

Тавитова А.Р., Криницына А.А., Ломоносов К.М.

Перспективы применения биологических препаратов при витилиго

Кафедра кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, Россия

Представлен обзор литературы по реакции витилиго на применение биологических препаратов при лечении непосредственно данного дерматоза и в качестве побочного эффекта при лечении других заболеваний. Результаты терапии биологическими препаратами и мнения исследователей на этот счёт неоднозначны, так как имеются данные как о положительной динамике в виде репигментации очагов витилиго, так и случаи возникновения витилиго у пациентов, получавших биологические препараты для лечения другой патологии.

Ключевые слова: витилиго; лечение витилиго; обзор литературы; биологические препараты; устекинумаб; адалимумаб; инфликсимаб; этанерцепт.

Для цитирования: Тавитова А.Р., Криницына А.А., Ломоносов К.М. Перспективы применения биологических препаратов при витилиго. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2020; 23(1): 39–41. DOI: <https://dx.doi.org/10.17816/dv2020139-41>

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 13.04.2020

Принята к печати 20.04.2020

Tavitova A.R., Krinitsyna A.A., Lomonosov K.M.

Prospects of using biological products in vitiligo

Department of Dermatology and Venerology of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, 119991, Russian Federation

A literature review is presented regarding the vitiligo reaction to biological agents for treating this dermatosis itself and as a side effect of the treatment of other diseases. Notably, the results of therapy with biological products and the researchers' opinions on this subject are ambiguous because of the positive evidence of repigmentation of vitiligo foci, as well as cases of vitiligo in patients who received biological products for the treatment of another pathology.

Key words: vitiligo; vitiligo treatment; biological products; ustekinumab; adalimumab; infliximab; etanercept.

For citation: Tavitova A.R., Krinitsyna A.A., Lomonosov K.M. Prospects for the use of biologics in vitiligo. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases (Rossiyskii Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Boleznei)*. 2020; 23(1): 39–41. (in Russian). DOI: <https://dx.doi.org/10.17816/dv2020139-41>

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 13 April 2020

Accepted 20 April 2020

В 1984 г. международная группа ученых во главе с датским иммунологом Нильсом Эрне получила Нобелевскую премию по физиологии и медицине за открытие принципа продукции моноклональных антител [1]. С этого момента началась новая эра создания и применения биологических методов

лечения в терапии воспалительных, аллергических, аутоиммунных, онкологических и других заболеваний человека.

Биологические препараты – это принципиально новые средства, созданные с помощью генно-инженерных методов и представляющие собой

Для корреспонденции:

Тавитова Алана Руслановна, врач-дерматовенеролог, аспирант кафедры кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, Москва, Россия. E-mail: alatavitova@mail.ru

For correspondence:

Alana R. Tavitova, MD, postgraduate of the Department of skin and venereal diseases of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, 119991, Russian Federation. E-mail: alatavitova@mail.ru

Information about author: Lomonosov K.M., <https://orcid.org/0000-0002-4580-6193>;

Tavitova A.R., <https://orcid.org/0000-0003-1930-0073>; Krinitsyna A.A., <https://orcid.org/0000-0002-0919-0758>

моноклональные антитела. По сути, биологические препараты – это белки, выполняющие естественные биологические функции и имеющие высокий избирательный механизм действия. Все биологические препараты производят из клеток млекопитающих, чаще мышей и/или человека.

Не обошло это открытие и кожные заболевания. Первым биологическим препаратом, ингибитором фактора некроза опухоли α (tumor necrosis factor, TNF α), одобренным для лечения больных псориазом, является этанерцепт. В 1992 г. этанерцепт был впервые испытан на людях [2], а в 2004 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA, Food and Drug Administration) одобрило применение его при псориазе [3].

В настоящее время в мире зарегистрировано множество иммунобиологических препаратов, которые успешно применяют при таких дерматологических заболеваниях, как псориаз, крапивница, атопический дерматит, алопеция [4]. Учитывая, что витилиго также является иммуноопосредованным заболеванием, в научной литературе стала появляться информация о попытках применения биологических препаратов при данном заболевании, чему и посвящается данный обзор.

Мнения исследователей о влиянии биологических препаратов на динамику витилиго неоднозначны: существуют клинические наблюдения, свидетельствующие о развитии витилиго при использовании данных препаратов в терапии других заболеваний. Имеются исследования, демонстрирующие репигментацию очагов витилиго на фоне терапии ингибиторами TNF α , блокаторами активности – интерлейкинами (IL-12, IL-23) и другими биологическими препаратами.

А. Elkady и соавт. [5] представили данные о выраженной репигментации очагов витилиго на коже лица, шеи, волосистой части головы у пациентки, получавшей по поводу псориаза устекинумаб в дозе 90 мг подкожно на 1-й и 4-й нед, а затем каждые 8 нед. Также известно, что по поводу псориаза этой же пациентке ранее назначали этанерцепт, однако положительной динамики витилиго на фоне терапии не отмечено.

Ј. Вае и соавт. [6] провели 10-летнее популяционное когортное исследование, в котором исследовали риски развития витилиго и очаговой алопеции у пациентов, получавших лечение ингибиторами TNF α (этанерцепт, инфликсимаб, адалимумаб) при анкилозирующем спондилите, болезни Крона или язвенном колите. Ученые использовали базу данных Корейского национального агентства по страхованию здоровья с 2007 по 2016 г. В исследовании приняли участие 11 442 пациента, получавших ингибиторы TNF α , и такое же количество пациентов соответ-

ствующего возраста, пола и заболевания без терапии ингибиторами TNF α . Было обнаружено, что у пациентов, получавших терапию этанерцептом, инфликсимабом и адалимумабом, риск витилиго увеличился примерно в 2 раза, и случаи заболевания регистрировались значительно чаще, чем у пациентов, получавших традиционную терапию – 5,9 случая на 10 000 человек против 2,5 соответственно. В анализе подгрупп риск развития витилиго был выше у пациентов женского пола, чем у пациентов мужского пола. В группе получавших терапию ингибиторами TNF α заметно возрастал риск витилиго у пациентов в возрасте до 40 лет – в 3,7 раза выше по сравнению с группой контроля, тогда как статистически значимого отличия не отмечено у пациентов в возрасте 40 лет и старше [6].

М. Wakkee и соавт. [7] назначали эфализумаб 52-летнему пациенту, страдающему псориазом и универсальным витилиго, при этом нарушение пигментации имело 20-летний анамнез, и на фоне ПУВА-терапии улучшения не отмечено. Через 6 нед от начала подкожных инъекций эфализумаба (1 мг/кг) еженедельно по 100 мг, пациент сообщил о клиническом улучшении псориаза и заметил частичную репигментацию ранее депигментированной кожи лица и рук. Через 3 мес от начала терапии эфализумабом наблюдалась отрицательная динамика псориаза, а репигментация очагов витилиго продолжалась в косметически нежелательном порядке: появились пигментные пятна на равномерно депигментированном фоне. Дальнейшая терапия эфализумабом была нецелесообразна, в связи с чем препарат был отменен и через 2 мес очаги вновь депигментировались [7].

Ученые из Хорватии [8] описали следующее клиническое наблюдение: пациенту при опухолевом поражении почки с метастазированием в лёгкие было проведено 6 курсов химиотерапии гемцитабином/цисплатином, а в дальнейшем в связи с прогрессированием процесса был назначен атезолизумаб, после которого метастатические поражения в легких значительно уменьшились. Однако после первого приема атезолизумаба появились очаги депигментации в периоральной области, на верхних и нижних конечностях, волосистой части головы. В апреле 2019 г. был назначен 32-й цикл атезолизумаба, на фоне которого наблюдалось дальнейшее прогрессирование витилиго.

Неоднократные случаи возникновения витилиго были описаны на фоне терапии ниволумабом. Пациентке при карциноме почки был назначен ниволумаб в стандартной дозировке – 3 мг/кг каждые 2 нед. Спустя 9 мес от начала терапии были выявлены витилигоподобные очаги на коже спины [9]. Т. Уепами и соавт. [10] описали случай развития витилиго спустя 6 дней от начала терапии ниволумабом аденокарциномы легкого.

CLINICAL PICTURE, DIAGNOSIS, AND THERAPY OF DERMATOSES

Некоторые исследования указывают на корреляцию между возникновением витилиго и клиническим ответом у больных меланомой, получающих иммунотерапию, в том числе и ниволумабом. Японские ученые [11] провели исследование, в которое были включены неоперабельные больные меланомой III или IV стадии, получавшие ниволумаб. У 9 (25,7%) из 35 больных меланомой, получавших ниволумаб, во время лечения развилось витилиго. Время от начала лечения ниволумабом до появления признаков витилиго составляло 2–9 (в среднем 5,2) мес. Из 9 пациентов, у которых развилось витилиго, у 2 (22,2%) был полный ответ на ниволумаб, у 2 (22,2%) – частичный ответ. Частота положительной динамики меланомы была значительно выше у больных витилиго – 4 (44,4%) случая из 9 против 2 (7,7%) из 26 среди пациентов, не развивших витилиго. Среднее время появления витилиго у пациентов, достигших положительного ответа в динамике меланомы, было значительно меньше, чем у пациентов без ответа на терапию (3,1 против 6,8 мес). Ученые пришли к выводу, что возникновение витилиго во время лечения ниволумабом может коррелировать с благоприятным клиническим исходом меланомы [11].

Существует несколько противоречивых сообщений о применении ингибиторов TNF α в терапии больных витилиго. Было показано, что TNF α способствует депигментации, характерной для витилиго: его показатели в очагах витилиго не только выше, чем в неповрежденной коже, но также тесно связаны с активностью заболевания. Группа исследователей из Саудовской Аравии [12] описала серию клинических случаев терапии генерализованного витилиго ингибиторами TNF α , в частности адалимумабом (в дозе 80 мг подкожно на 0-й нед, затем через 1 нед по 40 мг подкожно каждые 2 нед), инфликсимабом (по 5 мг/кг в виде внутривенных инфузий на 0; 2 и 6-й нед и каждые 8 нед после), этанерцептом (по 50 мг подкожно дважды в неделю до 6 мес). Все препараты анти-TNF α хорошо переносились в течение периода лечения, однако они не продемонстрировали своей эффективности в терапии витилиго: репигментации не произошло ни у одного из 6 пациентов, включенных в исследование. У одного из участников исследования через 4 мес после проведенного курса терапии инфликсимабом было отмечено увеличение размера очагов депигментации и появление псориазоподобных высыпаний. Этот диагноз был подтвержден гистологически. Авторы пришли к выводу, что для дальнейшего изучения эффективности данных препаратов при витилиго нужны более масштабные и долгосрочные исследования [12].

У больных витилиго повышены показатели циркулирующих IL-17 и увеличено количество

T-хелперов 17-го типа, что свидетельствует о целесообразности проведения исследований влияния ингибиторов IL-17 на динамику витилиго. R. Speeckaert и соавт. [13] провели пилотное исследование с использованием секукинумаба при активном несегментарном витилиго. У подавляющего большинства анализируемых больных наблюдалось появление новых очагов депигментации, а лабораторные показатели, в том числе хемокины и T-лимфоциты, не продемонстрировали никаких изменений.

Таким образом, несмотря на то, что использование биологических препаратов при витилиго кажется вполне теоретически и научно обоснованным, при их практическом применении в большинстве исследований был продемонстрирован обратный эффект или его отсутствие.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Nobelprize.org
2. Zaragoza V., Perez A., Sanchez J.L., Oliver V., Martinez L., Alegre V. Long-term safety and efficacy of etanercept in the treatment of psoriasis. *Actas Dermosifiliogr.* 2010; 101(1): 47-53.
3. Alwawi E.A., Krulig E., Gordon K.B. Long-term efficacy of biologics in the treatment of psoriasis: what do we really know? *Dermatol. Ther.* 2009; 22(5):431-40.
4. Speeckaert R., Lambert J., van Geel N. Learning from success and failure: biologics for non-approved skin diseases. *Front. Immunol.* 2019; 10:1918. doi: 10.3389/fimmu.2019.01918.
5. Elkady A., Bonomo L., Amir Y., Vekaria A.S., Guttman-Yassky E. Effective use of ustekinumab in a patient with concomitant psoriasis, vitiligo, and alopecia areata. *JAAD Case Rep.* 2017; 3(6): 477-9.
6. Bae J.M., Kim M., Lee H.H., Kim K.J., Shin H., Ju H.J., Kim G.M., et al. Increased risk of vitiligo following anti-Tumor Necrosis Factor therapy: a 10-year population-based cohort study. *J. Invest Dermatol.* 2018; 138(4):768-74.
7. Wakke M., Assen Y.J., Thio H.B., Neumann M. Repigmentation of vitiligo during efalizumab. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2008; 59(2):57-8.
8. Rkman D., Likic R., Bebek M., Gnjdic M., Gamulin M. Skin autoimmunity might be associated with increased efficacy of atezolizumab in metastatic urothelial carcinoma: a case report. *Croat Med. J.* 2019; 60(6):552-5.
9. Lolli C., Medri M., Ricci M., Schepisi G., Filograna A., Giorgi U.D., Stanganelli I. Vitiligo-like lesions in a patient treated with nivolumab for renal cell carcinoma. *Medicine (Baltimore).* 2018; 97(52):e13810.
10. Uenami T., Hosono Y., Ishijima M., Kanazu M., Akazawa Y., Yano Y., et al. Vitiligo in a patient with lung adenocarcinoma treated with nivolumab: A case report. *Lung Cancer.* 2017; 109:42-4. doi: 10.1016/j.lungcan.2017.04.019.
11. Nakamura Y., Tanaka R., Asami Y., Teramoto Y., Imamura T., Sato S., et al. Correlation between vitiligo occurrence and clinical benefit in advanced melanoma patients treated with nivolumab: A multi-institutional retrospective study. *J. Dermatol.* 2017; 44(2):117-22.
12. Alghamdi K.M., Khurram H., Taieb A., Ezzedine K. Treatment of generalized vitiligo anti-TNF α Agents. *J. Drugs Dermatol.* 2012; 11(4):534-9.
13. Speeckaert R., Mylle S., van Geel N. IL-17A is not a treatment target in progressive vitiligo. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2019; 32(6):842-7.