Развитие универсальной алопеции на фоне терапии ингибиторами ФНО- α у больных анкилозирующим спондилитом: описание трех случаев

М.В. Киреева, Е.М. Агафонова, А.Е. Димитрева, К.В. Сахарова, С.О. Красненко, Ш.Ф. Эрдес

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34a

Контакты: Агафонова Екатерина Михайловна, busy89@mail.ru

Contacts: Ekaterina Agafonova, busy89@mail.ru

Поступила 01.03.2021
Принята 31.08.2021

Очаговая, или гнездная, алопеция (ГА) — аутоиммунное многофакторное заболевание, характеризующееся усиленным выпадением волос в результате морфофункциональных изменений волосных фолликулов. Выделяют четыре основных формы ГА, и наиболее тяжелой из них считается универсальная форма (Уф-ГА), при которой возможна полная потеря волосного покрова по всему телу. Алопеция в практике врача-ревматолога может встречаться при некоторых системных заболеваниях соединительной ткани и назначении некоторых лекарственных препаратов, например, химиопрепаратов, ингибиторов фактора некроза опухоли α (иФНО- α). В статье представлены три случая развития Уф-ГА на фоне терапии иФНО- α . Обсуждаются возможные механизмы, а также роль провоспалительных цитокинов в развитии данного состояния.

Ключевые слова: очаговая алопеция, универсальная алопеция, анкилозирующий спондилит, ингибиторы ФНО- α

Для цитирования: Киреева МВ, Агафонова Е., Димитрева АЕ, Сахарова КВ, Красненко СО, Эрдес ШФ. Развитие универсальной алопеции на фоне терапии ингибиторами ФНО- α у больных анкилозирующим спондилитом: описание трех случаев. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(5):631–637.

THE DEVELOPMENT OF UNIVERSAL ALOPECIA DURING THERAPY WITH TNF- α INHIBITORS IN PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS: DESCRIPTION OF THREE CASES

Maria V. Kireeva, Ekaterina M. Agafonova, Anastasia E. Dimitreva, Ksenia V. Sakharova, Svetlana O. Krasnenko, Shandor F. Erdes

Alopecia areata (AA) is an autoimmune multifactorial disease characterized by increased hair loss as a result of morphological and functional changes in hair follicles. AA is divided into four main forms, among which the most severe is the universal form (UA), in which complete hair loss is possible throughout the body. Alopecia in the practice of a rheumatologist can occur with some systemic diseases of the connective tissue, with the use of high doses of chemotherapy drugs and, more recently, with the use of inhibitors of tumor necrosis factors alpha (TNF- α). The article presents 3 clinical cases of the development of UA during therapy with TNF- α . Possible mechanisms are discussed, as well as the role of pro-inflammatory cytokines in the development of this condition.

Key words: alopecia areata, universal alopecia, ankylosing spondylitis, TNF- α inhibitors

For citation: Kireeva MV, Agafonova EM, Dimitreva AE, Sakharova KV, Krasnenko SO, Erdes ShF. The development of universal alopecia during therapy with TNF- α inhibitors in patients with ankylosing spondylitis: description of three cases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(5):631–637 (In Russ.). doi: 10.47360/1995-4484-2021-631-637

Алопеция (облысение, *alopecia*) — кожное заболевание, характеризующееся усиленным выпадением волос в результате морфофункциональных изменений волосных фолликулов (ВФ). В России дерматологи выделяют две основные группы алопеций — рубцовую, которая в практике врача-ревматолога может быть у пациентов со склеродермией, системной красной волчанкой, дерматомиозитом, и нерубцовую, включающую очаговый, диффузный и андрогенный типы [1]. При диффузном типе алопеции наблюдается равномерное выпадение волос по всей поверхности головы. Его причинами могут быть как экзогенные (окрашивание волос, инсоляция и т. д.), так и эндогенные факторы (использование различных лекарственных препаратов, хронические заболевания и т. д.) [2]. Гнездную алопецию (ГА) дерматологи делят на четыре основных формы. При локальной форме на волосистой части головы появляются

округлые очаги алопеции, при субтотальной теряется более 40% волос, при тотальной — терминальные волосы. При универсальной форме возможна полная потеря волос по всему телу, включая брови, бороду, ресницы, лобковые волосы и волосистой покров конечностей [1, 3, 4].

Распространенность ГА на территории России составляет 0,7–3,8% от обращающихся за помощью к дерматологу больных, а риск возникновения заболевания в течение жизни — примерно 1,7% [1]. ГА встречается у мужчин и у женщин с одинаковой частотой. Она имеет большую социальную значимость, ухудшая качество жизни пациентов и вызывая психологический дискомфорт [3]. Прогноз заболевания отягощается еще и такими факторами, как ранний возраст развития и продолжительность заболевания, площадь поражения, семейная предрасположенность, наличие других сопутствующих аутоиммунных болезней [3].

На сегодняшний день большинство ученых считают, что ГА относится к аутоиммунным заболеваниям [5, 6] и часто ассоциирована с другими иммуноопосредованными болезнями кожи, такими как атопический дерматит, витилиго, псориаз, и некоторыми эндокринными болезнями (хронический аутоиммунный тиреоидит, болезнь Аддисона) [1, 3, 5, 7]. Все эти заболевания имеют общие патофизиологические механизмы и связаны с потерей иммунологической толерантности. Возможным объяснением их сочетания является наличие общих генетических перестроек схожих популяций иммунных клеток, обнаруженных при генетических исследованиях. Имеются данные об ассоциации генов, ответственных за развитие ГА и ревматоидного артрита (РА), целиакии, сахарного диабета 1-го типа [8]. В доступной литературе нам не удалось обнаружить данных о развитии ГА у пациентов с воспалительными ревматическими заболеваниями, такими как РА, псориатический артрит (ПсА) или анкилозирующий спондилит (АС). Однако, по нашим данным, у части пациентов с ГА через некоторое время от начала заболевания отмечалось развитие РА [9]. Подобно передней камере глаза, семенникам, мозгу, коре надпочечников и плацентарной части плода, ВФ является участком относительной иммунной привилегии (ИП). Данный термин первоначально использовался для описания среды, которая может переносить аллотрансплантаты без отторжения иммунной системой хозяина. ИП ВФ характеризуется рядом особенностей, включая подавление экспрессии главного комплекса гистосовместимости (МНС, major histocompatibility complex) классов I и II, повышенную продукцию местных иммунодепрессантов, таких как трансформирующий фактор роста $\beta 2$, гормон α -меланоцитов, инсулиноподобный фактор роста 1, индоламинпиррол-2,3-диоксигеназа и кортизол, поврежденные антигенпрезентирующие клетки и барьер внеклеточного матрикса, который препятствует инфильтрации ВФ иммунными клетками [10, 11]. Хотя изначально считалось, что ИП ВФ ограничивается луковицей анагена, исследования показали, что она также распространяется на выпуклость, чтобы защитить резервуар ВФ, необходимый для регенерации.

При развитии ГА данная ИП теряется, однако точный механизм этого до сих пор не ясен. Предполагаемыми триггерами могут выступать микротравмы кожного покрова, бактериальные суперантигены, стресс, дегрануляция тучных клеток, перифолликулярное или внутрифолликулярное повышение секреции эктопического интерферона (ИФ) γ [12]. Важную роль в развитии болезни могут играть длительно существующие очаги хронической инфекции, а также генетическая конституция больного [1, 3]. Большое значение придается стрессу и патологии нервной системы, приводящим к изменениям в спинальных ганглиях, обеспечивающих трофическую функцию кожи [13].

Лечение ГА является трудной задачей. Дерматологи в своей практике использовали ингибиторы (и) фактора некроза опухоли (ФНО) α , которые в определенных случаях приводили к еще большему поражению кожи, но в то же время имелись и случаи полного излечения на фоне их применения [14]. Однако в последнее время гастроэнтерологами и ревматологами все чаще описываются случаи развития ГА, в том числе ее наиболее тяжелой формы — универсальной — на фоне лечения иФНО- α . Так Р. Ostojic и соавт. [15] описали случай дебюта Уф-ГА, возникшей

у больной РА 56 лет на фоне терапии адалимумабом (АДА), а R. Kandpal наблюдал дебют Уф-ГА после 6 месяцев терапии этанерцептом у пациентки с РА 23 лет [16]. Мы представляем три клинических случая развития Уф-ГА у пациентов с АС на фоне терапии иФНО- α .

Клинический пример № 1

Пациентка В., 38 лет, наблюдается в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с диагнозом: АС, развернутая клиническая стадия, HLA-B27-позитивный, высокая активность (оценка по индексу BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) — 5,1), с внеаксиальными проявлениями (артрит, энтезит, коксит), функциональный класс 2. Дебют заболевания — в 2008 г., с артрита коленных суставов, периодически возникала боль воспалительного ритма в позвоночнике. При обследовании выявлен HLA-B27, на рентгенограмме таза — признаки двустороннего сакроилиита II стадии. Выявлена высокая лабораторная активность: скорость оседания эритроцитов (СОЭ) — 44 мм/ч (норма — до 20,0 мм/ч), С-реактивный белок (СРБ) — 30 мг/л (норма — до 5,0 мг/л). Проводилась терапия нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) и сульфасалазином (ССЗ) в дозе 2 г/сут. — без значительного эффекта; неоднократно вводились глюкокортикоиды (ГК) в коленные суставы. В период с 2010 по 2017 г. пациентка постоянно принимала метилпреднизолон (МП) по 4 мг/сут. и метотрексат (МТ) в дозе 25 мг/нед. — без значимого клинического эффекта (сохранялся артрит коленных, лучезапястных и локтевых суставов). В конце 2017 г. переведена на лефлуномид (ЛФ) в дозе 20 мг/сут., эффекта от которого также не отмечала. В феврале 2018 г. инициирована терапия АДА по 40 мг подкожно 1 раз в 2 недели. После трех инъекций препарата отметила появление зудящих папул на коже, склонных к слиянию. Данные высыпания расценены как аллергический васкулит, введение препарата было прекращено. С ноября 2018 г. начата терапия цертолизумаба пэголом (ЦЗП) в дозе 400 мг с хорошим клинико-лабораторным эффектом. В 2019 г. пациентка эмигрировала из страны, но продолжала регулярную терапию иФНО- α . В марте того же года отметила выраженное выпадение волос, в связи с чем обратилась к ревматологу. По данным семейного анамнеза, ранее алопеция у родственников не регистрировалась. Пациентке было рекомендовано отменить препарат, однако после отмены выпадение волос продолжилось, что к июлю 2019 г. привело к полной их потере по всему телу, а также отмечалось обострение суставного синдрома. В связи с невозможностью назначения другого препарата было принято решение о возобновлении терапии ЦЗП. Больная получает его по настоящее время, восстановления роста волос не отмечает. К тому же с мая 2020 г. у нее появился вульгарный псориаз волосистой части головы и ушных раковин. Планируется дообследование пациентки для определения тактики дальнейшей терапии основного заболевания.

Клинический пример № 2

Пациент К., 33 года, наблюдается в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с диагнозом: АС, HLA-B27-позитивный, развернутая стадия, очень высокая активность (оценка по шкале ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) — 3,9), с внеаксиальными

проявлениями (артрит, энтезит, коксит), функциональный класс 2. Осложнения основного заболевания: Остеонекроз головки левой бедренной кости; вторичный системный амилоидоз с поражением почек и кишечника (подтвержденный гистологическим исследованием). Дебют основного заболевания — в августе 2006 г., с высокой клинической и лабораторной активности (артрит коленных, голеностопных суставов, множественные энтезиты, СОЭ — 54 мм/ч), после перенесенной урогенитальной инфекции. Ранее проводилось антибактериальное лечение урологами с хорошим эффектом, инфекция купирована. По поводу суставного синдрома проводилась терапия ГК внутрисуставно и внутривенно, затем внутрь; был назначен ССЗ в дозе 2 г/сут. — без значимого эффекта. В 2009 г. присоединилась боль воспалительного ритма в шейном, а затем и в поясничном отделе позвоночника с постепенным нарастанием ограничения подвижности этих отделов, утренняя скованность более часа. Учитывая клиническую картину и наличие достоверных рентгенологических признаков двустороннего сакроилиита III стадии, был установлен диагноз АС. Проводилась пульс-терапия ГК, затем назначены МП в дозе 8 мг/сут., МТ в дозе 10 мг/нед., НПВП. На фоне лечения отмечалось уменьшение выраженности боли и экссудативных явлений в суставах, болей в позвоночнике, лабораторной активности (СОЭ — 23 мм/ч). В июне 2010 г. вновь рецидивировал артрит голеностопных и коленных суставов. Проведена пульс-терапия ГК, на фоне которой суставной синдром купирован. Весной 2011 г. выявлен деструктивный двусторонний коксит, возобновились боль в позвоночнике, артрит пястно-фаланговых суставов кистей, в связи с чем в декабре 2011 г. инициирована терапия иФНО- α — инфликсимабом (ИНФ) в дозе 5 мг/кг веса по стандартной схеме в сочетании с МТ в дозе 12,5 мг/нед. Отмечалось уменьшение боли и скованности в позвоночнике и экссудативных явлений в суставах, снижение лабораторной активности. С сентября 2012 г. МТ отменен в связи с частыми простудными заболеваниями. В мае 2013 г. вновь наступил рецидив артрита правого коленного сустава, усилились боль и скованность в грудном и поясничном отделах позвоночника. С декабря 2012 г. пациент обратил внимание на появление участков ГА (подбородок, шея, волосистая часть головы), а к июню 2013 г. отметил полную потерю волос по всему телу. Также в ноябре 2013 г. пациент отметил изменение ногтей кистей и стоп (утолщение, расслоение) и снижение потоотделения. Учитывая развитие нежелательных реакций на фоне терапии и-ФНО α , в августе 2013 г. ИНФ был отменен. В январе 2014 г. — вновь обострение суставного синдрома (рецидивировал периферический артрит, усилились боль и скованность в позвоночнике). Учитывая ранее описанные случаи развития волчаноподобного синдрома на фоне лечения ИНФ [17], проводилось лабораторное обследование: СОЭ — 45 мм/ч (норма — до 20 мм/ч); СРБ — 71,5 мг/л (норма — до 5 мг/л); антинуклеарный фактор (Нер-2) — 1/320 sp+h (норма — до 1/160); антитела к ДНК — 76,1 Ед/мл (норма — до 20 Ед/мл); антитела к Scl-70 — 35,1 Ед/мл (норма — до 25 Ед/мл). Обращало на себя внимание повышение ряда иммунологических маркеров, а также поражение кожи и придатков (волосы, ногти, потовые железы). В стационаре ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой проводилась дифференциальная диагностика с системной красной волчанкой, однако этот диагноз не подтвержден. Выполнена биопсия кожи,

в биоптате обнаружены участки ГА. Было рекомендовано продолжить приём НПВП, на фоне которого в феврале 2015 г. снова появились периферический артрит, боль в тазобедренных суставах, позвоночнике, усилилась утренняя скованность. Назначен МП дозе 8 мг/сут. Несмотря на лечение, сохранялись боль и скованность в позвоночнике, артрит, однако отмечено возобновление роста волос и постепенное восстановление волосяного покрова. В апреле 2015 г. был госпитализирован в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Учитывая обострение заболевания (СОЭ — 50 мм/ч, СРБ — 57,7 мг/л), наличие фактора неблагоприятного прогноза (деструктивный коксит), назначен этанерцепт (ЭТН) по 50 мг 1 раз в 7 дней с хорошей переносимостью и эффективностью. Пациент продолжал лечение НПВП и ЭТН, постепенно снижая дозу МП (вплоть до отмены в октябре 2015 г.). На фоне снижения дозы МП отмечалось возобновление потери волос. Осенью 2015 г. из-за нерегулярного введения ЭТН отмечал обострение периферического артрита. На фоне приема высоких доз ГК у пациента после падения с высоты собственного роста произошел перелом локтевого отростка со смещением. В течение 2016–2017 гг. пациенту проводилось хирургическое лечение перелома, ЭТН вводился нерегулярно. От продолжения терапии ГК было решено воздержаться. В октябре 2018 г. выявлено незначительное повышение уровня креатинина, мочевины, мочевой кислоты, протеинурия — до 2,31 г/л, по поводу чего консультирован нефрологом: состояние было расценено как транзиторная протеинурия. В декабре 2018 г. госпитализирован в связи с ухудшением самочувствия (боль в поясничном отделе позвоночника с нарастанием ограничения движений в нем, рецидив артрита лучезапястных, коленных, голеностопных суставов). При обследовании выявлена высокая активность заболевания (СОЭ — 109 мм/ч, СРБ — 79 мг/л), а также снижение скорости клубочковой фильтрации до 40 мл/мин (норма — 90–120 мл/мин), содержания общего белка — до 56 г/л (норма — 66–87 г/л) и альбумина, повышение уровня креатинина до 162 мкмоль/л (норма — 44–106 мкмоль/л), мочевины — до 8,51 ммоль/л (норма — 1,8–8,3 мкмоль/л). В общем анализе мочи выявлен белок (1,1 г/л), в суточной моче — протеинурия до 1,7 г/л (норма $\leq 0,3$ г/л). Учитывая стойкую протеинурию, снижение скорости клубочковой фильтрации, уровня альбумина, длительно сохраняющуюся активность заболевания, пациенту проведено дополнительное обследование. Выполнена биопсия двенадцатиперстной кишки для исключения развития вторичного амилоидоза на фоне основного заболевания. Диагноз амилоидоза был подтвержден. На основании результатов обследования консилиумом врачей принято решение о назначении тоцилизумаба (ТЦЗ) в дозе 560 мг внутривенно капельно по 8 мг/кг. На сегодняшний день пациент продолжает регулярную терапию ТЦЗ. В январе 2019 г. возобновлен прием МП по 8 мг/сут. На фоне проводимой терапии был купирован суставной синдром, отмечалось постепенное восстановление роста волос (рис. 1, 2). Планируются дальнейшее наблюдение за пациентом и оценка эффективности проводимой терапии.

Клинический пример № 3

Пациент К., 22 года, наблюдается в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой с диагнозом: АС с ювенильным

Рис. 1. Пациент К. Возобновление роста волос в области волосистой части головы на фоне терапии метипредом и тоцилизумабом

началом, развернутая клиническая стадия, высокая активность (оценка по индексу BASDAI – 4,2, по шкале ASDAS-СРБ – 2,3), с внеаксиальными проявлениями (артрит коленных суставов, коксит), функциональный класс 2. Дебют заболевания – в мае 2010 г., с боли в коленных суставах. Госпитализирован в кардиологическое отделение по месту жительства, где был установлен диагноз РА и назначен ССЗ по 3 г/сут. В октябре 2010 г. в связи с отсутствием эффекта ССЗ заменен на МТ по 15 мг/нед. На фоне данной терапии отмечалась небольшая положительная динамика (уменьшение припухания коленных суставов). В феврале 2011 г. установлен диагноз: АС с ювенильным началом. Учитывая наличие периферического артрита и коксита, был назначен ЭТН в дозе 50 мг, который пациент получал в течение 4 лет, – с недостаточным эффектом. Смена терапии была невозможна по административным причинам. В декабре 2014 г. ЭТН заменен на АДА по 40 мг подкожно 1 раз в 14 дней в комбинации с ССЗ по 1,5 г/сут. В течение года отмечалась положительная динамика по суставному синдрому, далее пациент стал отмечать постепенное ускользание эффекта. В 2016 г. на фоне терапии АДА развивается Уф-ГА (рис. 3), однако лечение иФНО-α было продолжено. С целью восстановления волосяного покрова пациенту безуспешно назначались мази с ГК, выполнялись инъекции ГК. В 2019 г. решением консилиума ревматологов и дерматологов, учитывая недостаточный эффект от терапии АДА в комбинации с базисным противовоспалительным препаратом и нарастание клинико-лабораторной активности, был назначен тофацитиниб (ТОФА) по 10 мг/сут. в комбинации с МТ в дозе 20 мг/нед. – с положительным эффектом со стороны суставного синдрома. На фоне данной терапии у пациента отмечалось возобновление роста волос на лице и туловище (рис. 4). Пациент получал ТОФА до ноября 2020 г., однако, учитывая недостаточный клинический эффект (сохраняющийся периферический артрит, коксит, поражение височно-нижнечелюстных суставов), было принято решение о коррекции терапии. Принимая во внимание возможность рецидива алопеции при использовании иФНО-α, назначен ингибитор интерлейкина (ИЛ) 17А (секукинумаб).

Рис. 2. Пациент К. Возобновление роста бороды за период лечения метипредом и тоцилизумабом

Рис. 3. Пациент К. Универсальная форма алопеции, развившаяся на фоне терапии адалимумабом

Рис. 4. Пациент К. Возобновление роста волос на фоне терапии тофацитинибом

Обсуждение

На сегодняшний день ГА рассматривается как ауто-иммунное многофакторное заболевание, ключевую роль в патогенезе которого играют $CD4^+$ - и $CD8^+$ -Т-лимфоциты, первыми проникающие в ВФ и продуцирующие множество цитокинов, включая ФНО- α , ИФ- γ , Th1-хемокины, такие как CXCL9 и CXCL10 [18]. Считается, что иницируя про-воспалительный каскад, цитокины подавляют ИП-среду вокруг волосяной луковицы, приводят к развитию хронического воспаления, что в свою очередь ведет к разрушению ВФ и выпадению волос [16]. Несмотря на то, что при потере ИП ФНО- α напрямую участвует в развитии иммунного ответа против ВФ и подавляет рост новых волос, его роль в патогенезе ГА, как и в развитии иммуновоспалительных заболеваний, не так однозначна, как кажется на первый взгляд [14]. Например, перенос Т-клеток (но не В-клеток) может вызывать ГА у мышей линии СЗН/НеJ, при этом деpleция $CD4^+$ - и $CD8^+$ -Т-лимфоцитов при помощи моноклональных антител приводит к восстановлению роста волос [19]. У мышей с локализованными или генерализованными проявлениями ГА обнаруживается повышенный уровень ИЛ-6, ИЛ-12, ФНО- α , ИФ- γ . Подобные изменения обнаруживаются и у пациентов с ГА. Данные наблюдения позволяют говорить о целесообразности разработки новых таргетных препаратов, мишенью которых могут служить специфические цитокины или клеточные популяции.

ФНО- α — провоспалительный цитокин, участвующий не только в инициации иммунного ответа, но и в регуляции пролиферации и дифференцировки клеток. Уровень ФНО- α у пациентов с Уф-ГА значительно выше, чем у здоровых людей [20]. Данный факт позволяет предположить, что ингибирование ФНО- α способно улучшить течение алопеции и приостановить прогрессирующее выпадение волос. L. Gogsey и соавт. описали клинический случай успешного лечения 30-летней женщины, страдающей Уф-ГА [14]. Однако результаты исследования, проводившегося в Нью-Йорке и основанного на данных 17 пациентов, получавших ЭТН в течение 8–24 нед., показали абсолютную неэффективность проводимой терапии, а в ряде случаев и ухудшение течения алопеции [21]. В материалах нескольких зарубежных статей, а также в описаниях трех пациентов, наблюдавшихся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, прослеживается парадоксальная закономерность: несмотря на то что ФНО- α напрямую участвует в формировании иммунного ответа против ВФ и подавляет рост новых волос, у части пациентов, получающих иФНО- α , развивается дебют самой тяжелой формы очаговой алопеции — универсальной. Причем эта реакция, по данным ряда авторов, отмечается спустя 1–89 месяцев с момента начала терапии генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) [22, 23, 24]. Учитывая роль ФНО- α в развитии ГА, связь применения иФНО- α с развитием алопеции кажется сомнительной. Есть мнение, что патологическая потеря волос может и не зависеть от данного цитокина. Не исключено также, что в развитии заболевания задействованы одновременно несколько различных медиаторов воспаления [22]. Рассматривается возможное влияние генетической предрасположенности, при которой ГИБП способны менять экспрессию цитокинов [16]. В некоторых исследованиях [25], например, было показано, что иФНО- α дают положительный эффект при ГА, однако также имеются описания развития Уф-ГА на фоне лечения АДА, ИНФ и ЦЗП [26]. Нередко описываются случаи ГА, возникшей

у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника на фоне данной терапии [25], что некоторыми учеными [27] расценивается как перекрестная иммунная реакция. Однако патогенез ГА, возникающей при использовании иФНО- α , до сих пор неясен. Считается, что он включает ФНО- α , плазматические дендритные клетки и ИФ- α . Из-за ингибирования ФНО- α плазматическая дендритная клетка продуцирует повышенное количество ИФ- α , ИЛ-1, ИЛ-2 и ИЛ-15. Сигнал, передаваемый ИФ- α и ИЛ-15, может способствовать созреванию миелоидных дендритных клеток, продлевая срок их жизни, что в свою очередь может повышать экспрессию Th1-клеток. Кроме того, иФНО- α могут влиять на распределение Th1-лимфоцитов, приводя к их системной активации и секвестрации, что может способствовать возникновению ГА. Активированные плазматические клетки в коже, вероятно, могут быть ответственными за развитие перифолликулярного лимфоцитарного инфильтрата и выпадения волос у пациентов с ГА [28, 29, 30]. Вероятно, увеличение выработки ИФ- α приводит к экспрессии хемокинов, таких как CXCR3, на Т-клетках, способствуя перемещению Т-клеток в кожу. ИФ- α также стимулирует выработку Т-клетками ФНО- α и ИЛ-17. В зависимости от индивидуальной генетической предрасположенности этот путь может обуславливать возникновение клинической симптоматики, например, появление псориазоподобных парадоксальных высыпаний, эритематозной алопеции или ГА.

Необходимо отметить, что даже без лечения у многих пациентов (до 50%), страдающих ГА, развивается спонтанная ремиссия в течение года. При этом у 85% больных возникает более одного эпизода заболевания. При тотальной и универсальной формах алопеции вероятность полного выздоровления составляет менее 10% [3]. На сегодняшний день не существует единого мнения о тактике лечения ГА. Главной целью терапии является возобновление роста волос, но доказать ее эффективность в долгосрочной перспективе не представляется возможным. Клиническими рекомендациями одобрено назначение пациентам системной терапии ГК, однако всегда стоит сопоставлять возможную неэффективность лечения с риском нежелательных лекарственных реакций [3]. Разработка новых таргетных препаратов внесла неоспоримый вклад в лечение алопеции и вселила большие надежды на возможность эффективного контроля многих иммуноопосредованных заболеваний, в том числе тотальной и универсальной форм алопеции. Часто используемой группой, в ряде случаев дающей превосходные результаты лечения, явились селективные ингибиторы Янус-киназы (JAK) — ТОФА [3]. При исследовании гистологических препаратов, полученных у пациентов с ГА, наблюдается гиперэкспрессия JAK3, реже — JAK1 и JAK2. Сигнальные пути ИФ- γ опосредованы JAK1/2, а ИЛ-15 — JAK1/3. Влияние на сигнальные пути ИФ- γ и ИЛ-15 могут оказывать ингибиторы JAK — ТОФА, руксолитиниб, барицитиниб. Помимо этого, блокирование CXCR3 приводит к нарушению дальнейшей передачи сигнала от ИФ- γ , что было обнаружено у мышей линии СЗН/НеJ с ГА при подавлении активации аутореактивных Т-клеток. Таким образом, CXCR3 может быть потенциальной мишенью для лекарственных препаратов при ГА в дальнейшем. Предполагается, что существует взаимосвязь между гиперэкспрессией ИФ- γ и потерей ИП ВФ за счет повышения количества молекул МНС I и II классов на поверхности клеток.

Блокирование ИФ-γ при помощи нейтрализующих антител предотвращает возникновение очаговой алопеции у мышей, в то же время уменьшаются количество молекул МНС I и II класса и инфильтрация CD8⁺NKG2D⁺ цитотоксическими клетками [31].

В работе L.Y. Liu и соавт. описываются случаи успешного лечения алопеции ТОФА. В данном исследовании принимали участие 90 пациентов с тяжелыми формами алопеции, и 77% из них достигли клинического улучшения на фоне терапии ингибиторами JAK [32]. Представленный нами клинический пример № 3 также демонстрирует высокую эффективность ТОФА при ГА, в том числе и при ее крайне тяжелой форме – универсальной.

Вывод

Большое количество пациентов, страдающих ревматическими заболеваниями, получают ГИБП, включая иФНО-α. Важным аспектом их применения является не только эффективность, но и безопасность терапии. Знание возможных нежелательных лекарственных реакций позволяет предотвратить серьезные осложнения проводимого лечения, и именно поэтому мы посчитали необходимым сообщить об описанных выше случаях. Развитие Уф-ГА у пациентов, наблюдавшихся в ФГБНУ НИИР

им. В.А. Насоновой, а также ряд клинических наблюдений зарубежных специалистов остро ставят вопрос о дальнейшем изучении патогенеза ГА и роли провоспалительных цитокинов, в особенности ФНО-α, в ее развитии.

На публикацию снимков авторами получены письменные согласия больных.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Представленная работа не была ранее опубликована в других изданиях.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

Работа выполнена в рамках научной темы, регистрационный № НИОКР АААА-А19-119021190147-6. «Патогенетические особенности и персонафицированная терапия анкилозирующего спондилита и псориатического артрита» и было одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ НИИР им В.А. Насоновой. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Самцова АВ, Барбинова ВВ (ред.). Дерматовенерология. М.:ГЭОТАР-Медиа;2016:432. [Samtsov AV, Barbinov VV (eds). Dermatovenereology. Moscow:GEOTAR-Media;2016:432 (In Russ.)].
- Корсунская ИМ, Пирузян АЛ, Панюкова СВ, Сорокина ИЛ. Опыт применения препаратов Иннеов и Кериум в терапии диффузного поредения волос и очаговой алопеции. *Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии*. 2010;6:20-22. [Korsunskaya IM, Piruzyan AL, Panyukova SV, Sorokina IL. Experience of drugs Inneov and Kerium using in the treatment of diffuse hair thinning and alopecia areata. *Sovremennye problemy dermatovenerologii, immunologii i vrachebnoy kosmetologii*. 2010;6:20-22 (In Russ.)].
- Гнездная алопеция/ Клинические рекомендации Российского общества дерматовенерологов и косметологов. 2020. [Alopecia areata. Clinical recommendations of the Russian Society of Dermatovenereologists and Cosmetologists. 2020 (In Russ.)]. URL: https://www.cnikvi.ru/docs/clinic_rec/s/klinicheskie-rekomendatsii-2019-2020/files/KP%20Гнездная%20алоpecia%202020%20август.docx (Accessed: 20th August 2020).
- Чеботарёв ВВ, Асхаков МС (ред.). Дерматовенерология. М.:ГЭОТАР-Медиа;2016: 680. [Chebotarev VV, Askhakov MS (eds). Dermatovenereology. Moscow:GEOTAR-Media;2016:680 (In Russ.)].
- Rajabi F, Drake LA, Senna MM, Rezaei N. Alopecia areata: A review of disease pathogenesis. *Br J Dermatol*. 2018;179(5):1033-1048. doi: 10.1111/bjd.16808
- McElwee KJ, Tobin DJ, Bystry J, King LE Jr, Sundberg JP. Alopecia areata: An autoimmune disease? *Exp Dermatol*. 1999;8(5):371-379. doi: 10.1111/j.1600-0625.1999.tb00385.x
- Goh C, Finkel M, Christos PJ, Sinha AA. Profile of 513 patients with alopecia areata: Associations of disease subtypes with atopy, autoimmune disease and positive family history. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006;20(9):1055-1060. doi: 10.1111/j.1468-3083.2006.01676.x
- Shellow WV, Edwards JE, Koo JY. Profile of alopecia areata: A questionnaire analysis of patient and family. *Int J Dermatol*. 1992;31(3):186-189. doi: 10.1111/j.1365-4362.1992.tb03932.x
- Abe DT, Tashima LM, Basilio FM, Mulinari-Brenner F. Clinical experience with oral tofacitinib in a patient with alopecia areata universalis and rheumatoid arthritis. *Int J Trichol*. 2020;12:188-190.
- Alkhalifah A, Alsantali A, Wang E, McElwee KJ, Shapiro J. Alopecia areata update: Part I. Clinical picture, histopathology, and pathogenesis. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62(2):177-190. doi: 10.1016/j.jaad.2009.10.032
- Strazzulla LC, Wang EHC, Avila L, Lo Sicco K, Brinster N, Christiano AM, et al. Alopecia areata: Disease characteristics, clinical evaluation, and new perspectives on pathogenesis. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(1):1-12. doi: 10.1016/j.jaad.2017.04.1141
- Anzai A, Wang EHC, Lee EY, Aoki V, Christiano AM. Pathomechanisms of immune-mediated alopecia. *Int Immunol*. 2019;31(7):439-447. doi: 10.1093/intimm/dx039
- Горланов ИА (ред.). Детская дерматовенерология. М.:ГЭОТАР-Медиа;2017:512. [Gorlanov IA (ed.). Pediatric dermatovenereology. Moscow:GEOTAR-Media;2017:512 (In Russ.)].
- Gorcey L, Gordon Spratt EA, Leger MC. Alopecia universalis successfully treated with adalimumab. *JAMA Dermatol*. 2014;150(12):1341-1344. doi: 10.1001/jamadermatol.2014.1544
- Ostojic P, Pavlov-Dolijanovic S. Alopecia universalis unter Adalimumabtherapie bei einer Patientin mit rheumatoider Arthritis [Alopecia universalis in a patient with rheumatoid arthritis developed during treatment with adalimumab]. *Z Rheumatol*. 2018;77(5):412-415. doi: 10.1007/s00393-018-0464-z
- Kandpal R. Alopecia universalis in a case of rheumatoid arthritis after treatment with etanercept. *Int J Trichology*. 2019;11(4):173-176. doi: 10.4103/ijt.ijt_22_19
- Wetter DA, Davis MD. Lupus-like syndrome attributable to anti-tumor necrosis factor alpha therapy in 14 patients during an 8-year period at Mayo Clinic. *Mayo Clin Proc*. 2009;84(11):979-984. doi: 10.4065/84.11.979
- Zhang JG, Oliver RF. Immunohistological study of the development of the cellular infiltrate in the pelage follicles of the DEBR model for alopecia areata. *Br J Dermatol*. 1994;130(4):405-414. doi: 10.1111/j.1365-2133.1994.tb03371.x
- McElwee KJ, Freyschmidt-Paul P, Hoffmann R, Kissling S, Hummel S, Vitacolonna M, et al. Transfer of CD8(+) cells induces localized hair loss whereas CD4(+)/CD25(-) cells promote sys-

- temic alopecia areata and CD4(+)/CD25(+) cells blockade disease onset in the C3H/HeJ mouse model. *J Invest Dermatol*. 2005;124(5):947-957. doi: 10.1111/j.0022-202X.2005.23692.x
20. Kasumagic-Halilovic E, Prohic A, Cavaljuga S. Tumor necrosis factor- α in patients with alopecia areata. *Indian J Dermatol*. 2011;56(5):494-496. doi: 10.4103/0019-5154.87124
 21. Strober BE, Siu K, Alexis AF, Kim G, Washenik K, Sinha A, et al. Etanercept does not effectively treat moderate to severe alopecia areata: An open-label study. *J Am Acad Dermatol*. 2005;52(6):1082-1084. doi: 10.1016/j.jaad.2005.03.039
 22. Youssef R, Saad S, Hendrick S. Alopecia universalis and onychodystrophy during treatment with adalimumab. *Proc (Baylor Univ Med Cent)*. 2020;33(4):596-597. doi: 10.1080/08998280.2020.1771140
 23. Tauber M, Buche S, Reygagne P, Berthelot JM, Aubin F, Ghislain PD, et al.; Groupe de Recherche sur Psoriasis de Société Française de Dermatologie; Club Rhumatismes et Inflammation (CRI); Groupe d'études thérapeutiques des affections inflammatoires du tube digestif (GETAID). Alopecia areata occurring during anti-TNF therapy: A national multicenter prospective study. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(6):1146-1149. doi: 10.1016/j.jaad.2014.03.005
 24. Ettetfagh L, Nedorost S, Mirmirani P. Alopecia areata in a patient using infliximab: New insights into the role of tumor necrosis factor on human hair follicles. *Arch Dermatol*. 2004;140(8):1012. doi: 10.1001/archderm.140.8.1012-a
 25. Ferran M, Calvet J, Almirall M, Pujol RM, Maymó J. Alopecia areata as another immune-mediated disease developed in patients treated with tumour necrosis factor- α blocker agents: Report of five cases and review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25(4):479-484. doi: 10.1111/j.1468-3083.2010.03770.x
 26. Noda S, Krueger JG, Guttman-Yassky E. The translational revolution and use of biologics in patients with inflammatory skin diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(2):324-336. doi: 10.1016/j.jaci.2014.11.015
 27. Ganzetti G, Campanati A, Offidani A. Alopecia areata: A possible extraintestinal manifestation of Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2012;6(9):962-963. doi: 10.1016/j.crohns.2012.05.023
 28. Palucka AK, Blanck JP, Bennett L, Pascual V, Banchereau J. Cross-regulation of TNF and IFN- α in autoimmune diseases. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005;102(9):3372-3377. doi: 10.1073/pnas.0408506102
 29. Brunasso AM, Laimer M, Massone C. Paradoxical reactions to targeted biological treatments: A way to treat and trigger? *Acta Derm Venereol*. 2010;90(2):183-185. doi: 10.2340/00015555-0777
 30. Urošević M, Dummer R, Conrad C, Beyeler M, Laine E, Burg G, et al. Disease-independent skin recruitment and activation of plasmacytoid dendritic cells following imiquimod treatment. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(15):1143-1153. doi: 10.1093/jnci/dji207
 31. Xing L, Dai Z, Jabbari A, Cerise JE, Higgins CA, Gong W, et al. Alopecia areata is driven by cytotoxic T lymphocytes and is reversed by JAK inhibition. *Nat Med*. 2014;20(9):1043-1049. doi: 10.1038/nm.3645
 32. Liu LY, Craiglow BG, Dai F, King BA. Tofacitinib for the treatment of severe alopecia areata and variants: A study of 90 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(1):22-28. doi: 10.1016/j.jaad.2016.09.007

Агафонова Е.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2246-686X>

Киреева М.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4626-0938>

Димитрева А.Е. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7353-4087>

Сахарова К.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2486-8798>

Красненко С.О. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4505-0162>

Эрдес Ш.Ф. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3195-5187>