

Опыт лечения многоочаговой формы гнездной алопеции у ребенка ингибиторами Jak-киназ

А. М. Догов

ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей Минздрава России», Москва

РЕЗЮМЕ

Гнездная алопеция является аутоиммунным заболеванием, характеризующимся выпадением волос, опосредованным CD8⁺ T-клетками. Достоверно эффективных методов лечения гнездной алопеции не существует. Недавние исследования в области иммунологии волосных фолликулов и последние разработки в области иммунопатогенеза, а также общие пути развития заболевания с другими аутоиммунными расстройствами привели к исследованию новых методов лечения, нацеленных на специфические иммунологические пути. Так называемый, путь JAK-STAT ответственен за передачу сигнала от разных цитокинов, в ядро клетки, предполагается, что блокировка данного пути, может быть эффективным при лечении гнездной алопеции.

Цель исследования. Представление клинического случая лечения многоочаговой алопеции у ребенка пероральным тофацитинибом.

Материалы и методы. Исследование проведено на базе отделения дерматологии с группой лазерной хирургии Центра детской дерматологии и лаборатории патологии кожи у детей ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России с апреля 2021 года по ноябрь 2022 г. Для оценки динамики лечения использовалась шкала Severity Alopecia Tool (SALT), чтобы определить тяжесть заболевания участников. Шкала SALT учитывает процент пораженной волосистой кожи и делит ее на 6 подклассов (S₀ 0%, S₁ <25%, S₂ 25–49%, S₃ 50–74%, S₄ 75–99% и S₅ 100%).

Результаты. При приеме перорального тофацитиниба в течение 6 месяцев у пациентки 9 лет, отмечалось полное восстановление роста волос на коже волосистой части головы. На период проведения лечения и в течение года после отмены препарата не выявлено значимых отклонений по результатам клинических и биохимических показателей крови. Рецидива выпадения волос после отмены препарата в течение 12 месяцев не наблюдалось.

Заключение. Ингибиторы JAK могут являться эффективными новыми методами лечения гнездной алопеции у детей. Для безопасного применения ингибиторов JAK необходимы дополнительные данные рандомизированных контролируемых клинических исследований.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гнездная алопеция, тофацитиниб, янус-киназы, детский возраст

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Experience in treating multifocal alopecia areata in a child with Jak kinase inhibitors

A. M. Dogov

National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russia

SUMMARY

Alopecia Areata is an autoimmune disease characterized by hair loss mediated by CD8⁺ T cells. There are no proven effective treatments for alopecia. Recent research on the immunology of hair follicles and recent developments in the field of immunopathogenesis, as well as common ways of developing the disease with other autoimmune disorders have led to research on new treatments, targeted at specific immunological pathways. The so-called JAK-STAT pathway is responsible for transmitting signal from different cytokines to the nucleus of the cell, suggesting that blocking this pathway may be effective in the treatment of alopecia.

Study purpose. Presentation of Clinical Case of Multi-focal Alopecia Treatment in Child Oral Tofacitinib.

Materials and methods. The study was conducted on the basis of the dermatology department with the laser surgery group of the Center for Pediatric Dermatology and Laboratory of Skin Pathology in children FGAU «National Medical Research Center for Children's Health» of the Ministry of Health of Russia from April 2021 to November 2022. Severity Alopecia Tool (SALT) was used to determine the severity of the disease in participants. The SALT scale takes into account the percentage of affected hair and divides it into 6 subclasses (S₀ 0%, S₁ <25%, S₂ 25–49%, S₃ 50–74%, S₄ 75–99% and S₅ 100%).

Results. When oral tofacitinib was administered for 6 months in a 9-year-old patient, full recovery of hair growth on the scalp was observed. No significant abnormalities based on clinical and biochemical blood results were found for the period of treatment and for a year after withdrawal. There was no recurrence of hair loss after the withdrawal of the drug for 12 months.

Conclusion. JAK inhibitors can be effective new treatments for alopecia in children. Additional data from randomized controlled trials are required for safe use of JAK inhibitors.

KEYWORDS: alopecia areata, tofacitinib, janus kinases, children

CONFLICT OF INTEREST. The author declares no conflict of interest.

Введение

Гнездная алопеция является аутоиммунным заболеванием, характеризующимся выпадением волос, опосредованным CD8⁺ T-клетками.

Достоверно эффективных методов лечения гнездной алопеции не существует. Недавние исследования в области иммунологии волосных фолликулов и последние разработки в области иммунопатогенеза, а также общие

пути развития заболевания с другими аутоиммунными расстройствами привели к исследованию новых методов лечения, нацеленных на специфические иммунологические пути. Так называемый, путь JAK-STAT ответственен за передачу сигнала от разных цитокинов, в ядро клетки, предполагается, что блокировка данного пути, может быть эффективным при лечении гнездной алопеции.

В нормальном волосяном фолликуле нет активности Janus-киназ, так называемых переносчиков сигнала и активаторов транскрипции, однако, при гнездной алопеции отмечается их повышенная активность, доказательством этому являются результаты гистологических исследований, полученных у пациентов с гнездной алопецией [1].

Так называемый, путь JAK-STAT ответственен за передачу сигнала от разных цитокинов, интерфероны, интерлейкины, другие сигнальные молекулы) в ядро клетки. После взаимодействия сигнальной молекулы с внеклеточными лигандами внутриклеточные белки JAK переходят в активную форму и взаимодействуют с белками STAT, которые образуют димеры и переносятся в ядро, где напрямую влияют на экспрессию генов. Рецепторы JAK специфически взаимодействуют с определенными группами молекул.

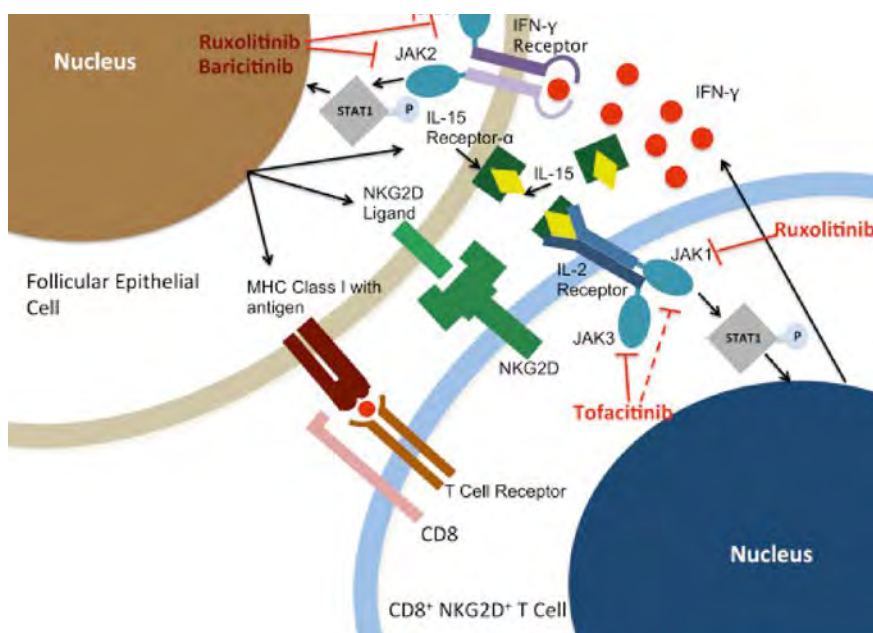


Рисунок 1. Схематическое изображение основных патогенетических механизмов при гнездной алопеции.

Таблица 1
Описание потери волос до начала лечения

Характер потери волос на скальпе	Локальный (в т.ч. субтотальная форма)
% алопеции с левой стороны	1
Расчет % алопеции с левой стороны	0.18
% алопеции с правой стороны	10
Расчет % алопеции с правой стороны	1.8
% алопеции верхней части головы	25
Расчет % алопеции верхней части головы	10
% алопеции затылочной части головы	30
Расчет % алопеции затылочной части головы	7.2
Шкала SALT (Severity of alopecia tool)	19.2
Оценка выпадение ресниц. 0 (нет) до 3 (нормально)	3 – Нормальное количество ресниц
Оценка выпадение бровей. 0 (нет) до 3 (нормально)	2 – Умеренное количество волос на бровях
Умеренное количество волос на бровях	Незначительно уменьшенная густота бровей с короткими промежутками или без них
Поражение ногтей	Ногти в виде напёрстка (точечные вдавления на ногтевых пластинах по типу напёрстка)

Предполагается, что существует взаимосвязь между гиперэкспрессией IFN-γ и потерей иммунной привилегии волосяным фолликулом путем повышения количества молекул MHC I и II класса на поверхности клеток волосяного фолликула. Доказано, что блокировка IFN-γ при помощи нейтрализующих антител предотвращает возникновение очаговой алопеции у мышей, в то же время снижается уровень молекул MHC I и II класса и инфильтрация CD8+NKG2D+ цитотоксическими клетками. Сигнальный путь IL-15 также избыточно активен при очаговой алопеции (рис. 1) [2].

В зоне облысения CD8+ T-клетки продуцируют интерферон-гамма (ИФН-γ), который сигнализирует через киназы Януса 1 (JAK1) и JAK2 для усиления продукции интерлейкина-15 (ИЛ-15). В сочетании с рецептором ИЛ-15-α (белок-шаперон) ИЛ-15 связывается с поверхностью CD8+ T-клеток, что приводит к передаче сигналов через JAK1 и JAK3 для выработки большего количества ИФН-γ. Влияние ингибиторов JAK – тофацитиниба, руксолитиниба и барицитиниба – отмечено на этом пути [2].

Цель исследования: представление клинического случая лечения многоочаговой алопеции у ребенка пероральным тофацитинибом.

Материалы и методы

Исследование проведено на базе отделения дерматологии с группой лазерной хирургии Центра детской дерматологии и лаборатории патологии кожи у детей ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России с апреля 2021 года по ноябрь 2021 г. Данные пациента взяты из созданного регистра пациентов с ГА у детей [3]. Комитет по этике одобрил проведение исследования до регистрации, и все участники (пациент и законные представители) подписали форму информированного согласия. Для оценки динамики лечения использовалась шкала Severity Alopecia Tool (SALT), чтобы определить тяжесть заболевания участников. Шкала

SALT учитывает процент пораженной волосистой кожи и делит ее на 6 подклассов (S_0 0%, S_1 <25%, S_2 25–49%, S_3 50–74%, S_4 75–99% и S_5 100%).

Описание клинического случая

Anamnesis vitae: ребенок от III беременности, протекавшей без особенностей. Роды самостоятельные в срок (39 недель). Масса при рождении 3800 г, длина тела 52 см. Ранний неонатальный период протекал без особенностей. Естественное грудное вскармливание получала до года, прикорм введен с 6 месяцев. Прививки по индивидуальному календарю в связи с частыми инфекционными заболеваниями. Травм и операций не было. Семейный анамнез: у матери аутоиммунный тиреоидит.

Anamnesis morbi: Дата начала 1-го эпизода гнездного облысения 12.11.2014 на коже волосистой части головы в области лба обнаружили очаг алопеции крупных размеров. В течение 6 месяцев пациентка лечилась у дерматолога. Проведен курс витаминотерапии (витаминный комплекс пиколинат цинка), наружно применялся крем Дермовейт в течение 1 месяца. На фоне проводимой терапии и в течение 4 месяцев после лечения очаг поражения кожи без выраженной динамики. Через 1 год самостоятельное спонтанное и полное разрешение очагов алопеции без лечения. Далее эпизоды выпадения волос после перенесенных острых респираторных вирусных заболеваний в 2017г, 2019г, 2020г, проводилось лечение ГКС системно (метипред 4 мг- курс 3 месяца), ГКС наружно мазь (мометазон), курс 3 месяца миноксидил 2% – курс 6 месяцев – без эффекта.

Госпитализирована в отделение дерматологии с группой лазерной хирургии Центра детской дерматологии и лаборатории патологии кожи у детей ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» НЦЗД для дообследования и лечения.

Status localis: на коже волосистой части головы (в области прямого пробора), в области затылка, зоны макушки очаги алопеции диаметром 3, 7, и 12 см соответственно, с четкими границами по периферии очага «зона расщепленных волос» (положительный симптом «эпиляции»). Для подтверждения диагноза проведена трихоскопия пораженного очага. В очаге выявлены характерные для ГА трихоскопические признаки: «желтые точки», кавернизированные фолликулы.

Обоснование клинического диагноза. Диагноз выставлен на основании жалоб, данных анамнеза и характерной клинической картины заболевания. Клинический диагноз: Основной: Локальная многоочаговая форма (≥ 4 очагов) гнездной алопеции прогрессирующая стадия.

Проведенное обследование. По результатам микроскопического исследования кожи и волос на наличие патогенных грибов – мицелий не выявлен. В клиническом анализе крови: отклонений не выявлено. Отклонений в биохимических показателях крови (АЛТ, АСТ, общий белок, общий билирубин, общий холестерин, гликированный гемоглобин, щелочная фосфатаза) не выявлено.

С целью исключения паразитарной инвазии проведено ИФА к описторхам, токсокарам, аскаридам и кал на яйца глистов 3-кратно. По результатам обследования гельминты не обнаружены. Анализ крови на гормоны щитовидной железы (Т3 свободный, Т4 свободный, ТТГ) и антитела к тиреопероксидазе, антитела к тиреоглобулину) в пределах нормы.

УЗИ брюшной полости и щитовидной железы: патологии не выявлено.

По решению врачебной комиссии, в связи с неэффективностью наружных гормональных средств, гормональной терапии внутрь, выраженным эстетическим дискомфортом вызываемой выпадением волос, пациентке предложено экспериментальное лечение препаратом Тофацитиниб. Пациент, а также законный представитель пациента были предупреждены о возможных нежелательных явлениях лечения, получено информированное добровольное согласие на проведение исследования.

Исходная оценка также включала скрининг на микобактерии туберкулеза с использованием золотого теста QuantiFERON-TB (Qiagen, Хильден, Германия) и скрининг на вирус иммунодефицита человека и гепатиты В и С. – получены отрицательные результаты.

Пациентке назначен препарат Тофацитиниб 5 мг – утром и вечером – в течение 6 месяцев. Ежемесячно проводился забор анализа крови (клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой и СОЭ, АЛТ, АСТ, общий билирубин, креатинин, мочевины, общий холестерин). За время исследования и спустя 12 месяцев после отмены препарата отклонений в анализах крови пациентки не выявлено.

За период лечения – единичный эпизод острого бактериального бронхита.

Результаты

Через 6 месяцев от начала терапии – полное восстановление волосных фолликулов в очаге (рис. 2). Пациентка находилась под наблюдением в течение года, жалоб на выпадение волос не отмечалось.

Шкала SALT (Severity of alopecia tool), к моменту окончания лечения – 0 баллов.



Рисунок 2. Стандартизированные фотографии до лечения и спустя 6 месяцев лечения.



Рисунок 2 (продолжение). Стандартизированные фотографии до лечения и спустя 6 месяцев лечения.

Обсуждение

Полученный резко положительный ответ на терапию пероральным тофацитинибом, сопоставим с результатами полученными зарубежными коллегами. Самое крупное из них включало 13 пациентов в возрасте 12–17 лет, 7 пациентов со 100% выпадением волос и 6 с 20–70% выпадением волос на голове, лечение тофацитинибом в дозе 5 мг два раза в день в течение 2–16 месяцев (медиана 5 месяцев) привело к улучшению среднего показателя SALT на 93% (диапазон 1–100%) от исходного уровня. Побочные эффекты были умеренными и включали инфекции верхних дыхательных путей и головные боли.

В свете эффективности пероральных ингибиторов JAK при гнездной алопеции, естественным образом возникает вопрос о том, эффективны ли местные ингибиторы JAK. В настоящее время проводятся клинические испытания с местными ингибиторами JAK, включая местный тофацитиниб (NCT02812342) [4] и местный руксолитиниб (NCT02553330) [5].

Таким образом, недавние достижения в изучении патогенеза гнездной алопеции показывают, что таргетная терапия тяжелой ГА находится в пределах досягаемости [6].

Выводы

Ингибиторы JAK могут являться эффективными новыми методами лечения гнездной алопеции у детей. Для безопасного применения ингибиторов JAK необходимы дополнительные данные рандомизированных контролируемых клинических исследований.

Список литературы / References

1. Damsky W., King B. A.. JAK inhibitors in dermatology: The promise of a new drug class. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(4):736–744. doi: 10.1016/j.jaad.2016.12.005
2. Alopecia areata Disease characteristics, clinical evaluation, and new perspectives on pathogenesis Lauren C. Strazzulla, B. A. Eddy Hsi Chun Wang, PhD DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.04.1141>
3. 31810 The National Paediatric Alopecia Areata Registry in Russia: An overview Crossref DOI link: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2022.06.509> Murashkin, Nikolay N.
4. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02812342>
5. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02553330>
6. Tofacitinib for the Treatment of Severe Alopecia Areata in Adults and Adolescents Lucy Yichu Liu Brett Andrew King Open ArchiveDOI: <https://doi.org/10.1016/j.jisp.2017.10.003>

Статья поступила / Received 30.03.24

Получена после рецензирования / Revised 05.04.24

Принята в печать / Accepted 17.04.24

Сведения об авторе

Догов Альберт Мухамедович, младший научный сотрудник лаборатории патологии кожи у детей отдела научных исследований в педиатрии. ORCID: 0000-0001-9719-1656

ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей Минздрава России», Москва

Для переписки: E-mail: albert.dogov@yandex.ru

About author

Dogov Albert M., junior researcher at Laboratory of Skin Pathology in Children of Dept of Scientific Research in Pediatrics. ORCID: 0000-0001-9719-1656

National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russia

For correspondence: E-mail: albert.dogov@yandex.ru

Для цитирования: Догов А. М. Опыт лечения многоочаговой формы гнездной алопеции у ребенка ингибиторами Jak-киназ. Медицинский алфавит. 2024; (9): 51–54. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-9-51-54>

For citation: Dogov A. M. Experience in treating multifocal alopecia areata in a child with Jak kinase inhibitors. *Medical alphabet.* 2024; (9): 51–54. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-9-51-54>

