

Перспективи вивчення впливу метаболічного синдрому на виникнення та перебіг гніздової алопеції

С.В. Возіанова, І.І. Горда

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика

Резюме

Актуальність вивчення проблеми гніздової алопеції (ГА) зумовлена високим поширенням і неукліним ростом захворюваності. Відсутність чіткості в розумінні етіології, недостатньо вивчений патогенез хвороби потребують пошуку нових факторів, які впливають на розвиток пери- та інтрафолікулярного запалення волоссяних фолікулів. У статті висвітлені сучасні погляди дослідників на розвиток ГА в пацієнтів з метаболічним синдромом та визначені можливі напрями в діагностиці та лікуванні асоційованої патології.

Ключові слова: гніздова алопеція, метаболічний синдром, перифолікулярне запалення, волоссяний фолікул, лікування.

Гніздова алопеція (ГА) – тканинно-специфічне захворювання волоссяних фолікулів (ВФ), що проявляється вогнищами облісіння на голові та інших ділянках шкіри. ГА – найпоширеніша хвороба аутоімунного походження з нерубцевим типом втрати волосся [10, 12]. Демографічні дослідження стверджують, що принаймні 1–2% всього населення хворіють на ГА один раз протягом життя [16].

Враховуючи поліморфізм клінічних варіантів та мультифакторіальність захворювання, на сьогодні відсутня ясність в етіології ГА та недостатньо вивчені патогенетичні механізми її розвитку. Мультифакторіальна патологія зумовлена генетичними особливостями організму, які можуть призвести до маніфестації хвороби при сукупному накопиченні впливу тригерів середовища: стресу, алергенів, вірусів, мікробів, інших інфекційних факторів [2, 11, 24]. За останні роки отримано багато даних з генетичної основи ГА. При цьому особливу увагу привертає можливість терапевтичного застосування результатів різних генетичних досліджень [26].

Мета роботи: аналіз двох великих повногеномних досліджень асоціацій у пацієнтів з ГА виявив значимість молекул HLA-DR у виникненні захворювання, що підкреслює вирішальну роль імунної відповіді та по-новому розкриває процеси автофагії та апоптозу [13].

Гістопатологічне дослідження зразків біопсійного матеріалу, вилучених у хворих на ГА, продовжує відкривати нові ланки патологічного процесу, зокрема плазмацитоїдні дендритні клітини [20, 22, 25]. При ГА ліміт запального процесу у вигляді регіонарної

внутрішньо- та перифолікулярної патології визначає тканинно-специфічний характер захворювання, який формується навколо анагенових ВФ [13–15, 21].

В патогенез захворювання залучені імунні регуляторні клітини, які відповідають за периферійну толерантність [9, 18, 19]. Кооперація цитотоксичних Т-лімфоцитів CD8+ з Т-хелперами CD68+, макрофагами та клітинами Лангерганса в пери- та інтрафолікулярному інфільтраті, а також гіперпродукція запальних цитокінів – інтерлейкіну-2 (IL-2), фактора некрозу пухлин- α (TNF- α) та інтерферону- γ (INF- γ) індукують передчасний телоген і перешкоджають відновленню росту волосся при ГА [4–6, 10].

Причини дисморфогенезу ВФ недостатньо вивчені. Дослідження ролі модуляції рецептора CD25/IL-2R α у вогнищах ГА може виявити умови тривалої персистенції цитотоксичних лімфоцитів у тканинах з ГА [2, 23].

З метою стандартизації оцінки втрати волосся та оптимізації моніторингу хворих на ГА використовується міжнародна шкала SBN, що враховує стандартне визначення проценту втрати волосся за критеріями: S (scalp), B (body), можливе ураження нігтів N (nail).

Діапазон критерію S (scalp):

- S0 – втрата волосся відсутня;
- S1 – втрата < 25% волосся;
- S2 – втрата 25–49% волосся;
- S3 – втрата 50–74% волосся;
- S4 – втрата 75–99% волосся;
- S5 – втрата 100% волосся.

Для визначення критерію В (body) необхідним є повний огляд волоссяного покриву пацієнта, у тому числі шкіри обличчя, тулуба, кінцівок, пахвинних ділянок і геніталій:

- В0 – втрата волосся на тілі відсутня;
- В1 – часткова втрата волосся на тілі;
- В2 – втрата 100% волосся на тілі.

Для визначення можливих дистрофічних змін нігтів у хворих на ГА визначають критерій N (nail):

- N0 – ураження нігтів відсутні;
- N1 – деяка ступінь ураження нігтів;
- N2 – дистрофія 20 нігтів (трахіоніхія).

Для розробки алгоритму ефективного лікування хворих на ГА необхідно враховувати клінічний поліморфізм, патогенетичні та патоморфологічні особливості захворювання. Основою патогенезу ГА є утворення неспецифічного запального інфільтрату, що розташований як перибульбарно, так і навколо судин. Перифолікулярне запалення при ГА призводить до порушення тканинного гомеостазу ВФ, в результаті цього процесу відбувається поступове припинення росту волосся. При цьому відновлення його росту можливе як в результаті спонтанної ремісії, так і завдяки лікуванню хвороби [1, 4, 12].

Враховуючи те, що основними клітинами перифолікулярного інфільтрату є активовані Т-лімфоцити і макрофаги, найбільш доцільним для лікування хворих на ГА є застосування глюкокортикостероїдів (ГКС) у різних лікарських формах, для місцевої або системної імуносупресії, в залежності від тяжкості захворювання. За відсутності активності патологічного процесу доведена ефективність комбінованої місцевої терапії ГКС і 5% розчином міноксидилу.

Актуальність поглибленого вивчення розвитку ГА зумовлена недостатнім розумінням етіології, патогенезу, патоморфологічних змін у тканинах, відсутністю ефективних універсальних методів лікування хворих. Дослідження останнього десятиліття свідчать, що алопеція може бути клінічним проявом метаболічного синдрому з високим ризиком розвитку у пацієнтів серцево-судинних захворювань [3].

За даними М. Hanefeld, близько 15% людей віком від 40 до 75 років мають метаболічний синдром [7]. Метаболічний синдром, синдром Х – патогенетично взаємозв'язані метаболічні порушення стану хворого. Значний комплекс факторів, які беруть участь у виникненні синдрому, заважає точним науковим уявленням щодо його патофізіологічних механізмів. Згідно з міжнародними рекомендаціями, в клінічній практиці діагноз «метаболічний синдром» охоплює порушення

толерантності до глюкози або цукровий діабет 2-го типу, абдомінальний тип ожиріння, дисліпідемію, артеріальну гіпертензію, мікроальбумінурію і тенденцію до швидкого прогресування атеросклерозу та його ускладнень.

До факторів ризику виникнення метаболічного синдрому відносять генетичну спадковість, низьке фізичне навантаження, артеріальну гіпертензію, гормональний дисбаланс у жінок, набутий андрогенний дефіцит у чоловіків. В 2007 р. Європейським кардіологічним товариством (ESC) спільно з Європейською асоціацією з вивчення цукрового діабету (EASD) запропоновані варіанти ідентифікації метаболічного синдрому відповідно до рекомендацій ВООЗ (1998), Adult Treatment Panel III (2001) та Міжнародної Федерації з вивчення цукрового діабету (IDF, 2005).

Згідно з критеріями, рекомендованими National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III (NCEP-ATPIII), діагноз метаболічного синдрому встановлюється за наявності будь-яких 3 з 5 перерахованих нижче ознак:

- абдомінальний тип ожиріння, виражений як окружність талії > 102 см (> 40 дюймів) для чоловіків; > 88 см (> 35 дюймів) для жінок;
- рівень тиреоглобуліну (ТГ) > 1,7 ммоль/л (> 150 мг/дл);
- рівень холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ): < 1,03 ммоль/л (< 40 мг/дл) для чоловіків; < 1,29 ммоль/л (< 50 мг/дл) для жінок;
- рівень артеріального тиску > 130/> 85 мм рт. ст.;
- рівень глюкози в плазмі крові натще > 6,1 ммоль/л (> 110 мг/дл).

У низці досліджень ожиріння та пов'язана з ним через порушення передачі інсулінового сигналу до клітини інсулінорезистентність визначаються як хронічне запалення низької градації за рахунок продукції прозапальних цитокінів. Встановлений прямий зв'язок зі збільшенням маси жирової тканини, підвищенням рівня цитокінів ІЛ-6 та TNF, що продукуються макрофагами.

Дослідження основних маркерів апоптозу, проліферації та диференціації в зразках шкіри скальпу в динаміці дасть змогу вивчити особливості порушення гомеостазу та механізми репарації волоссяного фолікула у хворих на метаболічний синдром. Клініко-патогенетичне обґрунтування застосування лікарських препаратів з метою пригнічення прозапальних цитокінів та препаратів, спрямованих на стабілізацію обміну ліпідів, у тому числі похідних ліпоевої кислоти, дасть змогу удосконалити алгоритм лікування хворих на ГА, асоційовану з метаболічним синдромом.

Список літератури

1. Кулагин В.И. Современные особенности клиники, нейроэндокринные, сосудистые, иммунные механизмы патогенеза гнездной алопеции и дифференцированные методы терапии больных: дисс. ... д-ра мед. наук: 14.00.11 [Текст] / В.И. Кулагин. – Москва, 1992. – 317 с.
2. Нефедова Е.Д. Гнездная алопеция: клинико-генетические предикторы тяжелого течения заболевания: дисс. ... канд. мед. наук: 14.01.10 [Текст] / Е.Д. Нефедова. – Москва, 2011. – 157 с.
3. Соотношение процессов апоптоза, пролиферации, неоангиогенеза и клеточной дифференцировки при иммунном воспалении в очагах гнездной алопеции [Текст] / А.Г. Гаджигорова, Е.А. Коган, Н.Н. Потехаев и др. // Клин. дерматология и венерология. – 2010. – № 2. – С. 25–34.

References

1. Kulagin VI. Sovremennyye osobennosti kliniki, neuroendokrinnyye, sosudistyie, immunnyye mekhanizmy patogeneza gnezdnoy alopetsii i differentsirovannyie metody terapii bolnykh (Modern features of the clinic, neuroendocrine, vascular, immune mechanisms of pathogenesis of alopecia areata and differentiated methods of treatment of patients). MD dissertation. Moscow, 1992.
2. Nefedova ED. Gnezdnaya alopetsiya: kliniko-geneticheskiye prediktory tyazhelogo techeniya zabolevaniya (Clinical and genetic predictors of severe alopecia areata). PhD dissertation. Moscow, 2011.
3. Gardzhigoroeva AG, Kogan EA, Potekaev NN, et al. Sootnoshenie protsessov apoptoza, proliferatsii, neoangiogeneza i kletochnoy differentsirovki pri immunnom vospalenii v ochagah gnezdnoy alopetsii (Relative significance of apoptotic

4. Фомкина И.Г. Комплексная патогенетическая терапия больных очаговой алопеции с учетом показателей гомеостаза и реологии крови: дисс. ... канд. мед. наук: 14.00.11 [Текст] / И.Г. Фомкина. – Москва, 1997. – 121 с.
5. Abbas A.K. Functional diversity of helper T lymphocytes [Text] / A.K. Abbas, K.M. Murphy, A. Sher // Nature. – 1996. – Vol. 383. – P. 787–793.
6. Abramovits W. Failure of two ETA-alpha blockers to influence the course of alopecia areata [Text] / W. Abramovits, M. Losornio // Skinmed. – 2006. – Vol. 5. – № 4. – P. 177–181.
7. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial [Text] / J.L. Chiasson, R.G. Josse, R. Gomis [et al.] // JAMA. – 2003. – Vol. 290. – P. 486–494.
8. Adams J.M. The bcl-2 protein family: arbiter of cell survival [Text] / J.M. Adams, S. Cory // Science. – 1998. – Vol. 281. – P. 1322–1326.
9. Alopecia areata in families: association with the HLA locus [Text] / M. de Andrade, C.M. Jackow, N. Dahm [et al.] // J. Investig. Dermatol. Symp. Proc. – 1999. – Vol. 4. – № 3. – P. 220–223.
10. Alopecia areata update: part I [Text] / A. Alkhalifah, A. Alsantali, E. Wang [et al.] // Clin. Pict., Histopathol. Dermatol. – 2010. – Vol. 62. – P. 190–202.
11. Chase H.B. Growth of hair [Text] / H.B. Chase // Physiol. Rev. – 1954. – Vol. 34. – P. 113–126.
12. Colombe B.W. The genetic basis of alopecia areata; HLA associations with patchy alopecia areata versus alopecia totalis and universalis [Text] / B.W. Colombe, C.D. Lou, V.H. Price // J. Investig. Dermatol. Symp. Proc. – 1999. – Vol. 4. – № 3. – P. 216–219.
13. Fas-deficient C3H.MRL-Tnfrsf6(lpr) mice and Fas ligand-deficient C3H/HeJ-Tnfrsf6(gld) mice are relatively resistant to the induction of alopecia areata by grafting of alopecia areata-affected skin from C3H/HeJ mice [Text] / P. Freyschmidt-Paul, K.J. McElwee, V. Botchkarev [et al.] // J. Investig. Dermatol. Symp. – 2003. – Vol. 8. – P. 104–108.
14. Gilhar A. Alopecia areata: a tissue specific autoimmune disease of the hair follicle [Text] / A. Gilhar, R.S. Kalish // Autoimmun. Rev. – 2006. – Vol. 5. – P. 64–69.
15. Gilhar A. Lymphocytes, neuropeptides, and genes involved in alopecia areata [Text] / A. Gilhar, R. Paus, R.S. Kalish // J. Clin. Invest. – 2007. – Vol. 117. – P. 2019–2027.
16. Incidence of alopecia areata in Olmsted County Minnesota, 1975–1989 [Text] / K.H. Safari, S.A. Muller, V.J. Suman [et al.] // Mayo Clin. Proc. – 1995. – Vol. 70. – P. 628–633.
17. Knudson C.M. Bcl-2 and Bax function independently to regulate cell death [Text] / C.M. Knudson, S.J. Korsmeyer // Nature Genet. – 1997. – Vol. 16. – P. 358–363.
18. Lebrun D.P. Expression of Bcl-2 in fetal tissues suggests a role in morphogenesis [Text] / D.P. Lebrun, R.A. Warneke, M.L. Cleary // Am. J. Pathol. – 1993. – Vol. 142. – P. 743–753.
19. Muller S.A. Alopecia areata: an evaluation of 736 patients [Text] / S.A. Muller, R.K. Winkelmann // Arch. Dermatol. – 1963. – Vol. 88. – P. 290–297.
20. Plasmacytoid dendritic cells in alopecia areata: missing link? [Text] / J. Abou Rahal, M. Kurban, A.G. Kibbi, O.J. Abbas // Eur. Acad. Dermatol. Venereol. – 2016. – Vol. 30. – P. 119–123.
21. Role of cytotoxic T-cells in chronic alopecia areata [Text] / C. Bodemer, M. Pechmaur, S. Fraitag [et al.] // J. Inv. Dermatol. – 2000. – Vol. 114. – № 1. – P. 112–116.
22. Simpson E. A historical perspective on immunological privilege [Text] / E. Simpson // Immunol. Rev. – 2006. – Vol. 213. – P. 12–22.
23. Smooth muscle antibodies and alopecia areata [Text] / R.A. Main, R.B. Robbie, E.S. Gray [et al.] // Br. J. Dermatol. – 1975. – Vol. 92. – P. 389–393.
24. Tosti A. Diagnosis and treatment of hair disorders. An Evidence Based Atlas [Text] / A. Tosti, B.M. Piraccini // London: Taylor&Francis, 2006. – P. 59.
25. Transfer of CD8(+) cells induces localized hair loss whereas CD4(+)/CD25(–) cells promote systemic alopecia areata and CD4(+)/CD25(+) cells blockade disease onset in the C3H/HeJ mouse model [Text] / K.J. McElwee, P. Freyschmidt-Paul, R. Hoffmann // J. Invest. Dermatol. – 2005. – Vol. 124. – P. 947–957.
26. Zlotogorski A. Familial alopecia areata: no linkage with HLA [Text] / A. Zlotogorski, L. Weinrauch, C. Brautbar // Tissue Antigens. – 1990. – Vol. 36. – № 1. – P. 40–41.
- and proliferative processes, neoangiogenesis, and cellular differentiation for immune inflammation at sites affected by circumscribed alopecia). Klinicheskaya dermatologiya i venerologia. 2010;2:25–34.
4. Fomkina I.G. Kompleksnaya patogeneticheskaya terapiya bolnykh ochagovoy alopetsii s uchetom pokazateley gomeostaza i reologii krovi (Complex pathogenetic therapy of alopecia areata when considering indices of homeostasis and blood rheology). PhD dissertation. Moscow, 1997.
5. Abbas AK, Murphy KM, Sher A. Functional diversity of helper T lymphocytes. Nature. 1996;383:787–93.
6. Abramovits W, Losornio M. Failure of two ETA-alpha blockers to influence the course of alopecia areata. Skinmed. 2006;5(4):177–81.
7. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, et al. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. JAMA. 2003;290:486–494.
8. Adams JM, Cory S. The bcl-2 protein family: arbiter of cell survival. Science. 1998;281:1322–6.
9. de Andrade M, Jackow CM, Dahm N, et al. Alopecia areata in families: association with the HLA locus. J. Investig. Dermatol. Symp. Proc. 1999;4(3):220–3.
10. Alkhalifah A, Alsantali A, Wang E, et al. Alopecia areata update: part I. Clin. Pict. Histopathol. Dermatol. 2010;62:190–202.
11. Chase HB. Growth of hair. Physiol. Rev. 1954;34:113–26.
12. Colombe BW, Lou CD, Price VH. The genetic basis of alopecia areata; HLA associations with patchy alopecia areata versus alopecia totalis and universalis. J. Investig. Dermatol. Symp. Proc. 1999;4(3):216–9.
13. Freyschmidt-Paul P, McElwee KJ, Botchkarev V, et al. Fas-deficient C3H.MRL-Tnfrsf6(lpr) mice and Fas ligand-deficient C3H/HeJ-Tnfrsf6(gld) mice are relatively resistant to the induction of alopecia areata by grafting of alopecia areata-affected skin from C3H/HeJ mice. J. Investig. Dermatol. Symp. 2003;8:104–8.
14. Gilhar A, Kalish RS. Alopecia areata: a tissue specific autoimmune disease of the hair follicle. Autoimmun. Rev. 2006;5:64–9.
15. Gilhar A, Paus R, Kalish RS. Lymphocytes, neuropeptides, and genes involved in alopecia areata. J. Clin. Invest. 2007;117:2019–27.
16. Safari KH, Muller SA, Suman VJ, et al. Incidence of alopecia areata in Olmsted County Minnesota, 1975–1989. Mayo Clin. Proc. 1995;70:628–33.
17. Knudson CM, Korsmeyer SJ. Bcl-2 and Bax function independently to regulate cell death. Nature Genet. 1997;16:358–63.
18. Lebrun DP, Warneke RA, Cleary ML. Expression of Bcl-2 in fetal tissues suggests a role in morphogenesis. Am. J. Pathol. 1993;142:743–53.
19. Muller SA, Winkelmann RK. Alopecia areata: an evaluation of 736 patients. Arch. Dermatol. 1963;88:290–7.
20. Abou Rahal J, Kurban M, Kibbi AG, Abbas O. Plasmacytoid dendritic cells in alopecia areata: missing link? J Eur Acad Dermatol Venereol. 2016;30:119–123.
21. Bodemer C, Pechmaur M, Fraitag S, et al. Role of cytotoxic T-cells in chronic alopecia areata. J. Inv. Dermatol. 2000;114(1):112–6.
22. Simpson E. A historical perspective on immunological privilege. Immunol. Rev. 2006;213:12–22.
23. Main RA, Robbie RB, Gray ES, et al. Smooth muscle antibodies and alopecia areata. Br. J. Dermatol. 1975;92:389–93.
24. Tosti A, Piraccini BM. Diagnosis and treatment of hair disorders. London: Taylor&Francis. 2006;1:59.
25. McElwee KJ, Freyschmidt-Paul P, Hoffmann R, Kissling S, Hummel S, Vitacolonna M, Zoller M. Transfer of CD8(+) cells induces localized hair loss whereas CD4(+)/CD25(–) cells promote systemic alopecia areata and CD4(+)/CD25(+) cells blockade disease onset in the C3H/HeJ mouse model. J Invest Dermatol. 2005;124(5):947–57.
26. Zlotogorski A, Weinrauch L, Brautbar C. Familial alopecia areata: no linkage with HLA. Tissue Antigens. 1990;36(1):40–1.

ПЕРСПЕКТИВИ ІЗУЧЕННЯ ВЛИЯНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА НА ВОЗНИКНОВЕНИЕ И ТЕЧЕНИЕ ГНЕЗДНОЙ АЛОПЕЦИИ

С.В. Возианова, И.И. Гордая

Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика

Резюме

Актуальность изучения проблемы гнездной алопеции (ГА) обусловлена высокой распространенностью и неуклонным ростом заболеваемости. Отсутствие ясности в этиологии ГА, недостаточная изученность патогенеза болезни требуют поиска новых факторов, влияющих на развитие пери- и интрафолликулярного воспаления волосяных фолликулов. В статье освещены современные взгляды исследователей на развитие ГА у пациентов с метаболическим синдромом и обозначены возможные направления в диагностике и лечении ассоциированной патологии.

Ключевые слова: гнездная алопеция, метаболический синдром, перифолликулярное воспаление, волосяной фолликул, лечение.

PROSPECTS OF STUDYING THE INFLUENCE OF THE METABOLIC SYNDROME ON THE EMERGENCY AND CLINICAL COURSE OF ALOPECIA AREATA

S.V. Vozianova, I.I. Horda

P.L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education

Abstract

The relevance of the research on the problem of alopecia areata (AA) is determined by the high prevalence and steady growth of the disease. The lack of clarity in the etiology of AA, insufficient knowledge on the pathogenesis of the disease require a search for new factors affecting the development of peri- and intra-follicular inflammation of the hair follicles. The article draws attention to the development of AA in patients with metabolic syndrome and outlines possible research directions in the diagnostics and treatment of the associated pathology.

Key words: alopecia areata, metabolic syndrome, perifollicular inflammation, hair follicles, treatment.

Відомості про авторів:

Возианова Світлана Віталіївна – д-р мед. наук, доцент, професор кафедри дерматовенерології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ.

Гордая Інна Ігорівна – аспірант кафедри дерматовенерології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ.