлению процессов меланогенеза во всех 3-х зонах очагов витилиго, о чем свидетельствует нормализация после лечения количества Me1ap-A+ и меланинсодержащих клеток в коже больных.

7. После курса узкополосной (311 нм) фототерапии не обнаруживается существовавших до лечения различий между группами больных и здоровых добровольцев в содержании C025+ и C01a+ клеток в эпидермисе, а также C04+ лимфоцитов в периваскулярных инфильтратах кожи, что свидетельствует о частичной нормализации иммунных процессов в коже больных.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Лечение узкоспектральным ультрафиолетовым излучением диапазона 304-313 нм показано в качестве метода выбора взрослым и детям старше 7 лет, больным вульгарной, сегментарной, фокальной и акрофациальной формами витилиго.

2. Перед назначением лечения для выявления противопоказаний к применению фототерапии проводят клинико-лабораторное обследование больных: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, консультацию терапевта (или педиатра), офтальмолога, эндокринолога, гинеколога. По показаниям рекомендуют обследование у других специалистов.

3. При распространенном витилиго применяют узкополосную (311 нм) средневолновую ультрафиолетовую терапию с облучением всего тела, при ограниченных формах заболевания с площадью поражения менее 10% поверхности тела назначают локальное облучение очагов поражения эксимерным ультрафиолетовым лазером с длиной волны 308 нм.

4. При узкополосной (311 нм) фототерапии облучения начинают с дозы 0,1-0,3 Дж/см². Процедуры проводят с режимом 2-3 раза в неделю, разовую дозу увеличивают каждую последующую процедуру на 2-20% до появления в очагах витилиго слабой или умеренно выраженной асимптомной эритемы, после чего её оставляют постоянной.

5. Облучения ультрафиолетовым лазером при расположении очагов витилиго на лице, шее, в подмышечных впадинах начинают с дозы 0,05 Дж/см²; при расположении очагов поражения на туловище, конечностях - с дозы 0,1-0,15 Дж/см². Процедуры проводят с режимом 2-3 раза в неделю, разовую дозу увеличивают в зависимости от индивидуальной переносимости каждую последующую процедуру на 0,05-0,15 Дж/см² до появления в очагах депигментации асимптомной незначительной эритемы, после чего её оставляют постоянной.

6. Для достижения выраженного эффекта больным целесообразно проведение продолжительного курса, включающего при узкополосной (311 нм) фототерапии 50-100 процедур, при лечении ультрафиолетовым лазером - 40-60 процедур и более.

1. Абдуллаев М.И. Витилиго / Абдуллаев М.И., Шадыев Х.К, Сулейманов КС., Ахмедов К.Р. // Вестн. дерматол. венерол. 1992. - № 4. - С.28-33.
2. Бабаянц Р.С. Расстройства пигментации кожи / Бабаянц Р.С., Лоншаков Ю.И. М.: Медицина, 1978. - 144 с.
3. Вайсов А. Ш. Ультраструктурный анализ кожи у больных витилиго в процессе ПУВА-терапии в сочетании с препаратом мелагенин / Вайсов А.Ш., Арифов С.С., Тухватулина З.Г., Хорошаев В.А. // Вестн. Дерматол. Венерол. 1994. - N 3. - С. 4-6.
4. Вайсов А. Ш. Иммуноморфология кожи при витилиго / Вайсов А.Ш., Байбеков И.М., Хорошаева В.А., Аксенова З.З. // Сб. статей и тез. докл. Пленума Правления ВНМОДВ (26 ноября 1987 г.). М., 1988. - С. 166-167.
5. Валькович Э.И. Некоторые вопросы морфологии, патогенеза и лечения витилиго / Валькович Э.И., Оловянишников О.В., Агеева Л.Б., Михайлова Н.О. // Сб. науч. тр. Ленингр. педиатр, мед. ин-та «Вопросы детской дерматологии». Л., 1990. - Вып. 7. - С. 37-41.
6. Ведрова И.Н. Вопросы патогенеза и лечения витилиго / Ведрова И.Н., Кряжева С.С., Уджуху В.Ю., Короткий Н.Г. // Вестн. дерматол. венерол. 1987. - № 3. - С.33-35.
7. Владимиров В.В. О лечении больных витилиго методом фотохимиотерапии / Владимиров В.В., Шахтмейстер И .Я., Шамрина Н.В. // Обмен опытом лечения больных кожными болезнями методом фотохимиотерапии: Матер, симп. М.,1981. - С.22-24.
8. Волошин Р.Н. Опыт сочетанного применения ПУВА-терапии и рефлексотерапии в лечении витилиго / Волошин Р.Н., Мадорский В.В. // Вестн. дерматол. венерол. 1992. - № 5. - С.26-28.
9. Дворянкова Е.В. Терапевтическая эффективность применения отечественного иммуномодулятора «Полиоксидоний» у больных витилиго. Дисс.канд мед наук., М. 2002; 103.
10. Де Фрейтас Л.И. ПУВА-терапия больных витилиго в сочетании с наружным применением отечественного препарата экстракта плаценты / Де Фрейтас Л.И. // Вестн. дерматол. венерол. - 1991. - № 10. -С.28-31.
11. Зоиров П.Т. К вопросу патогенеза витилиго / Зоиров П.Т., Сохибова З.Н. // Всерос. съезд дерматовенерологов; 8-й: Тез. науч. работ. М.,2001. -4.1. Дерматология. - С.83.
12. Зоиров П.Т. Цитоморфологическая картина лимфоцитов и макрофагов при витилиго / Зоиров П.Т., Сохибова З.Н. // Всерос. съезд дерматовенерологов; 8-й: Тез. науч. работ. М.,2001. - 4.1. Дерматология. - С.83-84.
13. Клиническая дерматовенерология / Под ред. Ю.К. Скрипкина, Ю.С. Бутова. М.: ГЭОТАР - Медиа, 2009.- Т II.- 928 с.
14. Кожные и венерические болезни: Справочник / Под. ред. О.Л. Иванова. -М.: Медицина, 1997. 352 с.
15. Кошевенко Ю.Н. Ультраструктурные исследования при витилиго / Кошевенко Ю.Н., Михайлов И.Н., Семкин В.И. // Вестн. Дерматол. Венерол. 1983. - №2. - С. 21-24.
16. Кошевенко Ю.Н. Количественная оценка клеток Лангерганса в коже больных витилиго / Кошевенко Ю.Н. // Вестн. Дерматол. Венерол. -1985. N 10. - С. 18-20.
17. Кошевенко Ю.Н. Особенности ультрафиолетовой терапии витилиго у детей и взрослых / Кошевенко Ю.Н. // Реабилитация детей хроническими дерматозами: Тез. респ. науч.-практ. конф. Екатеринбург, Сочи, 1997. С.77-78.
18. Кошевенко Ю.Н. К вопросу о причинах гибели меланоцитов при витилиго. Иммунологические механизмы / Кошевенко Ю.Н. // Рос. журн. кож. и венер. болезней. 2001. - № 6. - С.63-70.

19. Кошевенко Ю.Н. К вопросу о причинах гибели меланоцитов при витилиго. Патоморфологическая картина пораженной кожи (сообщение I) / Кошевенко Ю.Н. // Рос. журн. кож. и венер. болезней. 2000. - № 1. - С.53-63.
20. Кошевенко Ю.Н. Нарушения пигментации кожи в дерматокосметологии. Часть II. Гипомеланозы / Кошевенко Ю.Н. // Косметика и медицина 2001. №2. - С. 23-34.
21. Лечение кожных болезней: Руководство для врачей / Под ред. Машкиллеясона А.Л. — М.: Медицина, 1990. 560 с.
22. Макаренкова В.П. Система дендритных клеток в индукции иммунитета и в патогенезе инфекционных, аутоиммунных и онкологических заболеваний / Макаренкова В.П., Кост Н.В., Щурин М.Р. // Иммунология. 2002. - №2. - С.68-76.
23. Мирахмедов У.М. Применение фотохимиотерапии и Т-активина при лечении больных витилиго / Мирахмедов У.М., Раимжанова М.Р., Рахматов А.Б. // Всесоюз. съезд дерматовенерологов, 9-й: Тез. докл., Алма-Ата, 23-27 сент. 1991 г. М., 1991. - С.278.
24. Машковский М.Д. Лекарственные средства: В 2т. Т. 2. /Машковский М.Д. - М.: Новая Волна, 2000. - 608 с.
25. Муратходжаева Ш.Н. Фотохимиотерапия витилиго и ее влияние на состояние микроциркуляции кожи: Дис. . канд. мед. наук. Ташкент, 1988.- 161 с.
26. Олисова О.Ю. Фототерапия с использованием эксимерного лазера (308 нм) в дерматологии / Олисова О.Ю., Лукашева Н.Н., Пинсон И.Я. // Экспер. и клин. дерматокосметол. 2005. - №5. - С. 48-53.
27. Патогистологическая техника и практическая гистохимия // Под ред. Р. Лилли М.: МИР, 1969. - 645 с.
28. Пащенко М.В. Роль дендритных клеток в регуляции иммунного ответа / Пащенко М.В., Пинегин Б.В. // Иммунология. 2002. - №5. - С.313-320.
29. Пащенко М.В. Основные свойства дендритных клеток / Пащенко М.В., Пинегин Б.В. // Иммунология. 2001. - 3№. - С.16-21.
30. Персина И.С. Клетки Лангерганса — структура, функция, роль в патологии / Персина И.С. // Архив патологии. 1985. - №2. - С.86-93.
31. Рациональная фармакотерапия заболеваний кожи и инфекций, передаваемых половым путем // Под ред. А.А. Кубановой, В.И. Кисиной М.: Литтерра, 2005. - 882 с.
32. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / Реброва О.Ю. М.: МедиаСфера, 2002. - 312 с.
33. Романенко Г.Ф. Комплексное лечение витилиго (меланином, витаминами, микроэлементами, гомеопатическими средствами) у детей и взрослых / Романенко Г.Ф., Шахнес И.Е., Барченя В.П. и др. // Рос. журн. кожн. и венер. болезней. 1998. - № 4. - С.42-44.
34. Семкин В.И. Морфологическая характеристика отростчатых клеток эпидермиса при витилиго / Семкин В.И., Виноградова Е.В., Кононыхин Ю.Н. // Тр. Науч.-техн. объединения "Биомедицинские технологии". -М., 1996.- Вып. 5.-С. 51-53.
35. Скрипкин Ю.К. Кожа — орган иммунной системы / Скрипкин Ю.К., Лезвинская Е.М. // Вестн. дерматол. венерол. 1989. - № 10. - С. 14-18.
36. Сохибова З.Н. Морфофункциональная характеристика постоянных и мигрирующих в кожу иммунокомпетентных клеток у больных витилиго в динамике курсового лечения: Автореф.дис.канд мед наук. — Душанбе, 2000.-21 с.
37. Фитцпатрик Т. Дерматология: Атлас-справочник / Фитцпатрик Т., Джонсон Р., Вульф К. и др. М.: Практика, 2001. - 1088 с.
38. Харитонов Н.И. Эффективность ПУВА-терапии при витилиго / Харитонов Н.И. // М-лы III съезда фотобиологов России. Воронеж, 2001. с.230-231.

39. Харитонов Н.И. Применение препарата Меллагенин Плюс и фотохимиотерапии в лечении больных витилиго / Харитонов Н.И. // Тез. научных работ VIII Всеросс. съезда дерматовенерологов. Часть I. Дерматология. М., 2001. - С. 108.
40. Харитонов Н.И. Опыт применения ПУВА-терапии у больных витилиго / Харитонов Н.И. // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация 2003; 1:40-41.
41. Хасанов Д.С. Дифференцированные методы лечения больных витилиго \ Хасанов Д.С., Тен В.Н., Вайсов А.Ш. и др // Вестн. дерматол. венерол. 1998.-№5.- С.48-50.
42. Цветкова Г.М. Патоморфология кожи при витилиго по данным гистохимии и электронной микроскопии / Цветкова Г.М., Гетлинг З.М., Таджибаев Т.Т. // Вестн. дерматол.венерол. 1973. - №10. - С.25-29.
43. Кожа / Под ред. А.М. Чернуха, Е.П. Фролова. М.: Медицина, 1982. - 336 с.
44. Ярилин А.А. Кожа как часть иммунной системы / Ярилин А.А. // *Materia Medica*. 1994. - №2. - С.7-36.
45. Ярилин А.А. Основы иммунологии: Учебник / Ярилин А.А. М.: Медицина, 1999. - 608 с.
46. Abdel-Naser M.B. Further evidence for involvement of both cell mediated and humoral immunity in generalized vitiligo / Abdel-Naser M.B., Kruger-Krasagakes S., Krasagakis K. et al // *Pigment. Cell Res*. 1994. - V.7. - P. 1-8.
47. Aberer W. Ultraviolet light depletes surface markers of Langerhans cells / Aberer W., Schuler G., Stingl G. et al // *J. Invest. Dermatol*. 1981. - V.76, n.3. - P.202-210.
48. Abeyama K. Blocking of UVB-induced cytokine production in Langerhans cells by a 20-bp NFkB decoy nucleotide / Abeyama K., Bergstresser P.B., Takashima A. // *J. Invest. Dermatol*. 1999. - V.112, n. 4. - P.564.
49. Ada S. No additional effect of topical calcipotriol on narrow-band UVB phototherapy in patients with generalized vitiligo / Ada S., Sahin S., Boztepe G. et al // *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed (Denmark)*. 2005. — V.21, n.2. -P.79-83.
50. Al Aboosi M.M. Oral photochemotherapy in vitiligo / Al Aboosi M.M., Ajam Z.A. // *Int. J. Dermatol*. 1995. - V.34, n. 3. - P.206-208.
51. Alajlan A. Transfer of vitiligo after allogeneic bone marrow transplantation /Alajlan A., Alfadley A., Thestrup-Pedersen K. // *J. Am. Acad. Dermatol*. -2002. V.46, n.4. - P.606-610.
52. Alcalay J. Ultraviolet radiation-induced damage to human Langerhans cells in vivo is not reversed by ultraviolet A or visible light / Alcalay J., Goldberg L.H., Wolf J.E., Kripke M.L. // *J. Invest. Dermatol*. 1990. - V.95, n.2. -P.144-146.
53. Al-Otaibi S.R. Using a 308-nm excimer laser to treat vitiligo in Asians / Al-Otaibi S.R., Zadeh V.B., Al-Abdulrazzaq // *Acta Dermatovenerol. Alp. Panonica Adriat*. 2009. - V. 18, n. 1. - P. 13-19.
54. Aragane Y. Ultraviolet light induces apoptosis via direct activation of CD95 (Fas/APO-1) independently of its ligand CD95L / Aragane Y., Kulms D., Metzger D. et al//*J. Cell. Biol*. 1998. - Sup.12.-V.140, n.1.-P.171-182.
55. Au W.Y. Generalized vitiligo after lymphocyte infusion for relapsed leukaemia / Au W.Y., Yeung C.K., Chan H.H., Lie A.K. // *Br. J. Dermatol*. -2001. V. 145. - P. 1015-1017.
56. Aubin F. Evaluation of a novel 308-nm monochromatic excimer light delivery system in dermatology: a pilot study in different chronic localized dermatoses
57. Aubin F., Vigan M., Puzenat E. et al // *Br. J. Dermatol*. 2005. - V.152. -P.99-103.
58. Baltas E. / Repigmentation of localized vitiligo with xenon chloride laser./ Baltas E., Nagy P., Bonis B. et al. // *Br. J. Dermatol*. 2001. - V.144, - P. 1266- 1267.
59. Baltas E. Treatment of vitiligo with the 308- nm xenon chloride excimer laser /Baltas E. // *Arch. Dermatol*. 2002. - V. 138. - P. 1619-1620.

60. Beaty M.W. Effusion cytology of malignant melanoma. A morphologic and immunocytochemical analysis including application of the MART-1 antibody / Beaty M.W., Fetsch P., Wilder A.M. et al // *Cancer*. 1997. - V.81. - P.57-63.
61. Bhawan J. Possible lymphocyte-mediated melanocyte and keratinocyte damage in vitiligo / Bhawan J., Bhutani L.K. // *Proceedings of the XIth International Pigment Cell Conferens, Sendai. Japan-1980. Tokyo: Universiti Press, 1982. - P. 173.*
62. Brown J. Langerhans cells in vitiligo: a quantitative study / Brown J., Winkelman R.K., Wolff K. // *J. Invest. Dermatol.* 1967. - V.49 - P.386-390.
63. Breathnach A.S. Electron microscopy of peripheral nerve terminals and marginal melanocytes in vitiligo / Breathnach A.S., Bor S., Wyllie L.M.A. // *J. Invest. Dermatol.* 1966. - V.47, n.2. - P. 125-140.
64. Busam K.J. Expression of Melan-A (MART1) in benign melanocytic nevi and primary cutaneous malignant melanoma / Busam K.J., Chen Y.-T., Old L.J. et al // *Am. J. Surg. Pathol.* 1998. - V.22, n.8. - P.976-982.
65. Busam K.J. Melan-A, a new melanocytic differentiation marker / Busam K.J., Jungbluth A.A. // *Adv. Anat. Pathol.* 1999. - V.6, n.1. -P.12-18.
66. Bystryń J.-C. Immune mechanisms in vitiligo / Bystryń J.-C. // *Clin. Dermatol.* 1997. - V.15. - P.853-861.
67. Campbell-Fontaine A. Adoptive transfer of vitiligo after allogeneic peripheral blood stem cell transplant / Campbell-Fontaine A., Coad J.E., Kovach R., Ericson S.G. // *Bone Marrow Transplantation.* 2005. - V.36. -P.745-746.
68. Caron-Schreinemachers A.-L. UVB 311 nm tolerance of vitiligo skin increases with skin photo type / Caron-Schreinemachers A.-L., Kingswijk M.M., Bos J.D., Westerhof W. // *Acta Derm.- Venereol.* 2005. - V.85. -P.24-26.
69. Castanet J. Pathophysiology of vitiligo / Castanet J., Ortonne J.-P. // *Clin. Dermatol.* 1997. - V. 15. - P.845-851.
70. Chen G.Y. Narrow-band UVB treatment of vitiligo in Chinese / Chen G.Y., Hsu M.M., Tai H.K., Chou T.C. et al // *J. Dermatol.* 2005. - V.32, n.10. -P.793-800.
71. Cheng L. Neurofibroma of the urinary bladder / Cheng L., Scheithauer B.W., Leibovich B.C. et al // *Cancer*. 1999. - V.86. -P.505-513.
72. Chang H.R. Expression of nitric oxide synthases in keratinocytes after UVB irradiation. / Chang H.R., Tsao D.A., Wang S.R., Yu H.S. // *Arch. Dermatol. Res.* 2003. - V.295, n.7. - P.293-296.
73. Claudy A.L. Langerhans' cell and vitiligo: quantitative study of T6 and HLA-DR antigen-expressing cells / Claudy A.L., Rouchouse B. // *Acta Dermatol. Venereol.* 1984. -V.64, n.4. - P.334-336.
74. Cockayne S.E. Vitiligo treated with topical corticosteroids: children with head and neck involvement respond well / Cockayne S.E., Messenger A.G., Gawkrödger D.J. // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2002. - V.46, n.6. - P.964-965.
75. Choi K.H. Treatment of vitiligo with 308 nm xenone-chloride eximer laser: therapeutic efficacy of different initial doses according to treatment areas / Choi K.H., Park J.H., Ro Y.S. // *J. Dermatol.* 2004. - V.31, n.4. - P.284-292.
76. Cohen B.L. Phototherapy for children / Cohen B.L. // *Pediatr. Dermatol.* 1996. Vol.13. -P.415-426.
77. Cotton J., Ultraviolet B-radiation dose influences the induction of apoptosis and p53 in human keratinocytes / Cotton J., Spandau D.F. // *Radiat. Res.* 1997. V.147, n.2. - P. 148-155.
78. Cui J. Role of hair follicles in the repigmentation of vitiligo / Cui J., Shen L., Wang G. // *J. Invest. Dermatol.* 1991. - V.97. - P.410-416.
79. Cui J. Cytolytic antibodies to melanocytes in vitiligo / Cui J., Arita Y., Bystryń J.-C. // *J. Invest. Dermatol.* 1993. - V. 100, n.6. - P.812-815.

80. Cui J. Melanoma and vitiligo are associated with antibody responses to similar antigens on pigment cells / Cui J., Bystryń J.-C. // Arch. Dermatol. — 1995.-V.131.-P.314-318.
81. Das P.K. A symbiotic concept of autoimmunity and tumor immunity: lessons from vitiligo / Das P.K., Van den Wijngaard R., Wankowicz-Kalinska A. et al // Trends Immunol. 2001. - V.22, n.3. - P. 130-136.
82. De Francesco V. Immunohistochemical study before and after narrow band (311 nm) UVB treatment in vitiligo / De Francesco V., Stingo D., Laspina S. et al // Eur. J. Dermatol. 2008. - V. 18, n.3. - P. 292-296.
83. Dell'Anna M.L. A review and a new hypothesis for non-immunological pathogenetic mechanisms in vitiligo / Dell'Anna M.L., Picardo M. // Pigment. Cell. Res. 2006. - V.19. - P.406-411.
84. Drake L.A. Guidelines of care for vitiligo / Drake L.A., Chairman, Dinehart S.M. et al // J. Am. Acad. Dermatol. 1996. - Vol.35. - P.620-626.
85. Duthie M.S. The effects of ultraviolet radiation on the human immune system. / Duthie M.S., Kimber I., Norval M. // Br. J. Dermatol. 1999. -Vol.140. -P.995-1009.
86. El-Ghor A.A. Biological effects of narrow-band (311 nm TL01) UVB irradiation: a review / El-Ghor A.A., Norval M. // J. Photochem. Photobiol. B. Biol. 1997. - V.38. - P.99-106.
87. El Mofty M. PUVA and PUVB in vitiligo are they equally effective? / Mofty M.E., Zäher H., Esmat S. et al // Photodermatol. Photoimmunol. Photomed. - 2001. - V. 17. - P. 159-163.
88. El Mofty M. Narrow band Ultraviolet B 311 nm in the treatment of vitiligo: two right-left comparison studies / El Mofty M., Mostafa W., Esmat S. et al // Photodermatol. Photoimmunol. Photomed. 2006. - V.22, n.1. - P. 6-11.
89. El Mofty A.M. Vitiligo and psoralens / El Mofty A.M. Oxford: Pergamon Press, 1968.- P.1-5.
90. Enk A.H., Angeloni V.L., Udey M.C. Inhibition of Langerhans cell antigen-presenting function by IL-10. A role for IL-10 in induction of tolerance / Enk A.H., Angeloni V.L., Udey M.C. // J. Immunol. 1993. - V. 151. -P.2390-2398.
91. Esposito M. Treatment of vitiligo with the 308 nm excimer laser / Esposito M., Sada R, Costanzo A. // Clin. Exp. Dermatol. 2004. - V.29, n.2. - P.133-137.
92. Feldman S.R. Efficacy of the 308-nm excimer laser for treatment of psoriasis: results of a multicenter study / Feldman S.R., Mellen B.G., Housman T.S. // J. Am. Acad. Dermatol. 2002. - V.46. - P.900-906.
93. Fernandes B.F. Immunohistochemical expression of melan-A and tyrosinase in uveal melanoma / Fernandes B.F., Odashiro A.N., Saraiva V.S. et al // J. Carcinogenesis. 2007. -V.6. - P. 1-6.
94. Fitzpatrick T.B. Mechanisms of phototherapy of vitiligo / Fitzpatrick T.B. // Arch. Dermatol. 1997. - Vol.133. - P.1591-1592.
95. Fukai I. Mediastinal malignant epithelioid schwannoma / Fukai I., Masaoka A., Yamakawa Y. et al // Chest. 1995. - V. 108. - P.574-575.
96. Gleason B.C. HMB-45 and Melan-A are useful in the differential diagnosis between granular cell tumor and malignant melanoma / Gleason B.C., Nascimento A.F. // Am. J. Dermatopathol. 2007. - V.29, n. 1. - P.22-27.
97. Gokhale B.B. Histopathology of vitiliginous skin / Gokhale B.B., Mehta L.N. // Int. J. Dermatol. 1983. - V.22. - P.477-480.
98. Gopal K.V. Vitiligo: a part of a systemic autoimmune process. / Gopal K.V., Rama Rao G.R., Kumar Y.H. // Indian J. Dermatol. Venerol. Leprol. 2007. - V.73. — P.162-165.
99. Gould I.M. Vitiligo in diabetes mellitus / Gould I.M., Gray R.S., Urbaniak S.J. et al // Br. J. Dermatol.- 1985. -V.113.-P.153-155.

100. Gowland-Hopkins N.F. Antibiotic concentration in the exudate of venous ulcers: the prediction of ulcer healing rate / Gowland-Hopkins N.F., Jamieson C.W. // *Br. J. Surg.* 1983. - Vol.70. - P.532.
101. Grema H. Der Eximer Laser in der Dermatologie und ästhetischen Medizin / Grema H., Raulin C. // *Hautarzt.* - 2004. - V.55. - P.48-56.
102. Greve B. Excimer laser treatment of vitiligo— critical retrospective assessment of own results and literature overview / Greve B., Raulin C., Fischer E. // *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* 2006. - V. 4, n.I. - P.32-40.
103. Grimes P.E. Psoralen photochemotherapy for vitiligo / Grimes P.E. // *Clin. Dermatol.* 1997. - V. 15. - P.921-926.
104. Grimes P.E. T-cell profile in vitiligo / Grimes P.E., Ghoneum M., Stockton T. et al // *J. Am. Acad. Dermatol.* 1986. - Vol.14. - P. 196-201.
105. Gupta A.K. Psoralen photochemotherapy / Gupta A.K., Anderson T.F., Arbor A. // *J. Am. Acad. Dermatol.* 1987. - Vol.17. - P.703-734.
106. Hachiya A. The paracrine role of stem cell factor/c-kit signaling in the activation of human melanocytes in ultraviolet-B-induced pigmentation / Hachiya A., Kobayashi A., Ohuchi A. et al // *J. Invest. Dermatol.* 2001. -V.116, n.4. - P.578-590.
107. Hadi S.M. The use of the 308- nm eximer laser for the treatment of vitiligo / Hadi S.M., Spenser J.M., Lebwohl M. // *Dermatol. Surg.* 2004. - V.30, n.7. - P.983-986.
108. Hann S.K. Clinical and histopathologic characteristics of trichome vitiligo / Hann S.K., Kim Y.S., Yoo J.H., Chun Y.S. // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2000. -V.42, n.4. - P.589-596.
109. Halaban R. Release of cell cycle constraints in mouse melanocytes by overexpressed mutant E2F1E132, but not by deletion of p16INK4A or p21WAF1/CIP1 / Halaban R., Cheng E., Zhang Y. et al // *Oncogene.* 1998. -V.16, n.19. - P.2489-2501.
110. Harning R. Relation between the incidence and level of pigment cell antibodies and disease activity in vitiligo / Harning R., Cui J., Bystryk J.-C. // *J. Invest. Dermatol.* 1991. - V.97. - P. 1078-1080.
111. Henseleit U. Role of p53 in UVB-induced apoptosis in human HaCaT keratinocytes / Henseleit U., Zhang J., Wanner R. et al // *J. Invest. Dermatol.* 1997. - V. 109, n.6. - P.722-727.
112. Hirano N. Engagement of CD83 ligand induces prolonged expansion of CD8+T cells and preferential enrichment for antigen specificity / Hirano N., Butler M., Xia Z. et al // *Blood.* 2006. - V. 107. - P. 1528-1536.
113. Hoashi T. MART-1 is required for the function: of the melanosomal matrix protein PMEL17/GP100 and:the maturation of melanosomes / Hoashi T., Watabe H, Muller J. et al // *J. Biol. Chem.* 2005. - V.280, n. 14. - P. 14006-14016.
114. Hong S.B: Short-term effects of 308-nm xenon-chloride eximer laser and narrow-band ultraviolet B in the treatment of vitiligo: a comparative study / Hong S.B., Park H.H., Lee M.H. // *IJ Korean Med.* 2005. - V.20,2. - P.273-278.
115. Horn T.D. Analysis of the lymphocytic infiltrate in a case of vitiligo / Horn T.D. // *Am. J. Dermatopathol.* 1997. - V.19, n.4. - P.400-402
116. Huggins R.H. Childhood vitiligo / Huggins R.H., Schwartz R.A., Janniger C.K. // *Cutis.* 2007. - V.79, n.4.- P;277-280.
117. Ibbotson S.H. An update and- guidance on narrowband ultraviolet B phototherapy: a British photodermatology group workshop report / Ibbotson S.H., Bilstrand D., CocN.H. et al // *Br. J. Dermatol.* 2004. - V. 151. - P.283-297.
118. Iengar B. Neural differentiation of melanocytes in vitiliginous skin / Iengar B., Misra R.S.// *Acta Anat. (Basel).* 1988.- V. 133.- P.62-65.
119. Imokawa G. Endothelin-1 as a new melanogen: coordinated expression of its gene and the tyrosinase gene in UVB-exposed human epidermis / Imokawa G., Mijagishi M., Yada Y. // *J. Invest. Dermatol.* 1995. - V.105. - P.32-37.

120. Ishitsuka Y. Repeated irradiation with suberythmal ultraviolet B reduces the number of epidermal Langerhans cells / Ishitsuka Y., Masunaga T., Koile C. // *Arch. Dermatol. Res.* 2003. - V.295, n.4. - P.155-159.
121. Kakourou T. Increased prevalence of chronic autoimmune (Hashimoto's) thyroiditis in children and adolescents with vitiligo / Kakourou T., Kanaka-Gantenbein C., Papadopoulou A. et al // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2005. -V.53, n.2. -P.220-223.
122. Kanitakis J. Reactivity of HMB-45 monoclonal antibody with sweat gland tumours of the skin / Kanitakis J., Hermier C., Chouvet B., Thivolet J. // *Acta Derm. Venereol.* 1991. -V.71, n.5. - P.426-428.
123. Kanwar A.J. Narrow-band UVB for the treatment of generalized vitiligo in children / Kanwar A J., Dogra S. // *Clin. Exp. Dermatol.* 2005. V.30, n.4. -P.332-336.
124. Kao C.H., Yu H. Comparison of the effect of 8-methoxypsoralen (8-MOP) plus UVA (PUVA) on human melanocytes in vitiligo vulgaris and in vitro / Kao C.H., Yu H.S. // *J. Invest. Dermatol.* 1992. - Vol.98. - P.734-740.
125. Kawaguchi Y. Kit+ melanocytes seem to contribute to melanocyte proliferation after UV exposure as precursor cells / Kawaguchi Y., Mori N., Nakayama A. // *J. Invest. Dermatol.* 2001. - V.116, n.6. - P.920-927.
126. Kemp E.H. Autoimmune aspects of vitiligo / Kemp E.H., Waterman E.A., Weetman A.P. // *Autoimmunity.* 2001. - V.34. - P.65-77.
127. Kraus E. Effects of a melanogenic bicyclic monoterpene diol on cell cycle, p53, TNF-alpha, and PGE2 are distinct from those of UVB / Kraus E., Galvin J.W., Boumakis S. et al // *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* 2003. -V.19, n.6. -P.295-302.
128. ICovacs S.O. Vitiligo / Kovacs S.O. // *J. Am. Acad. Dermatol.* 1998. - V.38. - P.647-666.
129. Kondo S. Keratinocyte-derived cytokines and UVB-induced immunosuppression / Kondo S., Sauder D.N. // *J. Dermatol.* 1995. - V.22, n.11. - P.888-893.
130. Kobayashi A. Inhibitory mechanism of an extract of *Althaea officinalis* L. on endothelin-1-induced melanocyte activation / Kobayashi A., Hachiya A., Ohuchi A. et al // *Biol. Pharm. Bull.* 2002. - V.25, n.2. - P.229-34.
131. Kremer I.B. Reduced IL-12 production by monocytes upon ultraviolet-B irradiation selectively limits activation of T helper-1 cells / Kremer I.B., Hilkens C.M.U., Sylva-Steenland R.M.R. et al // *J. Immunol.* 1996. -V. 157. - P. 1913-1918.
132. Krutmann J. Therapeutic photoimmunology: photoimmunological mechanisms in photo (chemo) therapy / Krutmann J. // *J. Photochem. Photobiol. B: Biology.* 1998. - V.44. -P.159-164.
133. Krutmann J. Mechanisms of Ultraviolet (UV) B and UVA phototherapy / Krutmann J., Morita A. // *JID Symposium Proceedings.* 1999. - Vol.4. -P.70-72.
134. Kurtev A. Thyroid function and autoimmunity in children and adolescents with vitiligo / Kurtev A., Dourmishev A.L. // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2004. - V. 18. - P. 109-111.
135. Kwinter J. High-potency steroid use in children with vitiligo: a retrospective study / Kwinter J., Pelletier J., Khambalia A., Pope E. // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2007. - V.56, n.2. - P.236-241.
136. Leone G. Monochromatic excimer light 308 nm in the treatment of vitiligo: a pilot study / Leone G, Iacovelli P, Paro Vidolin A, Picardo M. // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2003. -V.17, n.5. - P. 531-537.
137. Le Gal F. Direct evidence to support the role of antigen-specific CD8+T cells in melanoma-associated vitiligo / Le Gal F., Avril M., Bosq J. et al // *J. Invest. Dermatol.* 2001. - V. 117, n.6. - P. 1464-1470.
138. Lee H.S. Modulation of TGF-beta 1 production from human keratinocytes by UVB / Lee H.S., Kooshesh F., Sauder D.N., Kondo S. // *Exp. Dermatol.* -1997. -V.6, n.2. - P.105-110.

139. Le Poole I.C. Autoimmune etiology of generalized vitiligo / Le Poole I.C., Luiten R.M. // *Curr. Dir. Autoimmune*. 2008. - V.10. - P.227-243.
140. Le Poole I.C. Autoimmune aspects of depigmentation in vitiligo / Le Poole I.C., Wankowicz-Kalinska A., Van den Wijngaard R.M. et al // *J. Invest. Dermatol. Symp. Proc.* 2004. - V.9, n. 1. - P.68-72.
141. Le Poole I.C. Microscopic changes in vitiligo / Le Poole I.C., Das P.K. // *Clin. Dermatol.* 1997. - V.15. - P.863-873.
142. Le Poole I.C. Presence of T cells and macrophages in inflammatory vitiligo skin parallels melanocyte disappearance / Le Poole I.C., Van den Wijngaard R.M., Westerhof W. et al // *Am. J. Pathol.* 1996. -V. 148, n.4. - P. 1219-1228.
143. Le Poole I.C. Presence or absence of melanocytes in vitiligo lesions: an immunohistochemical investigation / Le Poole I.C., Van den Wijngaard R.M., Westerhof W. et al // *J. Invest. Dermatol.* 1993. - V.100, n.6. -P.816-822.
144. Lee E. UVB phototherapy and skin cancer risk: a review of the literature / Lee E., Koo J., Berger T. // *Int. J. Dermatol.* 2005. - V.44. - P.355-360.
145. Lotti T.M. UV B radiation microphototherapy. An elective treatment for segmental vitiligo / Lotti T.M. // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 1999. -V.13. - P.102-108.
146. Man I. The photocarcinogenic risk of narrowband UVB (TL-01) phototherapy: early follow-up data / Man I., Crombie I.K., Dawe R.S. et al // *Br. J. Dermatol.* 2005. - V. 152, n.4. - P.755-757.
147. Mandelcorn-Monson R.L. Cytotoxic T lymphocyte reactivity to gp 100, Melan/MART-1 and tyrosinase in HLA-DR-A2-positive vitiligo patients / Mandelcorn-Monson R.L., Shoen N.H., You E. et al // *J. Invest. Dermatol.* -2003. V.121, n.3. - P.550-556.
148. Menchini G. Narrow-band UV-B micro-phototherapy: a new treatment for vitiligo / Menchini G., Tsourelis-Nikita E., Hercogova J. // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2003. - V. 17. - P. 171 -177.
149. Mihara M. Intraepidermal free nerve endings relating to epidermal melanocytes in spotted guinea pigs. A statistical and electron microscopic study / Mihara M., Hashimoto K., Kumakiri M. // *J. Dermatol.* 1982. V.9. -P.63-72.
150. McNeely W. 5-Methoxypsoralen. A review of its effects in psoriasis and vitiligo / McNeely W., Goa K.L. // *Drugs.* 1998. - Vol.56. - P.667-690.
151. Moodycliffe A.A. The effect of ultraviolet B irradiation and urocanic acid isomers on dendritic cell migration / Moodycliffe A.A., Kimber I., Norval M. // *Immunology.* 1992. - V.77. - P.394-399.
152. Moellmann G. Extracellular granular material and degeneration of keratinocytes in the normally pigmented epidermis of patients with vitiligo / Moellmann G., Klein-Angerer S., Scollay D.A. et al // *J. Invest. Dermatol.* -1982. V.79, n.5. -P.321-330.
153. Moncada B. Increased numbers of Langerhans' cells in vitiligo / Moncada B., Sandoval M., Amaro R.S. et al // *Arch. Dermatol.* 1987. - V.I 23, n.10. -P.1267-1268.
154. Montes L.F. Value of histopathology in vitiligo / Montes L.F., Abulafia J., Wilborn W.H. et al // *Int. J. Dermatol.* -2003. -V.42. -P.57-61.
155. Morelli J.G. Phototherapy for children // *Ped. Dermatol.* 1996. - Vol.13. -P.415-426.
156. Moretti S. Vitiligo and epidermal microenvironment: possible involvement of keratinocyte-derived cytokines / Moretti S., Spallanzani A., Amato L. et al // *Arch. Dermatol.* 2002. - V.138, n.2. - P.273-274.
157. Morohashi M. Ultrastructural studies of vitiligo, Vogt-Koyanagi syndrome, and incontinentia pigmenti achromians / Morohashi M., Hashimoto K., Goodman T.F. et al // *Arch. Dermatol.* 1977. - V.I 13. - P.755-766.
158. Mozzanica N. T cell subpopulations in vitiligo: a chronobiologic study / Mozzanica N., Frigerio U., Finzi A.F. et al // *J. Am. Acad. Dermatol.* 1990. - Vol.22. - P. 223-230.

159. Nakagawa S. Differential modulation of human epidermal Langerhans cell maturation by ultraviolet B radiation / Nakagawa S., Kooman C.W., Bos J.D., Teunissen M.B. // *J. Immunol.* 1999. - V.163, n.10. - P.5192-5200.
160. Natta R. Narrowband ultraviolet B radiation therapy for recalcitrant vitiligo in Asians / Natta R., Somsak T., Wisuttida T., Laor L. // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2003. - V.49, n.3. - P.473-476.
161. Naughton G.K. Correlations between vitiligo antibodies and extent of depigmentation in vitiligo / Naughton G.K., Reggiardo D., Bystry J.-C. // *J. Am. Acad. Dermatol.* 1986. - V.15. - P.978-981.
162. Neumeister P. Adoptive transfer of vitiligo after allogeneic bone marrow transplantation for non-Hodgkin's lymphoma letter. / Neumeister P., Strunk D., Apfeibeck U. et al // *Lancet.* 2000. - V.355, n.15. - P.1334-1335.
163. Neitmann M. Attachment and chemotaxis of melanocytes in vitro / Neitmann M., Alexander M., Brinckmann J. et al // *Br. J. Dermatol.* 1999. - V.141, n.5. - P.794-801.
164. Nguyen T. Hermansky-Pudilak HPS 1/pale ear gene regulates epidermal and dermal melanocyte development / Nguyen T., Wei M.L. // *J. Invest. Dermatol.* 2007. - V.127. - P.421-428.
165. Njoo M.D. Association of the Koebner phenomenon with disease activity and therapeutic responsiveness in vitiligo vulgaris / Njoo M.D., Das P.K., Bos J.D., Westerhof W. // *Arch. Dermatol.* 1999. - V.135. - P.407-413.
166. Njoo M.D. Treatment of generalized vitiligo in children with narrow-band (TL-01) UVB radiation therapy / Njoo M.D., Bos J.D., Westerhof W. // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2000. - V.42. - P.245-253.
167. Njoo M.D. Vitiligo. Pathogenesis and treatment / Njoo M.D., Westerhof W. // *Am. J. Clin. Dermatol.* 2001. - V.2, n.3. - P. 167-181.
168. Nicolaidou E. Efficacy, predictors of response, and long-term follow-up in patients with vitiligo treated with narrowband UVB phototherapy / Nicolaidou E. // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2007. - V.56, n.2. - P.274-278.
169. Nicolaidou E. Efficacy, predictors of response, and long-term follow-up in patients with vitiligo treated with narrowband UVB phototherapy / Nicolaidou E. // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2007. - V.56, n.2. - P.274-278.
170. Nicolaidou E. Narrowband ultraviolet B phototherapy and 308 nm eximer laser in the treatment of vitiligo: a review / Nicolaidou E., Antoniou C., Stratigos A. // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2009. - V.60. - P.470-7.
171. Nordlund J.J. The proliferative and toxic effects of ultraviolet light and inflammation on epidermal pigment cells / Nordlund J.J., Ackles A.E., Traynor F.F. // *J. Invest. Dermatol.* 1981. - V.77, n.4. - P.361-368.
172. Nordlund J.J. Vitiligo / Nordlund J.J. New York, 1986. - P.99-127.
173. Ogg G.S. Detection of antigen-specific cytotoxic T lymphocytes: significance for investigative dermatology / Ogg G.S. // *Clin. Exp. Dermatol.* — 2000. - V.25, n.4. — P.312-316.
174. Ogg G.S. High frequency of skin-homing melanocyte-specific cytotoxic T lymphocytes in autoimmune vitiligo / Ogg G.S., Dunbar P.R., Romero P. et al // *J. Exp. Med.* 1998. - V.188, n.6. - P.1203-1208.
175. Ongenae K. Evidence for an autoimmune pathogenesis of vitiligo / Ongenae K., Van Geel N., Naeyaert J.-M. // *Pigment Cell Res.* -2003. V.16. - P.90-100.
176. Orosz Z. Melan-A/Mart-1 expression in various melanocytic lesions and in non-melanocytic soft tissue tumours / Orosz Z. // *Histopathology.* — 1999. — V.34. - P.517-525.
177. Ortonne J.P. Vitiligo: where do we stand? / Ortonne J.P., Bose S.K. // *Pigment Cell Res.* 1993. - V.6. - P.61-72.

178. Ostovari N. Treatment of vitiligo by 308 nm excimer laser: an evaluation of variables affecting treatment response / Ostovari N., Passeran T., Zacaria W. et al // *Laser Surg. Med.* 2004. - V.35, n.2. - P. 125-156.
179. Ota A. Functional regulation of tyrosinase and LAMP gene family of melanogenesis and cell death in immortal murine melanocytes after repeated exposure to ultraviolet B / Ota A., Park J.S., Jimbow K. // *Br. J. Dermatol.* -1998.-V.139, n.2. P.207-215.
180. Ozawa M. 312-nanometer ultraviolet B light (narrow-band UVB) induces apoptosis of T cells within psoriatic lesions / Ozawa M., Ferenczi K., Kikuchi T. // *J. Exp. Med.* 1999. - V. 189. - P.711 -718.
181. Pajvani U. The relationship between family medical history and childhood vitiligo / Pajvani U., Ahmad N., Wiley A. et al // *J. Am. Acad. Dermatol.* -2006.-V.55.-P.238-244.
182. Panuncio A.L. Ultrastructural studies in stable vitiligo / Panuncio A.L., Vignale R. // *Am. J. Dermatopathol.* 2003. - V.25, n.1. - P. 16-20.
183. Parfitt J.R. Primary PEComa of the bladder treated with primary excision and adjuvant interferon-alpha immunotherapy: a case report / Parfitt J.R., Bella A.J., Wehrli B.M., Izawa J.I. // *BMC Urology.* 2006. - V.6. - P.20.
184. Parsad . Eumelanin and pheomelanin contents of depigmented and repigmented skin in vitiligo patients / Parsad, Wakamatsu K., Kanvar A. // *Br. J. Dermatol.* 2003. - V 149, n 3. - P. 624-626.
185. Parrish J.A. Action Spectrum for phototherapy of psoriasis / Parrish J.A., Jaenicke K.F. // *J. Invest. Dermatol.* 1981. - V.76. - P.359-362.
186. Passeron T. The 308 nm excimer laser in dermatology / Passeron T., Ortonne J.P. // *Press Med.* - 2005. V.34, n.4. - P.301-309.
187. Passeron T. Use of the 308-nm excimer laser for psoriasis and vitiligo / Passeron T., Ortonne J.P. // *Clin. Dermatol.* 2006. - V. 24, n.1. -P.33-42.
188. Pathak M.A. Sunlight and melanin pigmentation / Pathak M.A., Jimbow K., Szabo G. et al // *Photochemical and photobiological reviews* / Smith KS, ed. -New York: Plenum, 1976. P.211-239.
189. Pathak M.A. Photobiology of melanin pigmentation: dose/response of skin to sunlight and its contents / Pathak M.A., Fanselow D.L. // *J. Am. Acad. Dermatol.* 1983.- V.9.-P.724-733.
190. Pitts E.W. The incidence and significance of residual melanocytes in patients with vitiligo as assessed by the split dopa technique / Pitts E.W., Grimes P.E., Kelly A.P. // *J. Am. Acad. Dermatol.* 1991. - V.24, n.1. - P. 113.
191. Prechtel A.T. CD83: an update on functions and prospects of the maturation marker of dendritic cells / Prechtel A.T., Steinkasser A. // *Arch. Dermatol. Res.* 2007. - V.299.- P.59-69.
192. Puri N. In vitro growth characteristics of melanocytes obtained from adult normal and vitiligo subjects / Puri N., Mojamdar M., Ramaiah A. // *J. Invest. Dermatol.* 1987. - V.88. - P.434-438.
193. Radakovic-Fijan S. Oral dexamethasone pulse treatment for vitiligo / Radakovic-Fijan S., Fürnsinn-Friedl A.M., Hönigsmann H., Tanew A. // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2001. - V.44, n.5. - P.814-817.
194. Rae V. An ultraviolet B radiation protocol for complete depletion of human epidermal Langerhans cells / Rae V., Yoshikawa T., Bruinsslot W. et al // *J. Dermatol. Surg. Oncol.* 1989. - V.15. - P.1199-1202.
195. Rashtak S. Skin involvement in systemic autoimmune diseases / Rashtak S., Pittelkow M.R. // *Curr. Dir. Autoimmun.* 2008. - V.10, n.3. - P.44-58.
196. Redondo P. Effects of low concentrations of cis- and trans-urocanic acid on cytokine elaboration by keratinocytes / Redondo P., Garcia-Foncillas J., Cuevillas F. et al // *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* 1996. - V.12, n.6. - P.237-243.

197. Rezaei N. Autoimmunity as an aetiological factor in vitiligo / Rezaei N., Gavalas N.G., Weetman A.P. et al // J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol. 2007. - V.21, n.7. - P.865-876.
198. Rimoldi D. Subcellular localization of the melanoma-associated protein Melan-AMART"1 influences the processing of its HLA-A2-restricted epitope / Rimoldi D., Muehlethaler K., Salvi S. et al // J. Biol. Chem. 2001. - V.276, n.46.-P.43189-43196.
199. Roelandts R. Photo(chemo) therapy for vitiligo / Roelandts R. // Photodermatol. Photoimmunol. Photomed . -2003. -V. 19, n.I. P. 1-4.
200. Romero-Graillet C. Nitric oxide produced by ultraviolet-irradiated keratinocytes stimulates melanogenesis / Romero-Graillet C., Aberdam E., Cimet M. // J. Clin. Invest. 1997. - V.99. - P.635-642.
201. Schallreuter K.U. Pteridines in the control of pigmentation / Schallreuter K.U., Schulz-Douglas V., Bünz A. et al // J. Invest. Dermatol. 1997. -V.109, n.I. -P.31-35.
202. Schallreuter K.U. Vitiligo pathogenesis: autoimmune disease, genetic defect, excessive reactive oxygen species, calcium imbalance, or what else? / Schallreuter K.U., Bahadoran P., Picardo M. et al // Exper. Dermatol. 2008.- V.17. P.139-160.
203. Schallreuter K.U. Decreased Photodamage and Low Incidence of Non-Melanoma Skin Cancer in 136 Sun-Exposed Caucasian Patients with Vitiligo /Schallreuter K.U., Tobin D.J., Panske A. // Dermatology. 2002. - V.204. -P.194-201.
204. Scherschun L. Narrow-band ultraviolet B is a useful and well tolerated treatment for vitiligo / Scherschun L., Kim J.J., Lim H.W. // J. Am. Acad. Dermatol. 2001. - V.44, n.6. - P.999-1003.
205. Scholler N. Cutting Edge: CD83 regulates the development of cellular immunity /Scholler N., Hayeden-Ledbetter M., Dahlin A. et al // J. Immunol.- 2002. V.168. -P.2599-2602.
206. Sehgal V.N. Vitiligo: auto-immunity and immune responses / Sehgal V.N., Srivastava G. // Int. J. Dermatol. 2006. - V.45. - P.583-590.
207. Seki K. Primary liposarcoma of the stomach: a case report and a review of the literature / Seki K., Hasegawa T., Konegawa R. et al // Jap. J. Clin. Oncol. -1998. V.28, n.4. - P.284-288.
208. Sharquie K.E. Inflammatory changes in vitiligo: stage I and II depigmentation / Sharquie K.E., Mehenna S.H., Naji A.A. et al // Am. J. Dermatopathol. 2004. - V.26, n.2. - P. 108-112.
209. Sheffield M.V. Comparison of five antibodies as markers in the diagnosis of melanoma in cytologic preparations / Sheffield M.V., Yee H., Dorvault C.C. et al // Am. J. Clin. Pathol. 2002. - V. 118, n.6. - P.930-936.
210. Shen Z, Gao TW, Chen L et al. Optimal frequency of treatment with the 308-nm excimer laser for vitiligo on the face and neck // Photomed Laser Surg. 2007 (5): 418-27.
211. Shin S.J. Diagnostic utility of the monoclonal antibody A103 in fine-needle aspiration biopsies of the adrenal / Shin S.J., Hoda R.S., Ying L., DeLellis R.A. // Am. J. Clin. Pathol. 2000. - V.I 13. - P.295-302.
212. Sitek J.C. Vitilio- loss of cutaneous pigmentation / Sitek J.C. // Tidsskr Nor Laegeforen. 2006. - V. 126, n. 18. - P.2370-2372.
213. Smith-Zagone M.J. HMB-45 (gp103) and MART-1 expression within giant cells in an atypical fibroxanthoma: a case report / Smith-Zagone M.J., Prieto V.G., Hayes R.A. et al // J. Cutan. Pathol. 2004. - V.31, n.3. - P.284-286.
214. Spencer JM Treatment of vitiligo with the 308-nm excimer laser: a pilot study./ Spencer JM, Nossa R, Ajmeri J. // J. Am. Acad. Dermatol. 2002. -V.46, n.5. - P.727-31.
215. Slominski A., Baker J., Ermak G. et al. Ultraviolet B stimulates production of corticotrophin releasing fagtor (CRF) bu human melanocytes /Slominski A., Baker J., Ermak G. et al // FEBS Lett. 1996. - V.399, n.1-2. - P. 175-176.

216. Sigmundsdottir H. Narrowband-UVB irradiation decreases the production of pro-inflammatory cytokines by stimulated T cells Sigmundsdottir H., Johnston A., Gudjonsson J. // Arch. Dermatol. Res. 2005. - V.297. - P.39^12.
217. Stewart C.J.R. Value of A103 (melan-A) immunostaining in the differential diagnosis of ovarian sex cord stromal tumours / Stewart C.J.R., Nandini C.L., Richmond J.A. // J. Clin. Pathol. 2000. V.53. -P.206-211.
218. Sundram U. Expression of the B-cell proliferation marker MUM1 by melanocytic lesions and comparison with S100, gp100 (HMB45) and MelanA / Sundram U., Harvell J.D., Rouse R.V., Natkunam Y. // Mod. Pathol. 2003. - V.16, n.8. - P.802-810.
219. Tada A. Mitogen- and ultraviolet-B-induced signaling pathways in normal human melanocytes / Tada A., Pereira E., Beitner-Johnson D. et al // J. Invest. Dermatol. 2002. - V. 118, n.2. - P.316-322.
220. Taneja A. 308-nm excimer laser for the treatment of localized vitiligo / Taneja A., Trehan M., Taylor C.R. // Int. J. Dermatol. 2003. - V.42, n.8. -P.658-662.
221. Tjioe M. Treatment of vitiligo vulgaris with narrow band UVB (311 nm) for one year and the effect of addition of folic acid and vitamin B12 / Tjioe M., Gerritsen M.J.P., Juhlin L. et al // Acta Derm.-Venereol. (Norway). 2002. -V.82, n.5. - P.369-372.
222. Tjioe M. The differential effect of broad band vs narrow band UVB with respect to photodamage and cutaneous inflammation / Tjioe M., Smot T., Van de Kerkhof et al // Exp. Dermatol. 2003. - V.12. - P.729-733.
223. Tobin D.J.N. Melanocytes are not absent in lesional skin of long duration vitiligo / Tobin D.J.N., Swanson N.R., Pittelkow M.M. et al // J. Pathol. -2000.-V.191, n.4.-P.407-16.
224. Uda H. Immunopathology of vitiligo vulgaris, Sutton,s leukoderma and melanoma-associated vitiligo in relation to steroid effects / Uda H., Takei M., Mishima Y. // J. Cutan. Pathol. 1984. - V. 11. - P. 114-124.
225. Ullrich S.E. Mechanisms underlying suppression: implications for sunscreen design / Ullrich S.E., Kripke M.L., Anathaswamy H.N. // Exp. Dermatol. -2002. -V.II; suppl. 1.-P. 13-16.
226. Van den Wijngaard R.M. Autoimmune melanocyte destruction in vitiligo / Van den Wijngaard R.M., Wankowicz-Kalinska A., Pals S. et al // Lab. Invest.-2001. -V.81, n.8.-P.1061-1067.
227. Van den Wijngaard R.M. Local immune response in skin of generalized vitiligo patients. Destruction of melanocytes is associated with the prominent presence of CLA+ T cells at the perilesional site / Van den Wijngaard R.M.,
228. Wanlcowicz-Kalinska A., Le Poole C. et al // Lab. Invest. 2000/ - V.80. -P.1299-1309.
229. Viae . Effect of UVB 311 nm irradiation on normal human skin / Viae J., Goujon C., Misery L. et al // Photodermatol. Photoimmunol. Photomed. — 1997. V.13, n.3. - P. 103-108.
230. Westerhof W. Treatment of vitiligo with UV-B radiation vs topical psoralen plus UV-A / Westerhof W., Nieuweboer-Krobotova L. // Arch. Dermatol. — 1997. V.133. - P.1525-1528.
231. Westerhof W. Vitiligo puzzle: the pieces fall in place / Westerhof W., d'Ischia M. // Pigment. Cell. Res. 2007. - V.20, n.5. - P.345-359.
232. Welsh B.M. Topical all-trans retinoic acid augments ultraviolet radiation-induced increases in activated melanocyte numbers in mice / Welsh B.M.< Mason R.S., Haliday G.M. // J. Invest. Dermatol. 1999. - V.112, n.3. -P.271-278.
233. Wu C.S. Narrow-band ultraviolet-B stimulates proliferation and migration of cultured melanocytes / Wu C.S., Yu C.L., Wu C.S. et al // Exp. Dermatol. -2004. V.13, n.12. — P.755-763.

234. Yashar S.S. Narrow-band ultraviolet B treatment for vitiligo, pruritus, and inflammatory dermatoses / Yashar S.S., Gielczyk R., Scherschman L., Lim H.W. // *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* -2003. -V. 19. P. 164-168.
235. Yee C. Melanocyte destruction after antigen-specific immunotherapy of melanoma: direct evidence of T cell-mediated vitiligo / Yee C., Thompson J.A., Roshe P. // *J. Exp. Med.* 2000. - V.192, n.1. - P. 1637-1644.
236. Young A.R. Carcinogenicity of UVB phototherapy assessed // *Lancet.* — 1995. V.345. - P.1431-1432.1.y gp
237. Young A.R. Human melanocytes and keratinocytes exposed to UVB or UVA in vivo show comparable levels of thymine dimers / Young A.R., Potten C.S., Nikaido O. et al // *J. Invest. Dermatol.* 1998. - V. 111, n.6. -P.936-940.
238. Yu H.-S. Coexistence and relationship of antikeratinocyte and antimelanocyte antibodies in patients with non-segmental-type vitiligo / Yu H.-S., Kao C.-H., Yu C.-L. // *J. Invest. Dermatol.* 1993. -V. 100, n.6. - P.823-828.
239. Zauli D. Prevalence of autoimmune atrophic gastritis in vitiligo / Zauli D., Tosti A., Biasco G. et al // *Digestion.* 1986. - V.34. - P. 169-172.
240. Zelickson A.S. Epidermal dendritic cells. A quantitative study / Zelickson A.S., Mottaz J.H. // *Arch. Dermatol.* 1968. - V.98, n.6. - P.652-659.