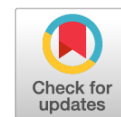


DOI: <https://doi.org/10.17816/dv105122>

Оригинальное исследование



Клинико-патогенетическое обоснование применения метотрексата в лечении прогрессирующего несегментарного витилиго

А.Р. Тавитова, К.М. Ломоносов

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

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Витилиго является актуальной проблемой как для пациентов, так и для научного сообщества дерматологов. Проводится множество исследований, направленных на поиск новых методов терапии данного заболевания, однако схем лечения, обеспечивающих репигментацию очагов и стабилизацию процесса, нет. В связи с этим актуален поиск средств, оказывающих патогенетическое действие.

Цель — клинико-лабораторная оценка эффективности применения метотрексата при витилиго.

Материал и методы. Представлены предварительные результаты исследования эффективности метотрексата при лечении витилиго. Клинические эффекты оценивались с использованием индекса VES (оценка степени витилиго). Определены также динамика иммунологических показателей и влияние витилиго на качество жизни.

В исследование было включено 77 пациентов, страдающих несегментарным витилиго. Все исследуемые были разделены на 2 группы. Пациенты 1-й группы (39 больных) получали метотрексат в сочетании с фототерапией, пациентам 2-й группы (38 больных) проведён курс фототерапии с использованием ультрафиолетовых лучей типа В с длиной волны 311 нм (УФБ-311 нм). Определялась площадь депигментации, а после лечения — репигментации относительно площади поверхности тела. Анализировалась динамика иммунного статуса на фоне проводимой терапии. Оценивалась корреляция распространённости процесса с качеством жизни. Продолжительность исследования составила 4 мес.

Результаты. Статистически значимых различий до лечения по клиническим и лабораторным показателям среди групп не выявлено. Пациенты 1-й группы (комбинированная терапия метотрексатом в сочетании со средневолновой узкополосной терапией УФБ-311 нм) продемонстрировали не только более активную репигментацию очагов витилиго, чем исследуемые 2-й группы, но и наиболее активную положительную динамику дерматологического индекса качества жизни, коррелирующую с распространённостью процесса. Анализ динамики показателей иммунного статуса позволил сделать вывод о наилучшей тенденции к нормализации уровня цитокинов среди пациентов 1-й группы.

Заключение. Проведённое исследование продемонстрировало клиническую и патогенетическую эффективность метотрексата. Малые дозы препарата хорошо переносятся, что позволяет длительно воздействовать на патогенетические механизмы, стабилизируя кожный процесс.

Ключевые слова: витилиго; лечение витилиго; аутоиммунитет; цитокины; иммуносупрессивные препараты; метотрексат.

Для цитирования:

Тавитова А.Р., Ломоносов К.М. Клинико-патогенетическое обоснование применения метотрексата в лечении прогрессирующего несегментарного витилиго // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2022. Т. 25, № 1. С. 17–27. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv105122>

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv105122>

Original study

Clinical and pathogenetic justification of the use of methotrexate in the treatment of progressive non-segmental vitiligo

Alana R. Tavitova, Konstantin M. Lomonosov

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

ABSTRACT

BACKGROUND: Vitiligo is an urgent problem both for patients and for the scientific community of dermatologists. There are many studies aimed at finding new methods of therapy for this disease, but there are no effective schemes for repigmentation of foci and stabilization of the process in modern dermatology. In this regard, the search for means that have a pathogenetic effect is relevant.

AIMS: Clinical and laboratory evaluation of the effectiveness of methotrexate in vitiligo.

MATERIALS AND METHODS: Preliminary results of a study of the effectiveness of methotrexate in the treatment of vitiligo are presented. Clinical effects were assessed using the VES index (Vitiligo extent score). The dynamics of immunological parameters and the influence of vitiligo on the quality of life were also determined.

The study included 77 patients suffering from non-segmental vitiligo. All the subjects were divided into 2 groups. Patients of group 1 (39 patients) received methotrexate in combination with phototherapy, patients of group 2 (38 patients) underwent a course of UVB-311nm. The area of depigmentation was determined, and after treatment – repigmentation, relative to the surface area of the body. The dynamics of the immune status against the background of therapy was analyzed. The correlation of the prevalence of the process with the quality of life was evaluated. The duration of the study was 4 months.

RESULTS: There were no statistically significant differences in clinical and laboratory parameters among the groups before treatment. Patients included in group 1 and receiving combination therapy with methotrexate and medium-wave narrow-band therapy with UVB-311nm demonstrated more active repigmentation of vitiligo foci than the studied 2 groups. Also, patients of this group demonstrated the most active positive dynamics of the dermatological quality of life index, correlating with the prevalence of the process. Analysis of the dynamics of immune status indicators allowed us to conclude that the best tendency to normalize cytokine levels among group 1 patients.

CONCLUSIONS: Our study demonstrated the clinical and pathogenetic efficacy of methotrexate. Small doses of the drug are well tolerated, which allows a long-term effect on pathogenetic mechanisms, stabilizing the skin process.

Keywords: vitiligo; treatment of vitiligo; autoimmunity; cytokines; immunosuppressive drugs; methotrexate.

For citation:

Tavitova AR, Lomonosov KM. Clinical and pathogenetic justification of the use of methotrexate in the treatment of progressive non-segmental vitiligo. *Russian journal of skin and venereal diseases*. 2022;25(1):17–27. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv105122>

ОБОСНОВАНИЕ

Витилиго представляет собой приобретённое хроническое гипомеланотическое заболевание с генетической предрасположенностью, возникающее вследствие деструкции меланоцитов кожи, и характеризуется возникновением молочно-белых очагов депигментации, чётко ограниченных от видимо здоровой кожи [1–3]. Заболеваемость витилиго составляет около 4% общей популяции и 0–2,16% детского населения [4, 5]. Заболеваемость не зависит от пола, возраста, но чаще диагностируется в возрасте до 30 лет [6].

Витилиго представляет собой актуальную научную проблему. Нами проанализирована публикационная активность по данной нозологии с 1973 по 2022 г. Согласно данным PubMed, можно сделать вывод, что интерес дерматологического научного сообщества к витилиго неуклонно растёт, так как ни одна из разработанных схем терапии зачастую не обеспечивает положительной динамики, а единого мнения относительно механизмов развития дерматоза не существует и в наши дни. Из всех существующих теорий развития заболевания повсеместно признанной и наиболее значимой является аутоиммунная, что объясняет назначение системных иммуносупрессивных средств при распространённом прогрессирующем процессе. В результате аутоиммунного воспаления происходит разрушение меланоцитов, расположенных в эпидермисе и волосных фолликулах, нарушается процесс меланогенеза [7–9]. К иммуносупрессорам, включённым во все современные клинические рекомендации, относятся системные глюкокортикоиды. Однако в связи с известными противопоказаниями и побочными эффектами препаратов данной группы ведётся поиск альтернативных методов терапии, которые бы послужили безопасной и эффективной заменой кортикоидам.

Возрос не только научный, но и социальный интерес к витилиго за последние годы. 8 марта 2021 г. Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) проведён опрос пациентов, а также лиц, ухаживающих за ними, и членов их семей с целью услышать мнение о влиянии данного заболевания на качество жизни. В ходе опроса установлено, что наибольший дискомфорт оказывает эмоциональное или психологическое воздействие. Большинство из опрошенных пациентов обеспокоены также тем, что лечение даёт минимальную пользу и в течение короткого периода времени, а в некоторых случаях является ещё и труднодоступным.

Метотрексат — цитостатический противоопухолевый препарат, антагонист фолиевой кислоты, оказывающий иммуносупрессивный, антипролиферативный и противовоспалительный эффекты. Его действие опосредовано процессами полиглутаминирования. Полиглутамат

ингибирует синтез 5-аминоимидазол-4-карбоксамид рибонуклеотида, что подавляет продукцию пуринов. Препарат истощает запасы фолата внутри клеток, нарушая их деление, что обеспечивает его антипролиферативное действие [10]. Противовоспалительное и иммуносупрессивное действие метотрексата осуществляется за счёт высвобождения аденозина вследствие процессов полиглутаминирования. Аденозин является одним из основных медиаторов воспаления, контролирующего иммунный ответ [11]. Учёными описан аденозинопосредованный механизм действия метотрексата при применении в малых дозах. Аденозин подавляет окислительный взрыв в нейтрофилах и моноцитах, предотвращает хемотаксис лейкоцитов и ингибирует секрецию моноцитами и макрофагами множества цитокинов, включая интерлейкины, фактор некроза опухоли [12–17].

Одну из подгрупп цитокинов составляют хемокины — семейство небольших белков, имеющих по четыре консервативных остатка цистеина. Эти белки активируют рецепторы, связанные с G-белком, и побуждают клетки мигрировать через градиент концентрации. Различают гомеостатические (базальные) и провоспалительные хемокины. Гомеостатические белки выполняют множество функций и вырабатываются в организме человека постоянно. Они отвечают за миграцию лимфоцитов из крови в лимфоидные ткани. Они также участвуют в иммунном надзоре, привлекая антигенпрезентирующие клетки в лимфатические узлы. Многие гомеостатические хемокины играют важную роль в организации иммунной системы и действительно являются «главными регуляторами» движения и локализации субпопуляций лимфоцитов и дендритных клеток в организме [18].

Воспалительные хемокины вырабатываются клетками только во время инфекционного процесса, при повреждении тканей или при воздействии провоспалительного стимула. Роль воспалительных хемокинов заключается в том, чтобы индуцировать миграцию лейкоцитов в патологический очаг. Большинство хемокинов в настоящее время классифицируются как воспалительные, поскольку играют ключевую роль в контроле рекрутирования лейкоцитов во время воспалительных реакций [19].

Цели исследования — изучить влияние метотрексата на стабилизацию и репигментацию очагов витилиго; выявить спектр его иммуносупрессивного действия и влияния на цитокиновый профиль; провести сравнительный анализ динамики дерматологического индекса качества жизни пациентов в обеих группах до и после лечения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проспективное когортное сравнительное клиническое исследование.

Условия проведения

Исследование проведено на базе кафедры кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова Сеченовского Университета. До включения в исследование всем пациентам было предложено подписать добровольное информированное согласие, в котором отражалась польза и все возможные риски от участия. Для ознакомления с согласием отводилось необходимое количество времени.

Критерии соответствия

Критерии включения: возраст от 18 до 70 лет; установленный диагноз прогрессирующего витилиго; отсутствие беременности и лактации; отсутствие сопутствующей патологии (тромбоцитопения, анемия, нарушение функции почек и печени, в том числе стойкое повышение активности печёночных трансаминаз неясной этиологии); отсутствие гиперчувствительности к метотрексату или другим компонентам препарата в анамнезе; исключение одновременного применения с нестероидными противовоспалительными препаратами, барбитуратами, сульфаниламидами, кортикостероидами, тетрациклинами (усиливают и пролонгируют действие метотрексата), непрямыми антикоагулянтами (производные кумарина или индандиола усиливают действие, риск кровотечения).

Критерии включения: пациенты, получившие курс фототерапии в срок менее полугода до начала исследования.

Описание медицинского вмешательства

Исследуемые 1-й группы получали комбинированную терапию: курс метотрексата в сочетании с фототерапией ультрафиолетовыми лучами типа В (УФБ); пациентам 2-й группы проводилась монотерапия УФБ с длинной волны 311 нм (УФБ-311 нм). Использовались малые дозы метотрексата — 10 мг 1 раз/нед на протяжении 4 мес. Для предотвращения нежелательных явлений на протяжении всего курса терапии пациенты получали также фолиевую кислоту в дозе 5 мг/сут, кроме дня инъекции метотрексата. Фототерапия УФБ-311 нм проводилась по методике трёхкратного облучения в неделю с начальной дозой облучения 0,1 Дж/см² и дальнейшим постепенным наращиванием дозы на 0,1 Дж/см² на каждую последующую процедуру. Всего 2 курса по 20 процедур с интервалом 30 дней. Проводился регулярный скрининг показателей общего и биохимического анализов крови для контроля и своевременного устранения возможных побочных действий метотрексата.

На протяжении 4 мес исследуемые обязывались принимать лишь те лекарственные средства, которые предложены нами.

Площадь поражения и эффективность проведённой терапии оценивалась по индексу VES (Vitiligo Extent

Score): с помощью витилиго-калькулятора определялась площадь поражения относительно площади поверхности тела в процентном соотношении. Определялась и степень влияния витилиго на качество жизни с помощью дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ). Проводилось анкетирование пациентов: анкета состояла из 10 вопросов, баллы (0–3) за каждый ответ суммировались, и определялась степень влияния заболевания на качество жизни каждого пациента до и после терапии.

Всем исследуемым проводилось двукратное взятие венозной крови с целью определения уровня цитокинов в крови. Определялись концентрации интерлейкинов (ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17); интерферонов (ИФН- α , ИФН- γ); фактора некроза опухоли (ФНО- α); хемокинов (CXCL9, CXCL10).

Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (№ 04-20 от 11.03.2020).

Статистический анализ

Посредством пакета программ IBM SPSS Statistics 27 проведён статистический анализ входных характеристик пациентов и лабораторных показателей, а именно: описательный, корреляционно-регрессионный и сравнительный. Для анализа использованы современные универсальные непараметрические (рандомизационно-перестановочные) алгоритмы построения доверительных интервалов (ДИ) и статистических сравнений на основе процедур бутстрепа и Монте-Карло (Hammer и соавт., 2001).

Для статистического описания количественных показателей проверяли также их согласие с нормальным распределением и оценивали средние значения, медианы с 95% ДИ. Рассчитаны также показатели вариации вокруг среднего значения — стандартное отклонение и коэффициент вариации.

Для проверки согласия наблюдаемого распределения каждого показателя с нормальным (гауссовым) распределением использованы критерии Андерсона–Дарлинга, Лиллиефорса, Харке–Бера с вычислением для всех критериев р-значений по методу Монте-Карло.

Для сравнения распределений количественных признаков в группах использовали непараметрический критерий Андерсона–Дарлинга. Тесноту корреляционной взаимосвязи количественных показателей оценивали линейным коэффициентом корреляции Пирсона и ранговым коэффициентом корреляции Спирмена.

Для оценки тесноты взаимосвязи порядковых признаков (ДИКЖ) применяли коэффициент корреляции

Спирмена. В качестве критического (порогового) уровня значимости использовано значение 0,005, поскольку преодоление 0,05 рассматривается как очень слабое доказательство против нулевой гипотезы.

Для выражения клинической значимости результатов был использован так называемый размер эффекта.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

Все пациенты ($n=77$, 42 женщины и 35 мужчин) были рандомно распределены на 2 группы. В исследование вошли лишь те больные, у которых был установлен диагноз прогрессирующего витилиго. На прогрессирование процесса указывали данные об увеличении старых пятен в размерах и появлении новых очагов депигментации. Количество пациентов в 1-й группе — 39, во 2-й — 38.

Статистически значимых различий по полу, возрасту, длительности заболевания, распространённости процесса и наличию сопутствующих заболеваний между двумя группами не было (табл. 1). Длительность заболевания варьировала от 5 до 10 лет. У 37 пациентов дебют заболевания пришёлся на возраст до 20 лет, у 27 — от 20 до 30, у 13 пациентов — в возрасте старше 30 лет. Прогрессирование витилиго от 4 до 6 мес отмечалось в 36 случаях, в 24 зафиксирована активность кожного процесса от 2 до 4 мес; 17 пациентов отмечали появление новых очагов/увеличение имеющихся в размерах в течение 2 мес; 10 сообщили о наличии витилиго у близких родственников. Большая часть исследуемых (39 пациентов) дебют заболевания связывает с перенесённым психологическим стрессом, у 7 витилиго возникло вследствие длительного солнечного воздействия, 21 пациент ни с чем не смог связать появление витилиго.

Основные результаты исследования

Полученные в проведённом исследовании результаты основаны на обследовании двух групп пациентов с верифицированным витилиго. После курса терапии в 1-й группе у 37/39 (94,9%) пациентов прогрессирование депигментации было остановлено, кожный процесс стабилизировался, появления новых очагов не зафиксировано, из них у 28 (75,7%) отмечалась тенденция к репигментации поражённых очагов: 12/28 (42,9%) пациентов продемонстрировали выраженный эффект, 16/28 (57,1%) — умеренный положительный эффект. Ответа на проводимую терапию не удалось достичь у 1 пациента, ещё 1 был исключён из исследования в связи с развитием нежелательных реакций в процессе терапии в виде увеличения печёночных трансаминаз более чем в 2 раза после 6-й инъекции метотрексата в дозе 10 мг.

Среди пациентов 2-й группы после двух курсов фототерапии ответа на лечение удалось достичь в 30/38 (78,9%) случаях. Тенденция к репигментации отмечалась у 20/38 (52,6%) больных, из них у 4 (20%) отмечался выраженный эффект, у 16 (80%) — умеренный положительный эффект. У 8/38 (21%) пациентов в процессе терапии отмечалось появление новых очагов депигментации.

При статистической обработке данных отмечена тесная корреляционная взаимосвязь между показателями VES и ДИКЖ, а также между CXCL9, CXCL10 и VES в обеих группах, из чего следует вывод, что большая площадь поражения обуславливает более выраженные изменения хемокинов и тем самым большее влияние заболевания на качество жизни (рис. 1).

Выявлена также следующая закономерность: при увеличении продолжительности заболевания снижение VES за время терапии уменьшается. Во 2-й группе при продолжительности заболевания около 12 лет изменений по VES уже практически не наблюдается.

Таблица 1. Структура групп пациентов по категориальным признакам до лечения

Table 1. Structure of patient groups by categorical characteristics before treatment

Признак	Уровни признака	Группа 1		Группа 2		p^*
		n	95% ДИ, к численности группы, %	n	95% ДИ, к численности группы, %	
Пол	Женский	22	₄₁ 56 ₇₁	20	₃₇ 53 ₆₈	0,821
	Мужской	17	₂₉ 44 ₅₉	18	₃₂ 47 ₆₃	
	Нет	23	₄₃ 59 ₇₃	22	₄₂ 58 ₇₃	
Сопутствующие заболевания	Эндокринопатия	5	₅ 13 ₂₆	6	₇ 16 ₃₀	1,000
	Другие	11	₁₆ 28 ₄₄	10	₁₄ 26 ₄₂	

Примечание. * Значение точного критерия Фишера / Фишера–Фримана–Холтона.

Note: * Is the value of the exact Fisher / Fisher–Freeman–Holton criterion.

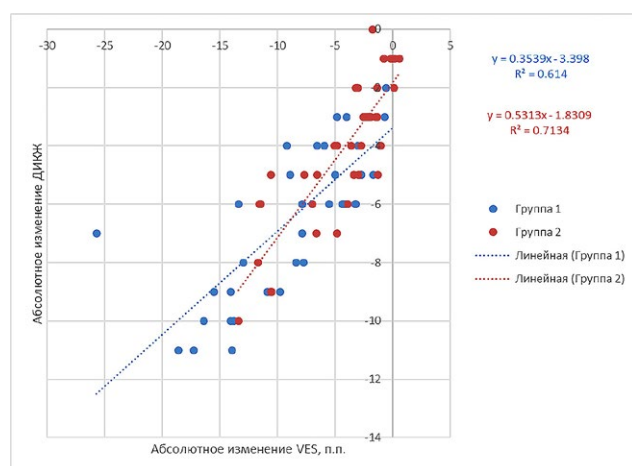


Рис. 1. Диаграммы рассеяния абсолютных изменений ДИКЖ и VES с аппроксимацией линейной зависимостью в каждой группе.

Fig. 1. Scattering diagrams of absolute changes of the DLQI and VES with approximation by linear dependence in each group.

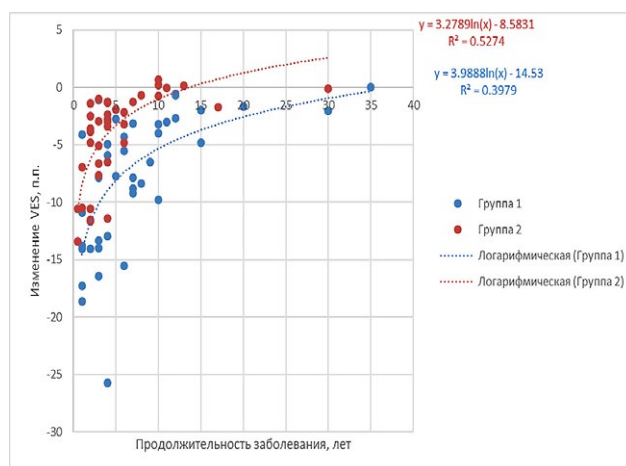


Рис. 2. Диаграммы рассеяния продолжительности заболевания и абсолютных изменений VES с аппроксимацией логарифмической зависимостью в каждой группе.

Fig. 2. Scattering diagrams of disease duration and absolute changes in VES with approximation by logarithmic dependence in each group.

В группе 1 изменений не отмечается при длительности заболевания примерно около 30 лет. Таким образом, в группе 2 снижение VES менее значительно, чем в группе 1 (рис. 2).

По результатам табл. 2 можно сделать вывод, что в группе 1 имеются практически важные прямые

от умеренной до тесной взаимосвязи между абсолютными изменениями показателей ИЛ-1b, ИЛ-2, ИЛ-6 и ИЛ-8.

В обеих группах имеются практически важная прямая умеренная взаимосвязь между продолжительностью заболевания и изменением VES и прямая тесная

Таблица 2. Коэффициент корреляции с доверительными интервалами абсолютных изменений лабораторных показателей в группе 1

Table 2. Correlation coefficients with confidence intervals of absolute changes in laboratory parameters in group 1

Абсолютные изменения признаков		Линейный коэффициент корреляции Пирсона, r		Ранговый коэффициент корреляции Спирмена, ρ		Примечание о тесноте взаимосвязи
		95% ДИ	p	95% ДИ	p	
IL-1b	IL-2	0,57 0,75 0,86	$3,6 \times 10^{-8}$	0,40 0,68 0,85	$1,9 \times 10^{-6}$	Прямая заметная
IL-1b	IL-6	0,53 0,73 0,85	$1,1 \times 10^{-7}$	0,40 0,69 0,85	$1,2 \times 10^{-6}$	Прямая заметная
IL-6	IL-8	0,40 0,63 0,79	$1,9 \times 10^{-5}$	0,42 0,65 0,80	$7,5 \times 10^{-6}$	Прямая умеренная
VES	ДИКЖ	0,63 0,78 0,92	$3,7 \times 10^{-9}$	0,68 0,83 0,91	$6,8 \times 10^{-11}$	Прямая заметная

Таблица 3. Коэффициенты корреляции с доверительными интервалами абсолютных изменений лабораторных показателей в группе 2

Table 3. Correlation coefficients with confidence intervals of absolute changes in laboratory parameters in group 2

Абсолютные изменения признаков		Линейный коэффициент корреляции Пирсона, r		Ранговый коэффициент корреляции Спирмена, ρ		Примечание о тесноте взаимосвязи
		95% ДИ	p	95% ДИ	p	
ДИКЖ	Возраст	0,54 0,63 0,81	$2,3 \times 10^{-5}$	0,62 0,79 0,90	$3,6 \times 10^{-9}$	Прямая заметная
VES	ДИКЖ	0,73 0,85 0,92	$2,6 \times 10^{-11}$	0,71 0,85 0,92	$1,2 \times 10^{-11}$	Прямая тесная
VES	Возраст	0,44 0,53 0,73	$6,0 \times 10^{-4}$	0,55 0,76 0,87	$3,8 \times 10^{-8}$	Прямая умеренная

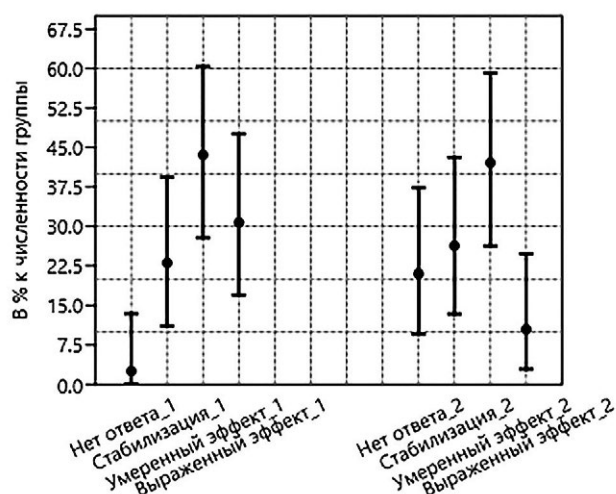


Рис. 3. Попарное сравнение частоты результатов лечения у пациентов обеих групп, 95% ДИ.

Fig. 3. Shares with 95% confidence intervals of patients with different treatment outcomes in both groups.

взаимосвязь между изменением VES и ДИКЖ, что позволяет сделать следующее заключение: чем дольше существует заболевание, тем менее активно снижается VES, и чем меньше площадь поражения, тем меньшее влияние оказывает заболевание на качество жизни больных.

В группе 2 обращают на себя внимание статистически значимые на уровне 0,05 взаимосвязи изменений лабораторных показателей с возрастом и продолжительностью заболевания: изменение CXCL10 имеет прямую связь с возрастом, изменения ИЛ-8 и ФНО-α — обратную связь с продолжительностью заболевания (табл. 3).

Сравнение групп после лечения

Проведённый статистический анализ показал, что различия групп по результатам лечения статистически значимы на уровне 0,05. Попарное сравнение частоты результатов лечения с помощью точного критерия Фишера продемонстрировало, что на уровне значимости 0,05 различается только частота подгрупп «Нет ответа» (в группе 1 меньше) и «Выраженный эффект» (в группе 1 больше); рис. 3.

В табл. 4, 5 приведена описательная статистика всех лабораторных показателей до и после лечения. Доверительные интервалы получены методом бутстреп.

Результаты табл. 4 и 5 демонстрируют наиболее активную положительную динамику большинства показателей иммунного статуса, ДИКЖ и VES у пациентов 1-й группы, получавших комбинированную иммуносупрессивную терапию. Статистически значимых различий между группами не выявлено по показателям ИЛ-8, ИЛ-17, ФНО-α, ИФН-α.

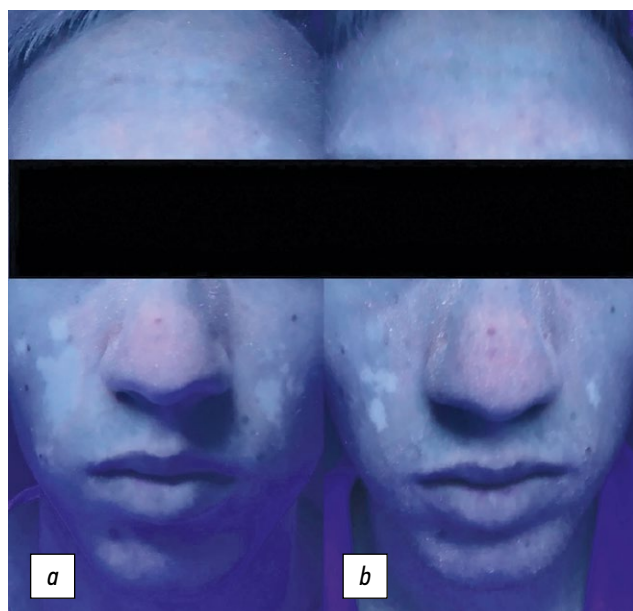


Рис. 4. Результаты терапии метотрексатом в сочетании с УФБ-311 нм (под лучами люминесцентной лампы Вуда): *a* — до лечения; *b* — в процессе лечения (после 3 мес терапии).

Fig. 4. Results of methotrexate therapy in combination with NB UVB-311 nm (under the rays of Wood's fluorescent lamp): *a* — before treatment; *b* — during treatment (after 3 months of therapy).



Рис. 5. Результаты терапии метотрексатом в сочетании с УФБ-311 нм; *a* — до лечения, *b* — после лечения.

Fig. 5. results of methotrexate therapy in combination with NB UVB-311 nm; *a* — before treatment, *b* — after treatment.

Результаты терапии пациентов группы 1, получавших комбинированную терапию метотрексатом и УФБ-311 нм, представлены на рис. 4, 5.

Таким образом, метотрексат позволяет достичь не только выраженного положительного клинического эффекта, но и оказывает патогенетическое воздействие, подавляя активность воспалительных стимулов, что препятствует выработке воспалительных хемокинов и миграции лимфоцитов в очаг поражения у пациентов с витилиго. Исследованные нами цитокины, участвующие в патогенезе витилиго, могут служить ценными биомаркерами в оценке эффективности проводимой терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведённое исследование демонстрирует патогенетически направленную эффективность метотрексата в лечении прогрессирующего несегментарного витилиго. Метотрексат останавливает прогрессирование процесса, а его комплексное применение с УФБ-311 нм позволяет достичь выраженного терапевтического эффекта за более короткое время, чем монофототерапия. Ввиду подтверждённой нами клинико-лабораторной эффективности и хорошей переносимости метотрексат может служить альтернативой существующим методам

Таблица 4. Описательная статистика всех показателей до и после лечения в группе 1

Table 4. Descriptive statistics of all indicators before and after treatment in group 1

Признак	Размах варьирования		Среднее, М, 95% ДИ	Стандартное отклонение, SD	Медиана, Ме, 95% ДИ	Коэффициент вариации, CV, %
	Min	Max				
IL-1b_B	2,1	12,1	6,4 7,2 7,9	2,4	6,3 7 8,1	33,8
IL-1b_A	2,1	7,4	3,7 4,1 4,6	1,4	3,7 3,8 5	32,8
IL-2_B	6,9	23,4	12,3 13,5 14,7	3,9	12,5 13,7 16,2	28,9
IL-2_A	5	12,7	7,1 7,6 8,1	1,7	7,3 7,6 8,6	22,2
IL-6_B	1,7	15,4	8,0 9,1 10,2	3,5	8,1 9,6 11,1	38,9
IL-6_A	1,6	9,7	4,7 5,3 5,9	1,9	4,4 5,1 6,6	35,9
IL-8_B	26,6	87,8	49,7 54,7 59,5	16,0	46,9 56,2 61,6	29,3
IL-8_A	13,1	58,6	32,8 36,7 40,5	12,4	29,4 34,3 46,2	25,6
IL-17_B	1,8	5,1	3,0 3,3 3,6	1,0	3,4 3,5 4,1	29,2
IL-17_A	1,5	4,2	2,5 2,7 3,0	0,8	2,8 2,8 3,2	29,9
ИФН-α_B	121	721	315 358 401	139	326 356 421	38,7
ИФН-α_A	225	720	399 439 480	129	394 456 515	29,3
ИФН-γ_B	16	74	54 58 62	12	56 60 66	20,9
ИФН-γ_A	32	86	65 68 71	10	66 68 72	14,0
ФНО-α_B	2,3	26,4	11,6 13,5 15,4	6,3	10,2 11,1 16,4	46,4
ФНО-α_A	2,8	22,1	8,7 10,2 11,7	4,8	7,6 8,2 10,6	47,5
CXCL9_B	27,5	99,6	67,9 72,9 77,7	15,9	66,1 74,5 79	21,8
CXCL9_A	11,2	65,3	34,9 38,6 42,4	12,1	33,2 39,8 45,5	31,3
CXCL10_B	21,8	74,6	48,2 52,2 56,4	13,5	48,3 51,2 58,9	25,8
CXCL10_A	13,4	42,3	24,8 27,0 29,2	6,9	24 26,8 29,8	25,7
VES_B	2,47	36,72	17,58 20,54 23,46	9,31	17,54 20,1 24,65	45,3
VES_A	1,14	32,12	10,00 12,61 15,38	8,50	7,21 8,24 16,45	67,4
ДИКЖ_B	9	21	14 15 16	3	14 15 17	22,6
ДИКЖ_A	4	17	8 9 10	3	7 8 11	38,4

терапии и быть препаратом выбора при витилиго наряду с кортикостероидной терапией.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Исследование проведено за счёт бюджетных средств организации.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. К.М. Ломоносов — концепция исследования, редактирование; А.Р. Тавитова —

сбор и обработка материала, написание текста. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Согласие пациента. Пациенты добровольно подписали информированное согласие на публикацию своей персональной медицинской информации в обезличенной форме в «Российском журнале кожных и венерических болезней».

Таблица 5. Описательные статистики всех показателей до и после лечения в группе 2

Table 5. Descriptive statistics of all indicators before and after treatment in group 2

Признак	Размах варьирования		Среднее, М, 95% ДИ	Стандартное отклонение, SD	Медиана, Ме, 95% ДИ	Коэффициент вариации, CV, %
	Min	Max				
IL-1b_B	3,2	11,2	6,2 6,9 7,5	2,0	6,2 6,6 7,6	28,5
IL-1b_A	0,2	10,1	4,7 5,3 5,9	1,8	4,5 5,1 5,9	34,0
IL-2_B	6,8	19,5	11,6 12,7 13,8	3,5	10,4 13,4 14,9	27,5
IL-2_A	6,1	16,0	8,9 9,6 10,3	2,2	8,6 9,1 10,4	22,5
IL-6_B	3,3	13,1	7,2 8,1 8,9	2,7	7,0 8,7 9,3	34,1
IL-6_A	3,5	12,7	6,2 6,9 7,6	2,2	6,1 6,6 7,5	32,1
IL-8_B	18,4	73,4	38,2 43,0 47,7	15,3	33,4 39,9 46,9	35,5
IL-8_A	18,2	66,2	32,5 36,5 40,6	13,2	30,5 31,9 39,4	36,0
IL-17_B	1,9	5,8	3,7 3,9 4,2	0,9	3,5 3,7 4,4	23,2
IL-17_A	1,8	5,2	3,2 3,5 3,7	0,8	3,1 3,2 4,0	23,6
ИФН-α_B	196	684	363 405 445	132	356 393 455	32,7
ИФН-α_A	268	682	432 471 509	122	425 445 521	25,8
ИФН-γ_B	22	78	52 56 60	13	56 58 64	23,6
ИФН-γ_A	39	76	60 63 66	11	66 66 72	16,9
ФНО-α_B	4,7	26,4	10,6 12,1 13,5	4,6	9,7 10,5 13,2	37,9
ФНО-α_A	5,6	20,6	9,7 10,8 11,9	3,6	8,9 9,3 11,5	33,6
CXCL9_B	35,9	123,8	66,1 71,4 76,8	17,0	64,8 69,4 74,6	23,8
CXCL9_A	27,3	107,3	51,9 56,4 61,3	15,1	50,7 55,8 61,5	26,8
CXCL10_B	24,0	101,5	45,2 49,8 54,6	15,2	43,3 48,1 52,1	30,4
CXCL10_A	19,4	89,2	32,5 36,8 41,4	14,5	29,6 36,6 39,5	39,3
VES_B	2,51	35,92	16,03 18,61 21,14	8,13	16,64 17,74 20,37	43,7
VES_A	1,48	31,84	11,90 14,33 16,85	7,92	11,45 13,46 16,82	55,3
ДИКЖ_B	9	21	14 15 16	3	15 15 18	23,3
ДИКЖ_A	5	20	10 11 12	4	9 11 13	36,3

Примечание. * Показатель_B — до лечения; показатель_A — после лечения.

Note: * Indicator_B — before treatment; exponent_A — after treatment.

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. K.M. Lomonosov — research concept, editing; A.R. Tavitova — collection and processing of material, writing the text. 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.

Patient's permission. The patient's voluntarily signed an informed consent to the publication of their personal medical information in depersonalized form in the journal "Russian journal of skin and venereal diseases".

ЛИТЕРАТУРА

1. Taieb A., Picardo M. Clinical practice. Vitiligo // *N Engl J Med*. 2009. Vol. 360, N 2. P. 160–169. doi: 10.1056/NEJMcp0804388
2. Олисова О.Ю., Андреева Е.В. Еще раз о проблеме гиперпигментации // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2014. Т. 17, № 2. С. 20–24.
3. Олисова О.Ю., Владимирова Е.В., Бабушкин А.М. Кожа и солнце // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2012. Т. 15, № 6. С. 57–62.
4. Krüger C., Schallreuter K.U. A review of the worldwide prevalence of vitiligo in children/adolescents and adults // *Int J Dermatol*. 2012. Vol. 51, N 10. P. 1206–12120. doi: 10.1111/j.1365-4632.2011.05377.x
5. Рахимов У.С., Мухамадиева К.М., Исмагуллоева С.С. Нейровегетативные нарушения в патогенезе витилиго // *Вестник Авиценны*. 2017. Т. 19, № 4. С. 550–555. doi: 10.25005/2074-0581-2017-19-4-550-555
6. Hexsel C.L., Eide M.J., Johnson C.C., et al. Incidence of nonmelanoma skin cancer in a cohort of patients with vitiligo // *J Am Acad Dermatol*. 2009. Vol. 60, N 6. P. 929–933. doi: 10.1016/j.jaad.2008.09.033
7. Родионов А.Н., Заславский Д.В., Садыков А.А. Клиническая дерматология. Иллюстрированное руководство для врачей. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 712 с.
8. Шарафудинова Л.А., Ломоносов К.М. К вопросу о классификации витилиго // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2014. № 2. С. 37–40.
9. Бабешко О.А., Ломоносов К.М., Гилядова Н.И. Роль цитокинов в патогенезе витилиго // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2012. № 3. С. 37–41.
10. Chan E.S., Cronstein B.N. Methotrexate — how does it really work? // *Nat Rev Rheumatol*. 2010. Vol. 6, N 3. C. 175–178. doi: 10.1038/nrrheum.2010.5
11. Haskó G., Linden J., Cronstein B., et al. Adenosine receptors: therapeutic aspects for inflammatory and immune diseases // *Nat Rev Drug Discov*. 2008. Vol. 7, N 9. P. 759–770. doi: 10.1038/nrd2638
12. Cronstein B.N. The mechanism of action of methotrexate // *Rheum Dis Clin North Am*. 1997. Vol. 23, N 4. P. 739–755. doi: 10.1016/s0889-857x(05)70358-6
13. Насонов Е.Л. Метотрексат: перспективы применения в ревматологии. Москва: Филоматис, 2005. 200 с.
14. Haskó G., Cronstein B.N. Adenosine: an endogenous regulator of innate immunity // *Trends Immunol*. 2004. Vol. 25, N 1. P. 33–39. doi: 10.1016/j.it.2003.11.003
15. Сускова В.С., Пинсон И.Я., Олисова О.Ю. Иммунопатогенез псориаза // *Клиническая дерматология и венерология*. 2006. Т. 4, № 1. С. 68–70.
16. Олисова О.Ю., Теплюк Н.П., Пинегин В.Б. Современные методы лечения псориаза // *РМЖ*. 2015. Т. 23, № 9. С. 483–484.
17. Cronstein B.N., Naime D., Ostad D. The anti-inflammatory mechanism of methotrexate: increased adenosine release at inflamed sites diminishes leukocyte accumulation in an in vivo model of inflammation // *J Clin Invest*. 1993. Vol. 92, N 6. P. 2675–2682. doi: 10.1172/JCI116884
18. Moser B., Wolf M., Walz A., Loetscher P. Chemokines: multiple levels of leukocyte migration control // *Trends Immunol*. 2004. Vol. 25, N 2. P. 75–84. doi: 10.1016/j.it.2003.12.005
19. Rossi D., Zlotnik A. The biology of chemokines and their receptors // *Annu Rev Immunol*. 2000. Vol. 18. P. 217–242. doi: 10.1146/annurev.immunol.18.1.217
1. Taieb A, Picardo M. Clinical practice. *Vitiligo*. *N Engl J Med*. 2009;360(2):160–169. doi: 10.1056/NEJMcp0804388
2. Olisova OY, Andreeva EV. Once more about hyperpigmentation. *Russ J Skin Vener Dis*. 2014;17(2):20–24. (In Russ).
3. Olisova OY, Vladimirova EV, Babushkin AM. The skin and the sun. *Russ J Skin Vener Dis*. 2012;15(6):57–62. (In Russ).
4. Krüger C, Schallreuter KU. A review of the worldwide prevalence of vitiligo in children/adolescents and adults. *Int J Dermatol*. 2012;51(10):1206–12120. doi: 10.1111/j.1365-4632.2011.05377.x
5. Rakhimov US, Mukhamadiev KM, Ismatulloeva SS. Neurovegetative disorders in vitiligo pathogenesis. *Avicenna's Bulletin*. 2017;19(4):550–555. (In Russ). doi: 10.25005/2074-0581-2017-19-4-550-555
6. Hexsel CL, Eide MJ, Johnson CC, et al. Incidence of nonmelanoma skin cancer in a cohort of patients with vitiligo. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60(6):929–933. doi: 10.1016/j.jaad.2008.09.033
7. Rodionov AN, Zaslavsky DV, Sadykov AA. Clinical dermatology. Illustrated guide for doctors. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. 712 p. (In Russ).

REFERENCES

8. Sharafutdinova LA, Lomonosov KM. On the classification of vitiligo. *Russ J Skin Vener Dis*. 2014;(2):37–40. (In Russ).
9. Babeshko OA, Lomonosov KM, Gilyadova NI. The role of cytokines in the pathogenesis of vitiligo. *Russ J Skin Venereal Diseases*. 2012;(3):37–41. (In Russ).
10. Chan ES, Cronstein BN. Methotrexate – how does it really work? *Nat Rev Rheumatol*. 2010;6(3):175–178. doi: 10.1038/nrrheum.2010.5
11. Haskó G, Linden J, Cronstein B, et al. Adenosine Receptors: Therapeutic Aspects for Inflammatory and Immune Diseases. *Nat Rev Drug Discov*. 2008;7(9):759–770. doi: 10.1038/nrd2638
12. Cronstein BN. The mechanism of action of methotrexate. *Rheum Dis Clin North Am*. 1997;23(4):739–755. doi: 10.1016/s0889-857x(05)70358-6
13. Nasonov EL. Methotrexate: perspectives in rheumatology. Moscow: Filomatis; 2005. 200 p. (In Russ).
14. Haskó G, Cronstein BN. Adenosine: an endogenous regulator of innate immunity. *Trends Immunol*. 2004;25(1):33–39. doi: 10.1016/j.it.2003.11.003
15. Suskova VS, Pinson IYa, Olisova OYu. Immunopathological mechanisms of psoriasis. *Russ J Clin Dermatol Venereol*. 2006;4(1):68–70. (In Russ).
16. Olisova OYu, Teplyuk NP, Pinegin VB. Modern methods of psoriasis treatment. *Russ J Med*. 2015;(9):483–486. (In Russ).
17. Cronstein BN, Naime D, Ostad D. The anti-inflammatory mechanism of methotrexate: increased adenosine release at inflamed sites diminishes leukocyte accumulation in an in vivo model of inflammation. *J Clin Invest*. 1993;92(6):2675–2682. doi: 10.1172/JCI116884
18. Moser B, Wolf M, Walz A, Loetscher P. Chemokines: multiple levels of leukocyte migration control. *Trends Immunol*. 2004;25(2):75–84. doi: 10.1016/j.it.2003.12.005
19. Rossi D, Zlotnik A. The biology of chemokines and their receptors. *Annu Rev Immunol*. 2000;18:217–242. doi: 10.1146/annurev.immunol.18.1.217

ОБ АВТОРАХ

* **Тавитова Алана Руслановна**, аспирант;
адрес: Россия, 119991, Москва, ул. Трубетская, д. 8, стр. 2;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1930-0073>;
eLibrary SPIN: 2113-9091;
e-mail: alatavitova@mail.ru

Ломоносов Константин Михайлович, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4580-6193>;
eLibrary SPIN: 4784-9730;
e-mail: lamclinic@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку

AUTHORS' INFO

* **Alana R. Tavitova**, MD, Graduate Student;
address: 8 bul. 2 Trubetskaya street, 119991 Moscow, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1930-0073>;
eLibrary SPIN: 2113-9091;
e-mail: alatavitova@mail.ru

Konstantin M. Lomonosov, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4580-6193>;
eLibrary SPIN: 4784-9730;
e-mail: lamclinic@yandex.ru

* The author responsible for the correspondence