

Н.Н. Мурашкин^{1, 2, 3, 4}, А.А. Савелова³, Р.А. Иванов¹, Э.Т. Амбарчян¹, А.И. Материкин¹, Р.В. Епишев¹, Л.А. Опрятин¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

³ Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ, Москва, Российская Федерация

⁴ НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, Москва, Российская Федерация

Вопросы этиопатогенетической общности сочетанных форм локализованной склеродермии и витилиго

Контактная информация:

Мурашкин Николай Николаевич, доктор медицинских наук, заведующий отделением дерматологии с группой лазерной хирургии, заведующий лабораторией патологии кожи у детей отдела научных исследований в педиатрии НМИЦ здоровья детей, профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии ЦГМА, профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, заведующий отделом детской дерматологии НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН

Адрес: 119296, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (495) 967-14-20, e-mail: m_nn2001@mail.ru

Статья поступила: 25.05.2020, принята к печати: 11.12.2020

Витилиго является распространенным заболеванием кожи, характеризующимся идиопатическим прогрессирующим кожным гипомеланозом. Витилиго связано с несколькими сопутствующими аутоиммунными заболеваниями, в том числе с локализованной склеродермией. В данной статье мы покажем общий механизм развития данных патологий, а также ключевой момент взаимного влияния между аутоиммунными заболеваниями на молекулярном уровне. В последнее время в дерматологической практике отмечается увеличение числа больных, страдающих сочетанными патологиями, которые характеризуются торпидным течением и отсутствием патогномических симптомов у пациентов детского возраста, что затрудняет диагностику и назначение адекватной терапии. Это побуждает к повышению осведомленности и информированию врачей различных специальностей о возможных сочетаниях, клинической картине и аспектах патогенеза данных состояний.

Ключевые слова: витилиго, локализованная склеродермия, меланоциты, Wnt, Shh, a-SMA, мозаицизм, «en coup de saber»

Для цитирования: Мурашкин Н.Н., Савелова А.А., Иванов Р.А., Амбарчян Э.Т., Материкин А.И., Епишев Р.В., Опрятин Л.А. Вопросы этиопатогенетической общности сочетанных форм локализованной склеродермии и витилиго. *Вопросы современной педиатрии*. 2020; 19 (6): 452–459. doi: 10.15690/vsp.v19i6.2147

В течение последнего десятилетия в дерматологической практике отмечается увеличение числа больных, страдающих одновременно несколькими аутоиммунными кожными заболеваниями.

Витилиго и локализованная склеродермия (ЛС) — два кожных заболевания с единым знаменателем, имеющим аутоиммунное происхождение. Витилиго является распространенным приобретенным пигментным рас-

Nikolay N. Murashkin^{1, 2, 3, 4}, Alena A. Savelova³, Roman A. Ivanov¹, Eduard T. Ambarchian¹, Alexander I. Materikin¹, Roman V. Epishev¹, Leonid A. Opryatin¹

¹ National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

² Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

³ Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russian Federation

⁴ Research Institute of Pediatrics and Children's Health in "Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences", Moscow, Russian Federation

Etiopathogenetic Similarities of Combined Forms of Localized Scleroderma and Vitiligo

Vitiligo is a common skin disease characterized by idiopathic progressive skin hypomelanosis. Vitiligo is associated with several comorbid autoimmune diseases such as localized scleroderma. This article demonstrates the general development mechanism of these pathologies, as well as the key aspect of cross-effect between autoimmune diseases on the molecular level. Recently, dermatologists have noted the increasing number of patients suffering from combined pathologies. Such patients (in pediatrics) have torpid course of disease and no pathognomonic symptoms. That exaggerates the diagnostics and adequate therapy prescription. This leads to increased awareness among physicians of different specialties on possible combinations, clinical presentation and pathogenesis aspects of such conditions.

Key words: vitiligo, localized scleroderma, melanocytes, Wnt, Shh, a-SMA, mosaicism, «en coup de saber»

For citation: Murashkin Nikolay N., Savelova Alena A., Ivanov Roman A., Ambarchian Eduard T., Materikin Alexander I., Epishev Roman V., Opryatin Leonid A. Etiopathogenetic Similarities of Combined Forms of Localized Scleroderma and Vitiligo. *Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics*. 2020; 19 (6): 452–459. doi: 10.15690/vsp.v19i6.2147

стройством, характеризующимся хорошо разграниченными депигментированными пятнами. Аутоиммунная теория патогенеза представляется наиболее широко принятой, особенно в случае генерализованного витилиго. В основе этой теории лежит предположение, что меланоциты разрушаются в результате аутоиммунных нарушений [1]. Высокая распространенность аутоантител против меланоцитов у пациентов с витилиго и частое наличие сопутствующих аутоиммунных расстройств (10–15% пациентов с витилиго по сравнению с 1–2% от общего числа населения) являются одними из наиболее достоверных факторов, подтверждающих эту теорию [2]. В большом ретроспективном исследовании группа под руководством M. Sheth и соавт. изучила показатель распространенности сопутствующих заболеваний у пациентов с витилиго и обнаружила, что 23% из них имели одно или несколько аутоиммунных расстройств, таких как очаговая алопеция, ревматоидный артрит, системная красная волчанка и ЛС [3]. В свою очередь, был предложен термин «системные синдромы, связанные с витилиго» («vitiligo systemic syndromes»), но в настоящее время не выявлено какого-либо диагностического биомаркера, который мог бы отличить «кожное витилиго» от «системного витилиго» [4]. Именно по этой причине крайне важно всегда наблюдать пациента с витилиго как пациента, вероятнее всего имеющего системное заболевание.

Витилиго является наиболее распространенным приобретенным пигментным расстройством, которое поражает 0,5–1% населения мира и характеризуется депигментированными пятнами на коже в результате потери меланоцитов [5, 6]. Этиология витилиго носит мультифакториальный характер, а сама болезнь отличается широким спектром клинических проявлений, различными типами прогрессирования и реакциями на лечение. Данное заболевание является аутоиммунным, о чем свидетельствуют циркулирующие меланоцит-специфические антитела и связь с другими болезнями аутоиммунной природы [6]. Аутоиммунитет может быть вторичным по отношению к высокому окислительному стрессу в коже больных витилиго и внутренним дефектам в меланоцитах и их микроокружении, которые способствуют aberrантному стрессовому ответу, неоантигенности и подверженности меланоцитов иммунной атаке и апоптозу. Существует также генетическая предрасположенность к витилиго, которая повышает чувствительность меланоцитов к агентам окружающей среды, таким как фенольные соединения. Одним из часто встречающихся типов витилиго является несегментарное генерализованное витилиго (НСВ), которое характеризуется широко распространенными, чаще всего симметричными и прогрессирующими поражениями [7]. Витилиго оказывает выраженное влияние на физическое и психическое здоровье пациентов, включая потерю фотозащиты кожи, нарушение кожного иммунитета и высокий риск возникновения кожных злокачественных новообразований, сопровождающееся значительным снижением качества жизни больных [8].

Недавние исследования открыли новые аспекты патофизиологии витилиго. Предполагается, что триггерные факторы (солнечный ожог, механические травмы, химические воздействия) стимулируют стрессовые реакции в коже, вызывающие аутоиммунный ответ у генетически восприимчивых людей, который в конечном итоге направлен на меланоциты, облада-

ющие повышенной восприимчивостью, что приводит к развитию витилиго [9]. Наиболее значимый прогресс в понимании патогенеза заболевания был достигнут по следующим трем направлениям: описание реакций организма на стресс, активируемый триггерами витилиго; определение аутоиммунных механизмов, вызывающих прогрессирование заболевания; выявление генов восприимчивости [10, 11].

Широко известно, что аутоиммунитет играет важную роль в патогенезе витилиго. Так, многочисленные исследования, опубликованные в последние несколько лет, все чаще проливают свет на развитие этой болезни. Обнаружено, что содержание специфических CD8+ Т-лимфоцитов, направленных на уничтожение меланоцитов, повышено в крови у пациентов с витилиго по сравнению со здоровыми субъектами, а их количество коррелирует с активностью заболевания. Используя искусственную мышиную модель витилиго, J. Harris и его коллеги ранее обнаружили, что интерферон (IFN) γ играет центральную роль в распространении повреждений витилиго. В частности, они показали, что IFN γ вызывал увеличение экспрессии хемокина CXCL10, который регулирует инвазию эпидермиса и фолликулярных тканей CD8+ Т-клетками. IFN γ также был идентифицирован как часть «сигнатурного профиля цитокинов» на птичьей модели витилиго [12]. По мере прогрессирования заболевания наблюдается увеличение экспрессии IFN γ , это показало недавнее исследование L. Yang и соавт., в котором также было отмечено, что IFN γ , полученный из цитотоксических Т-клеток, сам по себе может вызывать апоптоз меланоцитов [13, 14].

Доказано, что Т-хелперы 17-го типа (Th17), экспрессирующие IL 17, также занимают важное место в развитии аутоиммунных заболеваний. Вопрос о потенциальной роли Th17 в патогенезе витилиго был поднят и всесторонне рассмотрен R. Singh и соавт., которые проанализировали недавние исследования и обнаружили, что уровни IL 17 в крови, тканях и клетках повышены при витилиго [15]. Также были обнаружены положительные корреляции между содержанием IL 17 и степенью активности болезни. Недавним примером, который дополнительно иллюстрирует это, является работа L. Zhou и соавт., которые обнаружили, что число клеток Th17 и уровень цитокинов (трансформирующий фактор роста [TGF] β и IL 21) увеличиваются по мере прогрессирования болезни, что соответствовало данным, полученным на модели птиц с сегментарным витилиго, где экспрессия IL 21 и его рецептора также увеличивалась, к тому же была продемонстрирована корреляция с активностью витилиго при генерализованной форме [16]. R. Singh и соавт. обсуждали такие методы лечения витилиго, как терапия средневолновыми ультрафиолетовыми лучами (UVB-фототерапия), которая может модулировать уровень IL 17. Эти результаты особенно интересны ввиду возрастающей доступности биологической терапии, нацеленной на цитокиновый путь IL 17 [15, 17].

Ранее опубликованные исследования показали повышение концентрации фактора некроза опухоли (TNF) α в сыворотке крови у пациентов с витилиго. Так, K. Webb и соавт. продемонстрировали в своей работе, что ингибирование TNF α было связано с уменьшением активности заболевания у трех пациентов с витилиго, а также пришли к выводу, что ранее данный эффект в исследованиях мог быть пропущен [18].

Прооксидантное состояние кожи при витилиго подвигает меланоциты окислительному стрессу, делая их уязвимыми для апоптоза, нарушает их микроокружение и выработку паракринных факторов эпидермальными кератиноцитами и дермальными фибробластами [19]. Высокие уровни INF γ приводят к увеличению продукции хемокинов CXCL9 и CXCL10, главным образом из кератиноцитов, что приводит к рекрутированию патогенных CD8+ Т-клеток, которые стимулируют аутоиммунное разрушение меланоцитов. Окислительный стресс вызывает аутоиммунитет путем увеличения высвобождения HSP70i и HMGB1 из меланоцитов [20]. Вышеперечисленные белки способствуют увеличению секреции CXCL16 и IL 8 из кератиноцитов и усиливают рекрутирование CD8+ Т-клеток. Внутренние дефекты в меланоцитах, которые включают увеличение развернутого белкового ответа UPR (unfolded protein response), уменьшение аутофагии и снижение интенсивности экспрессии генов miR-21, c-kit и ENDBR, нарушают гомеостаз меланоцитов и ставят под угрозу их выживание. Разрушение паракринной сети в микроокружении меланоцитов, примером которого является снижение активности сигнального пути WNT, POMC, SCF и увеличение продукции множественных провоспалительных цитокинов кератиноцитами, а также увеличение продукции DKK1 и HGF дермальными фибробластами, еще больше усиливает восприимчивость меланоцитов к апоптозу и обострению аутоиммунного ответа [21–23]. Текущие методы лечения витилиго направлены на подавление аутоиммунного ответа посредством ингибирования пути INF γ с использованием ингибиторов JAK1/2 или STAT, уменьшение окислительного стресса с использованием антиоксидантов и воспаления с использованием противовоспалительных агентов, привлечение меланоцитов из ниши стволовых клеток в межфолликулярный эпидермис с помощью узкополосного UVB [24].

Что же касается локализованной склеродермии (ЛС), было проведено много исследований, свидетельствующих о том, что данная болезнь имеет, так же как и витилиго, аутоиммунное происхождение. Британскими учеными в 1983 г. было предложено первое описание аутоиммунной концепции ее патогенеза, в котором сообщалось о высокой частоте выявления антиядерных антител (у 16 из 22 обследованных; 72,7%) с использованием культивируемых клеток человека в качестве субстрата для обнаружения методом непрямой иммунофлуоресценции [25].

ЛС представляет собой сложное заболевание, наиболее распространенное в педиатрической популяции, которое характеризуется сочетанием воспаления и фиброза кожи, а также поражает внекожные ткани, начиная от мышц и заканчивая центральной нервной системой. Ювенильная склеродермия является третьей по частоте болезнью детского возраста и представлена двумя основными формами: ювенильной локализованной склеродермией и ювенильным системным склерозом [26, 27].

ЛС — системное аутоиммунное расстройство, это показывают наличие общих субтипов HLA с ревматоидным артритом, высокая частота аутоантител и повышенная циркуляция хемокинов и цитокинов [28].

Ведутся исследования для выявления ключевых игроков в патогенезе ЛС. Так, воспалительные лим-

фоцитарные и макрофагальные инфильтраты с отложением коллагена и фибробластов подтверждают мнение, что ЛС является воспалительным заболеванием, ведущим к фиброзу. Поскольку иммунная система претерпевает изменения в раннем возрасте, то механизмы ее становления/созревания в детстве потенциально могут влиять на особенности течения ЛС. Интересно, что иммунный фенотип при ЛС у детей в некоторой степени напоминает фенотип у здоровых взрослых [29].

Продукция аутоантител при ЛС может быть частично вызвана аномальной активацией Т- и/или В-клеток. Основной путь активации лимфоцитов опосредуется через циркулирующие цитокины, такие как IL 2, IL 4 и IL 6 [30]. В своем исследовании K. Takehara и соавт. показали, что уровни вышеперечисленных цитокинов были повышены у больных ЛС: IL 6 — у 47% (23/48) пациентов, IL 2 — у 27% (13/48) и IL 4 — у 17% (8/48), в то время как ни у одного из здоровых лиц подобного не наблюдалось. Более того, активированные лимфоциты экспрессируют рецепторы цитокинов на своей поверхности, и растворимая часть этих рецепторов высвобождается пропорционально увеличению активности лимфоцитов [31]. Было показано, что уровни растворимого рецептора IL 2 (sIL-2R) повышаются при различных аутоиммунных расстройствах, таких как ювенильная склеродермия и ЛС. Как и в случае вышеуказанных системных аутоиммунных нарушений, отмечено, что уровень sIL-2R в сыворотке часто повышен (21%, 10/48) и коррелирует с количеством склеротических поражений и числом участков, пораженных ЛС. При локализованной склеродермии повышенные уровни sIL-6R значительно соотносятся с числом линейных поражений и количеством задействованных участков тела [32]. Определено, что в коже у пациентов детского возраста с ЛС присутствуют дисрегуляция INF γ , доминирование Th1-иммунного ответа, а также повышение концентрации цитокинов и хемокинов CXCL9 и CXCL10. Данные нарушения, вероятнее всего, связаны с высвобождением провоспалительных цитокинов и хемокинов кератиноцитами и антигенпрезентирующими клетками в коже, что свидетельствует о направленном исключительно на кожу иммунном ответе при ЛС, в отличие от системной склеродермии. Поэтому мониторинг активности и количества хемокинов CXCL9 и CXCL10 может использоваться и как подтверждающее исследование для постановки диагноза ЛС, и как биомаркер активности и тяжести течения заболевания [33].

В некоторых случаях сообщалось о сочетании аутоиммунных заболеваний, например таких как витилиго и ЛС, что предполагает их этиопатогенетическую общность. Был исследован первый случай ЛС, являющийся частью множественного аутоиммунного синдрома (MAS) и проявляющийся одновременно с аутоиммунной тромбоцитопенической пурпурой и васкулитом центральной нервной системы [34]. При обследовании у пациентки были обнаружены повышенные уровни вышеперечисленных сывороточных цитокинов, а также уменьшение числа регуляторных Т-клеток, что способствовало потере толерантности, наблюдаемой при этих аутоиммунных состояниях [31, 32].

H. Ubaldo и C. Castro был представлен еще один случай витилиго и ЛС, характеризующийся типичными клиническими проявлениями этих двух болезней.

У пациентки с линейной склеродермией, расположенной в области лба («en coup de saber») слева, наблюдалось витилиго, локализованное в левой периорбитальной области с полиозом бровей и ресниц, а также имела левосторонняя расщелина губы при рождении [35]. Изучая данный клинический случай, можно видеть, что между половинами лица больной существует дискретная асимметрия без признаков подкожной, мышечной или костной атрофии, помимо той, которая наблюдается в области поражения ЛС [35, 36]. В этом клиническом случае гемифациальные проявления витилиго, ЛС и расщелины губы были расценены как редкие [35]. Данная клиническая ситуация подтверждает возможную связь этих состояний с явлениями эмбриологического деления клеток, подчеркивая мозаицизм. Эта гипотеза может объяснить как изменения в миграции клеток, вызвавших расщелину губы, так и изменения в некоторых эпидермальных клетках, которые становятся более восприимчивыми к аутоиммунным атакам. Витилиго или склеродермия могут также чаще проявляться после воздействия неопределенных триггеров [35, 36], вследствие чего гипотеза участия мозаицизма в аутоиммунных дерматологических заболеваниях, которые проявляются в локальных формах, таких как склеродермия и витилиго, подтверждается [36, 37].

Витилиго и склеродермию исторически наблюдают и описывают в литературе в попытке найти связь между этими двумя состояниями. Как было упомянуто ранее, витилиго характеризуется кожной и слизистой депигментацией вследствие избирательной потери эпидермальных меланоцитов [37]. В случае асимметричного, с типичным односторонним поражением, витилиго называют сегментарным (СВ, рис. 1). Данное состояние представляет собой быстро прогрессирующую, но ограниченную депигментацию с полиозом в 50% случаев и большой вероятностью стабильной репигментации при лечении. Последние данные подтверждают, что распространенное витилиго и СВ представляют вариации одного и того же патологического спектра. Выявлено, что локализованный паттерн СВ обусловлен мозаичной аутоиммунной

Рис. 1. Сегментарное витилиго
Fig. 1. Segmental vitiligo



Источник: Мурашкин Н.Н. и соавт., 2020.
Source: Murashkin N.N. et al., 2020.

атакой на локализованную область (феномен мозаицизма, рис. 2) [38].

Мозаицизм — это биологический феномен, который подразумевает под собой наличие двух или более популяций клеток с различными генотипами. Он отличается от химеризма тем, что происходит от одной оплодотворенной яйцеклетки, а не от нескольких клеточных линий,

Рис. 2. Локализованная склеродермия на фоне витилиго в области лица (красным отмечен очаг ЛС)

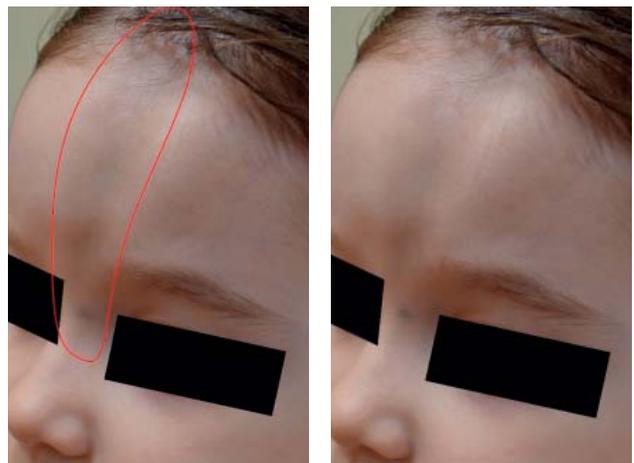
Fig. 2. Localized scleroderma associated with vitiligo in the area of face (localized scleroderma is shown with red)



Источник: Мурашкин Н.Н. и соавт., 2020.
Source: Murashkin N.N. et al., 2020.

Рис. 3. Линейная форма ЛС по типу удара саблей («en coup de saber») (красным отмечен очаг ЛС)

Fig. 3. Linear form of localized scleroderma: "en coup de saber" (localized scleroderma is shown with red)



Источник: Мурашкин Н.Н. и соавт., 2020.
Source: Murashkin N.N. et al., 2020.

полученных из отдельных оплодотворенных яиц [39]. Что касается дерматологических расстройств, то это самый яркий генетический пример того, как кожный участок, населенный клетками с различными антигенными или иммунологическими свойствами, отличается своей восприимчивостью (преимущественно) или устойчивостью к развитию кожных заболеваний [40].

ЛС также связывают с аутоиммунитетом, при котором увеличение плотности коллагена приводит к кожному склерозу при отсутствии поражения внутренних органов, акросклероза и феномена Рейно. Поражение ЛС кожи лобно-теменной области, часто напоминающее след от удара саблей, называется «ep coup de saber» и может привести к гемифациальной атрофии Парри–Ромберга (рис. 3).

Это изменение черепно-лицевого морфогенеза происходит отдельно или в сочетании с несколькими синдромами и различными нарушениями эмбриологических сигнальных путей. Генетический компонент был частично объяснен недавно с демонстрацией антагонистической передачи сигналов между сигнальным путем hedgehog (Shh), усиленным у этих пациентов, и регуляторными путями WNT и p63/IRF6, которые менее активны, что приводит к нарушению процесса дифференциации эмбриональных клеток [41]. Интересно, что сигнальный путь WNT также участвует в дифференцировке меланоцитов, а его активность снижена в депигментированной коже при витилиго.

Описание. После действия различных внешних триггеров (внешние факторы) при определенных условиях конкретного организма (внутренние факторы) происходит активация/деструкция кератиноцитов и выработка ими различных провоспалительных и профибротических факторов; в то же время происходит деструкция меланоцитов с высвобождением специфических DAMPs и собственных измененных антигенов (ПНК, ДНК), которые распознаются АПК и активируют врожденную, а затем и приобретенную иммунную систему (рис. 4). Установлено, что белок S100A9, синтезирующийся при эпидермальном стрессе, индуцирует пролиферацию

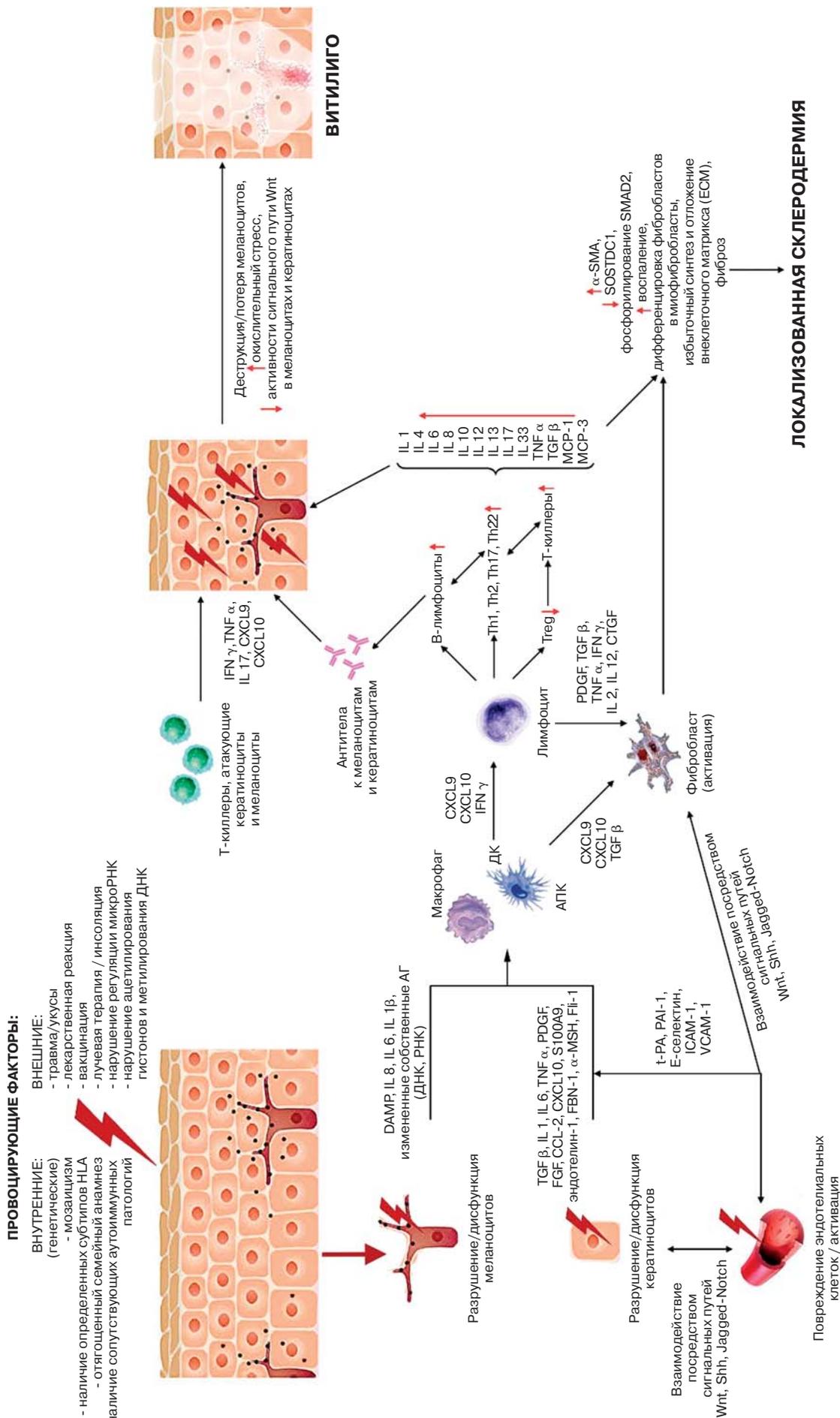
фибробластов посредством усиления активности TGF β , а также взаимодействия через Toll-подобный рецептор 4 (TLR-4). Стоит отметить, что кератиноциты взаимодействуют с эндотелиальными клетками и фибробластами через сигнальные пути, включая Wnt, Sonic hedgehog (Shh) и Jagged-Notch. Повреждение эндотелиальных клеток в результате инфекции, воспаления, аутоиммунной реакции, нарушения целостности кожного покрова приводит к повышению интенсивности секреции многочисленных цитокинов и молекул адгезии, ответственных за миграцию иммунных клеток (лимфоцитов, макрофагов). В свою очередь, иммунные клетки продуцируют основные факторы роста фибробластов (TGF β , CTGF, PDGF и др.), активируя тем самым фибробласты, их пролиферацию и дифференцировку в миофибробласты, что приводит к избыточному синтезу и отложению внеклеточного матрикса, фиброзу. Активация лимфоцитов с формированием аутоиммунитета происходит как при ЛС, так и при витилиго. Подавление Treg и повышение цитотоксических лимфоцитов (Т-киллеров), продукция провоспалительных цитокинов Th-клетками и стимулирование выделения аутоантител В-лимфоцитами приводит к разрушению кератиноцитов и меланоцитов, дисрегуляции иммунного ответа и окислительному стрессу, который снижает активность сигнального пути Wnt в меланоцитах и кератиноцитах.

Как уже отмечалось, длительное использование суспензий эпидермальных клеток или культур аутологичных меланоцитов при СВ по сравнению с NSV свидетельствует о замене генетически аномальных клеток нормальными, в результате чего не наблюдается патологической реакции иммунного ответа [42]. Подобные эксперименты *in vivo*, о которых сообщали несколько групп ученых, позволяют предположить, что клетки, полученные из неповрежденной кожи пациентов с СВ, замещают измененные клетки и излечивают местный генетический дефект [43]. Они подтверждают, что меланоциты являются первичными дефектными клетками при СВ, поскольку аутологичные культуры меланоцитов были успешно использованы в этих условиях [21, 40]. Низкий успех ауто-

Примечание. HLA (human leukocyte antigens) — человеческие лейкоцитарные антигены; DAMP (danger-associated molecular patterns) — дистресс-ассоциированный молекулярный паттерн «образ опасности»; IL (interleukin) — интерлейкин; TNF α (tumor necrosis factor alpha) — фактор некроза опухоли альфа; PDGF (platelet-derived growth factor) — тромбоцитарный фактор роста; CTGF (connective tissue growth factor) — фактор роста соединительной ткани; FGF (fibroblast growth factor) — фактор роста фибробластов; CCL-2/CXCL9/CXCL10 — хемокины; S100A9 (S100 calcium binding protein A9) — кальций-связывающий белок S100A9; FBN-1 (fibrillin-1) — фибриллин-1; α -MSH (α -melanocyte-stimulating hormone) — альфа-меланоцитстимулирующий гормон; Fli-1 (Friend leukemia integration 1 transcription factor) — транскрипционный фактор интеграции лейкемии Friend 1, также известный как транскрипционный фактор ERG; t-PA (plasminogen activator tissue) — тканевой активатор плазминогена; PAI-1 (plasminogen activator inhibitor) — ингибитор тканевого активатора плазминогена; ICAM-1 (inter-cellular adhesion molecule-1) — молекула межклеточной адгезии 1; VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1) — сосудистой клеточной адгезии 1; TGF β (transforming growth factor beta) — трансформирующий ростовой фактор бета; IFN γ (interferon γ) — интерферон гамма; α -SMA (alpha-smooth muscle actin) — альфа-актин гладких мышц; SOSTDC1 (sclerostin domain containing 1) — склеростин домен-содержащий белок 1 (антагонист сигнальных путей TGF β и Wnt); SMAD2 (mothers against decapentaplegic homolog 2); Wnt/Shh (Sonic hedgehog)/Jagged-Notch — сигнальные пути, индуцирующие дифференцировку и пролиферацию стволовых клеток меланоцитов и кератиноцитов, обеспечивая постоянный оборот пулов эпидермальных клеток; АПК — антигенпрезентирующие клетки.

Note. HLA — human leukocyte antigens; DAMP — danger-associated molecular patterns «danger signal»; IL — interleukin; TNF α — tumor necrosis factor alpha; PDGF — platelet-derived growth factor; CTGF — connective tissue growth factor; FGF — fibroblast growth factor; CCL-2/CXCL9/CXCL10 — chemokines; S100A9 — S100 calcium binding protein A9; FBN-1 — fibrillin-1; α -MSH — α -melanocyte-stimulating hormone; Fli-1 — Friend leukemia integration 1 transcription factor also known as ERG transcription factor; t-PA — plasminogen activator tissue; PAI-1 — plasminogen activator inhibitor; ICAM-1 — inter-cellular adhesion molecule-1; VCAM-1 — vascular cell adhesion molecule-1; TGF β — transforming growth factor beta; IFN γ — interferon γ ; α -SMA — alpha-smooth muscle actin; SOSTDC1 — sclerostin domain containing 1 (signaling pathways TGF β and Wnt antagonist); SMAD2 — mothers against decapentaplegic homolog 2; Wnt/Shh (Sonic hedgehog)/Jagged-Notch — signaling pathways inducing differentiation and proliferation of melanocytes and keratinocytes stem cells providing constant turnover of epidermal cell pools; АПК — antigen-presenting cell.

Рис. 4. Патогенетические аспекты сочетанной аутоиммунной патологии (витилиго и локализованная склеродермия)
Fig. 4. Pathogenesis aspects of comorbid autoimmune pathology (vitiligo and localized scleroderma)



Источник: Мурашкин Н.Н. и соавт., 2020. Иллюстрация создана на основе анализа данных [45–47].
 Source: Murashkin N.N. et al., 2020. Illustration has been created according to the data analysis [45–47].

трансплантатов в NSV позволяет предположить, что все эпидермальные меланоциты генетически аномальны [44].

Витилиго и ЛС являются сложными системными болезнями, связанными со многими аутоиммунными и аутовоспалительными процессами. Кроме того, кожные изменения при них оказывают существенное влияние на качество жизни. Необходимы дальнейшие усилия, чтобы улучшить понимание и восприятие этих заболеваний, а также повысить осведомленность об их психологических эффектах. В последнее время в дерматологической практике отмечается увеличение числа больных, страдающих сочетанными патологиями, которые характеризуются торпидным течением и отсутствием патогномичных симптомов у пациентов детского возраста, что затрудняет диагностику и назначение адекватной терапии. Это побуждает к повышению осведомленности и информированию врачей различных специальностей о возможных сочетаниях, клинической картине и аспектах патогенеза данных состояний.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Н. Н. Мурашкин — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний Jansen, Eli Lilly, Novartis. Получение гонораров за научное консультирование от компаний Galderma, Pierre Fabre, Bayer, LEO Pharma, Pfizer, AbbVie, Amryt Pharma.

А. И. Материкин, Р. В. Епишев — получение гонораров за научное консультирование от компаний Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Amryt Pharma.

Э. Т. Амбарчян — получение гонораров за научное консультирование от компаний Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Jansen, Amryt Pharma.

Остальные авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS

Nikolay N. Murashkin — receiving research grants from pharmaceutical companies Jansen, Eli Lilly, Novartis. Scientific consultant of Galderma, Pierre Fabre, Bayer, LEO Pharma, Pfizer, AbbVie, Amryt Pharma.

Alexander I. Materikin, Roman V. Epishev — scientific consultant of Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Amryt Pharma companies.

Eduard T. Ambarchian — scientific consultant of Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Amryt Pharma, Jansen companies.

The other contributors confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

ORCID

Н. Н. Мурашкин

<http://orcid.org/0000-0003-2252-8570>

А. А. Савелова

<https://orcid.org/0000-0001-6884-5171>

Р. А. Иванов

<https://orcid.org/0000-0002-0081-0981>

Э. Т. Амбарчян

<http://orcid.org/0000-0002-8232-8936>

А. И. Материкин

<http://orcid.org/0000-0002-6034-8231>

Р. В. Епишев

<https://orcid.org/0000-0002-4107-4642>

Л. А. Опрятин

<https://orcid.org/0000-0002-0858-8780>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Dahir AM, Thomsen SF. Comorbidities in vitiligo: comprehensive review. *Int J Dermatol*. 2018;57(10):1157–1164. doi: 10.1111/j.14055.
- Sawicki J, Siddha S, Rosen C. Vitiligo and associated autoimmune disease: retrospective review of 300 patients. *J Cutan Med Surg*. 2012;16(4):261–266. doi: 10.1177/120347541201600408.
- Sheth VM, Guo Y, Qureshi AA. Comorbidities associated with vitiligo: a ten-year retrospective study. *Dermatology*. 2013; 227(4): 311–315. doi: 10.1159/000354607.
- Lotti T, D'Erme AM. Vitiligo as a systemic disease. *Clin Dermatol*. 2014;32(3):430–434. doi: 10.1016/j.clindermatol.2013.11.011.
- Taieb A, Alomar A, Böhm M, et al. The writing group of the Vitiligo European Task Force (VETF) in cooperation with the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) and the Union Européenne des dermatologues Spécialistes (UEMS). Guidelines for the management of vitiligo: The European Dermatology Forum consensus. *Br J Dermatol*. 2013;168(1):5–19. doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.11197.x.
- Lotti T, Hautmann G, Hercogova J. Vitiligo: disease or symptom? From the confusion of the past to current doubts. In: Lotti T, Hercogova J, eds. *Vitiligo. Problems and solutions*. New York, NY, Basel: Marcel Dekker, Inc.; 2004. pp. 1–14.
- Le Poole C, Boissy RE. Vitiligo. *Semin Cutan Med Surg*. 1997; 16(1):3–14. doi: 10.1016/s1085-5629(97)80030-2.
- Parsad D, Dogra S, Kanwar AJ. Quality of life in patients with vitiligo. *Health Qual Life Outcomes*. 2003;1:58. doi: 10.1186/1477-7525-1-58.
- Boissy RE, Manga P. On the etiology of contact/occupational vitiligo. *Pigment Cell Res*. 2004;17(3):208–214. doi: 10.1111/j.1600-0749.2004.00130.
- Ezzedine K, Lim HW, Suzuki T, et al. Revised classification/nomenclature of vitiligo and related issues: the Vitiligo Global Issues Consensus Conference. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2012; 25(3):E1–13. doi: 10.1111/j.1755-148X.2012.00997.
- Eleftheriadou V, Thomas K, van Geel N, et al. Developing core outcome set for vitiligo clinical trials: international e-Delphi consensus. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2015;28(3):363–369. doi: 10.1111/pcmr.12354.
- Harris JE, Harris TH, Weninger W, et al. A mouse model of vitiligo with focused epidermal depigmentation requires IFN- γ for autoreactive CD8+ T-cell accumulation in the skin. *J Invest Dermatol*. 2012;132(7):1869–1876. doi: 10.1038/jid.2011.463.
- Shi F, Erf GF. IFN- γ , IL-21, and IL-10 co-expression in evolving autoimmune vitiligo lesions of Smyth line chickens. *J Invest Dermatol*. 2012;132(3 Pt 1):642–649. doi: 10.1038/jid.2011.377.
- Yang L, Wei Y, Sun Y, et al. Interferon-gamma Inhibits Melanogenesis and Induces Apoptosis in Melanocytes: A Pivotal Role of CD8+ Cytotoxic T Lymphocytes in Vitiligo. *Acta Derm Venereol*. 2015;95(6):664–670. doi: 10.2340/00015555-2080.
- Singh RK, Lee KM, Vujkovic-Cvijin I, et al. The role of IL-17 in vitiligo: A review. *Autoimmun Rev*. 2016;15(4):397–404. doi: 10.1016/j.autrev.2016.01.004.
- Zhou L, Shi YL, Li K, et al. Increased circulating Th17 cells and elevated serum levels of TGF-beta and IL-21 are correla-

- ted with human non-segmental vitiligo development. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2015;28(3):324–329. doi: 10.1111/pcmr.12355.
17. Shi F, Kong BW, Song JJ, et al. Understanding mechanisms of vitiligo development in Smyth line of chickens by transcriptomic microarray analysis of evolving autoimmune lesions. *BMC Immunol.* 2012;13:18. doi: 10.1186/1471-2172-13-18.
 18. Webb KC, Tung R, Winterfield LS, et al. Tumour necrosis factor- α inhibition can stabilize disease in progressive vitiligo. *Br J Dermatol.* 2015;173(3):641–650. doi: 10.1111/bjd.14016.
 19. Cui T, Zhang W, Li S. Oxidative Stress-Induced HMGB1 Release From Melanocytes: A Paracrine Mechanism Underlying the Cutaneous Inflammation in Vitiligo. *J Invest Dermatol.* 2019;139(10):2174–2184.e4. doi: 10.1016/j.jid.2019.03.1148.
 20. Praetorius C, Grill C, Stacey SN, et al. A polymorphism in IRF4 affects human pigmentation through a tyrosinase-dependent MITF/TFAP2A pathway. *Cell.* 2013;155(5):1022–1033. doi: 10.1016/j.cell.2013.10.022.
 21. Regazzetti C, Joly F, Marty C. Transcriptional Analysis of Vitiligo Skin Reveals the Alteration of WNT Pathway: A Promising Target for Repigmenting Vitiligo Patients. *J Invest Dermatol.* 2015;135(12):3105–3114. doi: 10.1038/jid.2015.335.
 22. Roberts GHL, Paul S, Yorgov D, et al. Family Clustering of Autoimmune Vitiligo Results Principally from Polygenic Inheritance of Common Risk Alleles. *Am J Hum Genet.* 2019;105(2):364–372. doi: 10.1016/j.ajhg.2019.06.013.
 23. Machado do Nascimento L, Silva de Castro CC, Medeiros Fava V, et al. Genetic and biochemical evidence implicates the butyrylcholinesterase gene BCHE in vitiligo pathogenesis. *Exp Dermatol.* 2015;24(12):976–978. doi: 10.1111/exd.12810.
 24. Tarle RG, Silva de Castro CC, do Nascimento LM, Mira MT. Polymorphism of the E-cadherin gene CDH1 is associated with susceptibility to vitiligo. *Exp Dermatol.* 2015;24(4):300–302. doi: 10.1111/exd.12641.
 25. Takehara K, Moroi Y, Nakabayashi Y, Ishibashi Y. Antinuclear antibodies in localized scleroderma. *Arthritis Rheum.* 1983;26(5):612–616. doi: 10.1002/art.1780260506.
 26. Mayes MD, Lacey JV, Jr, Beebe-Dimmer J, et al. Prevalence, incidence, survival, and disease characteristics of systemic sclerosis in a large US population. *Arthritis Rheum.* 2003;48(8):2246–2255. doi: 10.1002/art.11073.
 27. Peterson LS, Nelson AM, Su WP, et al. The epidemiology of morphea (localized scleroderma) in Olmsted County 1960–1993. *J Rheumatol.* 1997; 24(1):73–80.
 28. Torok KS, Kurzinski K, Kelsey C, et al. Peripheral blood cytokine and chemokine profiles in juvenile localized scleroderma: T-helper cell-associated cytokine profiles. *Semin Arthritis Rheum.* 2015;45:284–293. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.06.006.
 29. Wolfe RE, Brelsfold WG. Soluble interleukin-2 receptors in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1988;31(6):729–35. doi: 10.1002/art.1780310605.
 30. Degiannis D, Seibold JR, Czarnecki M, et al. Soluble interleukin-2 receptors in patients with systemic sclerosis: clinical and laboratory correlations. *Arthritis Rheum.* 1990;33(3):375–380. doi: 10.1002/art.1780330310.
 31. Takehara K, Sato S. Localized Scleroderma Is an Autoimmune Disorder. *Rheumatology (Oxford).* 2005;44(3):274–279. doi: 10.1093/rheumatology/keh487.
 32. Ihn H, Fujimoto M, Sato S, et al. Increased levels of circulating intercellular adhesion molecule-1 in patients with localized scleroderma. *J Am Acad Dermatol.* 1994;31(4):591–595. doi: 10.1016/s0190-9622(94)70221-7.
 33. O'Brien JC, Rainwater YB, Malviya N, et al. Transcriptional and Cytokine Profiles Identify CXCL9 as a Biomarker of Disease Activity in Morphea. *J Invest Dermatol.* 2017;137(8):1663–1670. doi: 10.1016/j.jid.2017.04.008.
 34. Anaya JM, Castiblanco J, Rojas-Villarraga A, et al. The multiple autoimmune syndromes. A clue for the autoimmune tautology. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2012;43(3):256–264. doi: 10.1007/s12016-012-8317-z.
 35. Ubaldo HDC, Castro CCS. Coexistence of segmental vitiligo, scleroderma en coup de sabre and cleft lip on the same hemiface: association with mosaicism? *An Bras Dermatol.* 2019;94(2):248–250. doi: 10.1590/abd1806-4841.20198110.
 36. Bonifati C, Impara G, Morrone A, et al. Simultaneous occurrence of linear scleroderma and homolateral segmental vitiligo. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006;20(1):63–65. doi: 10.1111/j.1468-3083.2005.01336.x.
 37. Horberg M, Lauesen SR, Daugaard-Jensen J, Kjaer I. Linear scleroderma en coup de sabre including abnormal dental development. *Eur Arch Paediatr Dent.* 2015;16(2):227–231. doi: 10.1007/s40368-014-0148-6.
 38. Van Geel N, Speeckaert R. Segmental Vitiligo. *Dermatol Clin.* 2017;35(2):145–150. doi: 10.1016/j.det.2016.11.005.
 39. Colman SD, Williams CA, Wallace MR. Benign neurofibromas in type 1 neurofibromatosis (NF1) show somatic deletions of the NF1 gene. *Nat Genet.* 1995;11(1):90–92. doi: 10.1038/ng0995-90.
 40. Biesecker LG, Spinner NB. A genomic view of mosaicism and human disease. *Nat Rev Genet.* 2013;14(5):307–320. doi: 10.1038/nrg3424.
 41. Kurosaka H, Iulianella A, Williams T, Trainor PA. Disrupting hedgehog and WNT signaling interactions promotes cleft lip pathogenesis. *J Clin Invest.* 2014;124(4):1660–1671. doi: 10.1172/JCI72688.
 42. *Vitiligo medical and surgical management.* Gupta S, Olsson MJ, Parsad D, et al, eds. 1st ed., Kindle Edition. Wiley Blackwell; 2018.
 43. Chen YF, Yang PY, Hu DN, et al. Treatment of vitiligo by transplantation of 120 cases. *J Am Acad Dermatol.* 2004;51(1):68–74. doi: 10.1016/j.jaad.2003.12.013.
 44. Cario-Andre M, Pain C, Gauthier Y, Taieb A. The Melanocytorrhagic Hypothesis of Vitiligo Tested on Pigmented, Stressed, Reconstructed Epidermis. *Pigment Cell Res.* 2007;20(5):385–393. doi: 10.1111/j.1600-0749.2007.00396.x.
 45. Rodrigues M, Ezzedine K, Hamzavi I, et al. New discoveries in the pathogenesis and classification of vitiligo. *J Am Acad Dermatol.* 2017;77(1):1–13. doi: 10.1016/j.jaad.2016.10.048.
 46. Strassner JP, Harris JE. Understanding mechanisms of autoimmunity through translational research in vitiligo. *Curr Opin Immunol.* 2016;43:81–88. doi:10.1016/j.coi.2016.09.008.
 47. Boniface K, Seneschal J, Picardo M, Taieb A. Vitiligo: Focus on Clinical Aspects, Immunopathogenesis, and Therapy. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2017;54(1):52–67. doi: 10.1007/s12016-017-8622-7.