

## КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ ПАЦИЕНТОВ С ВИТИЛИГО (УФБ ПЛЮС МЕСТНЫЙ АНТИОКСИДАНТ)

Адаскевич В.П.\*, Юсупова Л.А.\*\*, Юнусова Е.И. \*\*, Ключарёва С. В. \*\*\*

\* Витебский государственный медицинский университет», г. Витебск,  
Республика Беларусь

\*\* Казанская государственная медицинская академия, г. Казань, Российская  
Федерация

\*\*\* Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И.  
Мечникова, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

### Введение

Витилиго – приобретенное заболевание с нарушением пигментации, которое поражает 0,5% населения, характеризуется отсутствием гендерных и расовых различий и затрагивает все возрастные группы [1, 2]. Этиопатогенетические механизмы заболевания до сих пор недостаточно выяснены, что не всегда позволяет остановить прогрессирование дерматоза во время терапии. Витилиго вульгарное является приобретенным хроническим расстройством пигментации, которое проявляется депигментированными белыми участками, часто симметричными, обычно со временем увеличивающихся в размере. Витилиго связано со значительной утратой функции эпидермальных меланоцитов и, иногда, меланоцитов волосяного фолликула [1, 2, 3]. В ряде исследований показано, что общим для всех групп пациентов с витилиго является повышение активности перекисного окисления липидов, что приводит к накоплению гидроперекисей липидов, диеновых конъюгатов и малонового диальдегида в крови. Выявлены изменения и среди ферментов антиокислительной системы, контролирующих уровень активных форм кислорода. У пациентов с витилиго установлено также снижение активности супероксиддисмутазы и каталазы. Ряд авторов подтверждают снижение активности этих экзогенных ферментов при различных патологических процессах [2, 3, 4]. В связи с этим, изучение патогенетических механизмов развития депигментации и поиск адекватных терапевтических мер для больных витилиго является одним из актуальных направлений современной дерматологии.

В оценке пациента с витилиго важен возраст, сопутствующие заболевания, в особенности аутоиммунные нарушения, предшествующая терапия, а также степень, стадия и активность витилиго, как и психологическое состояние пациента [4, 5, 6]. Как только эти факторы будут приняты во внимание, может быть назначен план обследования и лечения. Поскольку ведение пациентов с витилиго часто занимает длительный период времени, пациенты иногда расстраиваются из-за неэффективности предыдущего лечения. В таких случаях нередко отмечается психологический стресс, и таким

пациентам необходима поддержка и консультация психотерапевта. План лечения необходимо обсудить с пациентом, чтобы гарантировать адекватный уровень его соблюдения. Следует помнить, что некоторые методы лечения не лицензированы для витилиго и могут назначаться только “вне инструкции” [6]. До начала терапии витилиго, должны быть исключены аутоиммунные нарушения, особенно заболевания щитовидной железы (в том числе аутоиммунный полигландулярный синдром).

В последние годы одним из патогенетических методов лечения является применение местных антиоксидантов и УФБ-терапия (UVB TL01) с длиной волны 311 нм [4, 7, 8]. Разработан гель «Витискин», который содержит в комплексе супероксиддисмутазу, способствующую нейтрализации свободных радикалов, благодаря чему стимулируется общий метаболизм в клетках [4, 7]. Витискин – является гидрогелем, действующим на всех уровнях регулирования депигментации. Механизм лечебного действия данного топического препарата помогает сбалансировать клеточный метаболизм с помощью антиоксидантов. Витискин состоит из компонентов супероксиддисмутазы (Дисмутин – ВТ), меди, цинка, витамина В12 и пантотената кальция (предшественник меланина). В составе Витискина супероксиддисмутазы высокой концентрации, являясь быстродействующим и самым стабильным ферментом устраняет цепочки свободных радикалов, не разрушаясь в процессе, повышая тем самым эффективность терапии, обладает противовоспалительным действием, замедляет липидное пероксидирование. Медь и цинк способствуют защите от окислительных повреждений. Витамин В12 участвует в синтезе меланина, незаменим в метаболизме. Пантотенат кальция участвует в синтезе меланина, является необходимым для усвоения меди. Наружная терапия с применением топического геля с супероксиддисмутазой и каталазной активностью, действующего на всех этапах процесса регулирования депигментации может быть более эффективной с применением узкополосного средневолнового излучения длиной волны 311 нм у больных витилиго.

**Цель работы** – оценка эффективности комбинированной терапии, включающей узкополосный УФ-Б (UVB TL01) с длиной волны 311 нм и местное лечение антиоксидантом гель «Витискин» на двух симметричных зонах у пациентов с витилиго по сравнению с нейтральным гелем.

### **Материалы и методы**

Для исследования было отобрано в случайном порядке 72 пациента с витилиго, которых разделили методом рандомизации на три группы по 24 человека. Дизайн исследования представлен в таблице 1.

**Таблица 1. Схема и продолжительность лечения витилиго**

Группа 1 (частичная комбинация)	4 недели	10 недель
	Гель Витискин/ нейтральный гель	Гель Витискин/нейтральный гель плюс УФБ 311 нм
Группа 2 (полная комбинация)	10 недель	
	Гель Витискин/нейтральный гель плюс УФБ 311 нм	
Группа 3 (монотерапия)	14 недель	
	Гель Витискин/нейтральный гель	

Критерии включения в группы: возраст не менее 18 лет, генерализованная или локализованная форма заболевания, наличие двух симметричных зон депигментации (кроме лица), пациент не участвует в других клинических исследованиях. Получено письменное информированное согласие на выборочное лечение УФБ (311 нм) в двух группах из трех возможных. Критерии исключения: беременные или кормящие грудью, аллергия или крапивница в ответ на солнечное излучение, пациенты с наличием дерматита, острые или хронические соматические заболевания, проведение любого местного или системного лечения витилиго в течение последних 4 недель до начала исследования, аллергические реакции на Витискин или его компоненты.

В зависимости от группы, в течение 10 или 14 недель два раза в день на очаг депигментации и окружающую зону с одной стороны наносился гель «Витискин», а с другой стороны – нейтральный гель. Испытуемые в группе 1 (частичная комбинация) получали в течение 4 недель гель «Витискин» и нейтральный гель 2 раза в день, а затем еще в течение 10 недель продолжалась местная терапия с добавлением узкополосной УФБ-терапии с длиной волны 311 нм три раза в неделю в течение 10 недель (общее количество процедур – 30).

Группа 2 (полная комбинация) местно применяла указанный препарат и нейтральный гель в симметричных зонах одновременно в комбинации с УФБ-терапией (311 нм) три раза в неделю с первого дня. Начальная доза УФБ-терапии составляла  $0,07 \text{ Дж/см}^2$  и увеличивалась на каждом сеансе на  $0,01 \text{ Дж/см}^2$  до получения эритемы и достижения плато.

Группа 3 (монотерапия без УФБ) получала только местное лечение гелем «Витискин» и нейтральным гелем без УФБ-терапии в течение 14 недель.

Оценка исследования проводилась с помощью клинического индекса VIMAN (который определялся отдельно на симметричных очагах и как общий индекс поражения всех кожных покровов). Кроме того определялись тяжесть течения (легкая, средняя, тяжелая), изменения в зонах депигментации [9], а также переносимость терапии. Использовались также методы макрофотографии, самооценки пациента и анкетирования. При определении индекса VIMAN в баллах оценивалась тенденция к перифолликулярной и периферической репигментации в процессе терапии.

Эффективность терапии оценивалась по 6-балльной шкале (ухудшение, отсутствие изменений, незначительное улучшение, улучшение, значительное улучшение, клиническая ремиссия); ухудшение – отрицательная динамика со стороны кожного процесса по сравнению с исходным состоянием; отсутствие изменений – отсутствие динамики со стороны кожного процесса по сравнению с исходным состоянием, незначительное улучшение – репигментация кожи на площади, составляющей менее чем на 15% по сравнению с исходными данными; улучшение – репигментация кожи на 15-50% по сравнению с исходными данными; значительное улучшение – репигментация кожи на 51-95% по сравнению с исходными данными; клиническая ремиссия – репигментация 96-100% площади очагов.

Прогрессирование пятен витилиго оценивалась по 7-балльной шкале: без изменений, легкая репигментация диффузная, легкая репигментация равномерная, средняя репигментация диффузная, средняя репигментация равномерная; почти полная репигментация, но не покрывающая полностью зону поражения; полное восстановление пигмента.

Переносимость препарата оценивалась по шкале от 0 до 4 по параметрам эритемы, сухости, шелушения, зуда, жжения, покалывания: отсутствие побочных эффектов – 0; небольшой эффект – 1; умеренный эффект – 2; средней тяжести – 3; тяжелый - 4.

До и после терапии проводилась макрофотография очагов поражения для оценки состояния кожи в различные моменты времени при одинаковых условиях.

Оценка косметических свойств геля («Витискин» и нейтрального) проводилась испытуемыми самостоятельно во время последнего сеанса, в оценке учитывались текстура, удобство нанесения, время впитывания и запах.

## Результаты и обсуждение

Данные анамнеза и клиническая характеристика пациентов с витилиго представлены в таблице 2.

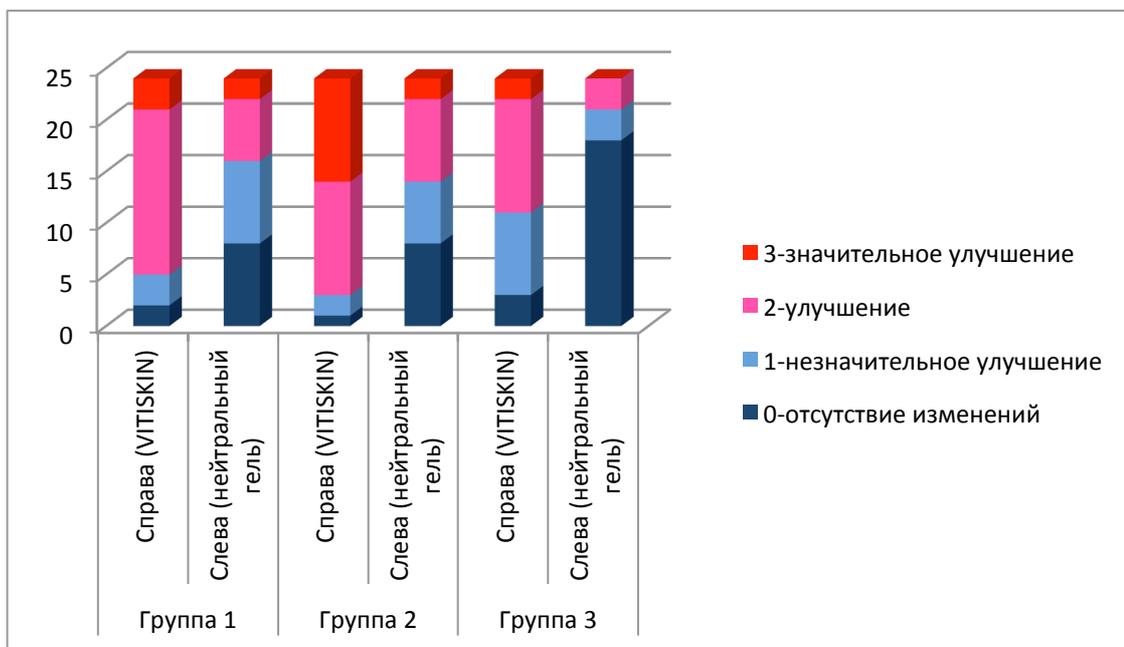
**Таблица 2. Анамнестические и клинические данные пациентов с витилиго**

<b>Анамнез и клиническая характеристика</b>	<b>Количество пациентов (%) n = 72</b>
<b>Пол</b>	
Мужской	38 (52,8%)
Женский	34 (47,2%)
<b>Возраст начала заболевания</b>	
До 16 лет	30 (41,7%)
После 16 лет	42 (58,3%)
<b>Продолжительность заболевания (годы)</b>	
До 4 лет	11 (15,3%)
5-10	15 (20,8%)
11-15	22 (30,5%)

16-20	16 (22,2%)
Свыше 20 лет	8 (11,1%)
Наследственность (семейный анамнез по витилиго)	
Имеется	35 (48,6%)
Отсутствует	37 (51,4%)
Фототип кожи по Фитцпатрику	
I	3 (4,2%)
II	42 (59,7%)
III	24 (33,3%)
IV	2 (2,8%)
Провоцирующие факторы	
Стресс	36 (50%)
Инфекции	4 (5,6%)
Интенсивная инсоляция	11 (15,3%)
Беременность	2 (2,8%)
Неизвестная причина	21 (29,2%)
Клинические формы	
Генерализованная	56 (77,8%)
Локализованная	16 (22,2%)
Степень тяжести (по данным индекса VIMAN)	
Легкая	13 (18,1%)
Средняя	45 (62,5%)
Тяжелая	14 (19,4%)

Начало заболевания в детском или подростковом возрасте установлено у 30 (41,7%) пациентов. Положительный семейный анамнез по витилиго выявлен у 35 (48,6%) пациентов. Фототип кожи II по Фитцпатрику отмечен у 59,7% обследуемых. По мнению 36 (50%) пациентов стресс явился провоцирующим фактором заболевания, а у 21 (29,2%) - причина дерматоза не установлена. Средняя тяжесть заболевания (от 301 до 800 баллов) отмечена у 45 (62,5%) пациентов. Генерализованная форма регистрировалась чаще всего – у 56 (77,8%) пациентов. Цвет очагов варьировал от молочно-белого до известково-белого и цвета слоновой кости, реже - фарфорового. Для местной терапии были выбраны следующие симметричные очаги поражения: плечи – 4, предплечье – 21, кисти – 10, бедра – 8, голени – 10, стопы – 9, грудь и живот – по 5 пациентов.

При оценке общей эффективности после проведенной терапии терапевтический эффект (значительное улучшение и улучшение) наступило на испытуемой (правой) стороне с применением геля «Витискин» у 52 (72,2%) пациентов по сравнению с применением нейтрального геля на симметричном участке у 21 (29,2%) пациентов (рис. 1).



**Рис. 1. Общая сравнительная клиническая эффективность методов терапии с применением геля Витискин и нейтрального геля в 3 группах**

Полное отсутствие эффекта установлено на левой стороне симметричного очага поражения (нейтральный гель) у 34 (47,2%) пациентов, из них по 8 (33,3%) пациентов в 1 и 2 группах и у 18 (75%) испытуемых в третьей группах соответственно.

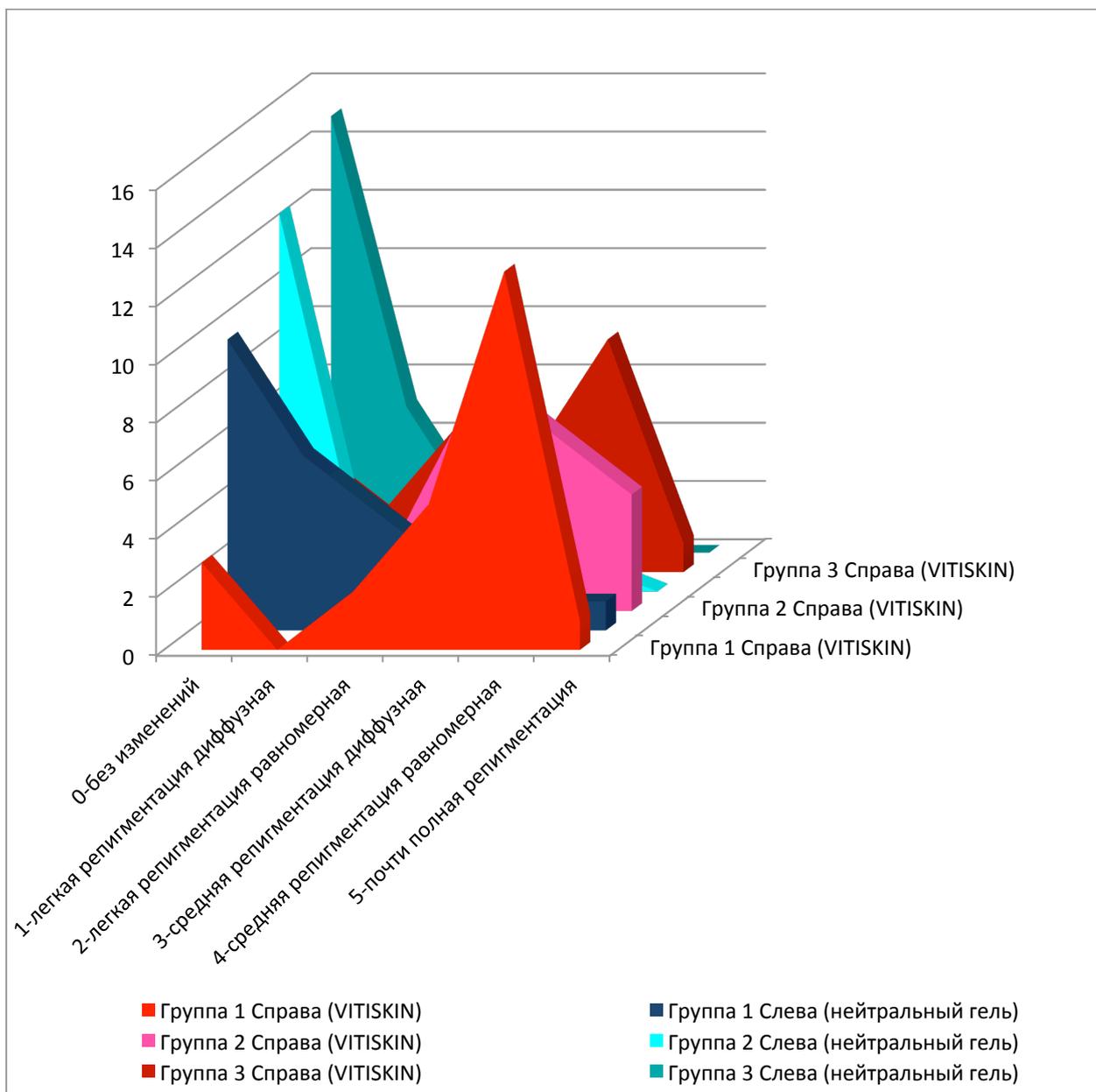
Эти данные подтверждаются сравнительным анализом среднего суммарного индекса VIMAN в очаге поражения на активной стороне в каждой из групп: до лечения в 1 группе индекс был равен 37,5 балла, после лечения – 23,63 балла (положительная динамика составила 58,73%); до лечения во 2 группе – 37,5 балла, после – 24,75 балла (улучшение на 51,52%); в 3 группе до лечения – 33,75 балла, после – 21,38 балла (динамика улучшения индекса составила 57,89%). На рисунках 2а и 2б приведен клинический результат лечения у пациента из 1 группы (частичная комбинация), у которого вначале проводилась местная терапия в течение 4 недель, а затем дополнительно УФБ (UVB TL01) 10 недель.



**Рисунок 2а (до лечения) и 2б (после лечения). Результат терапии у**

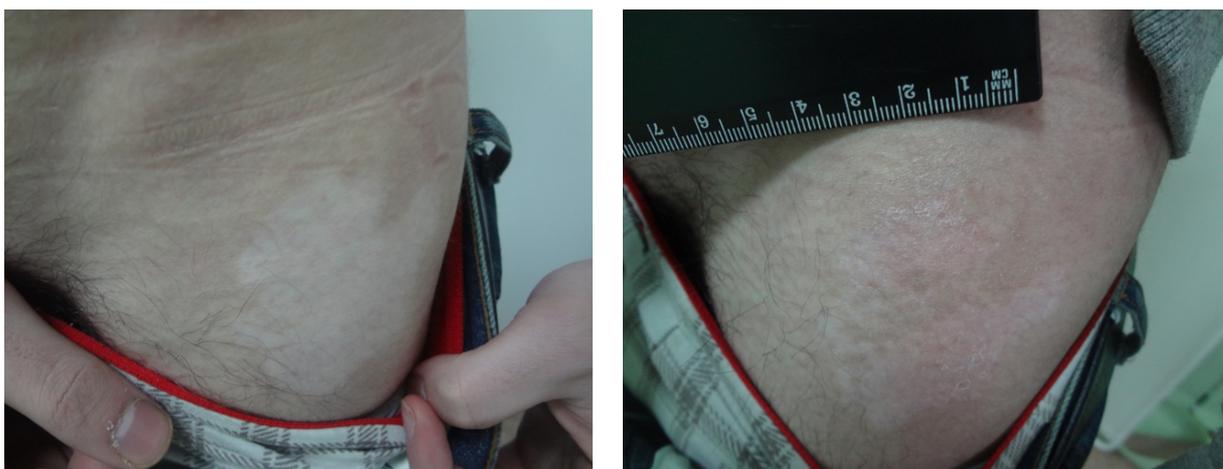
пациента из 1 группы (частичная комбинация); справа – гель Витискин и УФБ, слева – нейтральный гель и УФБ.

При оценке репигментации пятен после проведенной терапии во всех группах на активной правой стороне отмечалась легкая или средняя равномерная и диффузная репигментация (рис. 3).



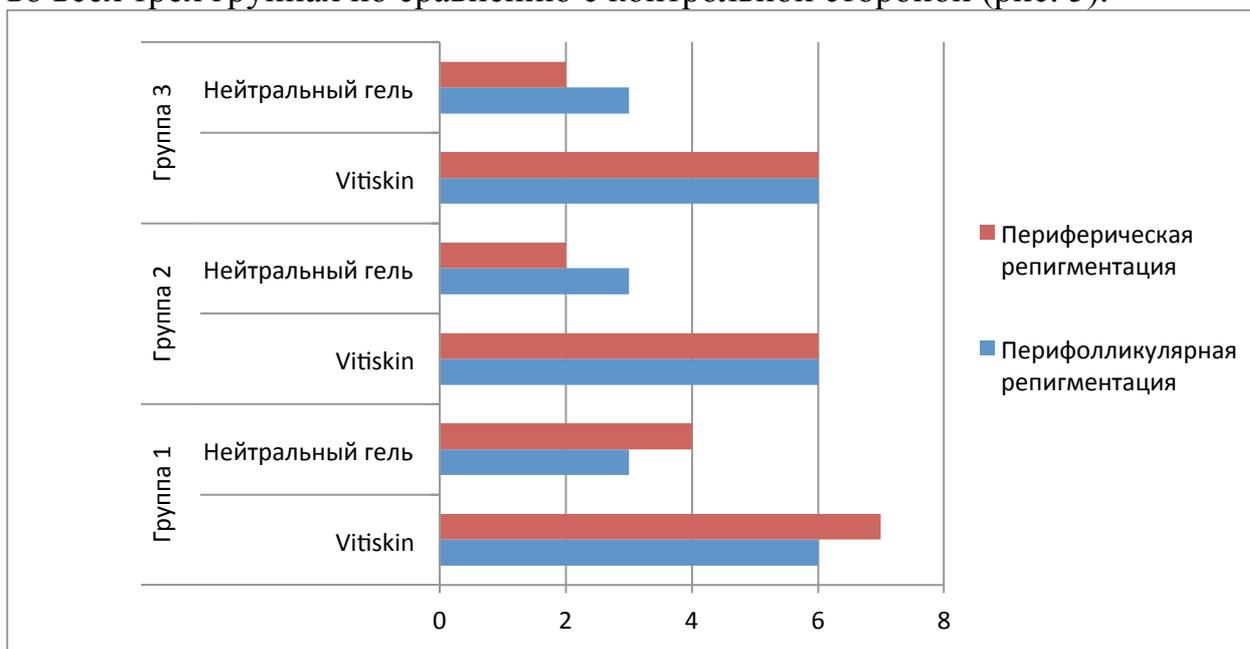
**Рис. 3. Сравнительный анализ репигментации пятен витилиго у пациентов в 3 группах с симметричным применением геля Витискин и нейтрального геля.**

На контрольной стороне (нейтральный гель) у 38 (52,8%) пациентов репигментация отсутствовала. На рисунках 4а и 4б приведен пример наступления репигментации у пациента после применения комбинированной терапии (УФБ плюс одновременно местно гель Витискин) в течение 10 недель (рис. 4а и 4б).



**Рисунки 4а (до лечения) и 4б (после лечения). Диффузная репигментация у пациента с витилиго, получившего полную комбинированную терапию в течение 10 недель.**

Однако при оценке проявления и наступления периферической и/или перифолликулярной репигментации на активной стороне выявилось, что полученные положительные результаты оказались практически идентичными во всех трех группах по сравнению с контрольной стороной (рис. 5).



**Рис. 5. Периферическая и перифолликулярная репигментация до и после терапии в симметричных очагах (справа и слева)**

Тем не менее, при изучении общего индекса VIMAN (с учетом всей поверхности поражения до и после терапии) получены статистически различные данные терапевтической эффективности в трех группах испытуемых. В группе 2 наблюдалась наиболее выраженная и значительная положительная динамика средних показателей клинического индекса (до лечения – 543 балла, после лечения – 459 баллов, что составило 15,43%

улучшения динамики результатов). В группе 1 динамика результатов была следующей: до лечения – 596 баллов, после – 557 баллов (6,52% улучшения индекса). В группе 3 показатели индекса до лечения составили 345 баллов, а после терапии – 329 баллов (4,53% положительной динамики индекса).

Наилучшая эффективность терапии отмечалась при локализации очагов витилиго на коже груди и бедра до 90% соответственно. Значительно меньший эффект, независимо от выбранной методики был отмечен нами при локализации очагов депигментации на стопах, где процент репигментации не превышал 20%. Отмечалась зависимость возникновения и выраженности репигментации от продолжительности заболевания, так наиболее активно отвечали на терапию очаги с периодом существования от года до 4 лет. Узкополосная фототерапия оказалась более эффективной при вульгарной и акральных формах витилиго. Следует отметить, что под воздействием применяемой терапии пигментные вкрапления на участках витилиго имели цвет нормальной окружающей кожи и не придавали коже за счет разных цветовых оттенков пестрый вид, что нередко наблюдается при использовании у больных такого профиля комбинации длинноволновых ультрафиолетовых лучей и фотосенсибилизаторов (ПУВА терапии).

Лечение большинством пациентов переносилось хорошо. Нежелательные явления развились на фоне проводимой терапии только в группах с использованием УФО. Наиболее часто больные предъявляли жалобы на возникновение эритемы (13,9%) и сухости кожи (13,9%): в I группе – 5 (6,9%) и во II группе – 6 (8,3%), соответственно. Побочный эффект в виде жжения (8,3%) после 1-2 мин нанесения активного препарата: в I и II группе по 2 (2,8%), соответственно, в III группе – 3 (4,2%); зуда (8,3 %): в I и II группе по 2 (2,8%), соответственно, в III группе – 3 (4,2%) и шелушения кожи (8,3 %): в I и II группе по 2 (2,8%), соответственно. Нежелательные явления быстро проходили после уменьшения дозы или кратковременной отмены процедуры облучения и не потребовали фармакологического вмешательства и исключения из исследования. Все пациенты положительно оценили текстуру и удобство нанесения препарата. Приятный или нейтральный запах геля оценил 61 (84,7%) пациент. Быстрое время (до 5 минут) впитывания препарата отметили 67 (93%) испытуемых.

Комбинированная наружная терапия с применением геля Витискин и UVB TL01 терапии привела более раннему началу репигментации кожи в очагах витилиго на стороне с нанесением активного действующего вещества. Контрольная сторона с нанесением нейтрального геля, в качестве сравнения, не показала ярких положительных изменений. Такой эффект, вероятно, был связан как с применением топического геля с супероксиддисмутазой и каталазной активностью, действующего на всех этапах процесса регулирования депигментации, так и с механизмом действия узкополосного средневолнового излучения длиной волны 311 нм у больных витилиго. Следует также подчеркнуть, что результаты терапии зависят от локализации очагов витилиго и продолжительности заболевания, что указывает на

необходимость более ранней диагностики и лечения пациентов с данной патологией.

Целью наружной терапии больных витилиго является достижение клинического выздоровления или значительного улучшения процесса на коже. Результаты проведенного лечения показали, что при комбинации наружного средства – геля Витискин и узкополосного средневолнового излучения с длиной волны 311 нм (UVB TL01) более эффективна, чем монотерапия гелем Витискин в течение 14 недель и 4-х недельная монотерапия гелем Витискин с последующим подключением UVB TL01 терапии в течение 10 недель.

## **Выводы**

Местное применение геля «Витискин» как в качестве монотерапии, так и в сочетании с узкополосной УФБ-терапией 311 нм, оказывает положительный эффект в виде перифолликулярной и периферической репигментации у пациентов с витилиго по сравнению с контрольным нанесением нейтрального геля.

Комбинированная терапия (местный гель «Витискин» и узкополосный УФБ 311 нм) дает хорошие ближайшие результаты лечения (значительное улучшение и улучшение) у пациентов по сравнению с применением нейтрального геля на симметричном участке.

Наилучший эффект получен при одновременной терапии гелем Витискин и UVB TL01 (311нм) по сравнению с монотерапией гидрогелем. Результаты проведенного исследования указывают на хорошую переносимость геля Витискин.

## **Список литературы**

1. Taieb A, Picardo M. Epidemiology, definitions and classification. In: Vitiligo, Springer Publisher, Berlin-Heidelberg, 2010, 13-24.
2. Zhang XJ, Liu JB, Li M, Xiong QG, Wu HB, Li JX, et al. Characteristics of genetic epidemiology and genetic models for vitiligo. J Am Acad Dermatol 2004; 51; 383- 390.
3. Taïeb A, Picardo M; VETF Members. The definition and assessment of vitiligo: a consensus report of the Vitiligo European Task Force. Pigment Cell Res. 2007; 20; 27-35.
4. Picardo M, Taieb A. Vitiligo, Springer Publisher, Berlin-Heidelberg, 2010.
5. Taieb A, Picardo M. Clinical Practice: Vitiligo. N Engl J Med 2009; 360; 160-169.
6. Whitton ME, Pinart M, Batchelor J, Lushey C, Leonardi-Bee J, Gonzales U. Interventions for vitiligo. Cochrane Database of Systematic reviews 2010. Issue 1 Art. No.: CD003263.

7. Gawkrödger DJ, Omerod AD, Shaw L, Mauri-Sol I, Whitton ME, Watts MJ, et al . Guideline for the diagnosis and management of vitiligo. Br J Dermatol 2008; 159; 1051-1076.
8. Hartmann A, Lurz C, Hamm H, Bröcker EB, Hofmann UB. Narrow-band UVB311 nm vs. broad-band UVB therapy in combination with topical calcipotriol vs. placebo in vitiligo // Int J Dermatol. 2005 Sep; 44 (9):736-742.
9. Słowińska M., Szymańska E., Rudnicka L. Metoda oceny nasilenia zmian skórnych u pacjentów z bielactwem (wskaźnik VIMAN). Dermatologia Estetyczna. 2001; 3 (5): 200-210.

## Реферат

**Цель работы** – оценка эффективности комбинированной терапии, включающей узкополосный средневолновой УФ-Б с длиной волны 311 нм и местное лечение антиоксидантом гель «Витискин», у пациентов с витилиго по сравнению с нейтральным гелем.

**Материалы и методы.** Для исследования было отобрано в случайном порядке 72 пациента с витилиго, которых методом рандомизации разделили на три группы по 24 человека. Группа 1 – первые 4 недели только гель, затем следующие 10 недель в комбинации с УФБ 311 нм. Группа 2 получала местно гель в сочетании с УФБ-терапией в течение 10 недель. Группа 3 проходила лечение гелем без УФБ-терапии в течение 14 недель.

**Результаты и обсуждение.** Местное применение геля «Витискин» в качестве монотерапии, так и в сочетании с узкополосной УФБ-терапией 311 нм, оказывает положительный эффект в виде перифолликулярной и периферической репигментации у пациентов с витилиго по сравнению с контрольным нанесением нейтрального геля.

Комбинированная терапия (местный гель «Витискин» и узкополосный УФБ 311 нм) дает хорошие ближайшие результаты лечения витилиго. Наилучший эффект получен при одновременной терапии (гель плюс УФБ), однако переносимость лечения в первой группе (вначале местный антиоксидантный гель «Витискин» в течение 4 недель, а затем следующие 10 недель в комбинации с УФБ 311 нм) оказалась лучшей.

**Выводы.** Применение геля «Витискин» в качестве местной терапии в сочетании с УФБ 311 нм позволяет получить значительный эффект у пациентов витилиго.

**Ключевые слова:** витилиго, гель Витискин, УФБ 311 нм.