

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv88864>

Оригинальное исследование



Сравнительное исследование эффективности комбинированной терапии витилиго метотрексатом в сочетании со средневолновой узкополосной терапией УФБ-311 нм и монотерапии УФБ-311 нм

А.Р. Тавитова, К.М. Ломоносов

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

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Витилиго, полифакторное хроническое приобретённое заболевание с генетической предрасположенностью, возникает вследствие деструкции меланоцитов кожи и характеризуется возникновением очагов депигментации. Несмотря на то, что появляются новые методы терапии, актуальных схем лечения, которые бы гарантировали положительный результат, в том числе остановку прогрессирования процесса, репигментацию, не существует. В связи с этим целесообразен поиск средств, оказывающих иммуносупрессивное действие.

Цель — клиническая оценка эффективности применения метотрексата в сочетании с УФБ-311 нм и монотерапии УФБ-311 нм при витилиго.

Материал и методы. В исследование включено 77 пациентов, страдающих прогрессирующим витилиго. Все пациенты разделены на две группы. Курс терапии метотрексатом в сочетании с УФБ-терапией назначен 39 больным, монотерапия УФБ-311 нм — 38. Площадь поражения относительно площади поверхности тела оценивали с помощью индекса VES (Vitiligo extent score — оценка степени выраженности витилиго) на витилиго-калькуляторе. Влияние заболевания на качество жизни оценивали с помощью дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ). Продолжительность исследования составила 6 мес.

Результаты. Пациенты, включённые в исследование, разделены на две группы случайным образом. В группе I было 39 пациентов, в группе II — 38. Из 77 пациентов исследование завершили 76: 1 пациент был исключён в связи с развитием нежелательных явлений в виде повышения уровня печёночных трансаминаз на фоне терапии метотрексатом. Среди пациентов, получавших комбинированную терапию метотрексатом в сочетании со средневолновой узкополосной терапией УФБ-311 нм, отмечалось более выраженное снижение процента депигментации относительно площади поверхности тела. Пациенты данной группы продемонстрировали также наиболее активную положительную динамику дерматологического индекса качества жизни, чем пациенты, получавшие исключительно фототерапию.

Заключение. Проведённое исследование продемонстрировало хорошую клиническую эффективность препарата. Малые дозы метотрексата положительно влияют на переносимость лекарственного средства и препятствуют развитию побочных эффектов, что даёт возможность длительно воздействовать на патогенетические механизмы, стабилизируя кожный процесс.

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

Для цитирования:

Тавитова А.Р., Ломоносов К.М. Сравнительное исследование эффективности комбинированной терапии витилиго метотрексатом в сочетании со средневолновой узкополосной терапией УФБ-311 нм и монотерапии УФБ-311 нм // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2021. Т. 24, № 5. С. 451–459. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv88864>

Рукопись получена: 22.11.2021

Рукопись одобрена: 02.12.2021

Опубликована: 18.12.2021

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv88864>

Original study

Comparative study of the effectiveness of combination therapy of vitiligo with methotrexate in combination with medium-wave narrow-band therapy UVB-311 nm and monotherapy UVB-311 nm

Alana R. Tavitova, Konstantin M. Lomonosov

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

ABSTRACT

BACKGROUND: Vitiligo, a multifactorial chronic acquired disease with a genetic predisposition, occurs due to the destruction of melanocytes of the skin and is characterized by the appearance of foci of depigmentation. Despite the fact that new therapies are emerging, there are no actual treatment regimens that would guarantee a positive result, including stopping the progression of the process, repigmentation. In this regard, it is advisable to search for drugs that have an immunosuppressive effect.

AIMS: Clinical evaluation of the effectiveness of methotrexate in combination with UVB-311 nm and UVB-311 nm monotherapy in vitiligo.

MATERIALS AND METHODS: 77 patients suffering from progressive vitiligo were included in this study. All patients were divided into 2 groups. A course of methotrexate therapy in combination with UV therapy was prescribed to 39 patients, UVB-311 nm monotherapy was performed in 38 patients. The lesion area relative to the body surface area was estimated using the VES index (Vitiligo extent score) on the vitiligo calculator. The effect of the disease on the quality of life was assessed using the Dermatology Life Quality Index (DLQI). The duration of the study was 6 months.

RESULTS: The patients included in the study were divided into two groups randomly. There were 39 patients in group I, 38 in group II. 76 out of 77 patients completed it: 1 patient was excluded due to increased hepatic transaminases during methotrexate therapy. Among patients receiving combination therapy with methotrexate in combination with medium-wave narrow-band therapy UVB-311 nm, there was a more pronounced decrease in the percentage of depigmentation relative to the body surface area. And also patients of this group demonstrated the most active positive dynamics of the Dermatology Life Quality Index than patients who received only phototherapy.

CONCLUSIONS: The study demonstrated good clinical efficacy of the drug. Small doses of methotrexate have a positive effect on the tolerability of the drug and prevent the development of side effects, which makes it possible to influence pathogenetic mechanisms for a long time, stabilizing the skin process.

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

For citation:

Tavitova AR, Lomonosov KM. Comparative study of the effectiveness of combination therapy of vitiligo with methotrexate in combination with medium-wave narrow-band therapy UVB-311 nm and monotherapy UVB-311 nm. *Russian journal of skin and venereal diseases*. 2021;24(5):451–459. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv88864>

Received: 22.11.2021

Accepted: 02.12.2021

Published: 18.12.2021

ОБОСНОВАНИЕ

Витилиго — полифакторное хроническое приобретённое заболевание с генетической предрасположенностью, возникающее вследствие деструкции меланоцитов кожи с возникновением характерных очагов депигментации [1–3].

Заболеваемость витилиго охватывает около 4% общей популяции и 0–2,16% детского населения [4, 5]. Заболеваемость не зависит от пола, возраста, но чаще диагностируется до 30 лет [6].

Значимыми в этиопатогенезе витилиго считаются генетическая и аутоиммунная теории. Наиболее признанной является аутоиммунная теория развития заболевания, в связи с чем при распространённости и прогрессировании процесса требуется назначение системных иммуносупрессивных средств. 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 послужили бы безопасной и эффективной заменой глюкокортикоидам. Имеются данные о применении таких иммунодепрессантов, как ингибиторы янус-киназы, генно-инженерные препараты, азатиоприн; опубликованы также единичные данные о терапии витилиго метотрексатом.

МЕТОТРЕКСАТ

Метотрексат — цитостатический противоопухолевый препарат, антагонист фолиевой кислоты, оказывающий иммуносупрессивное действие. Метотрексат впервые был синтезирован в 1940-х годах американскими учёными С. Фарбером (Sidney Farber) и Й. Суббаро (Yellapragada Subbarow) для лечения острого миелобластного лейкоза, а в наши дни активно применяется не только при онкологических заболеваниях, но и в дерматологической практике. Основным эффектом препарата обусловлен процессами полиглутаминирования и образования метаболитов, в том числе полиглутамата, который ингибирует синтез дигидрофолатредуктазы, а вследствие этого и тимидилата, предотвращая синтез пиримидина. Полиглутамат подавляет синтез AICAR (5-аминоимидазол-4-карбоксамидорибонуклеотид), что способствует снижению продукции пуринов. Метотрексат истощает запасы фолата внутри клеток, нарушая их деление, что обеспечивает его антипролиферативное действие [7]. Не менее важными являются противовоспалительный и иммуносупрессивный эффекты метотрексата, обусловленные высвобождением аденозина в процессе полиглутаминирования. Аденозин — эндогенный нуклеозид, один из основных медиаторов воспаления, контролирующий иммунный ответ. Его концентрация

повышается при различных патофизиологических состояниях, в том числе при воспалении [8]. Учёными описан аденозинопосредованный механизм действия метотрексата при применении в малых дозах. Аденозин приводит к подавлению активности Т-хелперов 1-го типа и активации Т-хелперов 2-го типа, вследствие чего ингибируется синтез макрофагами и моноцитами цитокинов (в том числе интерлейкинов, фактора некроза опухоли) [9–13].

В связи с аутоиммунной природой витилиго имеются попытки применения метотрексата при данном заболевании. А.С. Garza-Mayers и соавт. [14] проведено клиническое испытание и описаны случаи положительной динамики при терапии метотрексатом быстропрогрессирующего витилиго, характеризующегося торпидностью к ранее проводимой терапии, в том числе системными глюкокортикоидами и фототерапией. Начальная доза метотрексата — 10 мг/нед с постепенным увеличением до 17,5 мг под лабораторным контролем функции печени. В течение 6 нед отмечалась значительная репигментация без неблагоприятных реакций на терапию [14].

Н. Singh и соавт. [15] было проведено сравнительное исследование терапии больных витилиго иммуносупрессивными препаратами: 1-я группа принимала таблетки метотрексата в дозе 10 мг/нед, 2-я — таблетки дексаметазона по 2,5 мг/нед 2 дня подряд. Пациенты проходили лечение в течение 24 нед. Результаты исследования показали, что оба препарата одинаково эффективны, положительная динамика в виде репигментации или стабилизации процесса отмечалась у 75–80% пациентов [15].

Однако во всех наблюдениях эффективность метотрексата оценивалась на небольшой выборке пациентов. В связи с этим нами было принято решение сравнить клиническую эффективность средневолновой узкополосной терапии УФБ-311 нм (фототерапия, при которой используется ультрафиолетовое излучение спектра Б с длиной волны 311 нм) в качестве монотерапии и в сочетании с метотрексатом, а также разработать безопасную и эффективную схему применения метотрексата.

Цель исследования — изучить влияние метотрексата на стабилизацию и репигментацию очагов витилиго.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено одноцентровое проспективное исследование.

Критерии соответствия

Условиями включения в исследование были возраст от 18 до 70 лет; установленный диагноз «Прогрессирующее витилиго с различной давностью процесса»; отсутствие беременности и лактации; отсутствие сопутствующей патологии (тромбоцитопения, анемия, нарушение

Таблица 1. Дерматологический индекс качества жизни**Table 1.** Dermatological Quality of Life Index

Всего баллов	Объяснение
0–1	Не воздействует на жизнь пациента
2–5	Незначительное воздействие на жизнь пациента
6–10	Умеренное воздействие на жизнь пациента
11–20	Очень сильное воздействие на жизнь пациента
21–30	Чрезвычайно сильное воздействие на жизнь пациента

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), а также непрямыми антикоагулянтами — производными кумарина или индандиола (усиливают действие, риск кровотечения).

Пациенты, получавшие курс фототерапии в срок менее 1 года до начала исследования, в исследование не включались.

Условия проведения

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

Продолжительность исследования

Клиническую эффективность терапии в течение первого месяца оценивали еженедельно, затем 1 раз в 4 нед. Ближайшие результаты лечения анализировали спустя 4 мес после завершения исследования. На фоне проводимой терапии состояние периферической крови контролировали на первом месяце еженедельно, затем 1 раз в 2 нед. В биохимическом анализе крови определяли концентрацию аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы, билирубина, креатинина, в клиническом — концентрацию лейкоцитов и тромбоцитов.

Описание медицинского вмешательства

Схема терапии. В ходе исследования больные группы I получали метотрексат в сочетании со средневолновой узкополосной терапией УФБ-311 нм (3 сеанса в неделю). Использовали малые дозы метотрексата — 10 мг 1 раз/нед на протяжении 6 мес. Курсовая доза составила 240 мг. Для минимизации побочных и нежелательных явлений на протяжении всего курса терапии пациентам была назначена фолиевая кислота по 5 мг/сут, кроме дня получения метотрексата.

В группе II проводили средневолновую узкополосную терапию УФБ-311 нм по методике трёхкратного облучения в неделю. Курс состоял из 20 процедур. Всего пациенты получили 2 курса с интервалом 30 дней. Лечение начинали с дозировки УФБ-лучей 0,1 Дж/см² с постепенным наращиванием дозы на 0,1 Дж/см² на каждую последующую процедуру.

Оценка динамики исследуемых показателей. Площадь поражения относительно площади поверхности тела оценивали с помощью индекса VES (Vitiligo extent score — оценка степени выраженности витилиго) на витилиго-калькуляторе. В онлайн-приложении для 19 различных участков кожного покрова необходимо было выбрать тот вариант, который соответствует размерам депигментации у исследуемого. Принцип подсчёта заключался в автоматизированном суммировании площади поражённых участков с дальнейшим определением процентного соотношения общей площади очагов депигментации к площади поверхности тела. N. van Geel и соавт. [16] провели сравнительный анализ между шкалами VES (Vitiligo Extent Score) и VASI (Vitiligo Area Scoring Index): VES продемонстрировала наибольшую надёжность, достоверность и удобство, чем VASI.

Влияние заболевания на качество жизни оценивали с помощью дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ). Все пациенты самостоятельно заполняли анкеты из 10 вопросов. Каждый вопрос предусматривал следующие баллы: 3 балла — очень сильно/очень часто, 2 балла — сильно/часто, 1 балл — несильно/немного, 0 — совсем нет. Отсутствие ответа на вопрос оценивалось в 0 баллов. При двух пропущенных ответах анкета аннулировалась. Баллы за каждый из 10 ответов суммировались. Возможное максимальное число баллов — 30. Интерпретация суммированных баллов представлена в **табл. 1**.

Методы регистрации исходов

Фотодокументацию осуществляли с помощью цифровой фотокамеры под естественным и искусственным освещением. Съёмку пациентов осуществляли до и после проведённого курса терапии.

Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом Сеченовского Университета от 06.10.2020, протокол № 04-20. Всеми пациентами, принявшими участие в исследовании, было подписано добровольное информированное согласие, одобренное этическим комитетом. До подписания согласия пациентам предоставлялось достаточное количество времени для ознакомления с информацией о методах обследования и предстоящих курсах терапии.

Статистический анализ

Принципы расчёта размера выборки: размер выборки предварительно не рассчитывался.

Таблица 2. Описательные статистики продолжительности заболевания в обеих группах**Table 2.** Descriptive statistics of disease duration in both groups

Показатель	Продолжительность заболевания, лет		Критерий сравнения групп*	p-значение критерия двустороннее
	Группа I	Группа II		
Минимум	1	0,5	-	-
Максимум	35	30	-	-
Среднее с 95% ДИ	$6,8_{10}$	$4,5_7$	t-критерий Стьюдента	0,113
Стандартное отклонение	7,4	5,5	F-критерий	0,373
Медиана	$5,6_{10}$	$4,4_7$	U-критерий Манна–Уитни	0,072
Коэффициент вариации, %	94,8	$64,0_{102,3_{126,0}}$	Критерий Флигнера–Киллина	0,957

Для анализа использованы современные универсальные непараметрические (рандомизационно-перестановочные) алгоритмы построения доверительных интервалов (ДИ) и статистических сравнений на основе процедур бутстрапа и Монте-Карло. Для статистического описания количественных показателей проверяли также их согласие с нормальным распределением и оценивали средние значения и медианы с 95% ДИ. Линейные регрессионные модели для абсолютных изменений показателей VES и ДИКЖ получены методом наименьших квадратов. Адекватность моделей проверена на основе анализа остатков.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

В исследование включено 77 пациентов, страдающих прогрессирующим витилиго. Прогрессирование процесса проявлялось увеличением очагов витилиго в размерах и появлением новых пятен.

Все пациенты были разделены на 2 группы случайным образом с помощью генератора случайных чисел. Статистически значимых различий по полу, возрасту, длительности заболевания и распространённости процесса между двумя группами не было. Курс терапии метотрексатом в сочетании с УФВ-терапией был назначен 39 больным, монотерапия УФВ-311 нм — 38 пациентам. Из 77 больных, включённых в исследование, 42 было женского пола, 35 — мужского.

Прогрессирование процесса от 4 до 6 мес отмечали 36 пациентов, от 2 до 4 мес — 24, менее 2 мес — 17. Длительность заболевания к моменту обращения составила в среднем 7 (5–10) лет. У 37 пациентов заболевание дебютировало в возрасте до 20 лет, у 27 — от 20 до 30 лет, у 13 — в возрасте старше 30 лет.

О наличии витилиго у близких родственников сообщали 10 из 77 пациентов, 39 пациентов связывали возникновение заболевания с перенесённым психоэмоциональным стрессом, 7 считают, что витилиго возникло

вследствие длительной инсоляции, 21 пациент затруднился назвать возможную причину развития болезни.

У 32 из 77 пациентов имелись сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь, сахарный диабет, хронический гастрит, аутоиммунный тиреоидит.

Все пациенты ранее получали лечение по стандартным схемам, в том числе и наружную терапию: применялись ингибиторы кальциневрина и топические кортикостероиды. Системные кортикостероиды в виде пульс-терапии малыми дозами получали 18 пациентов, однако положительной динамики либо не отмечалось, либо эффект был непродолжительным, и за ним следовал рецидив. Фототерапия за всё время существования болезни проводилась 35 пациентам, включённым в исследование, при этом у большинства пациентов прогрессирование кожного процесса было приостановлено, а тенденцию к репигментации отметили 27 пациентов.

На протяжении 6 мес исследуемые обязывались принимать лишь те лекарственные средства, которые предложены нами.

Результаты клинической оценки эффективности метотрексата в лечении витилиго

Полученные в проведённом исследовании результаты основаны на обследовании двух групп пациентов с верифицированным витилиго. Данные **табл. 2** показывают, что пациенты в разных группах не различаются по продолжительности заболевания. Кроме того, p-значение перестановочного критерия Андерсона–Дарлинга для продолжительности заболевания составляет 0,069, что также свидетельствует об отсутствии статистически значимых различий при распределении пациентов по группам в зависимости от продолжительности заболевания.

После проведённого курса терапии в группе I у 37 пациентов (94,8%) прогрессирование депигментации было остановлено, кожный процесс стабилизировался, появления новых очагов не зафиксировано.

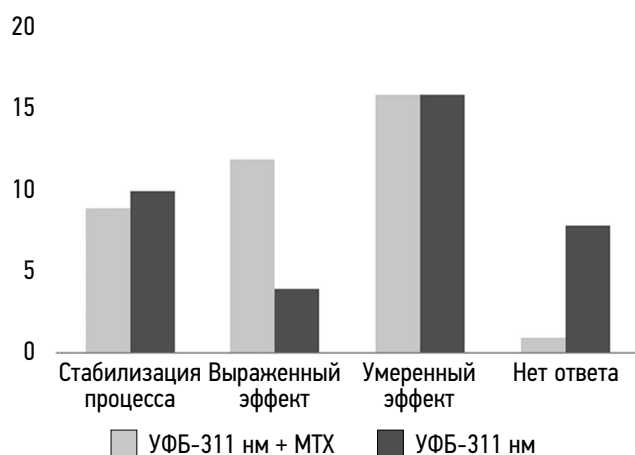


Рис. 1. Ответ на проводимую терапию среди пациентов групп I и II.

Fig. 1. Response to ongoing therapy among patients of groups I and II.

В 28 случаях из 37 отмечалась тенденция к репигментации поражённых очагов: 12 пациентов продемонстрировали выраженный, а 16 — 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 группы II ответ на лечение после двух курсов фототерапии получен в 30 (78,9%) случаях. Тенденция к репигментации отмечалась у 20 больных, из них у 4 получен выраженный, а у 16 — умеренный положительный эффект. В 8 случаях в процессе терапии отмечалось появление новых очагов депигментации (рис. 1).

Оценка степени выраженности витилиго

Площадь поражения до и после курса терапии сравнивалась с помощью индекса VES на витилиго-калькуляторе. До начала терапии площадь поражения

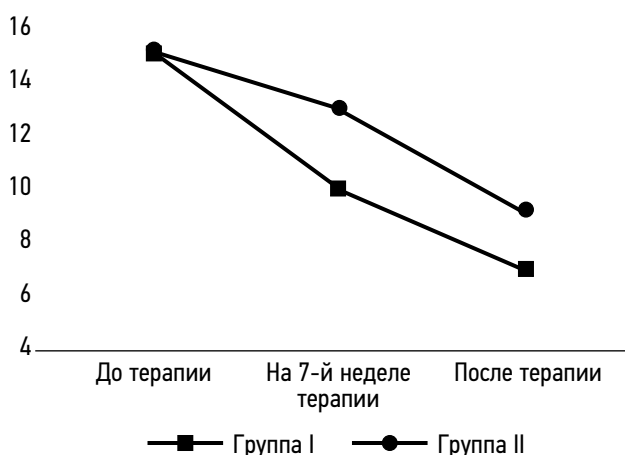


Рис. 2. Дерматологический индекс качества жизни до, в процессе и после терапии в группах I и II.

Fig. 2. Dermatological index of quality of life before, during and after therapy in groups I and II.

варьировала от 2,47 до 36,72% в группе I и от 2,51 до 35,92% в группе II. После проведённого лечения у пациентов группы I площадь поражения не превышала 18,31%, в группе II — 26,71%. В обеих группах отмечалась положительная корреляция VES с длительностью заболевания.

Дерматологический индекс качества жизни

Средний балл ДИКЖ в обеих группах до начала лечения составил 15 (диапазон 9–21), при этом максимальный балл чаще всего выбирался для пунктов 2 (неловкость и стыд за состояние кожи), 4 (влияние на выбор одежды), а минимальный — для пункта 1 (зуд, жжение, болезненность). На 7-й нед терапии в группе I средний балл ДИКЖ равнялся 10 баллам, во II — 13 баллам. После проведённой терапии ДИКЖ в группе I в среднем составлял 7 баллов (диапазон 4–10), во II — 9 баллов (диапазон 6–12); рис. 2.

До и после лечения между VES и ДИКЖ наблюдалась тесная прямая корреляционная взаимосвязь (табл. 3).

Таблица 3. Коэффициенты корреляции с доверительными интервалами в группе I и II

Table 3. Correlation coefficients with confidence intervals in group I and II

Признаки		Ранговый коэффициент корреляции Спирмена		Примечание о связи
		Коэффициент, ρ , с 95% ДИ	p -значение	
VES (группа I до лечения)	ДИКЖ (группа I до лечения)	0,79 0,90 0,95	$9,1 \cdot 10^{-15}$	Прямая тесная
VES (группа I после лечения)	ДИКЖ (группа I после лечения)	0,74 0,87 0,93	$9,4 \cdot 10^{-13}$	Прямая тесная
VES (группа II до лечения)	ДИКЖ (группа II до лечения)	0,82 0,92 0,97	$1,8 \cdot 10^{-16}$	Прямая тесная
VES (группа II после лечения)	ДИКЖ (группа II после лечения)	0,80 0,90 0,95	$8,0 \cdot 10^{-15}$	Прямая тесная

Клинические наблюдения пациентов, получавших комплексную терапию (метотрексат + УФБ-311 нм) до и после лечения

На **рис. 3** представлен фотоотчёт о пациентах, получивших курс терапии метотрексатом в сочетании с УФБ-311 нм.

ОБСУЖДЕНИЕ

Нами была проанализирована публикационная активность по витилиго с 1973 по 2021 г. Анализ позволил сделать вывод, что в последние годы неуклонно растёт интерес научного сообщества к данному заболеванию. Для достижения стойкого эффекта от терапии испытываются различные методики, препараты и изучается их влияние на патогенетические механизмы развития витилиго. Неоспоримой является аутоиммунная теория возникновения витилиго, в связи с чем необходим поиск новых иммуносупрессивных методов терапии заболевания.

Метотрексат оказывает ингибирующее действие на секрецию цитокинов, имеющих ключевую роль в патогенезе витилиго, а также подавляет активацию NF-κB через высвобождение аденозина, что обеспечивает противовоспалительное и иммуномодулирующее действие препарата. В данном исследовании продемонстрированы положительный клинический потенциал метотрексата, а также безопасность его применения и хорошая переносимость. Зафиксирована корреляция между эффективностью проводимой терапии и длительностью заболевания: наиболее выраженного эффекта удалось достичь у больных, страдающих витилиго не более 5 лет. Ответа на проводимую терапию не было у пациентов с длительностью заболевания более 10 лет.

Подтверждена эффективность обоих методов лечения, однако комплексная терапия с применением метотрексата позволяет добиться лучшей репигментации очагов витилиго и в более короткий срок, чем монофототерапия. Пациенты обеих групп показали снижение показателей VES, однако наиболее активное снижение отмечалось у пациентов группы I.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Метотрексат является перспективным препаратом в лечении витилиго. Проведённое научное исследование продемонстрировало хорошую клиническую эффективность препарата. Малые дозы метотрексата положительно влияют на переносимость лекарственного средства и препятствуют развитию побочных эффектов, что даёт возможность длительно воздействовать на патогенетические механизмы, стабилизируя кожный процесс.



Рис. 3. Фоторегистрация пациентов: *a* — прогрессирующее витилиго до терапии; *b* — после проведённого курса терапии (метотрексат + УФБ-311 нм).

Fig. 3. Photoregistration of patients: *a* — progressive vitiligo before therapy; *b* — after the course of therapy (methotrexate + UVB-311 nm).

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).

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.

ЛИТЕРАТУРА

1. Taieb A., Picardo M. Clinical practice. Vitiligo // *New Eng J Med*. 2009. Vol. 360, N 17. P. 1788–1788. doi: 10.1056/nejmc090205
2. Олисова О.Ю., Андреева Е.В. Еще раз о проблеме гиперпигментации // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2014. № 2. С. 20–24.
3. Олисова О.Ю., Владимирова Е.В., Бабушкин А.М. Кожа и солнце // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2012. № 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. Chan E.S., Cronstein B.N. Methotrexate — how does it really work? // *Nat Rev Rheumatol*. 2010. Vol. 6, N 3. P. 175–178. doi: 10.1038/nrrheum.2010.5
8. Haskó G., Linden J., Cronstein B., Pacher P. 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

9. 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
10. Насонов Е.Л. Метотрексат: перспективы применения в ревматологии. Москва: Филоматис, 2005. 200 с.
11. 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
12. Сускова В.С., Пинсон И.Я., Олисова О.Ю. Иммунопатогенез псориаза // *Клиническая дерматология и венерология*. 2006. Т. 4, № 1. С. 68–70.
13. Олисова О.Ю., Теплюк Н.П., Пинегин В.Б. Современные методы лечения псориаза // *Русский медицинский журнал*. 2015. Т. 23, № 9. С. 483–484.
14. Garza-Mayers A.C., Kroshinsky D. Low-dose Methotrexate for vitiligo // *J Drugs Dermatol*. 2017. Vol. 16, N 7. P. 705–706.
15. Singh H., Kumaran M.S., Bains A., Parsad D. A randomized comparative study of oral corticosteroid minipulse and low-dose oral methotrexate in the treatment of unstable vitiligo // *Dermatology*. 2015. Vol. 231, N 3. P. 286–290. doi: 10.1159/000433424
16. Van Geel N., Lommerts J., Bekkenk M., et al. Development and Validation of the Vitiligo Extent Score (VES): an International Collaborative Initiative // *J Invest Dermatol*. 2016. Vol. 136, N 5. P. 978–984. doi: 10.1016/j.jid.2015.12.040

REFERENCES

1. Taieb A, Picardo M. Clinical practice. Vitiligo. *New Eng J Med*. 2009;360(17):1788–1788. doi: 10.1056/nejmc090205
2. Olishova OY, Andreeva EV. Once more about hyperpigmentation. *Russ J Skin Ven Dis*. 2014;(2):20–24. (In Russ).
3. Olishova OYu, Vladimirova EV, Babushkin AM. The skin and the sun. *Russ J Skin Ven Dis*. 2012;(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.

1. *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. Chan ES, Cronstein BN. Methotrexate — how does it really work? *Nat Rev Rheumatol*. 2010;6(3):175–178. doi: 10.1038/nrrheum.2010.5
8. Haskó G, Linden J, Cronstein B, Pacher P. Adenosine receptors: therapeutic aspects for inflammatory and immune diseases. *Nat Rev Drug Discov*. 2008;7(9):759–770. doi: 10.1038/nrd2638

9. 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
10. Nasonov EL. Methotrexate: perspectives in rheumatology. Moscow: Filomatis; 2005. 200 p. (In Russ).
11. 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
12. Suskova VS, Pinson IY, Olisova OY. Immunopathological mechanisms of psoriasis. *Clin Dermatol Venereol*. 2006;4(1):68–70. (In Russ).
13. Olisova OY, Teplyuk NP, Pinegin VB. Modern methods of psoriasis treatment. *Russ J Med*. 2015;(9):483–486. (In Russ).
14. Garza-Mayers AC, Kroshinsky D. Low-dose Methotrexate for vitiligo. *J Drugs Dermatol*. 2017;16(7):705–706.
15. Singh H, Kumaran MS, Bains A, Parsad D. A randomized comparative study of oral corticosteroid minipulse and low-dose oral methotrexate in the treatment of unstable vitiligo. *Dermatology*. 2015;231(3):286–290. doi: 10.1159/000433424
16. Van Geel N, Lommerts J, Bekkenk M, et al. Development and Validation of the Vitiligo Extent Score (VES): an International Collaborative Initiative. *J Invest Dermatol*. 2016;136(5):978–984. doi: 10.1016/j.jid.2015.12.040

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 buil. 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.