

Э.Т. Амбарчян¹, А.Д. Кузьмина¹, В.В. Иванчиков¹, А.А. Рогова²¹ НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация² РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

Лечение тофацитинибом подростка с генерализованной формой витилиго: клинический случай

Контактная информация:

Амбарчян Эдуард Тигранович, кандидат медицинских наук, заведующий отделением дерматологии НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» Минобрнауки России

Адрес: 117593, Москва, Литовский бульвар, д. 1а, тел.: +7 (915) 400-00-02, e-mail: edo_amb@mail.ru

Статья поступила: 12.07.2024, принята к печати: 16.10.2024

Обоснование. Витилиго — депигментирующее заболевание кожи, характеризующееся избирательной потерей меланоцитов, что приводит к образованию типичных белых пятен. Существует большое количество теорий этиологии витилиго, среди которых генетическая, аутоиммунная, нейрогенная, аутовоспалительная, теория окислительного стресса и многие другие. Общеизвестная доминирующая роль отводится концепции аутоиммунной природы витилиго. В терапии витилиго традиционно применяются различные методы фототерапии, топические и системные глюкокортикоиды (ГК), ингибиторы кальциневрина. В последнее время свою эффективность в лечении витилиго демонстрируют ингибиторы Янус-киназы (Janus kinase; JAK). **Описание клинического случая.** У подростка мужского пола, возраста 13 лет, жалобы на участки гипопигментации на коже лица, туловища и конечностей, возникшие после активной солнечной инсоляции во время отдыха летом. На основании клинической картины дерматологом был установлен диагноз «витилиго». В лечении применялись топические ГК 3-го класса активности, а также курс локальной узкополосной средневолновой фототерапии 311 нм № 30 без значимого эффекта. Пациент поступил в отделение дерматологии НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», где в связи с неэффективностью применяемого ранее лечения и генерализованной формой заболевания была инициирована терапия ингибитором JAK тофацитинибом. **Заключение.** Лечение витилиго ингибиторами JAK, в частности тофацитинибом, является перспективной методикой и может привести к достижению значимого клинического эффекта с профилем безопасности, сопоставимым с традиционными методами терапии данной патологии.

Ключевые слова: витилиго, ингибиторы JAK, тофацитиниб, дети, подростки

Для цитирования: Амбарчян Э.Т., Кузьмина А.Д., Иванчиков В.В., Рогова А.А. Лечение тофацитинибом подростка с генерализованной формой витилиго: клинический случай. *Вопросы современной педиатрии.* 2024;23(5):376–383. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i5.2807>

Eduard T. Ambarchyan¹, Anastasiya D. Kuzminova¹, Vladislav V. Ivanchikov¹, Aleksandra A. Rogova²¹ Research Institute of Pediatrics and Children's Health in Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Management of Generalized Vitiligo in Adolescent with Tofacitinib: Clinical Case

Background. Vitiligo is a depigmenting skin disease characterized by selective loss of melanocytes leading to development of typical white spots. There are various theories on vitiligo etiology: genetic, autoimmune, neurogenic, autoinflammatory, oxidative stress theory, and many others. Generally accepted dominant role is given to the concept of its autoimmune nature. Vitiligo management traditionally includes different methods of phototherapy, topical and systemic glucocorticoids (GC), and calcineurin inhibitors. Recently, Janus kinase inhibitors (JAK) have shown its efficacy in treatment of vitiligo. **Clinical case description.** 13-year-old male adolescent has complaints of hypopigmentation areas on the skin of face, trunk and limbs that appeared after active solar insolation during summer vacation. Dermatologist has determined a diagnosis of vitiligo according to clinical picture. Topical GC of the 3rd activity class were used for treatment, as well as course of local narrow-band medium-wave photodynamic therapy (311 nm, No. 30) with no significant effect. The patient was admitted to the dermatology department of Research Institute of Pediatrics and Children's Health in Petrovsky National Research Centre of Surgery where therapy with JAK inhibitor, tofacitinib, was initiated due to inefficacy of previous treatment and the generalized form of the disease. **Conclusion.** Management of vitiligo with JAK inhibitors, in particular tofacitinib, is a promising method and it can lead to significant clinical effect with safety profile comparable to conventional therapies for this pathology.

Keywords: vitiligo, JAK inhibitors, tofacitinib, children, adolescents

For citation: Ambarchyan Eduard T., Kuzminova Anastasiya D., Ivanchikov Vladislav V., Rogova Aleksandra A. Management of Generalized Vitiligo in Adolescent with Tofacitinib: Clinical Case. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics.* 2024;23(5):376–383. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i5.2807>

ОБОСНОВАНИЕ

Витилиго — это распространенное заболевание кожи неизвестной этиологии, характеризующееся идиопатическим прогрессирующим разрушением меланоцитов и клинически проявляющееся депигментированными пятнами [1]. В редких случаях можно наблюдать поражение слизистых оболочек [2]. По различным оценкам, данная патология встречается у 0,5–2% населения во всем мире [3]. Дифференциальную диагностику витилиго проводят с псевбальдизмом, разноцветным лишаем, анемическим невусом, склеротическим и атрофическим лишаем. Некоторые редкие генетически обусловленные заболевания, например туберозный склероз, могут быть также связаны с гипопигментацией. Также при появлении белых пятен на коже исключают поствоспалительную гипопигментацию и воздействие на кожу депигментирующих веществ [4].

Патогенез витилиго включает комбинацию внешних факторов, дефектов врожденного иммунного воспаления и разрушения меланоцитов, опосредованного Т-клетками [5]. Считается, что интерферон гамма (IFN- γ) и CD8⁺ Т-клетки играют ключевую роль в разрушении меланоцитов: CD8⁺ Т-лимфоциты продуцируют IFN- γ , который индуцирует экспрессию хемокинов CXCL9 и CXCL10 кератиноцитами, что привлекает большое количество CD8⁺ Т-лимфоцитов и приводит к разрушению меланоцитов под действием IFN- γ [6]. Передача же сигналов IFN- γ происходит через путь JAK-STAT, в связи с чем витилиго может быть восприимчивым к лечению ингибиторами Янус-киназы (Janus kinase; JAK) [7].

Согласно исследованию А. Kussainova и соавт., уровень тревожности у пациентов с витилиго сопоставим с таковым у пациентов, страдающих от таких заболеваний, как псориаз, экзема и акне [8]. Наличие у пациентов с витилиго повышенного риска развития психологических проблем, тревожных расстройств и возможной стигматизации, особенно в детском возрасте, обуславливает необходимость поиска причин развития витилиго и новых способов эффективного лечения данного заболевания. Одним из таких способов может стать применение в лечении ингибиторов JAK.

В работе М. Komnitski и соавт. представлен клинический случай репигментации очагов после длительного системного применения тофацитиниба в качестве монотерапии у взрослого пациента, страдающего витилиго [6]. Другие публикации зарубежных авторов демонстрируют успешные случаи применения тофацитиниба при лечении гнездной алопеции у детей в возрасте от 4 лет, при этом все нежелательные явления от применения препарата были легкими и предсказуемыми и ни один из пациентов не прекратил прием препарата до окончания курса лечения [9, 10]. Также описано применение тофацитиниба для лечения тяжелых форм псориаза у детей в возрасте от 8 до 17 лет. Пациенты получали препарат в течение минимум 36 нед со значимым положительным эффектом, нежелательных реакций не наблюдалось [11]. Вместе с тем, применение топической формы тофацитиниба описано у 17-летнего подростка с фокальной формой витилиго. В течение 9 мес отмечалась практически полная репигментация очагов [12]. Еще одним препаратом, применяемым в лечении витилиго, может стать топический руксолитиниб. Он является ингибитором JAK1 и JAK2, а его механизм действия направлен на подавление передачи сигналов IFN- γ через путь JAK-STAT. Препарат одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA), но в России на данный момент не зарегистрирован [13].

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

О пациенте

Пациент мужского пола, 13 лет 5 мес, госпитализирован в отделение дерматологии НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» с жалобами на распространенные белые пятна на коже лица, туловища и конечностей, а также очаговое обесцвечивание волос на коже волосяной части головы.

Анамнез заболевания

Со слов законного представителя, у пациента в возрасте 6 лет на коже в области правого колена после активной солнечной инсоляции появился единичный очаг в виде пятна белого цвета. Затем отметили постепенное распространение участков гипопигментации на кожу лица, туловища и конечностей. Впервые обратились на консультацию к врачу-дерматологу по месту жительства, где и был установлен диагноз «витилиго». В лечении применяли препараты для приема внутрь: витамин А и цинк, наружно — такролимус 0,03% в течение 1 мес в режиме 1 раз в сутки.

В возрасте 12 лет 8 мес находился на стационарном лечении в отделении дерматологии в одном из федеральных центров, где получал узкополосную средневолновую фототерапию 311 нм и топические глюкокортикоиды (ГК), однако значимой положительной динамики не наблюдалось.

В возрасте 13 лет первичная госпитализация в отделение дерматологии стационара круглосуточного типа НИИ педиатрии и охраны здоровья детей. В терапии применялись топические ГК и топические ингибиторы кальциневрина в сочетании с узкополосной средневолновой фототерапией 311 нм. Далее фототерапия была продолжена сроком на 6 мес.

В возрасте 13 лет 7 мес повторно находился на госпитализации в отделении дерматологии НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», где в связи с отсутствием эффективности ранее применяемых методик терапии была проведена врачебная комиссия и инициирована терапия ингибитором JAK препаратом тофацитиниб off label в дозе 10 мг.

Физикальная диагностика

Физическое развитие соответствует возрасту, гармоничное. Рост — 156,5 см; масса тела — 46,56 кг. Состояние больного по основному заболеванию — тяжелое за счет распространенности кожного патологического процесса.

Status localis. Кожный патологический процесс носит распространенный характер, представлен множественными депигментированными и гипопигментированными пятнами различного размера и локализован на коже волосистой части головы, лица, туловища, конечностей. На коже волосистой части головы встречаются единичные очаги депигментации с обесцвеченными волосами (лейкотрихия). На коже лица определяются множественные депигментированные пятна молочно-белого цвета, четко визуализируемые под длинноволновым ультрафиолетовым светом лампы Вуда, различной формы и величины, имеющие четкие границы. На коже туловища, преимущественно в области груди, в очагах депигментации наблюдаются участки остаточной пигментации. Депигментированные пятна на коже конечностей локализируются преимущественно на коже тыльной поверхности кистей в области пальцев, разгибательных поверхностях верхних и нижних конечностей, симметричны, склонны к слиянию (рис. 1). Субъективных ощущений не отмечает.

Рис. 1. Мальчик, 13 лет, до начала терапии тофацитинибом. Наблюдаются многочисленные гипопигментированные очаги, сливающиеся друг с другом

Fig. 1. Boy, 13 years old, before initiating tofacitinib therapy. Multiple hypopigmented areas fusing together



Источник: Амбарчян Э.Т., 2023.
Source: Ambarchyan E.T., 2023.

Лимфоузлы не увеличены.

Опорно-двигательный аппарат без особенностей.

Органы дыхания: частота дыхательных движений — 21/мин. Носовое дыхание свободное. В легких дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипы не выслушиваются. Форма грудной клетки — цилиндрическая.

Сердечно-сосудистая система: частота сердечных сокращений — 84 уд./мин, пульс ритмичный, мягкий, границы сердца не изменены, тоны сердца ясные.

Органы пищеварения: язык влажный, без налета, живот правильной конфигурации, активно участвует в акте дыхания, мягкий, безболезненный, печень у края

реберной дуги, селезенка не пальпируется. Стул регулярный, оформленный, без патологических примесей.

Мочеполовая система: мочеиспускание свободное, безболезненное.

Наружные половые органы сформированы правильно, по мужскому типу.

Нервно-психическое развитие соответствует возрасту, контактен, ориентирован правильно, в сознании. Обращенную речь понимает, в диалог вступает.

Предварительный диагноз

На основании данных клинической картины и анамнеза заболевания установлен диагноз: «Витилиго, генерализованная форма».

Динамика и исходы

В клинических анализах крови и мочи все показатели в пределах референсных значений.

В биохимическом анализе крови признаки цитолиза и холестаза не обнаружены, белково-синтетическая функция печени, а также экскреторная функция почек не нарушены, липидный профиль без отклонений, лабораторных признаков воспаления не выявлено.

По данным ультразвукового исследования признаки структурных изменений органов брюшной полости и забрюшинного пространства не определены.

Пациент консультирован физиотерапевтом, рекомендована общая узкополосная фототерапия (UVB 311 нм) не менее 8 процедур.

За межгоспитальный период отмечается положительная динамика по кожному процессу в виде уменьшения очагов на лице, шее, верхних конечностях.

В возрасте 14 лет пациент поступил на плановую госпитализацию в отделение дерматологии НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», где отмечена положительная клиническая динамика в виде снижения индекса выраженности витилиго VES (Vitiligo Extent Score). На фоне системного применения тофацитиниба в суточной дозе 10 мг индекс тяжести витилиго снизился с 34,64 до 21,64 за период 6 мес (рис. 2, 3). Учитывая результаты обследований, удовлетворительную переносимость препарата и отсутствие нежелательных явлений, было принято решение продолжить терапию препаратом тофацитиниб под контролем врача-дерматолога в дозе 10 мг в сутки.

Прогноз

Прогноз заболевания — благоприятный.

Временная шкала

Хронология развития и ключевые события болезни пациента представлены на рис. 4.

ОБСУЖДЕНИЕ

Витилиго — это хроническое заболевание кожи, в основе которого лежит аутоиммунная агрессия против меланоцитов, что приводит к прогрессирующей потере пигмента и появлению гипохромных или ахромных пятен на коже и слизистых оболочках с возможным вовлечением волосных фолликулов на различных участках кожи [14]. Клинически витилиго проявляется белыми пятнами, распространенность и локализация которых зависит от клинической формы. Так, выделяют сегментарное и несегментарное витилиго. Несегментарное, в свою очередь, включает генерализованную, акрофациальную и универсальную формы витилиго [15].

Витилиго часто ассоциировано с коморбидными состояниями, наиболее распространенными из которых являются заболевания щитовидной железы, локализованная склеродермия, пернициозная анемия, болезнь Аддисона, атопический дерматит, сахарный диабет, очаговая алопеция, псориаз, ревматоидный артрит и др. [1, 16, 17]. Также в одной из работ описано у 12 из 35 пациентов с витилиго впервые выявленное нарушения слуха, особенно на высоких частотах, в сравнении с контрольной группой. Регистрация вестибулярных вызванных миогенных потенциалов продемонстрировала следующее: 5 пациентов с витилиго имели одностороннее расстройство слуха, 3 пациента — двустороннее расстройство [18]. В другом исследовании в сравнении с контрольной группой у пациентов с витилиго была значительно более высокая распространенность потери слуха и аномалий органа зрения, при этом значительной разницы в остроте зрения не выявлено [19]. У представленного пациента нарушений со стороны органов зрения и слуха выявлено не было. Пациенты проходят обследование органов зрения и слуха, планируется представить данные выборки в последующих публикациях.

Как уже упоминалось, витилиго проявляется белыми пятнами, распространенность и локализация которых зависит от клинической формы. Клиническая оценка площади поражения при витилиго относительно площади поверхности тела, как правило, производится с помощью индекса VES.

В последнее время получают все больше доказательств ведущей роли окислительного стресса в патогенезе витилиго. Стрессогенные факторы при наличии генетического фона вызывают дисфункцию антиоксидантной системы, нарушается функция мембранных липидов и клеточных белков, и синтез биоптерина приводит к дальнейшему окислительному стрессу и повреждению клеток. Перепроизводство активных форм кислорода активизирует развернутый белковый ответ и стимулирует меланоциты секретировать экзосомы, которые содержат меланоцит-специфические антигены, микроРНК, белки теплового шока и другие молекулярные структуры. Эти экзосомы доставляют антигены-мишени витилиго к ближайшим дендритным клеткам и вызывают их созревание в эффективные антигенпрезентирующие клетки. Активация развернутого белкового ответа также индуцирует продукцию хемокиновых лигандов стрессовыми кератиноцитами, приводя к привлечению CXCR6 CD8⁺ Т-клеток; стрессированные меланоциты высвобождают CXCL12 и CCL5. При эндогенном или экзогенном стрессе NK-клетки и ILC1 (innate lymphoid cell — лимфоидные клетки врожденного иммунитета) продуцируют IFN- γ , который индуцирует продукцию хемокинов посредством кератиноцитов. IFN- γ регулирует базальную экспрессию CXCR3B в меланоцитах. CD8⁺ Т-клетки из пораженных витилиго производят несколько цитокинов, таких как IFN- γ . Связывание IFN- γ с его рецептором активирует путь JAK-STAT и приводит к секреции CXCL9 и CXCL10 в коже. Через родственный рецептор CXCR3 CXCL9 способствует массовому привлечению меланоцит-специфичных CD8⁺ Т-клеток к коже, тогда как CXCL10 способствует их локализации в эпидермисе и их эффекторной функции, что увеличивает воспаление за счет положительной обратной связи, с механизмами, приводящими к апоптозу меланоцитов. Витилиго сохраняется реактивными меланоцитами — резидентными Т-клетками памяти в тканях, которые остаются долгоживущими в коже благодаря IL-15-индуцируемой передаче сигналов [20].

Тофацитиниб — ингибитор JAK 1/3, одобренный Управлением по санитарному надзору за качеством

Рис. 2. Мальчик, 13 лет 6 мес, во время терапии тофациитинибом. Отмечаются прекращение появления новых очагов и медленная репигментация

Fig. 2. Boy, 13 years 6 months old, during tofacitinib therapy. There are no new areas and slow repigmentation



Источник: Амбарчян Э.Т., 2024.
Source: Ambarchyan E.T., 2024.

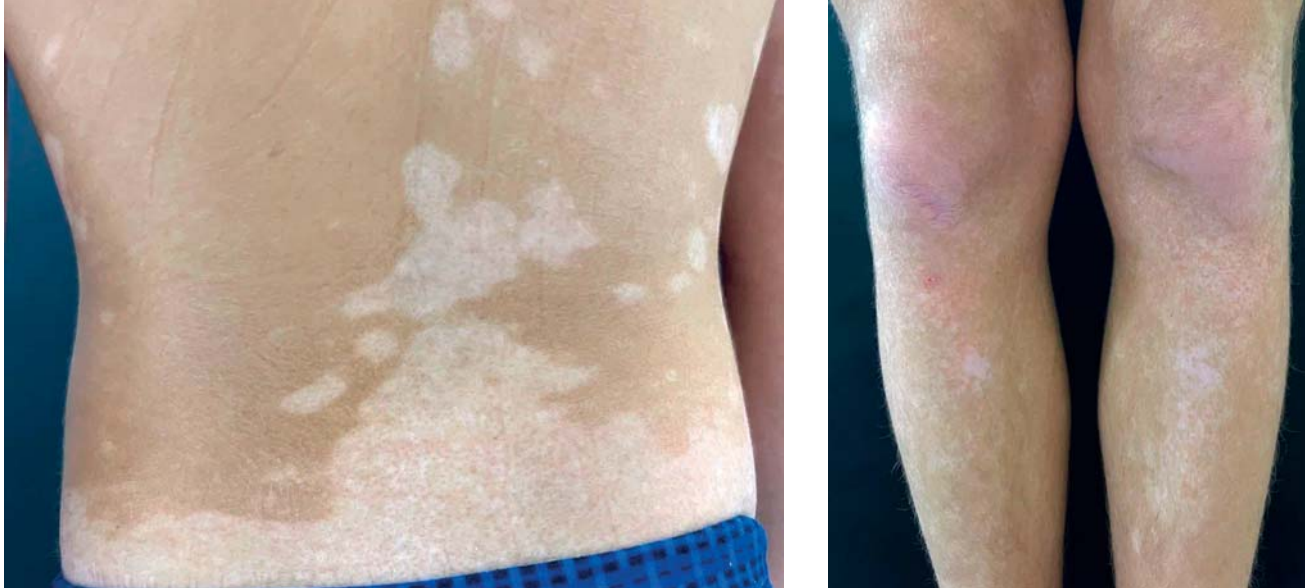
пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) в 2012 г. для лечения ревматоидного артрита средней и тяжелой степени [21]. Для большинства патологий в детском возрасте используются дозировки 5 мг два раза в сутки при массе пациента более 40 кг и 5 мг один раз в сутки, если масса пациента ≤ 40 кг [10]. Механизм его действия

заключается в подавлении пути JAK-STAT, что снижает уровень IFN- γ [22], блокирует выработку провоспалительных белков и цитокинов, подавляя воспалительную реакцию и останавливая активность витилиго [6].

Избирательное блокирование передачи сигналов цитокиновых групп является отличительной чертой имму-

Рис. 3. Четко визуализируемые очаги репигментации кожи в центре и по периферии прежних участков депигментации на фоне терапии тофацитинибом

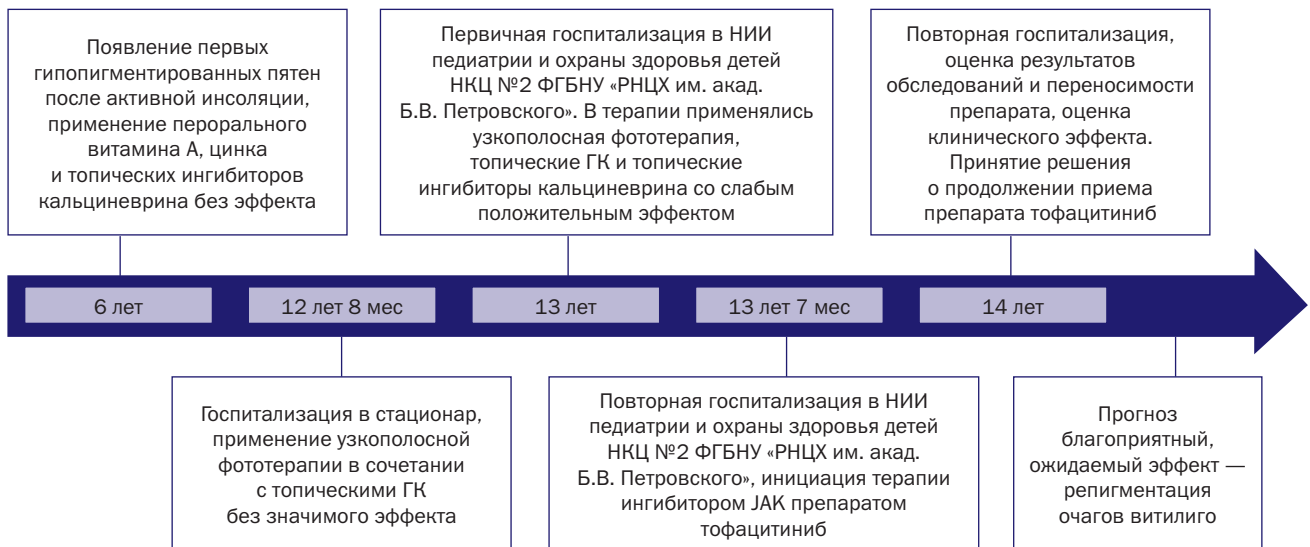
Fig. 3. Clearly visualized skin repigmentation sites in the center and periphery of previous depigmentation areas during tofacitinib therapy



Источник: Амбарчян Э.Т., 2024.
Source: Ambarchyan E.T., 2024.

Рис. 4. Хронология развития заболевания пациента с генерализованной формой витилиго

Fig. 4. Disease chronology of the patient with generalized vitiligo



Примечание. ГК — глюкокортикоиды.

Note. GC (ГК) — glucocorticoids.

номодулирующего эффекта ингибиторов JAK по сравнению с обычными иммунодепрессантами. Ингибиторы JAK представляют собой малые молекулы (< 500 Да), что способствует их всасыванию в кишечнике и проникновению в кожу. Поскольку они являются конечными лекарственными средствами, их фармакологический эффект не зависит от метаболизма, а быстрая абсорбция приводит к раннему клиническому эффекту [23].

Существует ряд побочных явлений, отмечаемых при системном применении ингибиторов JAK. Общие из них включают в себя инфекции верхних дыхательных путей, головную боль или диарею. Отмечались также случаи с легким повышением уровня трансаминаз печени, сни-

жением уровня гемоглобина, фолликулитом и повышением уровня мочевой кислоты [10].

Стоит отметить, что безопасность препарата тофацитиниб преимущественно оценивалась во взрослой популяции, и в частности в исследованиях, посвященных его применению при таких нозологиях, как язвенный колит, ревматоидный артрит. Данные работы отражали наличие проблем, связанных с тромбозами, тромбоемболиями и другими сердечно-сосудистыми патологиями [24, 25]. Однако было сделано заключение о том, что повышенный риск сердечно-сосудистых исходов нельзя исключить у пациентов с другими независимыми факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний [25].

Вместе с тем, риск возникновения туберкулезной инфекции на фоне применения ингибиторов JAK остается актуальной проблемой для всех возрастных групп пациентов. В отношении пациентов детского возраста исследования показывают низкую частоту активации туберкулеза на фоне применения тофацитиниба в терапии различных заболеваний. Тем не менее, у всех пациентов до начала применения препарата должен проводиться обязательный скрининг на туберкулезную инфекцию [26]. В большинстве случаев все нежелательные явления от приема препарата не требуют прекращения лечения и могут быть купированы консервативными методами. Другие серьезные нежелательные явления встречаются крайне редко [27].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Витилиго является серьезной медико-социальной проблемой. Вопросы этиологии и патогенеза заболевания остаются не до конца изученными. Новые теории развития витилиго открывают возможности для применения препаратов, ранее не использовавшихся для этого заболевания. Такой потенциал наблюдается у ингибитора JAK тофацитиниба, который успешно себя зарекомендовал при многих других аутоиммунных состояниях.

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ

От родителей пациента получено письменное информированное добровольное согласие на публикацию результатов обследования, лечения и медицинских фотографий ребенка, а также на публикацию его изображений в медицинском журнале, включая его электронную версию (дата подписания согласия: 23.01.2024).

INFORMED CONSENT

Patient's parents have signed written voluntary informed consent on publication of examination and treatment results and medical photos of the child in medical journal, on-line version included (signed on 23.01.2024).

ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ

Выражаем признательность законным представителям пациента за согласие на публикацию результатов обследования, лечения и медицинских фотографий ребенка.

ACKNOWLEDGEMENTS

We express our gratitude to the patient's legal representatives for their consent to publish examination and treatment results and medical photos of the child.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

FINANCING SOURCE

Not declared.

РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

Э.Т. Амбарчян — получение исследовательских грантов от компаний Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Pfizer, Amryt Pharma plc, гонораров за научное консультирование от Johnson & Johnson.

Остальные авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

DISCLOSURE OF INTEREST

Eduard T. Ambarchyan — receiving research grants from companies Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Pfizer, Amryt Pharma plc, fees for scientific counseling from Johnson & Johnson.

Other authors confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

ВКЛАД АВТОРОВ

Э.Т. Амбарчян — участие в редактировании рукописи и утверждение окончательного варианта для публикации.

А.Д. Кузьминова — сбор данных, обзор научных публикаций по теме статьи, проведение анализа данных, написание текста рукописи.

В.В. Иванчиков — обзор научных публикаций по теме статьи, анализ и обработка данных.

А.А. Рогова — обзор научных публикаций по теме статьи, анализ и обработка данных, написание текста рукописи.

AUTHORS' CONTRIBUTION

Eduard T. Ambarchyan — manuscript editing, approval of manuscript final version.

Anastasiya D. Kuzminova — data collection, review of scientific publications on the manuscript topic, data analysis, manuscript writing.

Vladislav V. Ivanchikov — review of scientific publications on the manuscript topic, data analysis and processing.

Aleksandra A. Rogova — review of scientific publications on the manuscript topic, data analysis and processing, manuscript writing.

ORCID

Э.Т. Амбарчян

<https://orcid.org/0000-0002-8232-8936>

А.Д. Кузьминова

<https://orcid.org/0000-0003-3003-9398>

В.В. Иванчиков

<https://orcid.org/0000-0002-6760-3119>

А.А. Рогова

<https://orcid.org/0000-0002-2063-6351>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Мурашкин Н.Н., Савелова А.А., Иванов Р.А. и др. Вопросы этиопатогенетической общности сочетанных форм локализованной склеродермии и витилиго // *Вопросы современной педиатрии*. — 2020. — Т. 19. — № 6. — С. 452–459. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v19i6.2147> [Murashkin NN, Savelova AA, Ivanov RA, et al. Etiopathogenetic Similarities of Combined Forms of Localized Scleroderma and Vitiligo. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2020;19(6):452–459. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v19i6.2147>]
2. Chellapandian N, Boopathi D. Oral vitiligo: a predominant spread from oral mucosa. *BMJ Case Rep*. 2023;16(10):e257609. doi: <https://doi.org/10.1136/bcr-2023-257609>
3. Ezzedine K, Eleftheriadou V, Whitton M, van Geel N. Vitiligo. *Lancet*. 2015;386(9988):74–84. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60763-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60763-7)
4. Sitek JC. Vitiligo — loss of cutaneous pigmentation. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2006;126(18):2370–2372.
5. Rashighi M, Harris JE. Vitiligo Pathogenesis and Emerging Treatments. *Dermatol Clin*. 2017;35(2):257–265. doi: <https://doi.org/10.1016/j.det.2016.11.014>
6. Komnitski M, Komnitski A, Komnitski Junior A, Silva de Castro CC. Partial repigmentation of vitiligo with tofacitinib, without exposure to ultraviolet radiation. *An Bras Dermatol*. 2020;95(4):473–476. doi: <https://doi.org/10.1016/j.abd.2019.08.032>

7. Damsky W, King BA. JAK inhibitors in dermatology: The promise of a new drug class. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(4):736–744. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.12.005>
8. Kussainova A, Kassym L, Akhmetova A, et al. Vitiligo and anxiety: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2020;15(11):e0241445. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0241445>
9. Behrang E, Barough MS, Khoramdad M, et al. Efficacy and safety of tofacitinib for treatment of alopecia areata in children: A systematic review and meta-analysis. *J Cosmet Dermatol.* 2022;21(12):6644–6652. doi: <https://doi.org/10.1111/jocd.15425>
10. Huang J, Li T, Tan Z, et al. Effectiveness of Tofacitinib in Pre-adolescent Alopecia Areata: A Retrospective Case Series and Literature Review. *Acta Derm Venereol.* 2023;103:adv13418. doi: <https://doi.org/10.2340/actadv.103.13418>
11. AlMutairi N, Nour T. Tofacitinib in Pediatric Psoriasis: An Open-Label Trial to Study Its Safety and Efficacy in Children. *Dermatology.* 2020;236(3):191–198. doi: <https://doi.org/10.1159/000503062>
12. Berbert Ferreira S, Berbert Ferreira R, Neves Neto AC, et al. Topical Tofacitinib: A Janus Kinase Inhibitor for the Treatment of Vitiligo in an Adolescent Patient. *Case Rep Dermatol.* 2021;13(1):190–194. doi: <https://doi.org/10.1159/000513938>
13. Sheikh A, Rafique W, Owais R, et al. FDA approves Ruxolitinib (Opzelura) for Vitiligo Therapy: A breakthrough in the field of dermatology. *Ann Med Surg (Lond).* 2022;81:104499. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2022.104499>
14. Marchioro HZ, Silva de Castro CC, Fava VM, et al. Update on the pathogenesis of vitiligo. *An Bras Dermatol.* 2022;97(4):478–490. doi: <https://doi.org/10.1016/j.abd.2021.09.008>
15. Ezzedine K, Lim HW, Suzuki T, et al. Revised classification/nomenclature of vitiligo and related issues: the Vitiligo Global Issues Consensus Conference. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2012;25(3):E1–E13. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1755-148X.2012.00997.x>
16. Ezzedine K, Soliman AM, Li C, et al. Comorbidity Burden Among Patients with Vitiligo in the United States: A Large-Scale Retrospective Claims Database Analysis. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2023;13(10):2265–2277. doi: <https://doi.org/10.1007/s13555-023-01001-2>
17. Eleftheriadou V, Atkar R, Batchelor J, et al. British Association of Dermatologists guidelines for the management of people with vitiligo 2021. *Br J Dermatol.* 2022;186(1):18–29. doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.20596>
18. Lasheen RM, Elsheitk MN, Fawzy MM, Tomoum MO. Audio-vestibular Abnormalities in Patients With Vitiligo: A Prospective Case-control Study. *Otol Neurotol.* 2021;42(5):e514–e520. doi: <https://doi.org/10.1097/MAO.0000000000003044>
19. Genedy R, Assal S, Gomaa A, et al. Ocular and auditory abnormalities in patients with vitiligo: a case-control study. *Clin Exp Dermatol.* 2021;46(6):1058–1066. doi: <https://doi.org/10.1111/ced.14649>
20. Bergqvist C, Ezzedine K. Vitiligo: A focus on pathogenesis and its therapeutic implications. *J Dermatol.* 2021;48(3):252–270. doi: <https://doi.org/10.1111/1346-8138.15743>
21. Craiglow BG, King BA. Tofacitinib Citrate for the Treatment of Vitiligo: A Pathogenesis-Directed Therapy. *JAMA Dermatol.* 2015;151(10):1110–1112. doi: <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2015.1520>
22. 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: <https://doi.org/10.3892/etm.2021.10229>
23. Miot HA, Criado PR, de Castro CCS, et al. JAK-STAT pathway inhibitors in dermatology. *An Bras Dermatol.* 2023;98(5):656–677. doi: <https://doi.org/10.1016/j.abd.2023.03.001>
24. Sandborn WJ, Peyrin-Biroulet L, Quirk D, et al. Efficacy and Safety of Extended Induction With Tofacitinib for the Treatment of Ulcerative Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022;20(8):1821–1830.e3. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.10.038>
25. Khosrow-Khavar F, Kim SC, Lee H, et al. Tofacitinib and risk of cardiovascular outcomes: results from the Safety of Tofacitinib in Routine care patients with Rheumatoid Arthritis (STAR-RA) study. *Ann Rheum Dis.* 2022;81(6):798–804. doi: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-221915>
26. Lima LM, Aurilio RB, Fonseca AR, et al. Tuberculosis in children and adolescents with rheumatic diseases using biologic agents: an integrative review. *Rev Paul Pediatr.* 2023;42:e2022084. doi: <https://doi.org/10.1590/1984-0462/2024/42/2022084>
27. Solimani F, Meier K, Ghoreschi K. Emerging Topical and Systemic JAK Inhibitors in Dermatology. *Front Immunol.* 2019;10:2847. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02847>