



ПЕТРОВА Станислава Юрьевна
Кандидат медицинских наук,
врач-дерматовенеролог, старший
научный сотрудник лаборатории
по разработке аллергенов ФГБНУ
«Научно-исследовательский
институт вакцин и сывороток
им. И.И. Мечникова», Москва



АЛЬБАНОВА Вера Игоревна
Доктор медицинских наук,
врач-дерматовенеролог,
доцент, профессор кафедры
дерматовенерологии
и дерматоонкологии факультета
усовершенствования
врачей ГБУЗ МО МОНИКИ
им. М.Ф. Владимирского, Москва

Атопическая алопеция — миф или реальность?

АБСТРАКТ. Риск возникновения гнездной алопеции у атопических больных выше — об этом свидетельствуют многочисленные клинические наблюдения и их статистический анализ. В чем причина этого феномена и можно ли выделить атопическую алопецию в отдельную нозологическую форму? Обсуждению этого вопроса посвящена данная статья.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: атопический дерматит, гнездная алопеция

ВСТУПЛЕНИЕ

Гнездная алопеция (ГА) нередко наблюдается у пациентов с атопическим дерматитом (АтД) и осложняет его течение. Так, обнаружена положительная корреляция между степенью тяжести АтД (внешний подтип) и ГА [1]. И наоборот, результаты системного метаанализа тяжелых форм ГА (тотальная или универсальная) установили более сильную связь у таких пациентов с АтД, чем при более легких формах ГА [2, 3]. Связь атопических заболеваний с гнездной алопецией позволила ввести новый термин «**атопическая алопеция**» в некоторые работы и учебные издания [4, 5].

И все же эксперты пока не торопятся признать новую нозологическую форму. Почему? Давайте разбираться.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И ПАТОГЕНЕЗ ГНЕЗДНОЙ АЛОПЕЦИИ И АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА В СРАВНЕНИИ

Гнездная алопеция (ГА) представляет собой хроническое органоспецифическое аутоиммунное воспалительное заболевание с генетической предрасположенностью. Для него характерны поражение волосяных фолликулов и иногда ногтевых пластин (у 7–66% больных), стойкое или временное нерубцо-

вое выпадение волос [6]. Механизм формирования ГА связан с отменой иммунной привилегии волосяного фолликула и развитием аутоиммунных реакций с преимущественной активацией Т-цитотоксических лимфоцитов при регулирующих влияниях Т-хелперов 1-го типа (Th1). Т-цитотоксические лимфоциты и продуцируемые ими провоспалительные цитокины уничтожают собственные клетки волосяного фолликула, что приводит к обратимой потере волос [7–10].

Атопический дерматит (АтД) — многофакторное генетически детерминированное воспалительное заболевание кожи, характеризующееся зудом, хроническим рецидивирующим течением и возрастными особенностями локализации и морфологии очагов поражения [11]. При АтД наблюдается гиперреактивность иммунной системы к чужеродным белковым молекулам с доминирующей ролью Т-хелперов 2-го типа (Th2) и повышением уровня интерлейкинов (IL-4, -5, -13 и -31), что формирует последующую IgE-опосредованную сенсibilизацию и воспаление (**рис. 1**) [12]. Выделяют два основных подтипа АтД — внешний и внутренний. Внешний подтип АтД имеет все признаки атопического заболевания, а именно повышенный уровень общего и аллерген-специфического IgE, эозинофилию в крови и семейный аллергоанамнез. При внутреннем подтипе уровень IgE не увеличен, отсутствует эозинофилия и атопия как в личном, так и в семей-

ном анамнезе. Оба подтипа демонстрируют активацию Th2-звена иммунитета, но при внутреннем АтД более выражена активация Th17 и Th22 [13, 14]. Изменение цитокинового профиля при внутреннем подтипе АтД не способствует формированию гуморального IgE-ответа.

На первый взгляд, патогенез и проявления обоих заболеваний не имеют ничего общего. Вместе с тем оба заболевания начинаются преимущественно с детского возраста, характеризуются хроническим течением, но способны к клиническому саморазрешению. Патогенез обоих заболеваний связан с генетической предрасположенностью полигенного типа. Генетические исследования показывают, что эти два заболевания следует рассматривать как сложные, поскольку в их развитие

вовлечено большое количество генов [6, 8, 12, 15]. Если число «особых» полиморфизмов превышает пороговое, развиваются клинические признаки заболевания.

Клиническим проявлениям обоих заболеваний способствуют триггерные факторы. Среди их большого разнообразия можно выделить несколько общих. К ним относятся стресс, нейроэндокринные нарушения, вирусные, грибковые и бактериальные инфекции, вакцинация [7, 12, 15, 16].

Кроме того, сформировалась достоверная база данных об эффективности лечения очагов облысения у пациентов, страдающих АтД и ГА, блокатором рецепторов к IL-4 и IL-13 (рекомбинантное человеческое моноклональное антитело дупилумаб) и антигистаминными препаратами [1, 15].

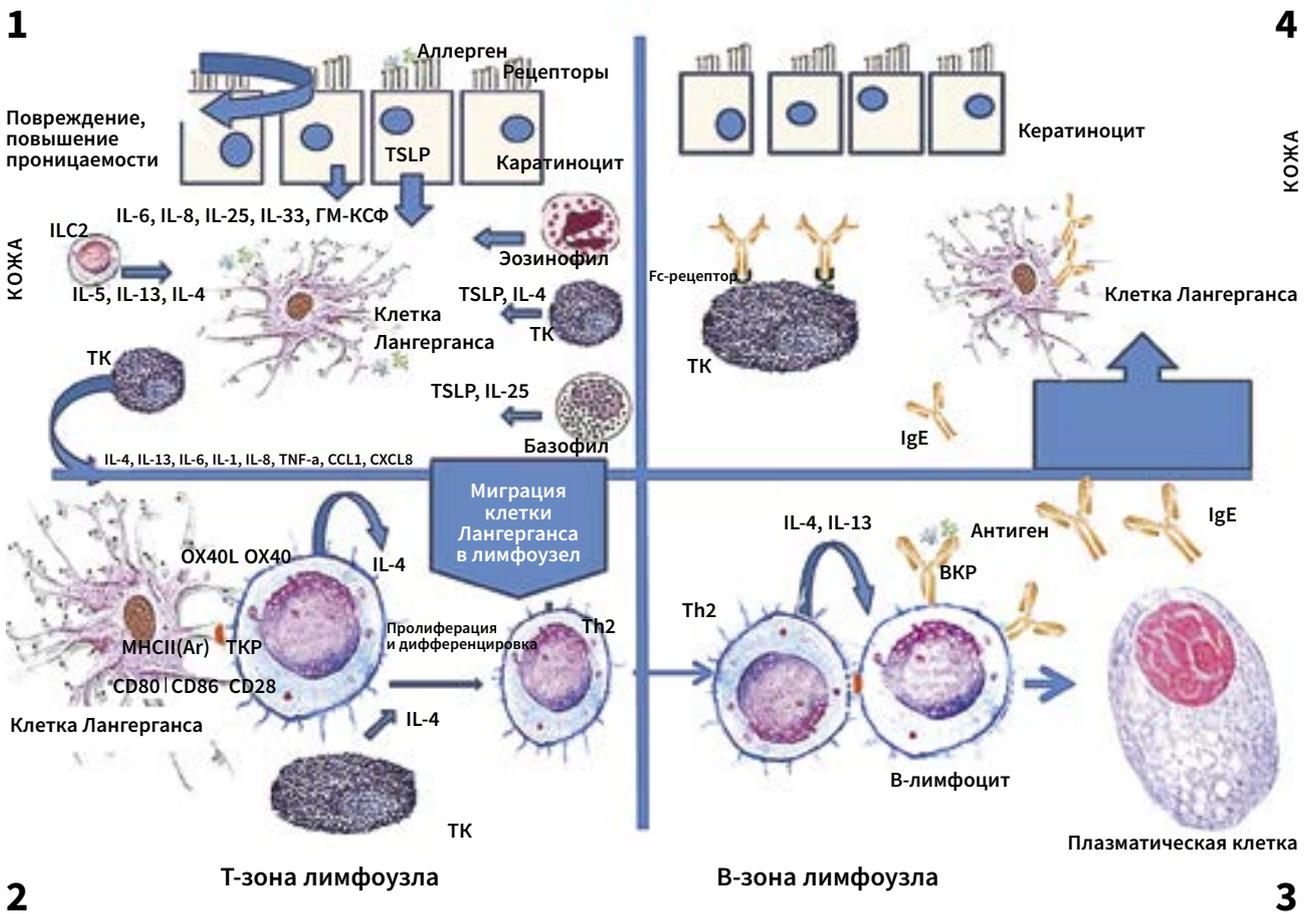


РИС. 1. Механизм трансдермальной сенсibilизации

1. Нарушения барьерной функции кожи при АтД способствует созреванию клеток Лангерганса, направленному на формирование Th2-ответа. 2. Во время миграции клетки Лангерганса в Т-зону лимфатического узла происходит ее созревание, т.е. она может полноценно представлять антиген наивной Т-клетке. При этом она не продуцирует IL-12, а продуцирует OX40L. В результате наивные Т-хелперы дифференцируются в Th2, продуцирующие IL-4, IL-5, IL-13, IL-9, TNFα. 3. В В-зоне лимфоузла происходит контакт В-клетки с Th2, с последующей продукцией ею IgE. 4. Конечный этап сенсibilизации — связывание IgE с рецепторами тучных клеток, базофилов и клеток Лангерганса в коже.

Сокращения: ТКР — Т-клеточный рецептор; ВКР — В-клеточный рецептор; ТК — тучная клетка; МНС — молекулы главного комплекса гистосовместимости; ILC2 — врожденная лимфоидная клетка 2 типа; CD80 | CD86 и OX40L/OX40 — костимулирующие молекулы.

СУЩЕСТВУЕТ ЛИ АТОПИЧЕСКАЯ АЛОПЕЦИЯ?

Накоплено множество косвенных и прямых доказательств возможности существования такой формы ГА, патогенез и развитие проявлений которой тесно связаны с АтД. Обратимся к фактам.

АтД обычно развивается в раннем детском возрасте, чаще на первом году жизни [12], в то время как ГА скорее можно назвать болезнью молодых: по данным одних исследователей, пик ее начала приходится на детский возраст, по мнению других, наиболее часто болеют пациенты 20–30 лет [6, 16]. В доступной литературе не удалось найти упоминаний о том, какой из патологических процессов при ассоциации АтД с ГА возникает первым. Дебют ГА наступает значительно раньше, чем других аутоиммунных заболеваний, но позже, чем АтД [6, 15]. А раз так, то логично вначале ожидать клинические проявления АтД и только затем — ГА. Следовательно, именно ГА формируется на фоне АтД.

Оба заболевания склонны к клиническому само разрешению по мере устранения провоцирующих факторов, возрастной компенсации и стабилизации состояния адаптационных механизмов (нервной, иммунной и эндокринной регуляции) [6, 12].

И наконец, при АтД существуют патогенетические механизмы, которые могут оказывать непосредственное влияние на развитие ГА. Давайте рассмотрим некоторые из них.

Сочетания генов, вызывающих клинические проявления ГА, отличаются от генетических локусов предрасположенности к АтД, однако нельзя не отметить, что в части случаев, где ГА сочетается с АтД, может быть связь с мутациями в гене белка филаггрина [15]. Генетические исследования подтверждают, что пациенты с АтД, имеющие мутации гена белка филаггрина, характеризуются более тяжелыми клиническими проявлениями ГА [3, 17]. Несмотря на то что вопрос о мутациях в гене белка филаггрина как одного из генов, способствующих формированию ГА, до сих пор остается открытым, его негативное влияние на течение заболевания доказано [15].

Механизм влияния нарушений барьерной функции кожи на течение, а возможно, и на формирование ГА при АтД изучен очень мало. Прежде всего рассматривают высокую проницаемость кожного барьера для микроорганизмов, что способствует формированию аутоиммунных реакций и прогрессированию наследственно обусловленных Th1-воспалительных реакций [15, 18].

При АтД нарушение барьерной функции кожи способствуют формированию Th2-ответа на небольшие непатогенные чужеродные белки [7]. Это не репятствует — при нарушенном эпидермальном барьере и высокой нагрузке патогенными микро-

организмами и вирусными агентами — формированию реакций иммунитета с привлечением клеток Th17 и Th1 и их регулирующих цитокинов [18]. Наиболее вероятными объяснениями возникновения аутоиммунных реакций при нарушении эпидермального барьера является высвобождение внутриклеточных «скрытых» антигенов, а также формирование перекрестной аутореактивности с чужеродными белками [18–20].

Таким образом, один и тот же патогенетический путь (мутации гена белка филаггрина) может приводить и к аллергическим, и к аутоиммунным реакциям при АтД и способствовать формированию ГА у атопических больных — безусловно, при наличии в геноме у таких пациентов и других «целевых» генов, способствующих ее развитию.

Известно, что при ГА вблизи пораженных волосяных фолликулов, помимо CD4+ и CD8+ лимфоцитов, наблюдаются тучные клетки (мастоциты) провоспалительного фенотипа, и их дегрануляция и возможные взаимодействия с CD8+ усиливают экспрессию молекул адгезии ICAM-1 и МНС класса I на кератиноцитах [21, 22]. Высвобождение медиаторов воспаления из тучных клеток при ГА может быть вызвано субстанцией P [15, 23]. Известно также о более интенсивной дегрануляции тучных клеток при внешнем подтипе АтД [22, 23]. Вышеперечисленные данные свидетельствуют о том, что тучные клетки, возможно, играют определенную роль в патогенезе ГА, ассоциированной с АтД, что заслуживает более подробного анализа.

Функция T-регуляторных клеток (Treg) при АтД существенно снижается под воздействием колонизации кожи золотистым стафилококком [24]. Treg обладают супрессирующей активностью на дендритные клетки, поддерживающие генерацию эффекторных T-клеток. Супрессирующие влияния Treg охватывают эффекторные T-клетки, тучные клетки, базофилы и эозинофилы, а также B-клетки. Таким образом, Treg способны подавлять как аутоиммунные, так и аллергические реакции [24, 25].

Th17-лимфоциты активно проявляют себя как в остром, так и в хроническом периодах АтД [26–28]. Доказано их участие в аутоиммунных состояниях [18, 29], что дает основание рассматривать Th17 в качестве возможных индукторов апоптоза клеток волосяного фолликула [7]. Вряд ли этого достаточно для развития ГА, но вполне довольно, чтобы сделать более тяжелым ее течение.

Таким образом, при АтД складываются условия для развития ГА, а именно:

- нарушается барьерная функция кожи;
- активизируются провоспалительные влияния тучных клеток;
- снижается супрессирующая активность Treg;
- повышается аутоиммунная активность Th17.

Что касается клинической картины атопической алопеции, то в ней не найдено ни специфических признаков, ни каких-либо особенностей, отличающих ее от ГА. Помочь могут только данные анамнеза, а именно наличие у пациента атопических заболеваний.

ЕСТЬ ЛИ ЧТО-ТО В ГА, ЧТО ВЛИЯЕТ НА РАЗВИТИЕ АТД?

Изменение функции Treg при ГА у части пациентов генетически детерминировано [30]. В биоптатах кожи отмечается снижение их количества и ингибирующей активности [8, 16, 31]. При средней и тяжелой степени тяжести ГА уровень IL-17 в коже также увеличивается, что способствует формированию островоспалительных реакций [7, 17].

Для развития АтД этого, вероятно, недостаточно, но довольно для его более тяжелого течения.

ГА — АУТОИММУННОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ, А АТД — НЕТ. ЕСТЬ ЛИ ТУТ ПРОТИВОРЕЧИЕ?

В определенной степени АтД сопровождается аутоиммунными реакциями. Нарушение барьерной функции кожи при АтД приводит к проникновению в кожу патогенных бактерий, вирусов, грибов (перекрестная аутореактивность) и высвобождению аутоантигенов. В настоящее время насчитывается около 140 аутоантигенов, способных связываться с IgE-антителами или активировать Т-лимфоциты у атопических больных. В сыворотке больных были выявлены также IgG-антитела к тканевым антигенам [19, 32]. Существуют примеры и перекрестно реагирующих антигенов [12], так как некоторые экзоаллергены имеют структурную гомологию с человеческими белками [18, 19].

Повреждения луковиц волосяных фолликулов вследствие нарушения эпидермального барьера и перекрестной аутореактивности предрасполагают к аутоиммунным реакциям. Волосяной фолликул — это иммунопrivилегированный придаток кожи с низким уровнем экспрессии главного комплекса гистосовместимости МНС I и II типов, дисфункцией клеток Лангерганса и локальной выработкой противовоспалительных веществ [31, 33]. Иммунопротекция волосяных фолликулов является преходящей и ограничивается стадией роста волоса (анагеном) [16, 33]. Скорее всего, именно в этот период растущие клетки волосяного фолликула синтезируют белки, обладающие свойствами аутоантигенов.

При ГА выявляются цитотоксические лимфоциты, реагирующие на белковые эпитопы (часть белковой молекулы, которая распознается антиге-

ном), происходящие из кератиноцитов и меланоцитов, и/или аутоантитела к целому ряду белков (кератин 16, трихогиалин, антиген 3, ассоциированный с меланомой, проопиомеланокортин, тирозингидроксилаза-В и др.) [10, 34].

Происходит сбой в распознавании «своей или чужой». Аутоиммунные реакции при ГА с поврежденным эпидермальным барьером прежде всего могут быть связаны с высвобождением аутоантигенов из волосяных фолликулов под воздействием патогенных микроорганизмов. Так что никаких противоречий в механизмах формирования аутоиммунных реакций между этими заболеваниями нет.

МОЖЕТ ЛИ ЛЕЧЕНИЕ ОДНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ВЛИЯТЬ НА ДРУГОЕ?

Может.

При исследованиях воздействия средства таргетной терапии, представляющего собой человеческое моноклональное антитело к рецепторам IL-4 и IL-13 (дупилумаб), выявлено, что препарат оказывает терапевтический эффект не только при АтД, но и при сопутствующей ГА (рис. 2) [1, 35–37]. При этом регресс



РИС. 2. Мужчина 44 лет, с детства страдает АтД, первые признаки ГА были отмечены в возрасте 36 лет: А, Б — манифестация АтД на туловище и ГА на голове до лечения; В, Г — через 3 мес после начала лечения дупилумабом [37]