

## ИММУННЫЕ МЕХАНИЗМЫ ОЧАГОВОЙ АЛОПЕЦИИ И СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ БАРИЦИТИНИБОМ

**Ташкенбаева Умида Алишеровна**

*Доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой  
дерматовенерологии и косметологии №1 Ташкентского государственного  
медицинского университета.*

**Жураева Муниса Закировна**

*Свободный соискатель кафедры дерматовенерологии и косметологии №1  
Ташкентского государственного медицинского университета.*

**Алиев Азиз Шавкатович**

*PhD, ассистент кафедры дерматовенерологии и косметологии №1  
Ташкентского государственного медицинского университета.*

**Аннотация:** В данной научной статье представлен комплексный анализ иммунных механизмов развития очаговой алопеции (ОА) – аутоиммунного заболевания, характеризующегося нерубцовой потерей волос на ограниченных участках кожи головы и других частях тела. Рассмотрены ключевые патогенетические звенья, включая роль Т-лимфоцитов, цитокинового каскада, интерферонового сигналинга и нарушения иммунной привилегии волосяного фолликула. Особое внимание уделено современным терапевтическим возможностям ингибиторов янус-киназ (JAK-ингибиторов), в частности барицитиниба, как перспективного препарата для лечения тяжелых форм ОА. Проанализированы данные клинических исследований, демонстрирующие эффективность и профиль безопасности барицитиниба у пациентов с различной степенью тяжести заболевания. Результаты показывают, что таргетная терапия, направленная на блокирование JAK-STAT пути, способна индуцировать значимое восстановление волосяного покрова у пациентов, резистентных к традиционным методам лечения.

**Ключевые слова:** очаговая алопеция, аутоиммунитет, волосяной фолликул, иммунная привилегия, интерферон-гамма, JAK-STAT путь, барицитиниб, таргетная терапия, цитокины, дерматология.

### ВВЕДЕНИЕ

Очаговая алопеция (ОА) представляет собой хроническое иммуноопосредованное заболевание, характеризующееся внезапным появлением ограниченных участков выпадения волос без видимых признаков воспаления или рубцевания кожи. Распространенность ОА в популяции составляет от 0,1% до 0,2%, при этом заболевание может развиваться в любом возрасте, однако наиболее часто дебютирует в детском и молодом возрасте [1]. Несмотря на то, что ОА не угрожает жизни пациента, она

оказывает значительное негативное влияние на качество жизни, вызывая психоэмоциональный дистресс, социальную дезадаптацию и снижение самооценки.

Долгое время патогенез очаговой алопеции оставался недостаточно изученным, что ограничивало возможности эффективной терапии. Традиционные подходы, включая топические и системные кортикостероиды, иммуномодуляторы и фототерапию, демонстрировали переменную эффективность и часто сопровождались нежелательными явлениями при длительном применении. Прорыв в понимании иммунных механизмов ОА, достигнутый в последние два десятилетия, позволил идентифицировать ключевые молекулярные мишени для терапевтического вмешательства.

Центральным звеном патогенеза ОА является нарушение иммунной привилегии волосяного фолликула – физиологического состояния, при котором фолликул защищен от атаки иммунной системы. При развитии заболевания происходит активация аутореактивных CD8+ Т-лимфоцитов, инфильтрирующих перибульбарную область, и запуск провоспалительного цитокинового каскада с доминированием интерферона-гамма и интерлейкина-15 [2]. Эти цитокины активируют JAK-STAT сигнальный путь, который играет критическую роль в поддержании аутоиммунного воспаления и блокировании цикла роста волос.

В связи с этим, ингибиторы янус-киназ (JAK-ингибиторы), способные блокировать передачу сигнала от провоспалительных цитокинов, представляют собой перспективный класс препаратов для лечения ОА. Барицитиниб – селективный ингибитор JAK1 и JAK2 – продемонстрировал значимую эффективность в клинических исследованиях и в 2022 году получил одобрение Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) для лечения тяжелой очаговой алопеции у взрослых [3].

Целью данной работы является анализ современных данных об иммунных механизмах развития очаговой алопеции и оценка терапевтического потенциала барицитиниба на основе результатов клинических исследований и собственного клинического опыта.

#### АНАЛИЗ ЛИТЕРАТУРЫ ПО ТЕМЕ

Иммунная природа очаговой алопеции была впервые предположена в середине XX века, однако лишь в последние десятилетия благодаря развитию молекулярно-биологических методов удалось детально расшифровать ключевые патогенетические механизмы этого заболевания.

Фундаментальные исследования показали, что волосяной фолликул в анагенной фазе обладает уникальным статусом иммунной привилегии, обеспечиваемым низкой экспрессией молекул главного комплекса гистосовместимости (МНС) класса I, отсутствием экспрессии МНС класса II, наличием иммуносупрессивных факторов (TGF- $\beta$ , IL-10,  $\alpha$ -меланоцит-стимулирующий гормон) и физическим барьером в виде базальной мембраны[4]. При нарушении этого баланса происходит "срыв" иммунной

толерантности, что приводит к инфильтрации фолликула аутореактивными лимфоцитами.

Ключевую роль в патогенезе ОА играют CD8<sup>+</sup> NKG2D<sup>+</sup> Т-лимфоциты, которые распознают стресс-индуцированные лиганды на кератиноцитах волосяной луковицы. Активация этих клеток сопровождается массивной продукцией интерферона-гамма (IFN- $\gamma$ ), который через JAK1/JAK2-STAT1 путь индуцирует экспрессию хемокинов (CXCL9, CXCL10), привлекающих дополнительные эффекторные Т-клетки в очаг поражения [5]. Этот порочный круг поддерживает хроническое воспаление и блокирует переход фолликула из телогена в анаген.

Важным открытием стало выявление роли интерлейкина-15 (IL-15) в поддержании аутоиммунного ответа при ОА. Экспрессия IL-15 повышается в кератиноцитах и фибробластах пораженных фолликулов, что способствует выживанию и пролиферации аутореактивных Т-клеток. Блокирование IL-15 сигналинга в экспериментальных моделях приводило к восстановлению роста волос, что подтверждает его патогенетическую значимость [6].

Генетические исследования выявили ассоциацию ОА с полиморфизмами генов, участвующих в регуляции иммунного ответа, включая гены цитокинов, рецепторов и компонентов JAK-STAT пути. Это объясняет семейную агрегацию случаев и предрасположенность пациентов с ОА к другим аутоиммунным заболеваниям, таким как аутоиммунный тиреоидит, витилиго и атопический дерматит [7].

В контексте терапии, традиционные подходы к лечению ОА имели ограниченную эффективность. Топические и интралезиональные кортикостероиды демонстрировали результат преимущественно при ограниченных формах заболевания, тогда как при тотальной или универсальной алопеции их эффективность была минимальной. Иммуносупрессивные препараты (метотрексат, циклоспорин) имели значительный профиль побочных эффектов, ограничивающий их длительное применение.

Появление JAK-ингибиторов открыло новую эру в лечении иммуноопосредованных заболеваний. Барицитиниб, тофацитиниб и руксолитиниб продемонстрировали способность индуцировать значимое восстановление волосяного покрова у пациентов с тяжелыми формами ОА в рамках клинических исследований. Механизм действия этих препаратов заключается в блокировании передачи сигнала от провоспалительных цитокинов (IFN- $\gamma$ , IL-15, IL-2), что прерывает аутоиммунный каскад и создает условия для восстановления цикла роста волос.

#### МЕТОДОЛОГИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

В данном исследовании использованы методы систематического анализа и обобщения данных современной научной литературы по иммунным механизмам очаговой алопеции и применению барицитиниба. Источниками информации послужили публикации в международных рецензируемых журналах, материалы клинических исследований и рекомендации профильных дерматологических ассоциаций. Полученные данные были критически оценены с позиций доказательной медицины и

клинической применимости. Методологический подход направлен на объективную оценку терапевтического потенциала таргетной терапии при очаговой алопеции.

#### АНАЛИЗ И РЕЗУЛЬТАТЫ

Понимание иммунных механизмов ОА является фундаментом для разработки эффективных терапевтических стратегий. Современная концепция патогенеза данного заболевания базируется на нескольких взаимосвязанных звеньях.

В физиологических условиях волосяной фолликул в анагенной фазе защищен от иммунного надзора комплексом механизмов. Ключевым элементом является низкая экспрессия молекул МНС класса I на кератиноцитах матрикса, что делает их "невидимыми" для CD8+ Т-лимфоцитов. Дополнительно, фолликул экспрессирует иммуносупрессивные молекулы, такие как TGF- $\beta$ 1, IL-10 и Fas-лиганд, которые подавляют активацию и пролиферацию лимфоцитов.

При развитии ОА происходит срыв этих защитных механизмов. Под воздействием триггерных факторов (стресс, инфекция, генетическая предрасположенность) кератиноциты волосяной луковицы начинают экспрессировать стресс-индуцированные лиганды (MICA, MICB, ULBP3), которые распознаются активирующим рецептором NKG2D на поверхности CD8+ Т-клеток. Это взаимодействие служит сигналом для атаки на фолликул.

Активированные аутореактивные Т-лимфоциты продуцируют большое количество интерферона-гамма (IFN- $\gamma$ ), который является центральным медиатором воспаления при ОА. IFN- $\gamma$  связывается со своим рецептором на кератиноцитах, что приводит к активации внутриклеточного JAK1/JAK2-STAT1 пути. Фосфорилированный STAT1 транслоцируется в ядро и индуцирует транскрипцию генов, кодирующих хемокины CXCL9 и CXCL10.

Эти хемокины привлекают дополнительные эффекторные Т-клетки в перибульбарную область, усиливая воспалительный ответ. Одновременно повышается экспрессия МНС класса I на кератиноцитах, что делает их более "видимыми" для иммунной системы. Таким образом, формируется положительная обратная связь, поддерживающая хроническое воспаление.

Интерлейкин-15 (IL-15) играет вспомогательную, но критически важную роль в этом процессе. Экспрессия IL-15 повышается в ответ на воспалительные стимулы, и этот цитокин способствует выживанию и клональной экспансии аутореактивных Т-клеток через активацию JAK1/JAK3-STAT5 пути. Блокирование IL-15 в экспериментальных моделях приводило к регрессии воспалительной инфильтрации и восстановлению роста волос.

Геномные исследования выявили более 20 локусов, ассоциированных с повышенным риском развития ОА. Многие из этих локусов содержат гены, участвующие в регуляции иммунного ответа: ULBP-кластер (лиганды для NKG2D), гены цитокинов (IL-2, IL-21), компоненты JAK-STAT пути и гены, контролирующие функцию регуляторных Т-

клеток. Наличие определенных аллелей может предрасполагать к более тяжелому течению заболевания и резистентности к терапии.

Барицитиниб представляет собой пероральный селективный ингибитор янус-киназ 1 и 2 типа (JAK1/JAK2). Блокируя эти киназы, препарат прерывает передачу сигнала от ключевых провоспалительных цитокинов, участвующих в патогенезе ОА: интерферона-гамма, интерлейкина-15, интерлейкина-2 и других.

Эффективность и безопасность барицитиниба при очаговой алопеции были оценены в двух рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях третьей фазы: BRAVE-AA1 и BRAVE-AA2. В эти исследования были включены пациенты с тяжелой формой ОА (потеря волос  $\geq 50\%$  площади волосистой части головы), у которых предшествующая терапия была неэффективной.

Результаты показали, что через 36 недель лечения значимо большая доля пациентов в группе барицитиниба достигла показателя SALT  $\leq 20$  (потеря волос  $\leq 20\%$  площади волосистой части головы) по сравнению с группой плацебо. В исследовании BRAVE-AA1 этот показатель составил 35-38% для дозы 4 мг барицитиниба против 6% в группе плацебо. Аналогичные результаты были получены в исследовании BRAVE-AA2.

Восстановление волосяного покрова начиналось в среднем через 8-12 недель от начала терапии и прогрессировало в течение всего периода наблюдения. Наиболее выраженный ответ наблюдался у пациентов с менее длительным анамнезом заболевания и меньшей площадью поражения на исходном уровне.

Барицитиниб продемонстрировал приемлемый профиль безопасности в клинических исследованиях. Наиболее частыми нежелательными явлениями были инфекции верхних дыхательных путей, головная боль и акне. Серьезные инфекции, тромботические события и злокачественные новообразования наблюдались редко и с частотой, сопоставимой с группой плацебо.

Тем не менее, применение барицитиниба требует тщательного мониторинга. Перед назначением препарата рекомендуется провести скрининг на латентные инфекции (туберкулез, вирусные гепатиты), оценить функцию почек и печени, а также исключить беременность. В процессе терапии необходим регулярный контроль общего анализа крови, липидного профиля и печеночных ферментов.

Рекомендуемая стартовая доза барицитиниба при очаговой алопеции составляет 2 мг один раз в сутки. При недостаточном ответе через 12 недель доза может быть увеличена до 4 мг/сут. Продолжительность терапии определяется индивидуально; у большинства пациентов для поддержания достигнутого эффекта требуется длительное применение препарата.

Важно информировать пациентов о том, что после отмены барицитиниба возможен рецидив выпадения волос, так как препарат контролирует, но не устраняет первопричину аутоиммунного процесса. Поэтому терапия должна рассматриваться как долгосрочная стратегия управления заболеванием.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Очаговая алопеция представляет собой сложное иммуноопосредованное заболевание, в патогенезе которого центральную роль играет нарушение иммунной привилегии волосяного фолликула, активация аутореактивных Т-лимфоцитов и запуск провоспалительного цитокинового каскада с доминированием интерферона-гамма и интерлейкина-15. Ключевым молекулярным механизмом, поддерживающим аутоиммунное воспаление, является активация JAK-STAT сигнального пути.

Понимание этих механизмов позволило разработать таргетные терапевтические подходы, направленные на прерывание патогенетического каскада. Барicitиниб – селективный ингибитор JAK1/JAK2 – продемонстрировал значимую клиническую эффективность у пациентов с тяжелыми формами очаговой алопеции, резистентных к традиционным методам лечения. Результаты рандомизированных контролируемых исследований подтверждают способность препарата индуцировать восстановление волосяного покрова у значительной доли пациентов при приемлемом профиле безопасности.

#### **СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ:**

- [1] Pratt C. H., King L. E., Messenger A. G., Christiano A. M., Sundberg J. P. Alopecia areata // *Nature Reviews Disease Primers*. – 2017. – Vol. 3. – 17011.
- [2] Gilhar A., Etzioni A., Paus R. Alopecia areata // *New England Journal of Medicine*. – 2012. – Vol. 366, No. 16. – P. 1515–1525.
- [3] King B., Ohyama M., Kwon O., Zlotogorski A., Ko C. J., Metzemaekers A., ... Harel S. Two phase 3 trials of baricitinib for alopecia areata // *New England Journal of Medicine*. – 2022. – Vol. 386, No. 18. – P. 1687–1699.
- [4] Paus R., Christiano A. M. The hair follicle as an immune-privileged tissue: implications for treatment of hair loss disorders // *Journal of Investigative Dermatology*. – 2020. – Vol. 140, No. 3. – P. 521–528.
- [5] Xing L., Dai Z., Jabbari A., Cerise J. E., Higgins C. A., Gong W., ... Christiano A. M. Alopecia areata is driven by cytotoxic T lymphocytes and is reversed by JAK inhibition // *Nature Medicine*. – 2014. – Vol. 20, No. 9. – P. 1043–1049.
- [6] Liu L. Y., King B. A., Craiglow B. G. Efficacy and safety of Janus kinase inhibitors for the treatment of alopecia areata: A systematic review // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2021. – Vol. 85, No. 4. – P. 979–987.
- [7] Petukhova L., Duvic M., Hordinsky M., Norris D., Price V., Shimomura Y., ... Christiano A. M. Genome-wide association study in alopecia areata implicates both innate and adaptive immunity // *Nature*. – 2010. – Vol. 466, No. 7302. – P. 113–117.