

**\*\*Касымов О.И., \*Ахмедов А.А., \*\*Касымов А.О., \*\*\*Рахимова Т.П.**

## К ВОПРОСУ ПАТОГЕНЕЗА ГНЕЗДНОЙ АЛОПЕЦИИ

\*Кафедра общественного здоровья, экономики, управления (менеджмента) здравоохранением с курсом медицинской статистики ИПОвСЗ РТ

\*\*Кафедра дерматовенерологии ИПОвСЗ РТ

\*\*\*Республиканский диагностический центр

**\*\*Kasymov O.I., \*Ahmedov A.A., \*\*Kasymov A.O., \*\*\*Rahimova T.P.**

## TO THE ISSUE OF PATHOGENESIS OF ALOPECIA AREATA

\*Department of Public Health, Health Economics and Management with the course of Medical Statistics of the State Educational Establishment «Institute of Postgraduate Education in Health Sphere of Republic of Tajikistan»

\*\*Department of Dermatology and STIs of the State Educational Establishment «Institute of Postgraduate Education in Health Sphere of Republic of Tajikistan»

\*\*\* Republican Diagnostic Centre

---

**Цель исследования.** Изучение содержания провоспалительных (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- $\alpha$ ) и противовоспалительных (ИЛ-10) цитокинов в сыворотке крови больных гнездной алопецией.

**Материал и методы.** Обследованы 62 больных, из них 35 (56,5%) – мужчин, 27 (43,5%) – женщин (соотношение 1,2:1) в возрасте от 15 до 46 лет. Методы исследования: клинические, статистические, микроскопические.

**Результаты.** Установлено, что у больных гнездной алопецией наблюдается воспалительный процесс, приводящий к нарушению равновесия между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами. Содержание провоспалительных и противовоспалительных цитокинов зависит от тяжести процесса, причем количество сывороточных провоспалительных ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$  было прямо пропорционально, а противовоспалительного ИЛ-10 – обратно пропорционально тяжести заболевания, т.е., чем выраженнее степень нарушения волосяного покрова, тем больше продукция ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$  и меньше выработка ИЛ-10. Уровень всех исследованных провоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных гнездной алопецией намного выше, а противовоспалительных значительно ниже, чем в контрольной группе.

**Заключение.** В сыворотке крови больных гнездной алопецией наблюдается гиперпродукция провоспалительных цитокинов, что предполагает перспективность использования противочитокиновых препаратов в терапии больных очаговым выпадением волос.

**Ключевые слова:** гнездная алопеция, патогенез, цитокины

**Aim.** To study the content of pro-inflammatory (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 and TNF- $\alpha$ ) and anti-inflammatory (IL-10) cytokines in serum of patients with alopecia areata.

**Materials and methods.** Examined 62 patients, of whom 35 (56,5%) – men, 27 (43,5%) – women (ratio 1.2: 1) aged from 15 to 46 years old. Methods: clinical, statistical, microscopic.

**Results.** It is established that patients with alopecia areata observed an inflammatory process that leads to an imbalance between pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines. The content of cytokines depended on the process severity. The more hair is damaged, the more TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$  and the less IL-10 produced. Levels of proinflammatory and anti-inflammatory cytokines depends from severity of the process and the amount of serum pro-inflammatory TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$  was proportional but anti-inflammatory IL-10 – inversely proportional the severity of the disease, i.e., as more the hair coat degree pronounced so much larger production of TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$  and less production of IL-10.

**Conclusion.** In the serum of patients with alopecia areata observed hyperproduction of proinflammatory cytokines, which involves the use of promising of anticytokine drugs in the therapy patients with focal hair loss.

**Key words:** alopecia areata, pathogenesis, cytokines

---

**Актуальность**

Причина гнездной алопеции (ГА) до настоящего времени остается неизвестной, тем не менее, аутоиммунная природа заболевания на основе обнаружения лимфоцитарных инфильтратов внутри волосяного фолликула и вокруг него, скопления клеток Лангерганса в перибульбарной области, выработка аутоантител к волосяному фолликулу у 90-100% больных, выявление сочетания гнездной алопеции с аутоиммунными заболеваниями, изменений клеточного и гуморального иммунитета, характеризующихся высокой функциональной активностью лимфоцитов, снижением общего количества Т-лимфоцитов, многими исследователями признается одной из наиболее значимых [1, 7, 9]. Установлено, что ведущую роль в патогенезе иммунологических нарушений при ГА играют CD4<sup>+</sup>-лимфоциты, приводящие к дисбалансу цитокинов [3, 6, 8].

Цитокины (небольшие пептидные информационные молекулы), будучи продуктами секреции активированных иммунокомпетентных клеток, являются важнейшими участниками реализации сложного каскада иммунных реакций. Они регулируют межклеточные и межсистемные взаимодействия, определяют выживаемость клеток, стимуляцию или подавление их роста, дифференциацию, функциональную активность и апоптоз. Цитокины активны в очень малой концентрации. Их биологический эффект на клетки реализуется через взаимодействие со специфическим рецепторным комплексом, локализованным на клеточной цитоплазматической мембране. Образование и секреция цитокинов происходят кратковременно и строго регулируются. В первую очередь цитокины регулируют развитие местных защитных реакций в тканях с участием различных типов клеток крови, эндотелия, соединительной ткани и эпителия. Гиперпродукция цитокинов ведет к развитию воспалительной реакции и может стать причиной развития ряда патологических состояний. В рамках иммунной системы цитокины осуществляют взаимосвязь между специфическими защитными реакциями и специфическим иммунитетом, действуя в обоих направлениях. На уровне организма цитокины обеспечивают согласованность действия иммунной, эндокринной, нервной, кроветворной и других систем в нормальных и патологических состояниях, служат для их вовлечения в организацию и регуляцию защитных реакций [5].

Все цитокины, а их в настоящее время известно около 200, по структурным особенностям и биологическому действию делятся на несколько групп:

- провоспалительные цитокины, обеспечивающие мобилизацию воспалительного ответа (интерлейкины – ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, фактор некроза опухоли – ФНО, интерферон – ИФН- $\gamma$ );
- противовоспалительные цитокины, ограничивающие развитие воспаления (ИЛ-4, ИЛ-10, трансформирующий ростовой фактор);
- цитокины – регуляторы клеточного и гуморального иммунитета (естественный или специфический);
- цитокины, обладающие собственными эффекторными функциями (противовирусные, цитотоксические);
- цитокины – ростовые факторы, контролирующие пролиферацию и дифференцировку предшественников функционально активных иммунокомпетентных клеток.

Многие цитокины являются плеiotропными – проявляют более чем один эффект. Во многих случаях в действиях цитокинов наблюдается синергизм. Цитокины – антигеннеспецифические факторы, поэтому специфическая диагностика инфекционных, аутоиммунных и аллергических заболеваний с помощью определения уровня цитокинов невозможна, но определение их концентрации в крови дает информацию о функциональной активности различных типов иммунокомпетентных клеток, тяжести воспалительного процесса, его переходе на системный уровень, позволяет сделать прогноз заболевания. Многие цитокины применяют в клинической практике в виде лекарственных препаратов.

Изучению уровня цитокинов при ГА посвящен ряд работ, однако единого мнения в этом вопросе до настоящего времени в литературе нет, что и явилось основанием для проведения данного исследования.

**Материал и методы исследований**

Под наблюдением находились 62 больных, из них 35 (56,5%) – мужчин, 27 (43,5%) – женщин (соотношение 1,2:1) в возрасте от 15 до 46 лет. Продолжительность болезни составила от 1 месяца до 3 и более лет: от 1 до 3 месяцев болели 13 пациентов, от 4 до 6 месяцев – 11, от 7 до 12 месяцев – 14, от 1 до 3 лет – 15, больше 3 лет – 9.

Локальной (очаговой) формой ГА страдал 31 (63,3%) больной: у 15 пациентов был один очаг гнездной алопеции размерами от 4×3 до 9×7 см, у 13 – два-три, у 9 – четыре-пять, у 5 – шесть и более. У 7 больных имелись от 1 до 3 очагов выпадения волос в области бороды размерами от 2×3 до 4×7 см. Лентовидная (офиазис Цельса) форма ГА была диагностирована у 5 (8,2%) больных. Очаг поражения размерами от 7×10 до 12×20 см локализовался

в области затылка и распространялся на височную область в виде ленты. Субтотальная форма у 11 больных характеризовалась наличием обширных очагов поражения, образовавшихся в результате слияния более мелких очагов и занимавших свыше 50% поверхности волосистой части головы. У 10 больных имелись очаги отсутствия волос в области бороды и усов, у 6 – в области бровей, у 3 – ресниц. Тотальная алопеция у 4 больных проявилась полным отсутствием волос на волосистой части головы, у 2 больных – и очагами алопеции в области бороды и бровей. У всех больных сохранились местами единичные длинные и пушковые волосы.

Тяжесть патологического процесса оценивали по степени выпадения волос, с учетом которой больные были разделены на 3 группы:

1-я (легкая) – площадь поражения волосистой части головы до 25% (28 больных);

2-я (средняя) – площадь поражения от 25 до 50% (19 больных);

3-я (тяжелая) – площадь выпадения волос свыше 50% (15 больных).

Прогрессивная стадия ГА, выявленная у 29 (46,8%) больных, отличалась постоянным ухудшением и рецидивированием патологического процесса в течение последних месяцев, наличием по периферии очагов зоны «расшатанных» волос. Стационарная стадия заболевания диагностирована у 21 (33,9%) больного. Она характеризовалась отсутствием появления новых очагов алопеции, прекращением увеличения размеров имеющихся очагов, зона «расшатанных» волос отсутствовала или определялась нечетко. Регрессивная стадия ГА у 12 (19,4%) больных проявилась ростом пушковых депигментированных волос и частичным ростом терминальных пигментированных волос.

По данным анамнеза, у 40 (64,5%) больных выявлены триггерные факторы, которые могли способствовать возникновению ГА (рис.).



Как видно из данных рисунка, наследственная предрасположенность к ГА выявлена у 9 (14,3%) больных (у 6 по отцовской линии, у 3 – по материнской). 33 (53,1%) больных возникновение и рецидивы ГА связывали с нервно-психическими потрясениями (смерть близких людей, конфликты на работе или в семье, плохие материально-бытовые условия жизни и др.), 8 (12,2%) – с перенесенными инфекционными заболеваниями (грипп, ангина, малярия), 4 (6,1%) – с черепно-мозговой травмой, 4 (6,1%) – с последствиями общего наркоза, примененного больным во время перенесенных ранее оперативных вмешательств. 22 (34,7%) больных выпадение волос ни с чем не связывали.

Содержание цитокинов в сыворотке крови больных ГА определяли методом иммуноферментного анализа с использованием соответствующих моноклональных антител, иммобилизованных на поверхности лунок полистеролового планшета из наборов тест-систем «ИФА-БЕСТ». Результаты анализов представляли в качестве среднего значения. Для анализа статистических различий использовали t-критерий Стьюдента. Различие  $p < 0,05$  считалось статистически значимым.

#### Результаты и их обсуждение

Исследования показали, что у больных гнездовой алопецией наблюдается воспалительный процесс, приводящий к нарушению равновесия между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами. Содержание исследованных цитокинов в сыворотке крови больных ГА было следующим (табл. 1).

Как показывают данные таблицы 1, содержание всех исследованных цитокинов в сыворотке крови больных гнездовой алопецией намного отличается от данных контрольной группы. Уровень всех провоспалительных цитокинов был значительно выше, чем у здоровых людей ( $P < 0,001$ ), а противовоспалительного цитокина ИЛ-10 – значительно ниже. Полученные результаты подтверждают данные других исследователей [3, 4], что иммунологические нарушения при гнездовой алопеции протекают по Th1 типу с образованием большого количества провоспалительных цитокинов. Что же касается противовоспалительных цитокинов ИЛ-10, то в одних исследованиях [5] установлено их накопление, в других [2] – угнетение. Следует отметить, что в норме увеличению выработки провоспалительных цитокинов Th1 типом CD4 лимфоцитов препятствуют противовоспалительные цитокины, в том числе ИЛ-10, продуцируемые клетками Th2 типа.

Таблица 1

Содержание (в пг/мл) провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных гнездовой алопецией в зависимости от тяжести заболевания

Цитокины	Контроль (n=30)	Больные (n=62)	Степень тяжести заболевания		
			лёгкая (n=28)	средняя (n=19)	тяжелая (n=15)
<b>ФНО-<math>\alpha</math></b>	8,45±0,52	14,57±0,83**	12,58±0,92	15,22±0,88 <sup>2</sup>	17,48±0,864 <sup>(1)</sup>
<b>ИЛ-1<math>\beta</math></b>	1,88±0,15	3,09±0,19**	2,44±0,23	3,16±0,26 <sup>1</sup>	4,21±0,284 <sup>(2)</sup>
<b>ИЛ-6</b>	2,86±0,18	4,23±0,26**	3,42±0,29	4,58±0,32 <sup>2</sup>	5,11±0,34 <sup>4</sup>
<b>ИЛ-8</b>	3,46±0,22	6,94±0,34**	5,92±0,38	7,38±0,42 <sup>2</sup>	8,35±0,45 <sup>4</sup>
<b>ИЛ-10</b>	7,33±0,46	5,24±0,30*	5,95±0,27	5,06±0,25 <sup>3</sup>	4,17±0,23 <sup>4(2)</sup>

**Примечание:** достоверность различия к данным контрольной группы: \* –  $p < 0,01$ , \*\* –  $p < 0,001$ ; достоверность различия к данным больных с легким течением ГА: <sup>1</sup> –  $p < 0,05$ , <sup>2</sup> –  $p < 0,02$ , <sup>4</sup> –  $p < 0,001$ ; достоверность различия между данными больных с тяжелым и средним течением ГА: <sup>(1)</sup> –  $p < 0,05$ , <sup>(2)</sup> –  $p < 0,02$ .

Нами установлено, что содержание провоспалительных и противовоспалительных цитокинов зависит от тяжести процесса, причем количество сывороточных провоспалительных ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$  было прямо пропорционально, а противовоспалительного ИЛ-10 – обратно пропорционально тяжести заболевания, т.е., чем выраженнее степень нарушения волосяного покрова, тем больше продукция ФНО- $\alpha$  и ИЛ-

1 $\beta$  и меньше выработка ИЛ-10. Содержание ИЛ-6 и ИЛ-8 у больных с тяжелым течением гнездовой алопеции было значительно больше, чем у больных с легкой формой заболевания ( $P < 0,001$ ), однако не отличалось от данных больных со средней тяжестью заболевания.

Уровень цитокинов в сыворотке крови больных гнездовой алопецией зависел от стадии заболевания, что отражено в таблице 2.

Таблица 2

Содержание (в пг/мл) провоспалительных и противовоспалительных цитокинов у больных разными стадиями гнездовой алопеции

Цитокины	Контроль (n=30)	Стадия заболевания		
		прогресс. (n=29)	стационар. (n=21)	регресс. (n=12)
<b>ФНО-<math>\alpha</math></b>	8,45±0,52	16,35±0,87 <sup>4(1)</sup>	13,17±0,91 <sup>1</sup>	11,27±0,94
<b>ИЛ-1<math>\beta</math></b>	1,88±0,15	3,72±0,26 <sup>4</sup>	2,83±0,24	2,04±0,22
<b>ИЛ-6</b>	2,86±0,18	4,87±0,33 <sup>3(1)</sup>	3,92±0,31	3,16±0,29
<b>ИЛ-8</b>	3,46±0,22	7,67±0,44 <sup>4</sup>	6,83±0,41 <sup>1</sup>	5,37±0,37
<b>ИЛ-10</b>	7,33±0,46	4,52±0,23 <sup>4(1)</sup>	5,38±0,26 <sup>2</sup>	7,14±0,20

**Примечание:** достоверность различия к данным больных с легким течением ГА: <sup>1</sup> –  $p < 0,05$ , <sup>2</sup> –  $p < 0,02$ , <sup>4</sup> –  $p < 0,001$ ; достоверность различия между данными больных с тяжелым и средним течением ГА: <sup>(1)</sup> –  $p < 0,05$ .

Как видно из данных таблицы 2, в стадии прогрессирования заболевания содержание всех провоспалительных цитокинов было значительно ( $P < 0,01-0,001$ ) повышено, по сравнению с больными в регрессивной стадии процесса, однако, по сравнению с данными больных в стационарной стадии болезни, было увеличено количество только ФНО- $\alpha$

( $P < 0,05$ ) и ИЛ-6 ( $P < 0,05$ ). Уровень противовоспалительного цитокина ИЛ-10 у больных с прогрессирующей и стационарной стадиями дерматоза было намного ниже, чем у больных регрессивной стадией. Следует отметить, что в стадии оживления фолликулярного аппарата, роста терминальных и пушковых волос, т.е. в период регрессирования заболевания,

отмечается уменьшение резко повышенной в стадии обострения активности провоспалительных и увеличение подавленной активности противовоспалительного ИЛ-10, причем активность ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ИЛ-10 нормализовалась, не отличаясь от данных здоровых людей.

#### **Заключение**

Таким образом, исследования показали, что в сыворотке крови больных гнездой алопецией наблюдается увеличение уровня всех изученных провоспалительных цитокинов, и это предполагает перспективность использования противцитокиновых препаратов в терапии больных очаговым выпадением волос.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов*

#### **ЛИТЕРАТУРА (пп. 7-9 см. в REFERENCES)**

1. Адаскевич В.П., Мяделец О.Д., Тихоновская И.В. Алопеция (гнездовая, андрогенетическая, диффузная). М.: Медицинская книга; Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2000. 192 с.

2. Арсиян Я.И. Оптимизация диагностики и патогенетической терапии гнездой алопеции: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2010. 19 с.

3. Верхогляд И.В. Иммуноморфологическое обоснование патогенетического применения эксимерного лазера при гнездовой алопеции: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2010. 32 с.

4. Гостроверхова И.П. Комбинированная терапия очаговой алопеции: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2011. 21 с.

5. Диденко И.В. Иммуноопосредованные аспекты патогенеза гнездой алопеции и методы их реабилитации: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ростов-на-Дону, 2006. 18 с.

6. Кандалова О.В., Трофимова И.Б., Глебова Л.И. Очаговая алопеция: клиника, диагностика, методы лечения. Метод. рекомен. М., 2003. 46 с.

#### **REFERENCES**

1. Adaskevich V. P., Myadelets O. D., Tikhonovskaya I. V. *Alopetsiya (gnyozdnaya, androgeneticheskaya, dif-fuznaya)* [Alopecia (areata, androgenetical, diffuse)]. Moscow, Meditsinskaya kniga Publ., Nizhniy Novgorod, NGMA Publ., 2000. 192 p.

2. Arsiyan Ya. I. *Optimizatsiya diagnostiki i patogene-*

*ticheskoy terapii gnezdnoy alopetsii*. Avtoref. diss. kand. med. nauk [Optimization of diagnostic and pathogenetic therapy of alopecia areata. Extended abstract of candidate's of medical sciences thesis]. Moscow, 2010. 19 p.

3. Verkhoglyad I. V. *Immunomorfologicheskoe obosnovanie patogeneticheskogo primeneniya eksimernogo lazera pri gnezdnoy alopetsii*. Avtoref. diss. d-ra med. nauk [Immunomorphological pathogenetic justification of the laser excimer at alopecia areata. Extended abstract of Doctor's of medical sciences thesis]. Moscow, 2010. 32 p.

4. Gostроверkhova I. P. *Kombinirovannaya terapiya ochagovoy alopetsii*. Avtoref. diss. kand. med. nauk [Combined therapy of alopecia areata. Extended abstract of candidate's of medical sciences thesis]. Moscow, 2011. 21 p.

5. Didenko I. V. *Immunooposredovannyye aspekty patogeneza gnezdnoy alopetsii i metody ikh reabilitatsii*. Avtoref. diss. kand. med. nauk [Immune-mediated aspects of pathogenesis of alopecia areata and methods of their rehabilitation. Extended abstract of candidate's of medical sciences thesis]. Rostov-na-Donu, 2006. 18 p.

6. Kandalova O. V., Trofimova I. B., Glebova L. I. *Ochagovaya alopetsiya: klinika, diagnostika, metody lecheniya. Metodicheskie rekomendatsii* [Alopecia areata: clinical features, diagnosis, methods of treatment. Methodological recommendations]. Moscow, 2003. 46 p.

7. Ahmed I., Nasreen S., Bhatti R. Alopecia areata in children. *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan*, 2007, No. 17, Vol. 10, pp. 587-590.

8. Alkhalifah A. A., Alsantali A., Wang E. et al. Alopecia areata update: Part 1. Clinical picture, histopathology, and pathogenesis. *Journal of the American Dental Association*, 2010, Vol. 62, No 1.2, pp. 177-188.

9. Kalish R. S., Gilhar A. Alopecia areata: autoimmunity – the evidence is compelling. *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings*, 2003, Vol. 8, No. 2, pp. 164-167.

#### **Сведения об авторах:**

**Касымов Олим Исмаилович** – зав. кафедрой дерматовенерологии ИПОвСЗ РТ, д.м.н., профессор

**Ахмедов Аламхон Ахмедович** – ректор ИПОвСЗ РТ, член-корр. АМН МЗиСЗН РТ, д.м.н., профессор

**Касымов Аббос Олимджанович** – аспирант кафедры дерматовенерологии ИПОвСЗ РТ

**Рахимова Татьяна Петровна** – заведующая лабораторией иммунологии РДЦ

#### **Контактная информация:**

**Касымов Аббос Олимджанович** – email: a.kasymov@hotmail.com; тел.: +992918523285