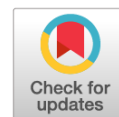


DOI: <https://doi.org/10.17816/dv111578>

Оригинальное исследование



Эффективность комбинации УФБ-311 нм и азатиоприна в терапии несегментарного витилиго

К.А. Вовденко¹, А.А. Хафизова², К.М. Ломоносов¹¹ Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация² Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Витилиго — мультифакториальное приобретённое заболевание, характеризующееся появлением депигментированных, чётко отграниченных пятен на различных участках кожного покрова. Ультрафиолет спектра В и длины волны 311 нм (УФБ-311 нм) является первой линией терапии несегментарного витилиго. При этом для достижения оптимального результата требуется зачастую не менее 6 мес, что не всегда удобно для пациентов и приносит дополнительные финансовые затраты на лечение. В большинстве случаев, чтобы сократить количество сеансов фототерапии, требуется использование дополнительных препаратов, действие которых направлено на прекращение прогрессирования процесса при минимальном спектре побочных эффектов.

Цель — сравнение эффективности азатиоприна в сочетании с УФБ-311 нм и монотерапии УФБ-311 нм при прогрессирующем несегментарном витилиго.

Материал и методы. В исследование включено 60 пациентов, страдающих прогрессирующим несегментарным витилиго, которые были разделены на две группы по 30 человек в каждой. Пациенты группы А получали терапию азатиоприном в сочетании с УФБ-311 нм, пациенты группы В — монотерапию УФБ-311 нм. Эффективность терапии оценивалась с помощью дерматологических индексов VASI (индекс распространённости витилиго) и DLQI (дерматологический индекс качества жизни).

Результаты. Все 60 пациентов с диагнозом несегментарного прогрессирующего витилиго завершили исследование и были включены в финальный анализ. Среди пациентов, получавших комбинированный протокол терапии (азатиоприн в сочетании с узкополосной фототерапией 311 нм), отмечено статистически более значимое снижение тяжести и распространённости кожного процесса, чем при монотерапии УФБ-311 нм. В группе А отмечена более значимая остановка прогрессирования кожного процесса: в течение 6 мес терапии новые очаги витилиго развились всего у 4/30 пациентов против 11/30 в группе В. У пациентов группы А зафиксирована более значимая редукция индексов VASI и DLQI по сравнению с контрольной группой.

Заключение. Таким образом, комбинация УФБ-311 нм и азатиоприна в терапии несегментарного витилиго показала большую эффективность в остановке и снижении активности заболевания, степени распространённости и тяжести витилиго. Азатиоприн хорошо переносится пациентами, имеет малый спектр побочных явлений, что позволяет успешно использовать препарат для стабилизации витилиго и стимуляции репигментации очагов.

Ключевые слова: витилиго; терапия витилиго; прогрессирование витилиго; иммуносупрессивное действие; азатиоприн.

Для цитирования:

Вовденко К.А., Хафизова А.А., Ломоносов К.М. Эффективность комбинации УФБ-311 нм и азатиоприна в терапии несегментарного витилиго // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2022. Т. 25, № 4. С. 269–278. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv111578>

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv111578>

Original study article

Efficacy of NB-UVB and azathioprine combination in the therapy of nonsegmental vitiligo

Kseniia A. Vovdenko¹, Ainur A. Khafizova², Konstantin M. Lomonosov¹¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation² Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: Vitiligo is a multifactorial acquired disease characterized by the appearance of depigmented, clearly delineated patches, on various areas on the skin. Narrowband Ultraviolet B Therapy is a first-line therapy for nonsegmental vitiligo. At the same time, it often takes at least 6 months to achieve optimal results, which is not always convenient for patients, brings additional financial costs of treatment. Therefore, in most cases to reduce the number of phototherapy sessions requires the use of additional drugs aimed at stopping the progression of the process and with a minimal spectrum of side effects.

AIM: to compare the effectiveness of azathioprine in combination with NB-UVB and NB-UVB monotherapy in progressive non-segmental vitiligo.

MATERIALS AND METHODS: The study included 60 patients with advanced non-segmental vitiligo divided into two groups of 30 people in each. Group A patients received therapy with azathioprine in combination with NB-UVB, and Group B patients — NB-UVB monotherapy. VASI (Vitiligo Area Scoring Index) and DLQI (Dermatology Life Quality Index) were used for all patients to evaluate therapy efficacy.

RESULTS: All 60 patients diagnosed with nonsegmental progressive vitiligo completed the study and were included in the final analysis. Among patients who received the combined therapy protocol of azathioprine combined with narrowband phototherapy, a statistically more significant reduction in the severity and prevalence of the skin process was noted compared to the group of patients who received NB-UVB alone. More significant arresting of disease progression was noticed: in group A, among 30 patients, only 4 patients developed new lesions of vitiligo within 6 months of therapy, and in group B — in 11 out of 30 patients. Group A patients showed a more significant reduction of VASI and DLQI compared to the control group.

CONCLUSION: Thus, the combination of NB-UVB and azathioprine in the treatment of non-segmental vitiligo showed great efficacy in arresting and reducing of the disease activity, prevalence and severity of vitiligo. Azathioprine is well tolerated by patients and has a low spectrum of side effects, which allows its successful use to stabilize vitiligo and stimulate repigmentation of foci.

Keywords: vitiligo; vitiligo therapy; vitiligo progression; immunosuppressive effect; azathioprine.

For citation:

Vovdenko KA, Khafizova AA, Lomonosov KM. Efficacy of NB-UVB and azathioprine combination in the therapy of nonsegmental vitiligo. *Russian journal of skin and venereal diseases*. 2022;25(4):269–278. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv111578>

ОБОСНОВАНИЕ

Витилиго — мультифакториальное приобретённое заболевание, характеризующееся появлением депигментированных, чётко отграниченных пятен на различных участках кожного покрова. Распространённость данного заболевания вне зависимости от пола и возраста составляет примерно 0,5–1% во всём мире [1]. Патогенез витилиго до настоящего времени изучен недостаточно. Существует множество теорий развития данного заболевания, среди которых лидируют генетическая, аутоиммунная и оксидантного стресса. Ни одна из предложенных теорий не является достаточной и единственно верной для объяснения развития витилиго. В разрушении меланоцитов или нарушении их функции могут совместно работать несколько механизмов, что в конечном итоге приводит к одному и тому же клиническому результату (теория конвергенции, или интегрированная теория). Однако ведущую позицию в настоящий момент, по мнению большинства авторов, занимает аутоиммунная теория.

Витилиго не следует сбрасывать со счетов как косметическое или незначительное заболевание, поскольку его последствия могут быть психологически разрушительными, часто со значительным бременем в повседневной жизни [2]. Известно, что примерно 75% пациентов с витилиго имеют различные психологические расстройства, среди которых наиболее распространены тревожное расстройство, депрессия, снижение самооценки [3, 4]. Более того, отмечено, что около 8% больных имеют суицидальные мысли [5].

Лечение витилиго представляет большие сложности. УФБ-311 нм (ультрафиолет спектра В и длины волны 311 нм) используется в терапии витилиго с 1997 г. и является первой линией терапии несегментарного витилиго [6]. В большинстве случаев для достижения оптимального результата в виде прекращения прогрессирования, стабилизации процесса и стимуляции репигментации требуется как минимум 6 мес фототерапии (зачастую до 200 процедур за весь период терапии), что не всегда удобно для пациентов, несёт финансовые затраты на лечение, вследствие чего снижается приверженность к терапии. В большинстве таких случаев, чтобы сократить количество сеансов фототерапии, требуется подключение дополнительных препаратов.

Имеются работы об успешном опыте применения при различных дерматозах азатиоприна — иммуносупрессивного препарата, который является производным 6-меркаптопурина и относится к группе антиметаболитов. Азатиоприн в низких и умеренных дозах с хорошей эффективностью, безопасностью и переносимостью на долгосрочной основе широко используется в лечении пузырчатки, буллёзного пемфигоида, псориаза, атопического дерматита, васкулитов, торпидного к терапии кожного зуда, красной волчанки, дерматомиозита и др. [7]. Препарат подавляет синтез ДНК, РНК в лимфоцитах, снижает скорость образования IgG и IgM, приводя к падению общего

уровня иммуноглобулинов, способен угнетать функцию как Т-, так и В-лимфоцитов, а также их бласттрансформацию. Азатиоприн оказывает влияние преимущественно на Т-клеточноопосредованные реакции: снижается активность CD8+ лимфоцитов, так как они более чувствительны к действию препарата, чем CD4+ лимфоциты. Отмечено также опосредованное действие азатиоприна на гуморальный иммунитет через снижение выработки цитокинов CD4+ лимфоцитами. Кроме того, нарушаются процессы распознавания антигена за счёт торможения экспрессии клеточных рецепторов на лимфоидных клетках [8].

В настоящее время имеются работы о назначении при витилиго таких иммуносупрессивных препаратов, как метотрексат, циклоспорин, микофенолата мофетил, однако сообщения о применении азатиоприна при витилиго ограничены [9]. Мы решили сравнить эффективность комбинации азатиоприна с УФБ-311 нм и монотерапии УФБ-311 нм у пациентов с нестабильным витилиго.

Цель исследования — сравнение эффективности азатиоприна в сочетании с УФБ-311 нм и монотерапии УФБ-311 нм при прогрессирующем несегментарном витилиго.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Рандомизированное проспективное.

Критерии соответствия

Критерии включения: пациенты с нестабильным витилиго с различной давностью процесса, у которых отмечено появление новых очагов или увеличение в размерах старых за последние 6 мес, обоих полов, возрастом 18–70 лет.

Критерии не включения: стабильное течение кожного процесса; сегментарное витилиго; возраст менее 18 и старше 70 лет; беременность/лактация; сопутствующие заболевания: гипопластическая и апластическая анемия, лейкопения, лимфопения, тромбоцитопения, печёночная недостаточность, синдром Леша–Нихена (дефицит гипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансферазы), иммуносупрессия, глаукома или катаракта, гипертоническая болезнь II, III степени, эндокринопатии, наличие доброкачественных и злокачественных опухолей; гиперчувствительность к азатиоприну или другим компонентам препарата; одновременное применение с варфарином, аллопурином, фуросемидом, ко-тримоксазолом, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, другими иммунодепрессантами (кортикостероиды, циклоспорин, анти-CD3-антитела), аминокислотами (олсалазин, сульфасалазин, месалазин), нейромускулярными блокаторами (сукцинилхолин, тубокурарин); необходимость вакцинации в период терапии азатиоприном.

Критерии исключения: отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании; беременность; несоблюдение пациентом режима, назначенной схемы обследования

и лечения; заключение врача-исследователя о том, что дальнейшее участие пациента в исследовании наносит вред его здоровью.

Условия проведения

Исследование проведено на базе кафедры кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва).

Продолжительность исследования

Исследование проведено в период с декабря 2020 г. по август 2022 г.

Описание медицинского вмешательства

Схема терапии. В группе А был использован следующий протокол комбинированной терапии: азатиоприн в дозе 50 мг/сут и УФБ-311 нм 3 раза/нед, курсом из 20 процедур, всего 2 курса с интервалом 30 дней, с начальной дозы УФБ-лучей 0,1 Дж/см² с постепенным наращиванием дозы УФБ на 0,1 Дж/см² каждую последующую процедуру. Группа В получала монотерапию УФБ-311 нм по аналогичной схеме. Фототерапия УФБ-311 нм проводится в ультрафиолетовой кабине Herbert Waldmann UV 7002 K (Германия).

Оценка динамики исследуемых показателей. Клиническую эффективность терапии оценивали каждые 4 нед исследования. На фоне проводимой терапии состояние периферической крови контролировали на первом месяце 1 раз в 2 нед, далее 1 раз в 1 мес. В биохимическом анализе крови определяли концентрацию общего билирубина, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтрансферазы, креатинина, в клиническом — концентрацию лейкоцитов и тромбоцитов.

Процент поражения кожи и степень пигментации в каждой топографической области были оценены с помощью индекса тяжести и распространённости витилиго VASI (Vitiligo Area Scoring Index).

Распространённость витилиго оценивается по «правилу руки», когда площадь кисти (ладонь и пальцы) эквивалентна 1% общей площади поверхности тела. Степень (%) пигментации подсчитывалась следующим образом: полная депигментация, пигмент отсутствует полностью (100%); имеются частичные (крупчатые, единичные) участки пигмента (90%); площадь депигментации превышает площадь пигментации (75%); пигментированные и депигментированные области равны (50%); площадь пигментации превышает площадь депигментации (25%); имеются только единичные участки депигментации (10%).

Далее определялся VASI для каждой поражённой области путём произведения площади витилиго по правилу «одной ладони» и степени депигментации в каждом очаге:

Общий индекс VASI = $\sum$ всех поражённых участков тела (единица измерения — ладонь) $\times$ % остаточной депигментации.

Для оценки влияния заболевания на психосоциальную составляющую был использован также дерматологический индекс качества жизни (ДИКЖ; Dermatology Life Quality Index, DLQI), который включает в себя 10 вопросов, касающихся субъективного восприятия пациентом последствий заболевания для повседневной жизни. Возможное максимальное количество баллов — 30. Каждый вопрос оценивался по 4-балльной шкале, где 0 — отсутствие эффекта; 1 — слабый эффект; 2 — значительный эффект и 3 — очень выраженный эффект. Отсутствие ответа было оценено 0 баллов. Всем пациентам было предложено заполнить DLQI в два момента времени: до и после прекращения терапии.

Методы регистрации исходов

Регистрацию результатов исследования проводили до и после проведённого курса лечения с помощью фотофиксации при естественном и искусственном освещении.

Этическая экспертиза

Данное исследование было одобрено локальным этическим комитетом Сеченовского Университета (Протокол № 34-20 от 09.12.2020). От всех пациентов, включённых в исследование, было получено подписанное информированное добровольное согласие на участие в исследовании. Пациенты были полностью осведомлены об исследовании, курсах терапии, возможных исходах и побочных явлениях от проводимой терапии.

Статистический анализ

Для статистического описания количественных показателей рассчитывали среднее значение, стандартное отклонение, медиану, 95% доверительный интервал (95% ДИ). Проверку на нормальность распределения значений индексов осуществляли с помощью критерия Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса.

Достоверность различий средних арифметических величин в двух группах лечения устанавливали с помощью непараметрического U-критерия Манна–Уитни для непрерывных переменных. Внутригрупповое сравнение значений дерматологических индексов внутри каждой группы лечения проводили с использованием критерия знаковых рангов Вилкоксона. Теснота связей между индексами VASI и DLQI оценивалась с помощью расчёта непараметрического коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

Статистическую обработку материала осуществляли в пакете программ Statistica 10.0 и программе Microsoft Excel.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

Всего в исследование включено 60 пациентов с клиническим диагнозом прогрессирующего несегментарного витилиго. Прогрессия кожного процесса отмечалась

в виде появления свежих очагов депигментации или увеличения старых в размерах.

С помощью методики случайных чисел все участники были разделены на 2 группы, по 30 человек в каждой, при этом не было выявлено статистически значимой разницы по таким критериям, как пол, возраст, продолжительность заболевания и степень распространённости кожного процесса.

Прогрессирование витилиго в течение 6 нед или менее отмечали 11 человек, от 6 нед до 3 мес — 32, от 3 до 6 мес — 17. Средняя длительность заболевания от момента дебюта заболевания составила 12,9 года.

Семейный анамнез витилиго у ближайших родственников определили 17 из 60 участников. Были зафиксированы такие провоцирующие факторы, как стресс (у 15 пациентов: 7 в 1-й группе и 8 во 2-й), инсоляция (у 10 пациентов: 6 в 1-й группе и 4 во 2-й), травматизация кожи (3 пациента: 2 в 1-й группе и 1 во 2-й), острые респираторные вирусные инфекции (2 пациента во 2-й группе); 30 человек не смогли связать начало витилиго с каким-либо провоцирующим фактором. Различные сопутствующие заболевания, такие как аутоиммунный тиреоидит, гипотиреоз, сахарный диабет 2-го типа, хронический гастрит, хронический ринит и риносинусит, хронический тонзиллит, хронический холецистит, желчнокаменная болезнь, хронический панкреатит, мочекаменная болезнь, хронический простатит, хронический пиелонефрит, имели 33 участника исследования (табл. 1).

Из анамнеза заболевания участников исследования известно, что практически все пациенты получали стандартную терапию витилиго, в том числе топические глюкокортикоиды и топические ингибиторы кальциневрина. Системные глюкокортикоидные препараты за весь период заболевания в виде мини-пульс-терапии получали 10 пациентов, однако

они отмечали слабopоложительный и непродолжительный эффект от данной терапии, кожный процесс продолжал прогрессировать. Помимо этого, пациенты отмечали такие побочные эффекты, как увеличение артериального давления, повышение уровня глюкозы крови и массы тела. Различные методы фототерапии, включая общую ПУВА-терапию, ультрафиолетовое облучение, УФБ-311 нм, за весь период существования болезни получали 29 пациентов из 60, при этом только 20 из них отметили умеренный положительный эффект в виде частичной репигментации. За последние 6 мес до начала настоящего исследования пациенты не получали какого-либо метода терапии. После включения в исследование участники получали лишь те методы терапии, которые были предложены нами.

Основные результаты исследования

В результате исследования прекращение прогрессирования витилиго (отсутствие появления новых очагов и увеличения старых в размерах) отметили 45 участников исследования из 60: 26 из 30 пациентов группы А и 19 из 30 группы В, т.е. комбинированная терапия оказалась более эффективной в плане прекращения прогрессирования процесса, чем монотерапия УФБ-311 нм.

Изменение среднего показателя VASI от начала исследования до 24 нед составило $-2,65$ (95% ДИ $-4,91...-0,28$; $p < 0,001$) в экспериментальной группе и $-0,71$ (95% ДИ $-1,08...-0,33$; $p < 0,001$) в контрольной.

Среднее изменение DLQI равнялось $-7,83$ (95% ДИ $-9,29...-6,38$; $p < 0,001$) в экспериментальной группе и $-3,33$ (95% ДИ $-4,48...-2,18$; $p < 0,001$) в контрольной. При этом статистически значимая разница в изменении индекса VASI наступала с 16-й нед ($-2,51$; $p=0,01$), а индекса DLQI — с 8-й нед ($-2,76$; $p=0,005$); рис. 1.

Таблица 1. Сводные характеристики пациентов до начала терапии

Table 1. Summary characteristics of patients before the start of therapy

Показатель	Группа А	Группа В
Пациенты ($n=60$)	30	30
Мужчины, n (%)	14 (46,67)	11 (36,67)
Женщины, n (%)	16 (53,33)	19 (63,33)
Возраст, лет	$35,97 \pm 8,11$	$36,20 \pm 9,90$
Продолжительность заболевания, лет	12,8	13
Семейная история витилиго, n	9	8
Наличие аутоиммунных заболеваний или заболеваний щитовидной железы, n	6	5
Провоцирующие факторы:		
• стресс, n	7	8
• инсоляция, n	6	4
• травматизация кожи, n	2	1
• острые респираторные вирусные инфекции, n	0	2

До и после лечения между VASI и DLQI наблюдалась тесная прямая корреляционная взаимосвязь (табл. 2).

Побочные эффекты

У 4 пациентов группы 1 отмечалась умеренная тошнота, которая не потребовала отмены препарата.

Результаты клинической оценки эффективности азатиоприна в терапии витилиго

На рис. 2 продемонстрированы результаты комбинированной терапии азатиоприном и УФБ-311 нм.

ОБСУЖДЕНИЕ

Витилиго является хроническим приобретённым заболеванием, терапия которого до сих пор составляет определённые трудности для дерматологов. При этом отмечается значительный рост интереса к лечению данной патологии в последние годы. Течение заболевания по большей части непредсказуемо, отсутствие единых схем лечения приводит к резкому снижению качества жизни пациентов с витилиго и снижает их комплаентность. Ответ на терапию может зависеть от множества факторов, среди которых наиболее значимыми являются возраст начала заболевания, фототип, расположение

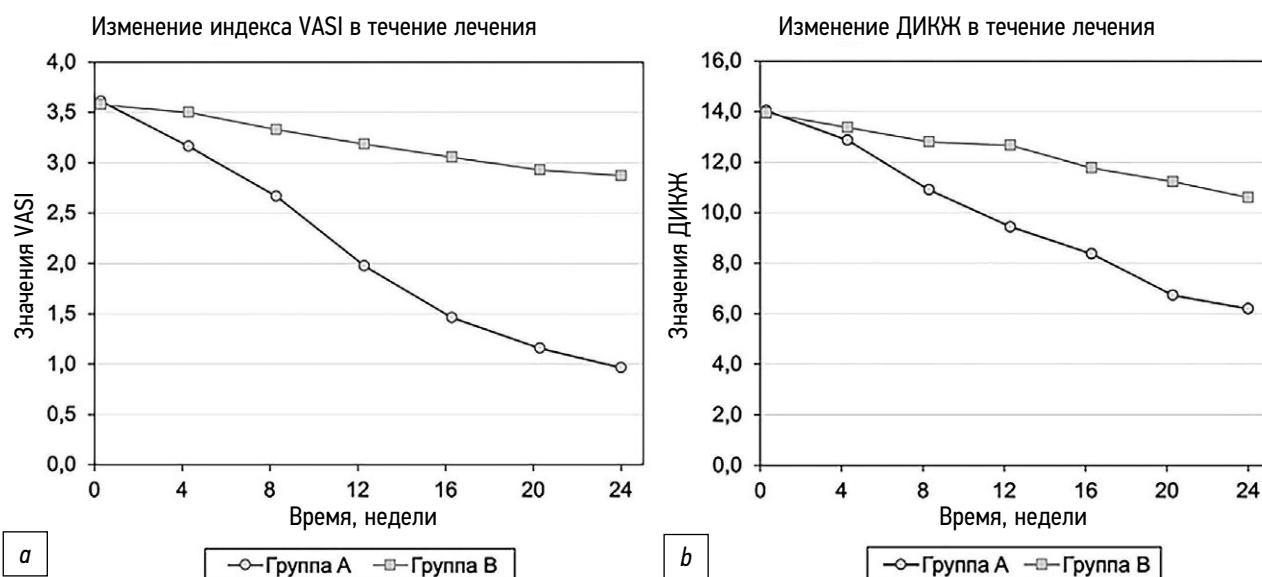


Рис. 1. Эволюция индекса распространённости и тяжести витилиго (VASI; а) и дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ; б) в течение всего периода исследования (24 нед).

Fig. 1. The evolution of the vitiligo area scoring index (VASI; а) and the Dermatology Life Quality Index (ДИКЖ; б) during the entire study period (24 weeks).

Таблица 2. Коэффициент корреляции Спирмена между группами исследуемых пациентов

Table 2. Spearman correlation coefficient between groups of studied patients

Группы		Индексы	Коэффициент корреляции Спирмена	p	Связь
Группа 1	до лечения	VASI	0,890964	0,000000	Прямая тесная положительная
	после лечения	DLQI			
Группа 2	до лечения	VASI	0,601322	0,000000	Прямая тесная положительная
	после лечения	DLQI			
Объединённая выборка	до лечения	VASI	0,942803	0,000000	Прямая тесная положительная
	после лечения	DLQI			
	до лечения	VASI	0,657035	0,000080	Прямая тесная положительная
	после лечения	DLQI			
	до лечения	VASI	0,920017	0,000000	Прямая тесная положительная
	после лечения	DLQI			
	до лечения	VASI	0,613917	0,000000	Прямая тесная положительная
	после лечения	DLQI			



Рис. 2. Фотографии пациентов до и после комбинированного лечения азатиоприном и УФБ-311 нм.

Fig. 2. Photos of patients before and after treatment with a combination of azathioprine and UVB-311 m.

очагов на коже конечностей (хуже поддаются терапии). Учитывая то, что большинство пациентов обращаются к врачу во время активной стадии заболевания, прекращение прогрессирования также важно, как и стимуляции репигментации.

Несмотря на то, что этиология витилиго недостаточно ясна, множество исследований поддерживают аутоиммунную теорию развития заболевания. В пользу данной теории свидетельствуют обнаруженные антимеланоцитарные антитела в сыворотке крови больных витилиго, высокие уровни CD8+ Т-клеток в сыворотке крови больных (что коррелирует с активностью процесса) и воспалительном инфильтрате, увеличенная концентрация некоторых провоспалительных цитокинов (гамма-интерферон, фактор некроза опухоли альфа) и хемокинов (CXCL9, CXCL10, CXCL11). Отмечена также частая ассоциация витилиго с другими аутоиммунными заболеваниями, такими как аутоиммунные заболевания щитовидной железы, ревматоидный артрит, псориаз, сахарный диабет, пернициозная анемия, системная красная волчанка, болезнь Аддисона, очаговая алопеция [10–12].

Лечение витилиго преследует две основные цели — прекращение прогрессирования заболевания и индукцию репигментации [13]. В целом множество испытаний продемонстрировали, что комбинированная терапия имеет большую эффективность и укорачивает время достижения репигментации. Такая тактика рекомендуется для пациентов с распространёнными формами и рефрактерным к монотерапии поражением кожи [14]. Подбор эффективной комбинации препаратов и фототерапии является важным этапом для осуществления качественного и быстрого лечения. Фотохимиотерапия с псораленом + длинноволновое (320–340) УФА-излучение (ПУВА), являясь востребованным методом терапии витилиго на протяжении десятилетий, имеет ряд недостатков: в частности, репигментация достигается с помощью наружного или перорального применения псораленов, которые вступают в фотокоњугацию с ДНК под действием УФА, благодаря чему запускается механизм усиленного переноса меланосом в кератиноциты через пролиферацию меланоцитов, увеличение синтеза тирозиназы, образование и меланизацию меланосом [6, 15]. Системное применение псораленов токсично для печени и может вызвать тошноту. ПУВА-терапия может вызывать фототоксические эффекты и повышать потенциальный риск рака кожи, поэтому её применение ограничено у некоторых групп лиц: детей, беременных, пациентов с высоким риском рака кожи. В 1997 г. было впервые сообщено об эффективности УФБ-311 нм в терапии витилиго, а к 2017 г. уже отмечено множество преимуществ УФБ перед ПУВА-терапией, таких как отсутствие фотосенсибилизатора, меньшее количество побочных эффектов, более низкая кумулятивная доза. Более того, при применении УФБ-311 нм был достигнут умеренный ответ на терапию у 81,7–82%, а при использовании ПУВА-терапии — у 51,4% пациентов [16].

Поиск альтернативных и доступных методов лечения прогрессирующего витилиго ведётся до сих пор. Так, при быстропрогрессирующем витилиго принято назначать системные глюкокортикоидные препараты *per os* [6]. Эффективной схемой лечения при активно прогрессирующем, нестабильном витилиго, согласно клиническим рекомендациям по лечению витилиго, является мини-пульс-терапия дексаметазоном по 2,5–10 мг/сут перорально два последовательных дня в неделю. Однако такие побочные эффекты, как увеличение веса, проходящая слабость, усталость, бессонница, акне, тревога, менструальная дисфункция, гипертония, металлический привкус, гипертрихоз, невозможность их назначения при некоторых заболеваниях внутренних органов, ограничивают применение системных глюкокортикоидов в широкой клинической практике.

Иммунодепрессантный препарат азатиоприн используется в дерматологии для лечения буллёзных дерматозов, тяжёлого атопического дерматита, гангренозной пиодермии, васкулитов и многих других кожных заболеваний. Первыми попытками назначения азатиоприна при витилиго, согласно данным современной литературы, является исследование М. Radmanesh и К. Saedi [17] по оценке эффективности комбинации общей ПУВА-терапии и низкодозированного азатиоприна в стимулировании ранней репигментации больных витилиго. В общей сложности 60 пациентов с витилиго были рандомизированы на 2 группы: 1-я группа получала азатиоприн в дозе 0,60–0,75 мг/кг в сутки (максимально 50 мг) в комбинации с псораленом (метоксипсорален 0,3–0,4 мг/кг) + УФА-дважды в неделю; 2-я группа получала только ПУВА. Общая продолжительность лечения составила 4 мес. В результате исследования в 1-й группе отмечена более ранняя репигментация — после 5 сеансов ПУВА-терапии и усиленная репигментация в 58,4% случаев против 8 сеансов ПУВА и 24,8% случаев репигментации в группе 2 [17].

М. Madarkar и соавт. [18] провели сравнительное исследование безопасности и эффективности пероральной терапии бетаметазоном и азатиоприном при витилиго. Всего в исследование было включено 144 пациента, разделённых на 2 группы, по 72 человека в каждой. Первая группа получала бетаметазон в дозе 5 мг два последовательных дня в неделю, а вторая — азатиоприн по 50 мг дважды в день в течение 6 мес. Значительные улучшения наблюдались в обеих группах, и авторы расценили, что обе схемы одинаково эффективны при витилиго.

Ограничения исследования

Незначительное число работ, демонстрирующих эффективность азатиоприна в лечении витилиго, требует дальнейших исследований, чтобы подтвердить наши результаты.

Период выполненного нами исследования составил 24 нед; таким образом, для дополнения результатов необходимы долгосрочные контролируемые исследования со слепой оценкой более широкой когорты.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Азатиоприн является многообещающим препаратом терапии прогрессирующего витилиго. Наше исследование показывает, что комбинированная терапия азатиоприном и УФБ-311 нм наиболее эффективна в прекращении прогрессирования заболевания и индукции репигментации. Комбинированный протокол терапии повышает приверженность пациентов к лечению, значительно улучшает качество их жизни.

Азатиоприн хорошо переносится, имеет небольшой спектр побочных явлений, может быть использован в длительной перспективе у пациентов с активным витилиго, которым кортикостероиды противопоказаны (например, при сахарном диабете, гипертонии, катаракте, глаукоме и др.).

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Проведение исследования и публикация статьи осуществлены на личные средства авторского коллектива.

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

Вклад авторов. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все

аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы). Наибольший вклад распределён следующим образом: *К.А. Вовденко* — сбор, обработка материала, написание текста; *А.А. Хафизова* — статистическая обработка данных; *К.М. Ломоносов* — концепция исследования, редактирование.

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

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. This work was not supported by any external sources of funding.

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

Authors' 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. *K.A. Vovdenko* — collecting, processing material, writing text; *A.A. Khafizova* — statistical data processing; *K.M. Lomonosov* — research concept, editing.

Patients permission. The patients voluntarily signed an informed consent to the publication of personal medical information in depersonalized form in the journal "Russian journal of skin and venereal diseases".

ЛИТЕРАТУРА

1. Ezzedine K., Eleftheriadou V., Whitton M., van Geel N. Vitiligo // *Lancet*. 2015. Vol. 386, N 9988. P. 74–84. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60763-7
2. Ezzedine K., Grimes P.E., Meurant J.M., et al. Living with vitiligo: results from a national survey indicate differences between skin phototypes // *Br J Dermatol*. 2015. Vol. 173, N 2. P. 607–609. doi: 10.1111/bjd.13839
3. Simons R.E., Zevy D.L., Jafferany M. Psychodermatology of vitiligo: psychological impact and consequences // *Dermatol Ther*. 2020. Vol. 33, N 3. P. e13418. doi: 10.1111/dth.13418
4. Sarkar S., Sarkar T., Sarkar A., et al. Vitiligo and psychiatric morbidity: a profile from a vitiligo clinic of a rural-based tertiary care center of Eastern India // *Indian J Dermatol*. 2018. Vol. 63, N 4. P. 281–284. doi: 10.4103/ijd.IJD_142_18
5. Sangma L.N., Nath J., Bhagabati D. Quality of life and psychological morbidity in vitiligo patients: a study in a teaching hospital from north-East India // *Indian J Dermatol*. 2015. Vol. 60, N 2. P. 142–146. doi: 10.4103/0019-5154.152508
6. Taieb A., Alomar A., Böhm M., et al. Guidelines for the management of vitiligo: the European Dermatology Forum consensus // *Br J Dermatol*. 2013. Vol. 168, N 1. P. 5–19. doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.11197.x
7. Chavez-Alvarez S., Herz-Ruelas M., Villarreal-Martinez A., et al. Azathioprine: its uses in dermatology // *An Bras Dermatol*. 2020. Vol. 95, N 6. P. 731–736. doi: 10.1016/j.abd.2020.05.003
8. Оковитый С.В. Клиническая фармакология иммунодепрессантов // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2003. Т. 2, № 2. С. 2–34.
9. 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
10. Norris D.A., Kissinger R.M., Naughton G.M., et al. Evidence for immunologic mechanisms in human vitiligo: patients' sera induce damage to human melanocytes in vitro by complement-mediated damage and antibody-dependent cellular cytotoxicity // *J Invest Dermatol*. 1988. Vol. 90, N 6. P. 783–789. doi: 10.1111/1523-1747.ep12461505
11. Iannella G., Greco A., Didona D., et al. Vitiligo: pathogenesis, clinical variants and treatment approaches // *Autoimmun Rev*. 2016. Vol. 15, N 4. P. 335–343. doi: 10.1016/j.autrev.2015.12.006
12. Олисова О.Ю., Андреева Е.В. Еще раз о проблеме гиперпигментации // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2014. Т. 17, № 2. С. 20–24. doi: 10.17816/dv36849
13. Anbar T.S., Hegazy R.A., Picardo M., et al. Beyond vitiligo guidelines: combined stratified/personalized approaches for the vitiligo patient // *Exp Dermatol*. 2014. Vol. 23, N 4. P. 219–223. doi: 10.1111/exd.12344
14. Whitton M.E., Pinart M., Batchelor J., et al. Interventions for vitiligo // *Cochrane Database Syst Rev*. 2015. N. 2. P. CD003263. doi: 10.1002/14651858.CD003263.pub5

15. Олисова О.Ю., Теплюк Н.П., Пинегин В.Б. Современные методы лечения псориаза // ПМЖ. 2015. Т. 23, № 9. Р. 483–484.
16. Bae J.M., Jung H.M., Hong B.Y., et al. Phototherapy for vitiligo: a systematic review and meta-analysis // JAMA Dermatol. 2017. Vol. 153, N 7. P. 666–674. doi: 10.1001/jamadermatol.2017.0002
17. Radmanesh M., Saedi K. The efficacy of combined PUVA and low-dose azathioprine for early and enhanced repigmentation in vitiligo

- patients // J Dermatolog Treat. 2006. Vol. 17, N 3. P. 151–153. doi: 10.1080/09546630600791442
18. Madarkar M., Ankad B., Manjula R. Comparative study of safety and efficacy of oral betamethasone pulse therapy and azathioprine in vitiligo // Clin Dermatology Rev. 2019. Vol. 3, N 2. P. 121–125. doi: 10.4103/CDR.CDR_13_18

REFERENCES

1. Ezzedine K, Eleftheriadou V, Whitton M, van Geel N. Vitiligo. *Lancet*. 2015;386(9988):74–84. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60763-7
2. Ezzedine K, Grimes PE, Meurant JM, et al. Living with vitiligo: results from a national survey indicate differences between skin phototypes. *Br J Dermatol*. 2015;173(2):607–609. doi: 10.1111/bjd.13839
3. Simons RE, Zevy DL, Jafferany M. Psychodermatology of vitiligo: psychological impact and consequences. *Dermatol Ther*. 2020;33(3):e13418. doi: 10.1111/dth.13418
4. Sarkar S, Sarkar T, Sarkar A, et al. Vitiligo and psychiatric morbidity: a profile from a vitiligo clinic of a rural-based tertiary care center of Eastern India. *Indian J Dermatol*. 2018;63(4):281–284. doi: 10.4103/ijd.IJD_142_18
5. Sangma LN, Nath J, Bhagabati D. Quality of life and psychological morbidity in vitiligo patients: a study in a teaching hospital from north-East India. *Indian J Dermatol*. 2015;60(2):142–146. doi: 10.4103/0019-5154.152508
6. Taieb A, Alomar A, Böhm M, et al. 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
7. Chavez-Alvarez S, Herz-Ruelas M, Villarreal-Martinez A, et al. Azathioprine: its uses in dermatology. *An Bras Dermatol*. 2020;95(6):731–736. doi: 10.1016/j.abd.2020.05.003
8. Okovity SV. Clinical pharmacology of immunosuppressants. *Rev Clin Pharmacol Drug Therapy*. 2003;2(2):2–34. (In Russ).
9. 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
10. Norris DA, Kissinger RM, Naughton GM, et al. Evidence for immunologic mechanisms in human vitiligo: patients' sera induce damage to human melanocytes in vitro by complement-mediated damage and antibody-dependent cellular cytotoxicity. *J Invest Dermatol*. 1988;90(6):783–789. doi: 10.1111/1523-1747.ep12461505
11. Iannella G, Greco A, Didona D, et al. Vitiligo: Pathogenesis, clinical variants and treatment approaches. *Autoimmun Rev*. 2016;15(4):335–343. doi: 10.1016/j.autrev.2015.12.006
12. Olishova OY, Andreeva EV. Once more about hyperpigmentation. *Russ J Skin Venereal Diseases*. 2014;17(2):20–24. (In Russ). doi: 10.17816/dv36849
13. Anbar TS, Hegazy RA, Picardo M, et al. Beyond vitiligo guidelines: combined stratified/personalized approaches for the vitiligo patient. *Exp Dermatol*. 2014;23(4):219–223. doi: 10.1111/exd.12344
14. Whitton ME, Pinart M, Batchelor J, et al. Interventions for vitiligo. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(2):CD003263. doi: 10.1002/14651858.CD003263.pub5
15. Olishova OY, Teplyuk NP, Pinegin VB. Modern methods of psoriasis treatment. *Russ J Med*. 2015;23(9):483–486. (In Russ).
16. Bae JM, Jung HM, Hong BY, et al. Phototherapy for vitiligo: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2017;153(7):666–674. doi: 10.1001/jamadermatol.2017.0002
17. Radmanesh M, Saedi K. The efficacy of combined PUVA and low-dose azathioprine for early and enhanced repigmentation in vitiligo patients. *J Dermatolog Treat*. 2006;17(3):151–153. doi: 10.1080/09546630600791442
18. Madarkar M, Ankad B, Manjula R. Comparative study of safety and efficacy of oral betamethasone pulse therapy and azathioprine in vitiligo. *Clin Dermatology Rev*. 2019;3(2):121–125. doi: 10.4103/CDR.CDR_13_18

ОБ АВТОРАХ

* **Вовденко Ксения Андреевна**, аспирант;
адрес: Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1415-3940>;
eLibrary SPIN: 8315-2175;
e-mail: Vovdenkoksenia@ya.ru

Хафизова Айнура Асхадовна, к.б.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4764-6792>;
eLibrary SPIN: 8282-5488;
e-mail: aya.khafizova@gmail.com

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

* **Kseniia A. Vovdenko**, Graduate Student;
address: 8 bul. 2 Trubetskaya street, 119991, Moscow, Russia;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1415-3940>;
eLibrary SPIN: 8315-2175;
e-mail: Vovdenkoksenia@ya.ru

Ainur A. Khafizova, Cand. Sci. (Biol.),
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4764-6792>;
eLibrary SPIN: 8282-5488;
e-mail: aya.khafizova@gmail.com

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