

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv101158>

Обзор



Лечение витилиго: взгляд в будущее (обзор литературы)

Е.А. Кроткова

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

АННОТАЦИЯ

Витилиго — заболевание, которое негативно влияет на качество жизни пациентов, снижает их самооценку и вызывает значительный психологический дискомфорт. По данным многочисленных исследований, у пациентов с витилиго чаще развиваются депрессивные и тревожные расстройства, возникают суицидальные мысли.

Несмотря на распространённость и социальную значимость данного заболевания, терапия витилиго на сегодняшний день остаётся актуальным вопросом. Так, в настоящий момент во всём мире до сих пор отсутствуют специально зарегистрированные препараты и методы лечения витилиго. Терапия заболевания на сегодня представлена в основном препаратами группы кортикостероидов и ингибиторов кальциневрина как в виде монотерапии, так и комбинированной с узкополосной фототерапией (УФБ). Однако, общая эффективность стандартных схем лечения не превышает 80%, при этом частота рецидивов может составлять до 75%, что не соответствует ожиданиям пациента и врача-дерматовенеролога.

Данная статья носит обзорный характер. Целью статьи было изучение новых перспективных методов лечения заболевания в практике российских и зарубежных специалистов, их доступность и принципы действия.

Проведён систематический литературный обзор с использованием баз данных PubMed, Cochrane Library, Clinicaltrials.gov, Cyberleninka и сети Интернет с целью выявления новых препаратов/методов, находящихся в разработке, на стадии клинических испытаний, а также ожидаемых в скором времени на биофармацевтическом рынке. При поиске литературы в упомянутых базах данных использовались такие ключевые слова, как «витилиго», «качество жизни», «лечение». Приведены результаты различных клинических исследований. В ходе обзора определены основные претенденты на роль долговременной терапии витилиго, что в будущем позволит оптимизировать тактику ведения пациентов и их приверженность лечению.

Данный обзор, обращённый к практикующим дерматовенерологам, заинтересованным в вопросах терапии витилиго, указывает на процесс активного поиска и разработок новых методов лечения, в котором в настоящее время принимает участие более 20 биофармацевтических компаний по всему миру. Следует ожидать, что в ближайшие несколько лет полностью изменится спектр препаратов, используемых для лечения заболевания. Основываясь на данных последних исследований о патогенезе витилиго, можно сделать вывод, что из всего перечня перспективных лекарственных средств, вероятно, местные ингибиторы янус-киназ являются наиболее многообещающим классом препаратов для лечения этого заболевания.

Ключевые слова: витилиго; качество жизни; лечение.

Для цитирования:

Кроткова Е.А. Лечение витилиго: взгляд в будущее (обзор литературы) // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2021. Т. 24, № 6. С. 537–542. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv101158>

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv101158>

Review

Vitiligo treatment: a look into the future (literature review)

Elizaveta A. Krotkova

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Vitiligo is a disease that negatively influences patient's quality of life, lowers their self-esteem, and causes significant psychological discomfort. According to numerous studies, patients with vitiligo are more likely to develop depressive and anxiety disorders, suicidal thoughts. Despite the prevalence and social significance of the disease, vitiligo therapy remains a topical issue today. So, at the moment in the world there are still no specially registered drugs and treatments for vitiligo. Therapy of the disease today is mainly represented by drugs from the group of corticosteroids and calcineurin inhibitors, both in the form of monotherapy and in the form of combination therapy with narrow band UVB phototherapy. However, the overall effectiveness of standard treatment regimens does not exceed 80%, and the relapse rate can be up to 75%, which does not meet the expectations of the patient and the dermatovenerologist.

This article is of a review character. The aim of the article was to study new promising methods of treatment of the disease in the practice of Russian and foreign specialists, their availability and principles of action.

A systematic literature review was performed using PubMed, Cochrane Library, Clinicaltrials.gov, Cyberleninka, and Internet databases to identify new drugs/methods in development, in clinical trials, and soon to be on the biopharmaceutical market. Keywords such as "vitiligo," "quality of life," and "treatment" were used in the literature search of the above-mentioned databases. The results of various clinical trials are given. The review identified the main contenders for the role of long-term therapy for vitiligo, which in the future will optimize patient management tactics and adherence to treatment.

This review, addressed to practicing dermatovenerologists interested in vitiligo therapy, points to a process of active research and development of new therapies, in which more than 20 biopharmaceutical companies worldwide are currently involved. It should be expected that in the next few years the range of drugs used to treat the disease will completely change. Based on recent research on the pathogenesis of vitiligo, it can be concluded that from the entire list of promising drugs, local janus kinase inhibitors are probably the most promising new class of drugs for the treatment of this disease.

Keywords: vitiligo; quality of life; treatment.

For citation:

Krotkova EA. Vitiligo treatment: a look into the future (literature review). *Russian journal of skin and venereal diseases*. 2021;24(6):537–542. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv101158>

ВВЕДЕНИЕ

Витилиго — хроническое аутоиммунное заболевание, характеризующееся потерей пигмента на участках кожи, что приводит к появлению резко очерченных участков депигментации молочно-белого цвета. Вопреки мифам, витилиго является распространённым кожным заболеванием (от 0,5 до 2% населения мира) [1, 2]. И если раньше о нём почти не говорили (заболевание считалось лишь незначительным косметическим дефектом), то за последние 10–50 лет число работ о витилиго возросло более чем в 20 раз. Это говорит о том, что в настоящее время общество стало более требовательным к своему внешнему виду.

МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ВИТИЛИГО: РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Согласно европейским рекомендациям, наиболее эффективными методами лечения витилиго являются топические глюкокортикостероиды, топические ингибиторы кальциневрина и фототерапия УФБ-311 нм, однако результаты лечения с использованием стандартных схем терапии разочаровывают не только пациентов, но и дерматологов [3]. Не являясь жизнеугрожающим заболеванием, витилиго негативно влияет на социальную адаптацию, психологические аспекты и качество жизни пациентов, что побуждает крупнейшие фармацевтические компании к разработке новых методов лечения.

Имеются убедительные результаты клинических исследований II фазы руксолитиниба (Incyte) в терапии витилиго. Руксолитиниб — высокоселективный ингибитор янус-киназ JAK1 и JAK2. В настоящее время препарат используется в терапии миелофиброза, полицитемии, тромбоцитопении и реакции «трансплантат против хозяина» [4]. Проведено многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование фазы II, в котором изучались разные концентрации руксолитиниба в форме крема два раза (0,5%; 1,5%) и один раз (1,5%) в день в сравнении с плацебо. Первичной точкой была доля пациентов, достигших $\geq 50\%$ улучшения индекса тяжести витилиго на лице (F-VASI50) на 24-й нед по сравнению с исходным уровнем. Результаты показали, что F-VASI50 на 24-й нед был достигнут значительно большим количеством пациентов, использующих крем руксолитиниб, чем у тех, кто лечился плацебо [1]. Пациенты, которые были отнесены к трём группам положительного ответа, получали крем с руксолитинибом 1,5% два раза в день, 1,5% — один раз в день, 0,5% — один раз в день. Затем участники исследования продолжили терапию в исходной лечебной дозе до 52-й нед. На 52-й нед у пациентов всех трёх групп лечения наблюдалась значительная репигментация очагов витилиго и отмечалась хорошая

переносимость концентрации препарата, что указывает на перспективность руксолитиниба для местного применения в лечении витилиго [4]. В настоящее время проводятся два исследования фазы III (NCT04052425; NCT04057573) для оценки эффективности и безопасности руксолитиниба в форме крема у подростков и взрослых с несегментарным витилиго [1].

Тофацитиниб (Pfizer) является селективным ингибитором янус-киназ JAK1 и JAK3. Препарат блокирует сигнальный путь JAK-STAT, который передаёт внеклеточную информацию в ядро клетки и влияет на транскрипцию ДНК. Пероральная и местная форма тофацитиниба уже показала эффективность при лечении иммуопосредованных заболеваний кожи, в том числе бляшечного псориаза, атопического дерматита и гнездовой алопеции [4]. Проведено открытое исследование с применением 2% крема тофацитиниба два раза в день у 16 пациентов с витилиго. Восстановление пигментации наблюдалось в 81,2% случаев: репигментация $>90\%$ — у 4 пациентов, 25–75% — у 5, 5–15% — у 4; отсутствие эффекта или медленное прогрессирование с улучшением очагов на лице по сравнению с другими областями отмечено у 2 и 1 пациента соответственно [5]. По отдельным источникам, местные формы препаратов тофацитиниб и руксолитиниб показали лучшие результаты на участках, подвергшихся фотоэкспозиции или в сочетании с терапией УФБ-311 нм [6].

Сообщается также, что первый пациент получил препарат цердулатиниб (Dermavant) для местного применения в рамках фазы IIa клинического исследования витилиго¹. Цердулатиниб является двойным ингибитором путей янус-киназы (JAK) и тирозинкиназы (Syk). В исследовании фазы IIa гель цердулатиниб 0,37% применялся два раза в день в течение 6 нед у 30 пациентов в возрасте 18–70 лет с диагнозом витилиго². Основываясь на данных доклинических исследований, можно предположить, что цердулатиниб станет одним из возможных вариантов лечения витилиго.

Ингибиторы янус-киназ по праву считаются одной из перспективных групп препаратов для лечения витилиго. Данное заболевание опосредуется направленным разрушением меланоцитов Т-клетками, при этом интерферон- γ играет центральную роль в патогенезе заболевания, используя в передаче сигналов путь JAK-STAT, из чего следует вывод, что витилиго может быть восприимчивым к лечению ингибиторами JAK [7]. В одном из недавних исследований обнаружено также, что интенсивная и диффузная экспрессия JAK1 более

¹ Dermavant Sciences. Dermavant announces first patient dosed in phase 2a clinical trial of topical dual JAK/Syk inhibitor cerdulatinib for vitiligo [December 3, 2019]. Режим доступа: <https://www.dermavant.com/1919-2/>. Дата обращения: 15.06.2021.

² ClinicalTrials.gov. Safety and Tolerability study of Cerdulatinib gel, 0.37% in adults with vitiligo [Internet]. Режим доступа: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04103060>. Дата обращения: 15.06.2021.

выражена в витилигиозной коже по сравнению со здоровой тканью, поэтому селективное ингибирование JAK1 может быть благоприятным вариантом лечения для этих пациентов [8].

В настоящее время ведутся разработки нового человеческого антитела против IL-15R (Villarix Therapeutics), направленного на истощение резидентных Т-клеток памяти. Сообщается, что начало его испытаний с участием добровольцев планируется в 2021/2022 г. Недавнее открытие показало, что иммунный путь, инициированный передачей сигналов интерлейкина-15 (IL-15), и образование им аутоиммунных Т-клеток памяти (memory T cells, TRM) играет важную роль в развитии рецидивов витилиго вскоре после прекращения лечения: четыре независимые лаборатории по всему миру обнаружили, что TRM являются источником остаточной памяти болезни в коже³. Исследования показали, что цитокиновый белок IL-15 важен для поддержания TRM [9]. Используя мышиную модель витилиго, обнаружено, что блокада передачи сигналов цитокина IL-15 с помощью антител удаляет TRM из кожи мышей и приводит к значительному клиническому улучшению³. В настоящее время антитела, блокирующие IL-15, изучаются в качестве потенциально долговременной терапии для пациентов с витилиго⁴ [9].

В начале 2020 года завершились доклинические испытания препарата VitiLSiGel (Life Science Investments). Химическая формула препарата основана на экстракте корня *Coleus forskohlii* и листьев *Cassia alata*, обладающих меланостимулирующим, противовоспалительным и иммуномодулирующим действием. Сообщается, что экстракт *Cassia alata* способен стимулировать выработку стволовых клеток на дермально-эпидермальном уровне, способствуя их трансформации в меланоциты, а затем в меланоциты. *Coleus forskohlii*, в свою очередь, стимулирует все этапы меланогенеза, что является причиной его высокой эффективности⁵. Исследование препарата продолжалось 15 нед, побочных эффектов не обнаружено [10]. В июне 2020 года продукт был выпущен в продажу. Отчёты о клинических случаях показывают его эффективность при акрофациальном витилиго. Сообщается также о более высокой эффективности препарата в сочетании с УФБ-311 нм [10]. VitiLSiGel рекомендуется наносить на очаги один раз в день на предварительно очищенную кожу. Применение должно быть строго ограничено областью поражения во избежание потемнения неповреждённой кожи⁵.

³ Villarix Therapeutics. Villarix Therapeutics is a preclinical-stage biopharmaceutical company focused on developing novel antibody therapeutics for the treatment of vitiligo [Internet]. Режим доступа: <https://villarixtherapeutics.com/>. Дата обращения: 15.06.2021.

⁴ ClinicalTrials.gov. Evaluation of AMG 714 for Vitiligo (REVEAL) [Internet]. Режим доступа: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04338581>. Дата обращения: 15.06.2021.

⁵ VitiLSi. What is VitiLSi? [Internet]. Режим доступа: <https://www.vitilisi.com/vitilisi-2/>. Дата обращения: 15.06.2021.

Сообщается о разработке нового солнцезащитного крема Photocil (Applied Biology), который способен имитировать узкополосную фототерапию под солнцем. Крем Photocil действует как барьер для нетерапевтического солнечного излучения, при котором кожа подвергается воздействию прямого дневного света. Благодаря создаваемому барьеру, крем Photocil позволяет безопасно и эффективно проводить дневное самолечение терапевтическим ультрафиолетовым излучением солнца, обеспечивая те же преимущества, что и традиционная фототерапия с помощью фотолампы. Среднее время лечения составляет 30 мин 3 раза/нед на протяжении 3 мес; терапию лучше проводить в период около полудня^{6,7}. Photocil уже продаётся в Европе, Азии и на Ближнем Востоке (Presilux™ и MediSun⁸).

В США продолжаются клинические испытания напыляемого заменителя человеческой кожи ReCell (Avita Medical) для лечения стабильного витилиго⁹. Метод основан на выделении популяции клеток из зоны дермо-эпидермального соединения, содержащей как базальные кератиноциты, так и фибробласты, меланоциты, клетки Лангерганса, которые при нанесении стимулируют дальнейшую миграцию меланоцитов в очаг поражения. Технология ReCell заключается в использовании суспензии из кусочка собственной нормальной (пигментированной) кожи пациента, которая готовится менее чем за 30 мин, а затем распыляется на очаги витилиго. На начальной стадии снимается тонкий верхний слой кожи (0,15 мм) с небольшого участка тела. Далее из собранного материала извлекаются кератиноциты и меланоциты путём растворения базовых структурных материалов в ферментах, а затем создаётся суспензия, которую напыляют на нужный участок. Клетки начинают делиться, постепенно заполняя пространство. Вся процедура занимает около 30 мин, и её можно повторить несколько раз. Разработчики сообщают, что готовым количеством суспензии можно обработать в несколько раз большую площадь, чем было взято тканей. Процесс заживления занимает от нескольких недель до нескольких месяцев в зависимости от размера и локализации поражения. Преимуществом метода является также минимальное образование рубцов, что важно с косметологической

⁶ Photocil. Treat yourself to clear skin. Better treatment with photocil [Internet]. Режим доступа: <https://www.photocil.com/>. Дата обращения: 15.06.2021.

⁷ Applied Biology Products. Photocil: psoriasis & atopic dermatitis [Internet]. Режим доступа: <http://www.appliedbiology.com/AppliedBiologyProducts.html>. Дата обращения: 15.06.2021.

⁸ Jupiter Wellness Licenses Photocil™, a Novel Topical Treatment of Psoriasis, Vitiligo, Pruritis and Atopic Dermatitis. Press release, 2021 Jul 9 [Internet]. Режим доступа: https://www.sec.gov/Archives/edgar/data/1760903/000126493121000098/ex99_1.htm. Дата обращения: 15.06.2021.

⁹ Avita Medical. Exploring potential application in vitiligo [Internet]. Режим доступа: <https://avitamedical.com/pipeline/vitiligo/>. Дата обращения: 15.06.2021.

точки зрения⁹. На данный момент технология ReCell зарегистрирована для лечения острых ожогов как реконструктивный метод терапии¹⁰.

Сообщается о создании портативного устройства УФБ-311 нм (Zerigo Health), которое пациенты подключают к приложению на своём смартфоне для управления дозой, частотой и продолжительностью световой терапии витилиго. Компания Zerigo Health была основана пациентом с псориазом Мартином Гроссом, который добился отличных результатов от УФБ-терапии, но ему было очень трудно получать лечение в офисе три раза в неделю. Схема лечения, назначаемая врачом, отслеживается и контролируется в приложении Zerigo CarePartner. Данная система одобрена для лечения псориаза и витилиго¹¹.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данный обзор показывает, что в настоящее время ведутся активный поиск и разработка новых методов лечения витилиго. Следует ожидать, что в ближайшие несколько лет полностью изменится спектр препаратов,

¹⁰ U.S. Food and drug administration approves expanded use of the RECELL® system for the treatment of extensive burns and pediatric patients [Internet]. Режим доступа: <https://recellsystem.com/uploads/pdf/AVITA-Medical-Press-Release-10June2021.pdf>. Дата обращения: 15.06.2021.

¹¹ Zerigo Health. The connected, at-home solution that offers personal coaching [Internet]. Режим доступа: <https://www.zerigohealth.com/>. Дата обращения: 15.06.2021.

ЛИТЕРАТУРА

1. Smith P., Yao W., Shepard S., et al. Developing a JAK inhibitor for targeted local delivery: Ruxolitinib // *Pharmaceutics*. 2021. Vol. 13, N 7. P. 1044. doi: 10.3390/pharmaceutics13071044
2. Мельникова Ю.Г., Ломоносов К.М., Герейханова Л.Г. Инвазивные методы лечения витилиго // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2018. Т. 21, № 2. С. 113–119. doi: 10.18821/1560-9588-2018-21-2-113-119
3. Вовденко К.А., Махаббат Л., Ломоносов К.М. Способы камуфляжа витилиго (обзор литературы) // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2021. Т. 24, № 2. С. 161–166. doi: 10.17816/dv63945
4. Qi F., Liu F., Gao L. Janus kinase inhibitors in the treatment of vitiligo: a review // *Front Immunol*. 2021. Vol. 12. P. 790125. doi: 10.3389/fimmu.2021.790125
5. Kubelis-López D.E., Zapata-Salazar N.A., Said-Fernández S.L., et al. Updates and new medical treatments for vitiligo (Review) // *Exp Ther Med*. 2021. Vol. 22, N 2. P. 797. doi: 10.3892/etm.2021.10229

REFERENCES

1. Smith P, Yao W, Shepard S, et al. Developing a JAK Inhibitor for Targeted Local Delivery: Ruxolitinib. *Pharmaceutics*. 2021;13(7):1044. doi: 10.3390/pharmaceutics13071044

используемых для лечения заболевания. Из всего перечня перспективных лекарственных средств, вероятно, местные ингибиторы янус-киназы являются наиболее многообещающим новым классом препаратов для лечения витилиго.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Автор заявляет об отсутствии внешнего финансирования при подготовке статьи.

Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Автор подтверждает соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (разработка концепции, подготовка работы, одобрение финальной версии перед публикацией).

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. The research was carried out at the expense of the organization's budgetary funds.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Author contribution. The authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis of literature, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

6. Karagaiah P., Valle Y., Sigova J., et al. Emerging drugs for the treatment of vitiligo // *Expert Opin Emerg Drugs*. 2020. Vol. 25, N 1. P. 7–24. doi: 10.1080/14728214.2020.1712358
7. Damsky W., King B.A. JAK inhibitors in dermatology: the promise of a new drug class // *J Am Acad Dermatol*. 2017. Vol. 76, N 4. P. 736–744. doi: 10.1016/j.jaad.2016.12.005
8. Gooderham M., Relke N. The use of janus kinase inhibitors in vitiligo: a review of the literature // *J Cutan Med Surg*. 2019. Vol. 23, N 3. P. 298–306. doi: 10.1177/1203475419833609
9. Ryan G.E., Harris J.E., Jillian M. Richmond. Resident memory T cells in autoimmune skin diseases // *Front Immunol*. 2021. Vol. 12. P. 652191. doi: 10.3389/fimmu.2021.652191
10. Diehl C., Sadoghifar R., Binic I., et al. A new, innovative, and safe treatment in vitiligo: results of randomized, double-blinded, parallel-group study // *Dermatol Ther*. 2021. Vol. 34, N 1. P. e14697. doi: 10.1111/dth.14697

2. Melnikova YG, Lomonosov KM, Gereikhanova LG. Invasive methods of treatment of vitiligo. *Russ J Skin Venereal Dis*. 2018;21(2):113–119. (In Russ). doi: 10.18821/1560-9588-2018-21-2-113-119

3. Vovdenko KA, Mahabbat L, Lomonosov KM. Methods of camouflage of vitiligo (literature review). *Russ J Skin Venereal Dis.* 2021;24(2):161–166. (In Russ). doi: 10.17816/dv63945
4. Qi F, Liu F, Gao L. Janus kinase inhibitors in the treatment of vitiligo: a review. *Front Immunol.* 2021;12:790125. doi: 10.3389/fimmu.2021.790125
5. Kubelis-López DE, Zapata-Salazar NA, Said-Fernández SL, et al. Updates and new medical treatments for vitiligo (Review). *Exp Ther Med.* 2021;22(2):797. doi: 10.3892/etm.2021.10229
6. Karagaiah P, Valle Y, Sigova J, et al. Emerging drugs for the treatment of vitiligo. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2020;25(1):7–24. doi: 10.1080/14728214.2020.1712358
7. Damsky W, King BA. JAK inhibitors in dermatology: the promise of a new drug class. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(4):736–744. doi: 10.1016/j.jaad.2016.12.005
8. Gooderham M, Relke N. The use of janus kinase inhibitors in vitiligo: a review of the literature. *J Cu-tan Med Surg.* 2019;23(3):298–306. doi: 10.1177/1203475419833609
9. Ryan GE, Harris JE, Richmond JM. Resident memory t cells in autoimmune skin diseases. *Front Immunol.* 2021;12:652191. doi: 10.3389/fimmu.2021.652191
10. Diehl C, Sadoghifar R, Binic I, et al. A new, innovative, and safe treatment in vitiligo: results of randomized, double-blinded, parallel-group study. *Dermatol Ther.* 2021;34(1):e14697. doi: 10.1111/dth.14697

ОБ АВТОРЕ

Кроткова Елизавета Алексеевна, врач-ординатор;
адрес: Россия, 119435, Москва, ул. Большая Пироговская,
д. 4, стр. 1;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7343-7252>;
e-mail: elise1197@mail.ru

AUTHOR'S INFO

Elizaveta A. Krotkova, clinical resident;
address: 4-1 Bolshaya Pirogovskaya str.,
119435, Moscow, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7343-7252>;
e-mail: elise1197@mail.ru