

****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 β , ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- α) 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- α и ИЛ-1 β было прямо пропорционально, а противовоспалительного ИЛ-10 – обратно пропорционально тяжести заболевания, т.е., чем выраженнее степень нарушения волосяного покрова, тем больше продукция ФНО- α и ИЛ-1 β 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 β , IL-6, IL-8 and TNF- α) 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- α and IL-1 β 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- α and IL-1 β 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- α and IL-1 β 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⁺-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- γ);
- 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)
ФНО-α	8,45 \pm 0,52	14,57 \pm 0,83**	12,58 \pm 0,92	15,22 \pm 0,88 ²	17,48 \pm 0,864 ⁽¹⁾
ИЛ-1β	1,88 \pm 0,15	3,09 \pm 0,19**	2,44 \pm 0,23	3,16 \pm 0,26 ¹	4,21 \pm 0,284 ⁽²⁾
ИЛ-6	2,86 \pm 0,18	4,23 \pm 0,26**	3,42 \pm 0,29	4,58 \pm 0,32 ²	5,11 \pm 0,34 ⁴
ИЛ-8	3,46 \pm 0,22	6,94 \pm 0,34**	5,92 \pm 0,38	7,38 \pm 0,42 ²	8,35 \pm 0,45 ⁴
ИЛ-10	7,33 \pm 0,46	5,24 \pm 0,30*	5,95 \pm 0,27	5,06 \pm 0,25 ³	4,17 \pm 0,23 ⁴⁽²⁾

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

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

1 β 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)
ФНО-α	8,45 \pm 0,52	16,35 \pm 0,87 ⁴⁽¹⁾	13,17 \pm 0,91 ¹	11,27 \pm 0,94
ИЛ-1β	1,88 \pm 0,15	3,72 \pm 0,26 ⁴	2,83 \pm 0,24	2,04 \pm 0,22
ИЛ-6	2,86 \pm 0,18	4,87 \pm 0,33 ³⁽¹⁾	3,92 \pm 0,31	3,16 \pm 0,29
ИЛ-8	3,46 \pm 0,22	7,67 \pm 0,44 ⁴	6,83 \pm 0,41 ¹	5,37 \pm 0,37
ИЛ-10	7,33 \pm 0,46	4,52 \pm 0,23 ⁴⁽¹⁾	5,38 \pm 0,26 ²	7,14 \pm 0,20

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

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- α

($P < 0,05$) 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 β , 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 гнездовой 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. реком. 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