

## ИНТЕРЛЕЙКИН 17 В ПАТОГЕНЕЗЕ ГНЕЗДНОЙ АЛОПЕЦИИ

И.М.Сербина

*Харьковская медицинская академия последипломного образования, г. Харьков*

**Актуальность темы.** В иммунной системе существует ряд механизмов для контроля ауто толерантности, центральным из которых является клональная селекция и апоптоз аутореактивных Т-клеток. В норме иммунная система сдерживает аутореактивность лимфоцитов с помощью регуляторных механизмов [2,3]. Определяющей иммунологической особенностью волосяного фолликула является создание им среды относительной иммунной привилегии, которая, как правило, делает маловероятной аутоиммунную атаку на внутрифолликулярно экспрессированные аутоантигены [6,11]. Гнездная алопеция (ГА) рассматривается как опосредованное Т-лимфоцитами аутоиммунное заболевание, направленное против неопределенного аутоантигена волосяного фолликула, возникающее у лиц с наследственной предрасположенностью и обусловленное воздействием экзогенных триггеров [4,7]. В качестве аутоантигенов наиболее часто рассматривают меланоцит- и/или анаген-ассоциированный аутоантиген волосяных фолликулов (кератин 16, трихогиалин). Полагают, что срыв иммунологической толерантности является стимулом к началу ГА. Ключевую роль при этом играет аномальная экспрессия антигенов класса I и II главного комплекса гистосовместимости, нарушение синтеза цитокинов и факторов роста [4,11]. До недавнего времени развитие аутоиммунных заболеваний связывали со смещением баланса Th1- и Th2-клеток в сторону первых. Однако появляется все больше свидетельств в пользу того, что данной концепции недостаточно, чтобы описать весь спектр патологических аутоиммунных процессов [1,3]. Исследования последних лет показали, что немаловажную роль в нарушении механизма имму-

нологической толерантности играют Th17. Дифференцировка Th17 происходит независимым от Th1, Th2 путем. Th17 продуцирует ИЛ-17, который проявляет выраженную провоспалительную активность, индуцирует синтез различных медиаторов воспаления, включая ФНО- $\alpha$ , ИФН- $\gamma$ , ИЛ-1, ИЛ-6, известных как мощных ингибиторов роста волос, способствует развитию аутоиммунных патологических реакций. Установлено, что Th17 играют фундаментальную роль в иммунопатогенезе широкого спектра аутоиммунных заболеваний [2,5,6]. В свете последних представлений о патогенезе ГА актуальным является исследование Th17 при данной патологии.

**Цель работы.** Определение уровня ИЛ-17 в сыворотке крови больных ГА в зависимости от активности, степени тяжести и длительности процесса.

**Материалы и методы.** Обследовано 40 больных с различными формами ГА в возрасте от 18 до 44 лет, из них 17 мужчин и 23 женщины. Дебют ГА варьировал от 5 до 40 лет, продолжительность заболевания - от 4 недель до 12 лет. У 15 больных длительность ГА не превышала 1 год, у 13 - дерматоз наблюдался от 1 до 3 лет, у 12 - свыше 3 лет. Контрольную группу составили 20 здоровых лиц соответствующего пола и возраста. Диагноз устанавливали на основании клинической картины и данных инструментально-диагностического обследования. Дерматотрихоскопию проводили при помощи компьютерно-диагностической программы и видеодерматоскопического оборудования Aramo SG (Корея). Исследование включало определение основных дерматоскопических признаков ГА («желтые точки», «черные точки», дистрофичные волосы в форме «восклицательного знака», веллюс) [9]. Сте-

пень потери волос у больных оценивалась с применением критериев измерения показателей тяжести ГА на скальпе S0 – S5, предложенных Olsen et Canfield [7]. При иммунологическом обследовании определяли уровень продукции ИЛ-17 (пг/мл) в сыворотке крови 40 больных ГА и 20 здоровых лиц методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием набора «Вектор-Бест» (Россия).

**Результаты и их обсуждение.** При наружном осмотре у больных с ГА определяли локализацию очагов и их количество. С активной стадией патологического процесса наблюдалось 22 человека. Хроническую стадию заболевания диагностировали у 18 пациентов. По клиническим формам с учетом критериев измерения показателей тяжести, больные ГА распределялись следующим образом: легкая степень тяжести – ( $\leq 25\%$  потери волос): S1 – 14 человек; средняя степень тяжести – клинические формы в виде субтотальной алопеции, включая офикасис: S2-S4a – 16 человек (S2 (25-49% потери волос) – 6; S3 (50-74% потери волос) – 6; S4a (75-95% потери волос) – 4); тяжелая степень тяжести – субтотальная форма (потеря волос 96-99%): S4b – 4; тотальная (100% отсутствие волос на волосистой части головы) и универсальная алопеция (100% отсутствие волос на голове, лице и туловище): S5 – 6 человек. При дерматоскопическом исследовании число дистрофичных волос ( $3,9 \pm 0,6$ ) и «черных точек» ( $4,5 \pm 0,7$ ) было наибольшим при активной стадии ГА, достоверно снижалось при хронизации процесса ( $1,2 \pm 0,2$ ;  $1,3 \pm 0,3$  соответственно). Аналогичная закономерность регистрировалась для «желтых точек» ( $12,2 \pm 4,4$ ;  $7,5 \pm 2,3$  соответственно). В то же время количество велуса было наименьшим в прогрессирующей стадии и возрастало при стабилизации ( $5,4 \pm 0,8$ ). У пациентов с легкой формой и средней степенью тяжести количество дерматоскопических признаков ГА превосходило аналогичные у пациентов с тяжелым течением заболевания, что отражает сохранность фолликулярного аппарата у пациентов с легкой и средней степенью тяжести дерматоза. Анализируя

результаты уровня ИЛ-17 у больных ГА в прогрессирующую стадию, можно констатировать его повышение ( $9,68 \pm 1,42$ ,  $p < 0,01$ ) по сравнению с контрольной группой ( $2,38 \pm 0,70$ ). В хроническую стадию сывороточные концентрации цитокина имели тенденцию к понижению ( $3,46 \pm 1,2$ ,  $p < 0,05$ ) по сравнению с прогрессирующей стадией, но были выше контрольной группы. Обращает внимание факт увеличения уровня ИЛ-17 при средней и тяжелой степени тяжести ГА ( $4,98 \pm 0,61$ , и  $7,47 \pm 1,42$ ,  $p < 0,05$ ) по сравнению с таковым при легком течении дерматоза ( $2,97 \pm 0,52$ ,  $p > 0,05$ ), когда его концентрация не отличалась от референтных значений. Содержание ИЛ-17 в сыворотке снижалась при увеличении продолжительности заболевания. В период заболевания до 1 года наблюдалось повышение уровня ИЛ-17 ( $8,78 \pm 1,67$ ,  $p < 0,01$ ) относительно контроля. Далее в период от 1 до 3 лет развития проявлений отмечено снижение показателя ( $7,18 \pm 1,25$ ,  $p < 0,05$ ). При длительности заболевания более 3-х лет выявлено снижение содержания ИЛ-17 в сыворотке больных ( $4,98 \pm 1,05$ ,  $p < 0,05$ ), но его значение при этом статистически достоверно превышало показатели здоровых лиц ( $p < 0,05$ ). Выявленные изменения продукции ИЛ-17 свидетельствуют о вовлечении в формирование ГА. Результаты позволили показать особенности функционирования ИЛ-17 при дерматозе, которые согласуются с данными других исследователей [8,10]. Необходимо отметить наиболее значимые нарушения его у пациентов, которые имели признаки активности ГА, что особенно информативно в случае отсутствия изменений других остро фазовых реакций и нечеткой дерматологической симптоматики. Сохранение высокой концентрации ИЛ-17 при увеличении продолжительности заболевания может рассматриваться как сдерживающий факт регресса аутоиммунного процесса при ГА. Известна иммуносупрессивная функция ТФР- $\beta$ , низкие концентрации которого при ГА способны индуцировать дифференцировку Th17, усугубляя срыв механизмов иммуно-толерантности волосяного фолликула

[2,4,11]. Вероятнее всего ИЛ-17, индуцируя экспрессию различных провоспалительных цитокинов, усиливает каскад цитокиновых реакций и утяжеляет патологический процесс, демонстрирует патогенетическую значимость при ГА.

#### **Выводы.**

Таким образом, учитывая, что система Th17 является главным посредником

в патогенезе ряда аутоиммунных и воспалительных нарушений, перспективным является изучение роли ИЛ-17 при ГА, его взаимосвязи с другими цитокинами и факторами роста. Это позволит разработать критерии прогнозирования развития и течения дерматоза, усовершенствовать подходы к ерапии заболевания.

#### **Список литературы**

1. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. - СПб.: ООО Изд-во «Фолиант», 2008. - 552 с.
2. Кологривова И.В., Кологривова Е.Н., Сулова Т.Е. Молекулярные аспекты функционирования Т-хелперов 17-го типа // Бюллетень сибирской медицины. – 2011. – №11. – С. 93-99
3. Насонова Е.Л. Новые направления фармакотерапии ревматических заболеваний – ингибция интерлейкина 6 и интерлейкина 17 // Современная ревматология. - 2013. - №3. - С. 5-14.
4. Gilhar A., Etzioni A., Paus R. Alopecia Areata // N. Engl. J. Med. – 2012. – Vol. 366. – P. 1515-1525.
5. Bettelli E., Korn T., Vijay K. Th17: the third member of effector T cell Trilogy // Immunol. – 2007. – Vol. 19. – P. 652–657.
6. Grandolfo M, Biscazzi AM, Pipoli M. Alopecia areata and autoimmunity // G. Ital. Dermatol. Venereol. – 2008. – Vol. 143 (5). – P. 277– 281.
7. Olsen E., Hordinsky M. K., Price V. et al. Alopecia areata investigational assessment guidelines. Part II // J. Am. Acad. Dermatol. – 2004. – Vol. 51. – P. 440– 447.
8. Tojo G., Fujimura T., Kawano M. et al. Comparison of interleukin-17- producing cells in different clinical types of alopecia areata // Dermatol. – 2013. – Vol. 227(1). – P. 78– 82
9. Tosti A. Dermoscopy of hair and scalp disorders: pathological and clinical correlations. – Informa Healthcare, 2007. – 168 p.
10. Tembhre MK, Sharma VK. T-helper and regulatory T-cell cytokines in the peripheral blood of patients with active alopecia areata // Br. J. Dermatol. – 2013. – Vol. 169. – P. 543-548
11. Wang E., McElwee J. Etiopathogenesis of alopecia areata: Why do our patients get it? // Dermatologic Therapy. – 2011. – Vol. 24. – P. 337–34

## **ІНТЕРЛЕЙКІН 17 В ПАТОГЕНЕЗІ ГНІЗДОВОЇ АЛОПЕЦІЇ**

І.М.Сербіна

Представлені дані дослідження, що підтверджують участь ІЛ-17 в імунних механізмах формування гніздової алопеції. Найбільш значущі порушення досліджуваного показника відзначені у пацієнтів, які мали ознаки активності дерматозу. Концентрація ІЛ-17 в сироватці крові достовірно знижувалася при збільшенні тривалості захворювання, але не досягала рівня групи контролю.

Обговорюється роль системи Th-17 як ключової ланки прозапальної відповіді на додаток до Th-1 субпопуляції, що призводить до зриву механізмів імунологічної толерантності волосяного фолікула та розвитку аутоімунного запалення при гніздовій алопеції.

## INTERLEUKIN 17 IN PATHOGENESIS OF ALOPECIA AREATA

I.M.Serbina

Data from a study confirming the participation of IL-17 in immune mechanisms of formation of alopecia areata is presented. Most significant disturbances of studied indexes were registered for patients who had signs of activity dermatosis. IL-17 concentration in the serum was significantly decreased with increasing duration of the disease. The role of Th-17 as a key element in the pro-inflammatory response in addition to the Th-1 subpopulation, which leads to the breakdown of immune tolerance mechanisms of the hair follicle at the alopecia areata, is discussed.

УДК 616.31+617.57/58]+616.527.-022.6-035.7-079

## ВОЗМОЖНЫЕ ОШИБКИ В ДИАГНОСТИКЕ ВИРУСНОЙ ПУЗЫРЧАТКИ СЛИЗИСТОЙ РТА И КОНЕЧНОСТЕЙ

М.Э.Баринова, И.П.Иванова, К.В.Федченко

*Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького*

**Ключевые слова:** вирусная пузырчатка, энтеровирусы, дифференциальная диагностика

**Актуальность темы.** Пузырчатка слизистой полости рта и конечностей (ПСРК), или, так называемая в иностранных источниках НФМК(hand-foot-and-mouth-disease)- является заболеванием вирусной этиологии, распространена во всех странах мира, пик заболеваемости приходится на конец лета - начало осени [1, 2, 8, 10]. Как правило, наблюдается у детей в возрасте до 10 лет, у взрослых редко и течение заболевания не тяжелое. Возбудитель данного заболевания – энтеровирус (чаще, вирус Коксаки 16, либо энтеровирус 71). Передается воздушно-капельным либо фекально-оральным путем. Инкубационный период в среднем 3 - 6 дней [4,7]. Клинически: после непродолжительного продромального периода (24 часа) появляются типичные симптомы вирусной инфекции, со слабостью, повышенной температурой, снижением аппетита, могут быть боли в животе, появляются болезненные

высыпания на слизистой рта, ладонно-подошвенных поверхностях. Несмотря на характерную локализацию сыпи, иногда мы отмечаем появление элементов в области ягодиц, гениталий, кожи лица. При осмотре слизистой рта поражение наблюдается на твердом небе, слизистой щек, десен и даже на языке. Типичной является не только локализация, но и морфология сыпи, вначале появляются ярко-красные папулы небольших размеров (2-10 мм в диаметре), в центре которых появляется везикула овальной или эллиптической формы (2-5 мм), быстро вскрывается, процесс сопровождается значительной болезненностью. В большинстве случаев увеличиваются шейные и подчелюстные лимфатические узлы. Высыпания могут быть единичными и множественными, регрессируют в течение 7-10 дней [1,8,9]. Лабораторные исследования обычно не проводятся, но в спорных случаях можно прибегнуть к методу ПЦР – диагностики для выявления серотипов вирусов [3, 5, 6]. Дифференциальная диагностика ПСРК в некоторых случаях может вызвать затруд-