

А.С. Дворников¹, Е.И. Гусев¹,
М.Ю. Мартынов^{1, 2}, Н.Ю. Лаш¹, Т.А. Гайдина^{1, 2},
А.С. Чуканова¹, А.Н. Бойко^{1, 2}



¹Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова,
Москва, Российская Федерация

²Федеральный центр мозга и нейротехнологий ФМБА России, Москва, Российская Федерация

Аутоиммунные заболевания кожи при рассеянном склерозе: вопросы коморбидности и влияние патогенетической терапии

Число аутоиммунных заболеваний (АЗ), насчитывающее в настоящее время более 100 нозологических форм, постоянно растет и является значимой проблемой клинической медицины. Достижения в определении диагностических биомаркеров и клинических тестов позволяют в большинстве случаев проводить дифференциальную диагностику аутоиммунной патологии и назначать персонализированную иммунокоррекцию. В основе современного понимания механизмов АЗ лежит срыв толерантности к собственным антигенам, который происходит у генетически предрасположенных лиц на фоне нарушения иммунорегуляции. В настоящем обзоре на примере рассеянного склероза (РС) как классического АЗ нервной системы рассмотрено возможное сочетание общих аутоиммунных механизмов РС и таких распространенных заболеваний кожи, как псориаз и атопический дерматит. Достижения в области фармации ускорили путь от создания новых молекул до внедрения современных патогенетических препаратов в ежедневную клиническую практику. Для профилактики обострений и прогрессирования РС в настоящее время применяются препараты, изменяющие течение РС. Это лечение постоянное и длительное, и очень важно учитывать коморбидные патологии, развивающиеся на фоне этой терапии. В обзоре показано влияние препаратов, изменяющих течение РС, на проявление кожных заболеваний. Применение современных биоинженерных препаратов может как способствовать активации и появлению новых заболеваний, так и стабилизировать состояние пациента при наличии аутоиммунной коморбидности.

Ключевые слова: аутоиммунные заболевания, аутоиммунное воспаление, рассеянный склероз, препараты, изменяющие течение рассеянного склероза, атопический дерматит, псориаз, витилиго, алопеция

Для цитирования: Дворников А.С., Гусев Е.И., Мартынов М.Ю., Лаш Н.Ю., Гайдина Т.А., Чуканова А.С., Бойко А.Н. Аутоиммунные заболевания кожи при рассеянном склерозе: вопросы коморбидности и влияние патогенетической терапии. *Вестник РАМН*. 2024;79(1):15–22. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn12461>

15

A.S. Dvornikov¹, E.I. Gusev¹, M.Yu. Martynov^{1, 2}, N.Yu. Lashch¹,
T.A. Gaydina^{1, 2}, A.S. Chukanova¹, A.N. Boyko^{1, 2}

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

² Federal Center for Brain Research and Neurotechnologies of FMBA of Russia, Moscow, Russian Federation

Autoimmune Skin Diseases in Multiple Sclerosis: Comorbidity Issues and the Impact of Pathogenetic Therapy

The number of autoimmune diseases (AS), currently numbering more than 100 nosological forms, is constantly growing and is a significant problem of clinical medicine. Advances in the definition of diagnostic biomarkers and clinical tests make it possible in most cases to carry out differential diagnosis of autoimmune pathology and prescribe personalized immunocorrection. The modern understanding of the mechanisms of AS is based on the breakdown of tolerance to their own antigens, which occurs in genetically predisposed individuals against the background of impaired immunoregulation. In this review, using the example of multiple sclerosis (MS) as a classic AS of the nervous system, a possible combination of common autoimmune mechanisms of MS and such common skin diseases as psoriasis and atopic dermatitis is considered. Advances in the field of pharmacy have accelerated the path from the creation of new molecules to the introduction of modern pathogenetic drugs into daily clinical practice. To prevent exacerbations and progression of MS, disease-modifying therapy of MS are currently used. This treatment is permanent and long-term, and it is very important to take into account the comorbid pathologies that develop against the background of this therapy. The review shows the effect of DMT on the manifestation of skin diseases. The use of modern bioengineered drugs can contribute both to the activation and emergence of new diseases, and to stabilize the patient's condition in the presence of autoimmune comorbidity.

Keywords: autoimmune diseases, autoimmune inflammation, multiple sclerosis, disease-modifying of multiple sclerosis, atopic dermatitis, psoriasis, vitiligo, alopecia

For citation: Dvornikov AS, Gusev EI, Martynov MYu, Lashch NYu, Gaydina TA, Chukanova AS, Boyko AN. Autoimmune Skin Diseases in Multiple Sclerosis: Comorbidity Issues and the Impact of Pathogenetic Therapy. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2024;79(1):15–22. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn12461>

Введение

В последние десятилетия отмечается существенное увеличение частоты аутоиммунных заболеваний (АЗ), что является значимой проблемой клинической медицины. В настоящее время насчитывается несколько сотен АЗ, включая различные синдромы. Впервые Луи Пастер провел эксперимент по вакцинации овец против сибирской язвы перед медицинским сообществом в 1881 г. [1]. Значимый вклад в развитие иммунологии связан с именем австралийского иммунолога, нобелевского лауреата сэра Фрэнка Макфарлейна Бернета (1899–1985). Нобелевская премия 1960 г. по физиологии и медицине была получена им совместно с английским биологом сэром Питером Брайном Медаваром (1915–1987) «За открытие искусственной иммунной толерантности» [2].

Одной из ключевых особенностей иммунной системы является иммунологическая толерантность — свойство иммунной системы не вызывать активной реакции отторжения и не бороться с клетками организма-хозяина. Однако при определенных условиях снижение или утрата этой толерантности приводят к выработке аутоантител к клеткам или тканям хозяина с развитием аутоиммунного (неинфекционного) воспаления. Нарушение иммунологического контроля обуславливает развитие аутоиммунных неврологических, дерматологических, онкологических и других заболеваний.

В развитии ряда АЗ лежат мультифакториальные механизмы взаимодействия генетической предрасположенности и внешних факторов. Гипотезы о нарушении работы иммунологического надзора подробно обсуждаются в литературе [3].

В основе современного понимания механизмов АЗ лежит срыв толерантности к собственным антигенам, который происходит у генетически предрасположенных лиц на фоне нарушения иммунорегуляции, как последствия инфекции (по механизмам молекулярной мимикрии) или при повреждении барьеров, которые отделяют некоторые ткани или органы, имеющие «скрытые» антигены, от системного иммунитета. Для нарушений иммунорегуляции при АЗ характерно снижение активности супрессорных и регуляторных Т- и В-клеток в сочетании с ростом клонов эффекторных клеток, гиперпродукцией специфических антител, повышением содержания клеток иммунологической памяти [3].

АЗ принято классифицировать в зависимости от иммунной тропности антигенов к органу или системе в организме человека [4]. Органоспецифичные АЗ связаны с нарушением работы гистогематических барьеров и развитием реакции гиперчувствительности замедленного типа на аутоантигены конкретной ткани (аутоиммунный тиреоидит, определенные виды полинейропатий и пр.). Одним из классических заболеваний нервной системы этого типа является рассеянный склероз (РС).

На стыке различных клинических и фундаментальных дисциплин происходит развитие новых направлений медицинской науки, таких как нейроиммунология, нейродерматология, нейроурология.

Достижения в определении диагностических биомаркеров и тестов при АЗ позволяют в большинстве случаев проводить точную дифференциальную диагностику и назначать персонализированную иммунокоррекцию. Положительный эффект от персонализированного применения иммуносупрессоров и иммуномодуляторов помогает контролировать аутоиммунный процесс, стабилизировать состояние пациента, уменьшить скорость

прогрессирования заболевания, что в конечном счете ведет к улучшению качества и продлению жизни пациентов.

В настоящем обзоре рассматриваются вопросы аутоиммунных нарушений при сочетании РС и заболеваний кожи и влияния препаратов, изменяющих течение РС и кожных заболеваний.

Актуальность

АЗ могут возникать в любом возрасте, однако чаще в молодом. Важно отметить, что разные АЗ имеют свой характерный возраст дебюта. У большинства пациентов частота АЗ повышена у родственников первой степени родства и еще выше у монозиготных близнецов [5].

Большинство АЗ не являются моногенными, а имеют несколько генетических факторов, которые играют определенную роль в патогенезе. Ряд исследований выявил генетические варианты, сцепленные с определенными человеческими лейкоцитарными антигенами (HLA). Например, АЗ щитовидной железы — с HLA-II: DR3 и DR4; псориаз — с HLA-I: Cw*0602, Cw1203 и HCP5 и CeD (HLA-II: DQ2 и DQ8); РС — с HLA II: DRB1*15:01, DRB1*03:01-DQB1*02:01, DRB1*13:03-DQB1*03:01, HLA и HLA-I: A*02:01 [6]. Повышенная частота АЗ отмечается у женщин с соотношением женщин и мужчин от 10:1 до 1,5:1 (исключение составляет болезнь Крона, соотношение — 1:1,2) [5].

Среди заболеваний нервной системы одним из наиболее распространенных АЗ является РС, который в ряде случаев может сочетаться с другой аутоиммунной патологией, в том числе с заболеваниями кожи.

Патогенез рассеянного склероза

В 2000 г. опубликованы результаты исследования частоты АЗ у больных РС с использованием метода «случай—контроль» и анкетирования. В нем отмечена тенденция к преобладанию частоты 11 АЗ у пациентов с РС и их ближайших родственников по сравнению с контрольной группой (ОШ = 1,7; 95%-й ДИ: 0,9–3,2). При дальнейшем анализе было установлено, что различия становились достоверными с учетом возраста (ОШ = 1,9; 95%-й ДИ: 1,0–3,5), при этом различия были особенно выражены в возрасте до 60 лет (ОШ = 2,3; 95%-й ДИ: 1,1–4,6) [7]. Также было показано значительное увеличение частоты коморбидной аутоиммунной патологии у ближайших родственников пациентов с РС. Таким образом, полученные данные позволили сделать вывод о генетической предрасположенности в целом к другим АЗ у пациентов с РС.

РС является аутоиммунно-воспалительным демиелинизирующим и нейродегенеративным заболеванием нервной системы, чаще дебютирующим в молодом возрасте. Однако в настоящее время диагноз РС установлен и в 6-летнем возрасте, и у пожилого пациента в 80-летнем возрасте [8]. Развитие РС традиционно ассоциируется с Т-клеточным звеном иммунитета. После активации и увеличения специфических антигенов происходит дифференцировка Т-лимфоцитов. Т-хелперы разделяются на Th1- и Th2-секретирующие про- и противовоспалительные цитокины, которые отвечают за развитие аутоиммунного воспаления [3]. В последние годы выявлена важная роль интерлейкина 17 (ИЛ-17), продуцирующего провоспалительные цитокины, TNF- α (tumor necrosis factor α , или фактор некроза опухолей α , ФНО- α), ИЛ-6,

гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, хемокина CCL20 (C-C Motif Chemokine Ligand 20) [9]. Т-хелперы-17 (Th17), которые в основном вырабатывают ИЛ-17, связаны с развитием таких АЗ, как ревматоидный артрит, воспалительные заболевания кишечника, РС и псориаз.

Также в недавно выполненных исследованиях показана роль В-клеток, особенно В-клеток иммунологической памяти, в прогрессировании РС при формировании лимфоидных менингеальных фолликул [10].

Рассеянный склероз и атопический дерматит

В исследовании по методу ретроспективного когортного анализа с использованием базы данных Центра первичной медико-санитарной помощи Оксфордского королевского колледжа врачей общей практики (период — январь 2009 — декабрь 2018 г.) сравнивали исходную распространенность и частоту атопического дерматита (АтД) после постановки диагноза АЗ у 173 709 детей и взрослых с распространенностью и частотой АтД в контрольной группе из 694 836 наблюдений, соответствующих возрасту, полу и возможностям контроля врача общей практики. Было установлено, что у пациентов с АтД по сравнению с контрольной группой чаще выявлялись другие сопутствующие АЗ (5,8 и 4,3% соответственно). За исключением пациентов с диагностированными ранее АЗ, была выявлена связь между АтД и частотой впервые возникших АЗ (сводный скорректированный коэффициент риска aHR = 1,28; 95%-й ДИ: 1,23–1,34). Риск был наиболее высоким при более тяжелом АтД (ОШ = 1,99; 95%-й ДИ: 1,77–2,23), чем при умеренном АтД (ОШ = 1,33; 95%-й ДИ: 1,19–1,49) или легком АтД (ОШ = 1,22; 95%-й ДИ: 1,16–1,28). У пациентов с АтД отмечался повышенный риск развития псориазического артрита, синдрома Шегрена, болезни Крона, витилиго, очаговой алопеции, язвенного колита, ревматоидного артрита и гипотиреоза. Результаты исследования позволили сделать вывод, что пациенты с АтД имеют повышенный риск множественных аутоиммунных состояний, особенно при тяжелом течении заболевания [11].

В патогенезе АтД, кроме Th17, ключевыми звеньями являются цитокины Th2, такие как ИЛ-4 и ИЛ-13. Экспрессия ИЛ-22, а не ИЛ-17 преобладает в коже пациентов с АтД [12]. В литературе описан случай возникновения ремиттирующего РС у пациента с АтД, принимающего дупилумаб. Дупилумаб (Dupixent, Regeneron Pharmaceuticals и Sanofi Genzyme, официально не разрешен для лечения РС) — полностью человеческое моноклональное (IgG4) антитело, блокирует передачу сигналов ИЛ-4/13 путем блокирования общей субъединицы рецептора ИЛ-4 α . Дупилумаб является эффективным средством лечения ряда состояний, обусловленных изменениями Th2, включая АтД, бронхиальную астму и хронический риносинусит с полипозом носа. Ингибирование дупилумабом последующих сигнальных путей ИЛ-4, возможно, сместило баланс профилей Th в сторону Th1/17 (ИЛ-22, ИЛ-17 и ИФН- γ), который, как считается, является фенотипом Т-клеток, связанным с аутоиммунным воспалением при РС. ИЛ-4 подавляет ось Th1/17, уменьшая выработку ИЛ-23 из дендритных клеток. Соответственно, блокада α -рецептора ИЛ-4 дупилумабом, возможно, ингибировала этот регуляторный этап, таким образом способствуя взаимодействию патогенных для РС В-клеток с Т-клетками и вызывая обострение симптомов РС [13].

Рассеянный склероз и псориаз

В 1989 г. в одном из первых сообщений по этой теме было отмечено, что из 51 пациента с РС в трех случаях имелся типичный псориаз. У всех 3 больных псориаз развивался до дебюта РС и не коррелировал с обострениями РС и степенью утраты неврологических функций. Также заболеваемость псориазом в исследуемой группе была выше (1 случай на 17 больных), чем в общей популяции (1 случай на 33 человека) [14].

РС и псориаз могут иметь сходные предрасполагающие гены и механизмы, приводящие к гипериммунным реакциям [15]. Микробиом кишечника связан с патогенезом как РС, так и псориаза [16,17]. В патогенезе этих заболеваний участвуют Th17 и полиморфизм ИЛ-23. По данным литературы, частота псориаза у пациентов с РС составляет от 0,41 до 7,7% [18].

Патологический процесс запускается с презентации антигена дендритным клеткам, затем они передают сигнал Т-клеткам, а те, в свою очередь, дифференцируются в различные популяции и начинают секретировать ИЛ-12 и ИЛ-23 (рис. 1). В результате происходит образование аутореактивных Th-1 и Th-17. Th-17 индуцирует тканевое воспаление с помощью выработки ИЛ-17A, что приводит к нарушению дифференцировки кератиноцитов, а также демиелинизации.

В исследовании на небольшой выборке пациентов с РС (155 человек) было показано статистически значимо более частое выявление ревматоидного артрита, псориаза и узлового зоба при РС по сравнению с контрольной группой в 200 человек (ОШ = 2,96; 95%-й ДИ: 1,23–7,66). Семейная частота хронических воспалительных заболеваний не различалась между больными РС и группой контроля [19].

В исследовании с участием 5031 пациента с РС 30 259 их ближайших родственников и 2707 супружеских контролей уточняли информацию о наличии одного (или нескольких) из 10 АЗ, таких как болезнь Крона, язвенный колит, ревматоидный артрит, диабет 1 типа, псориаз, пернициозная анемия, системная красная волчанка, АЗ щитовидной железы, витилиго и тяжелая миастения. В результате не было отмечено увеличения частоты АЗ, в том числе и псориаза, у пациентов с РС по сравнению с контрольной группой. Псориаз мог развиваться у пациентов с уже установленным диагнозом РС, и, наоборот, у пациентов с клиническими проявлениями псориаза диагностировали демиелинизирующее заболевание [20].

В исследовании L. Barcellos et al. [21] сообщалось, как минимум, об одном сопутствующем АЗ (26%), из них наиболее частыми были тиреоидит Хашимото (10%) и псориаз (6%). Сочетание РС и АЗ связали с наличием цитотоксического Т-лимфоцитарного антигена 4 (CTLA4) ($p = 0,009$), которого не было в семьях без других АЗ в анамнезе ($p = 0,90$) [20].

Для оценки коморбидности РС и псориаза С.У. Liu et al. [22] провели метаанализ 10 публикаций, включавших 11 исследований (5 «случай–контроль», 4 перекрестных и 2 когортных исследования). В исследованиях «случай–контроль» проанализировано 18 456 пациентов с РС и 870 149 контролей, в когортных исследованиях — 25 187 пациентов с РС и 227 225 контрольных наблюдений. В результате метаанализа по данным исследований «случай–контроль» при РС частота псориаза была повышена почти на треть (ОШ = 1,29; 95%-й ДИ: 1,14–1,45), а по данным когортных исследований — еще больше (ОШ = 1,92; 95%-й ДИ: 1,32–2,80). Полученные

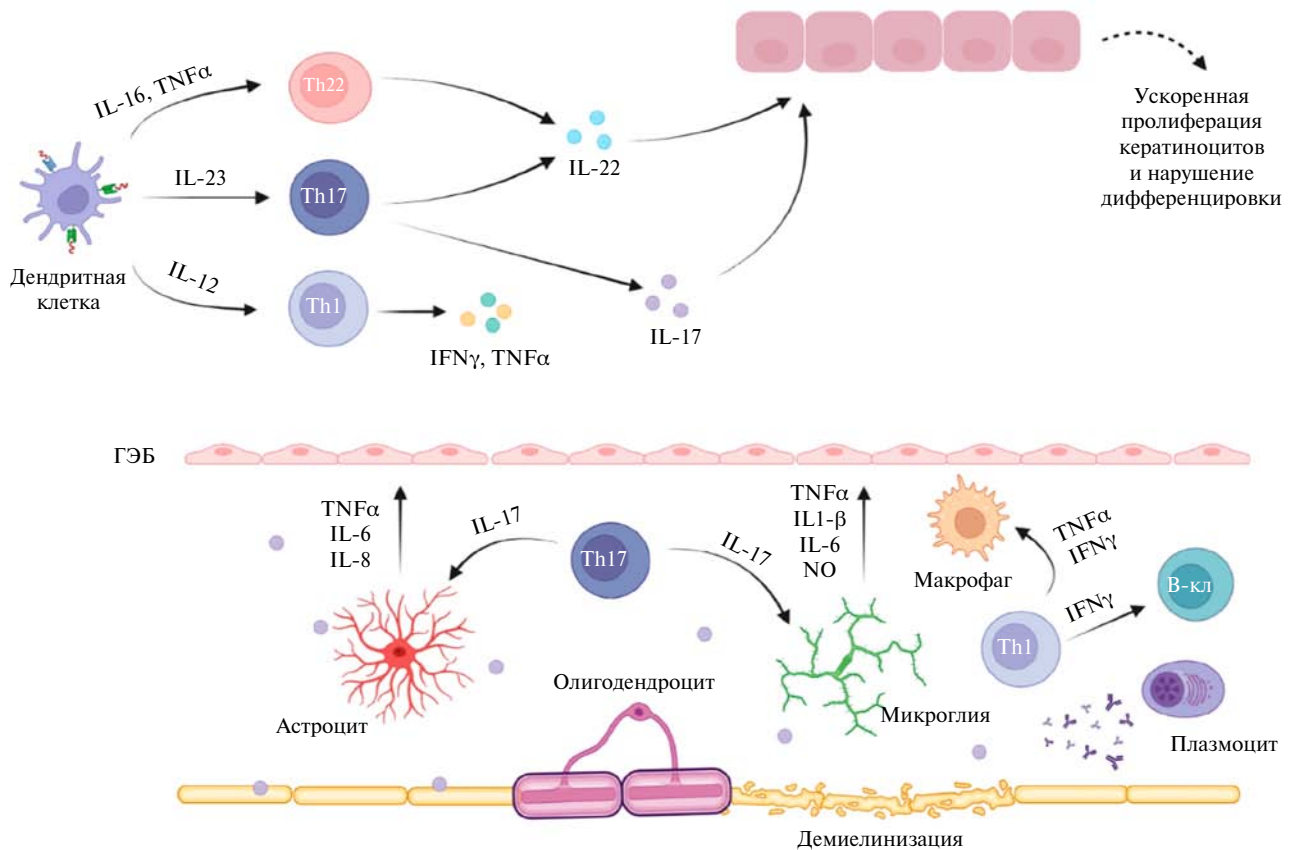


Рис. 1. Общие механизмы патогенеза рассеянного склероза и псориаза: Th — Т-хелпер; IL — интерлейкин; IFN γ — интерферон гамма; TNF α — фактор некроза опухоли-альфа; NO — оксид азота; ГЭБ — гематоэнцефалический барьер

результаты позволили сделать вывод о том, что РС сопровождается повышенным риском развития псориаза как коморбидного заболевания [22].

Препараты, изменяющие течение рассеянного склероза, и риск развития сопутствующей аутоиммунной патологии

Для профилактики обострений и прогрессирования РС в настоящее время применяются препараты, изменяющие течение рассеянного склероза (табл. 1). Это лечение постоянное и длительное, и очень важно учитывать коморбидные патологии, развивающиеся на фоне терапии.

Т. Hügle et al. описали 12 пациентов, у которых при лечении РС препаратами β -интерферонов (β -ИНФ) развилась склеродермия: у 8 пациентов описана ограниченная склеродермия, у 3 — системная склеродермия и у 1 пациента — антисинтетазный синдром (antisyntetase syndrome) [23]. Активация Th2 с последующим усилением экспрессии ИЛ-4 является важным звеном в патогенезе склеродермии. Аналогичный паттерн цитокинов Th2 также характерен для пациентов с РС на фоне лечения β -ИНФ [24]. Поскольку цитокины Th2 активируют фибробласты, авторы предположили, что β -ИНФ-опосредованный сдвиг Th2 способствует развитию склеродермии.

Имеется несколько сообщений о развитии псориаза при применении β -интерферонов — β -ИНФ 1a и β -ИНФ 1b [25–27]: указывается об обострении псориазического процесса у двух пациентов с РС, причем у одного из них

псориазоподобные бляшки в месте инъекции сохранялись через 6 лет после прекращения лечения β -ИНФ. Авторы предполагают, что иммуномодулирующая терапия препаратами β -ИНФ при РС может обострять заболевания преимущественно вследствие активации Th17 с последующей местной кожной реакцией.

Другой препарат, изменяющий течение РС, — финголимод — предотвращает выход активированных лимфоцитов из лимфоидных органов и назначается для профилактики обострений у пациентов с РС. Предполагается, что финголимод может быть эффективен при лечении других аутоиммунно-воспалительных заболеваний, в том числе заболеваний кожи, например псориаза. В литературе имеется описание развития кардиологических осложнений на фоне приема финголимода у пациента с РС, что послужило причиной его отмены и перевода на глатирамера ацетат, что, в свою очередь, сопровождалось активацией псориазических бляшек. В результате пациенту был назначен диметилфумарат, на фоне которого отчетливо и достаточно быстро активные псориазические бляшки регрессировали. Эффект, возможно, был связан с антипролиферативным действием фумаровой кислоты на кератиноциты, в результате чего развивается апоптоз активированных лимфоцитов [28].

Еще один препарат, изменяющий течение РС, — терифлуноmid. Он имеет противовоспалительные свойства, селективно и обратимо ингибируя митохондриальный фермент дигидрооратдегидрогеназу, который необходим для метаболизма пиридина [29]. В литературе имеется описание двух случаев развития пустулезного псориаза и псориаформных изменений ногтей у пациентов с РС на терапии терифлуноmidом [30–32].

Таблица 1. Препараты, изменяющие течение рассеянного склероза, разрешенные в Российской Федерации

МНН	Линия препарата	Название препаратов	Доза, путь и кратность введения	Тип РС	Кожные нежелательные явления	
					Местные	Системные
Глатирамера ацетат	1	Копаксон, тимексон, глатираг, глацерат	20 мг п/к ежедневно или 40 мг п/к 3 раза/нед	PPC	+	++
Интерферон β 1a	1	Авонекс, синновекс, ребиф, генфаксон, тебериф	30 мг в/м 1 раз/нед	PPC	+	++
Интерферон β 1b	1	Интерферон β 1b, инфибета	8 или 9,6 МЕ п/к через день	PPC, ВПРС с обострениями	+	++
Пэгинтерферон β 1a	1	Плеgridи	125 мкг п/к 1 раз/14 дней	PPC	+	++
Сампэгинтерферон β 1a	1	Тенексия	240 мкг в/м	PPC	+	?
Диметилфумарат	1	Текфилера, диметилфумарат, флутерио	120 мг и 240 мг 2 раза/сут, внутрь	PPC	—	++
Терифлуномид	1	Абатджио, терифлуномид, феморикс	14 мг 1 раз/сут, внутрь	PPC	—	++
Натализумаб	2	Тизабри	20 мг 1 раз/28 дней, в/в	PPC	+	++
Финголимод	2	Гилениа, финголимод-натив, финголимод, модена, склимомд, несклер, лифеспан	0,5 мг 1 раз/сут, внутрь	PPC	+	++
Озанимод	2	Зепозия	1 мг 1 раз/сут, внутрь	PPC	—	—
Сипонимод	1,2	Кайендра	1 мг или 2 мг 1 раз/сут, внутрь	ВПРС без обострений (1), ВПРС с обострениями (2)	—	+
Окрелизумаб	1,2	Окревус	300 мг в/в 1 раз/6 мес	PPC (2), ВПРС с обострениями (2), ППРС (1)	+	++
Алемтузумаб	2	Лемтрада	12 мг/сут 5 дней и через год—3 дня	PPC	+	++
Кладрибин	2	Мавенклад	По схеме, в таблетках	PPC	+	+
Офатумумаб	2	Бонспри	20 мг п/к 1 раз/мес	PPC	+	++
Диволизумаб	2	Ивлизи	250 мг в/в 1 раз/6 мес	PPC	+	?

Примечание. МНН — международное непатентованное название; PPC — ремиттирующий рассеянный склероз; ВПРС — вторично прогрессирующий рассеянный склероз; ППРС — первично прогрессирующий рассеянный склероз; п/к — подкожно; в/в — внутримышечно; в/в — внутривенно; «+» — частые нежелательные явления; «++» — системные нежелательные явления, включая аутоиммунные заболевания кожи; «←→» — не описаны в инструкции к препарату; «?» — нет данных или пока неизвестны.

Рассеянный склероз и очаговая алопеция

Распространенность очаговой алопеции в мире невысока. В четырех регионах США при обсервационном анализе на протяжении года 1 093 176 пациентов (обращаемость по данным медицинских карт) было установлено, что распространенность алопеции составляет 0,18% среди взрослых и 0,1% среди детей и подростков, с преобладанием в возрасте 30–39 лет (297 случаев на 100 тыс. человек) и 40–49 лет (270 случаев на 100 тыс.) [33].

Важная роль в развитии аутоиммунного воспаления при РС отводится субпопуляции лимфоцитов Th17 и дендритным клеткам. Усиление созревания дендритных клеток также связывают с развитием аутоиммунной алопеции (АА), в результате чего пациенты теряют волосы по всей поверхности головы, тела или развивается очаг выпадения волос, плохо поддающийся терапии. Перспективными методами лечения алопеции и РС рассматриваются ингибиторы янус-киназ (Janus kinase inhibitors, JAK) [34].

В литературе имеются описания случаев развития АА у пациентов с РС как побочного эффекта от применения препарата, изменяющего течение РС, например терифлуномида, митоксантрона, алемтузумаба и даклизумаба [35]. Так, у 45-летней женщины с коморбидной аутоиммунной патологией с 20-летнего возраста стала развиваться АА со множественными очагами на волосистой части головы, а РС у этой пациентки дебютировал в 33 года — только через 13 лет после постановки диагноза АА [36]. В ряде исследований обсуждаются общие механизмы патогенеза АА и РС и роль дендритных клеток в развитии мультиморбидности заболеваний [37]. Мы нашли сообщение о развитии алопеции через 2 нед после начала терапии диметилфумаратом, что явилось причиной его отмены. Через 3 мес рост волос полностью восстановился. В статье обсуждается механизм подавления аэробного гликолиза или истощения глутатиона как причины активации аутоиммунного выпадения волос. Данные нежелательные явления вследствие терапии препаратами фумаровой кислоты редки и требуют дальнейшего изучения [38,39].

Применение терифлуномида сопровождается частым развитием алопеции, что является причиной его отмены [29]. В международных рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях (TEMSO, TOWER) с участием более 2500 пациентов отмечено, что в группе больных РС, принимавших терифлуномид (доза—14 мг), у 15,2% пациентов отмечалось истончение и выпадение волос, а в группе плацебо — только в 4,3% наблюдений. В то же время восстановление роста волос наблюдалось как у пациентов, прекративших терапию ($\approx 1\%$), так и у продолживших терапию (через 3–6 мес) [40].

Сообщается о развитии АА после проведения курса алемтузумаба [41]. Алемтузумаб — гуманизированное моноклональное антитело к CD52, при лечении которым отмечается высокий риск развития аутоиммунных побочных реакций [3]. Впервые описано сочетанное развитие универсальной алопеции и транзиторного спазма аккомодации после введения алемтузумаба у пациентки, которая до этого получала β -ИНФ-1b, глатирамера ацетат, натализумаб и финголимод [42].

L. Rolfes et al. [43] проинформировали о 77 пациентах с РС, у которых после терапии кладрибином развились различные кожные реакции. В течение первых 3 мес по-

сле полного 4-месячного курса (2 мес ежегодно в течение двух лет) лечения отмечалось истончение волос ($n = 28$; 12%), кожная сыпь ($n = 20$; 8%), воспаление слизистых оболочек ($n = 13$; 5%) и зуд ($n = 6$; 3%). Также более чем через 3 мес после приема последней дозы кладрибина были впервые зарегистрированы вторичные аутоиммунные реакции — 1 случай лейкоцитокластического васкулита и 2 случая очаговой алопеции [43].

Один из новых препаратов, единственный разрешенный к применению при первично прогрессирующем РС, — окрелизумаб, является гуманизированным моноклональным антителом, действие которого направлено на блокирование активных CD20, представленных на В-клетках. Опубликованы первые пять клинических случаев развития алопеции (2 женщины и 3 мужчин) на фоне курса окрелизумабом: у 4 пациентов очаговая АА развилась на коже головы, у 1 — в области бороды. После адекватной терапии кортикостероидами и миноксидилом все симптомы регрессировали [44]. В 2022 г. опубликован анализ частоты развития АА у пациентов с РС, получающих препараты, изменяющие течение РС. Развитие АА отмечалось в 19,9% от всех зафиксированных побочных реакций со стороны кожи и подкожной клетчатки. При этом наиболее часто АА выявлялась на фоне лечения терифлуномидом (42,3%). На 2-м месте по частоте развития АА находился диметилфумарат (19,1%). Также достаточно часто АА отмечалась при применении натализумаба (11,2%), финголимода (10,6%), интерферона бета-1a (7,5%). Реже АА сопутствовала назначению глатирамера ацетат (2,9%), окрелизумаба (2,8%), интерферона бета-1b (1,4%), алемтузумаба (1,3%). Наиболее редко это осложнение фиксировалось при приеме сипонимода (0,4%), кладрибина (0,3%) и ритуксимаба (0,1%) [45]. Таким образом, РС и АА, скорее всего, имеют генетическую предрасположенность в сочетании с факторами окружающей среды и возможные общие патогенетические механизмы развития.

Рассеянный склероз и витилиго

В метаанализе шести исследований «случай—контроль» с участием 12 930 пациентов не было выявлено значимой связи РС с развитием витилиго [46]. Открытие механизмов, способствующих активации или подавлению CD8+ клеток, подтверждает, что CD8+ Т-клетки играют значимую роль в патогенезе ряда АЗ. Взаимосвязи изучались при различных АЗ, включая РС, системный склероз, диабет 1 типа, болезнь Грейвса, системную красную волчанку, апластическую анемию и витилиго. Было установлено, что при каждом из этих заболеваний эпигенетические модификации затрагивают гены, которые участвуют в пролиферации или активации CD8+ Т-клеток. Было обнаружено, что гены различных цитокинов, факторов транскрипции и других регуляторных молекул дифференцированно метилируются в CD8+ Т-клетках при АЗ. Эти гены участвуют в регуляции Т-клеток, включая интерфероны, ИЛ, ФНО, а также линкер для активации Т-клеток (LAT), цитотоксический Т-лимфоцитарно-ассоциированный антиген 4 (CTLA4) [47].

Заключение

Аутоиммунные заболевания являются актуальной проблемой медицины. Сочетание РС и аутоиммунных за-

болеваний кожи, в первую очередь псориаза, может быть не случайным совпадением, а иметь патогенетическую коморбидность, так как обнаружены общие механизмы развития. В первую очередь это касается участия клеточных реакций, связанных с цитокином ИЛ-17, повышенная продукция которого приводит к активации и РС, и псориаза. Кроме того, диметилфумарат, используемый для лечения как РС, так и псориаза, является препаратом первого выбора при сочетании этих заболеваний у одного пациента.

Достижения в области фармации ускорили путь от создания новых молекул до внедрения современных патогенетических препаратов в ежедневную клиническую практику. Применение этих препаратов влияет на иммунитет пациента, способствуя активации или появлению коморбидной аутоиммунной патологии.

Совместное развитие РС и патологии кожи нередко представлено в литературных источниках, хотя частота таких случаев невелика. Изучение процессов индивидуальной реакции иммунитета при назначении препаратов этих групп позволит еще больше персонализировать терапию.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Работа проведена в рамках бюджетного финансирования по месту работы авторского коллектива

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Участие авторов. А.С. Дворников — определение концепции публикации, редактирование; Е.И. Гусев — определение концепции публикации, редактирование; М.Ю. Мартынов — определение концепции публикации, анализ литературы, редактирование; Н.Ю. Лащ — подбор и анализ литературы, составление первоначальной рукописи; Т.А. Гайдина — подбор и анализ литературы, составление первоначальной рукописи; А.С. Чуканова — подбор и анализ литературы, составление первоначальной рукописи; А.Н. Бойко — определение концепции публикации, анализ литературы и редактирование. Все авторы статьи внесли существенный вклад в поисково-аналитическую работу, прочли и одобрили окончательную версию рукописи перед публикацией.

ЛИТЕРАТУРА

- Angum F, Khan T, Kaler J, et al. The Prevalence of Autoimmune Disorders in Women: A Narrative Review. *Cureus*. 2020;12(5):e8094. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.8094>
- Лауреаты Нобелевской премии: энциклопедия: в 2 т.: пер с англ. / отв. ред. Е.Ф. Губский. — М.: Прогресс, 1992. — Т. 1: А—Л. С. 117—120. [Laureaty Nobelevskoj premii: enciklopediya: v 2 t.: per s angl. / отв. red. E.F. Gubskij. Moscow: Progress; 1992. T. 1: A—L. S. 117—120. (In Russ.)]
- Аутоиммунные заболевания в неврологии: клиническое руководство: в 2 т. / под ред. И.А. Завалишина, М.А. Пирадова, А.Н. Бойко и др. М.: РООИ «Здоровье человека», 2014. — 400 с. [Autoimmunnnye zabolovaniya v nevrologii: klinicheskoe rukovodstvo: v 2 t. / pod red. I.A. Zavalishina, M.A. Piradova, A.N. Bojko, i dr. Moscow: ROOI "Zdorov'e cheloveka"; 2014. 400 s. (In Russ.)].
- Пономарев В.В. Аутоиммунные заболевания в неврологии. — Минск: Белорусская наука, 2010. — 259 с. [Ponomarev VV. Autoimmunnnye zabolovaniya v nevrologii. Minsk: Belorusskaya nauka, 2010. 259 s. (In Russ.)].
- Cirillo G, Negrete-Diaz F, Yucuma D, et al. Vagus nerve stimulation: a personalized therapeutic approach for crohn's and other inflammatory bowel diseases. *Cells*. 2022;11(24):4103. doi: <https://doi.org/10.3390/cells11244103>
- Solid LM, Pos W, Wucherpfenning KW. Molecular mechanisms for contribution of MHC molecules to autoimmune diseases. *Curr Opin Immunol*. 2014;31:24–30. doi: <https://doi.org/10.1016/j.coi.2014.08.005>
- Henderson RD, Bain CJ, Pender MP. The occurrence of autoimmune diseases in patients with multiple sclerosis and their families. *J Clin Neurosci*. 2000;7(5):434–437. doi: <https://doi.org/10.1054/jocn.2000.0693>
- Ghadiri F, Sahraian MA, Razazian N, et al. Late-onset multiple sclerosis in Iran: A report on demographic and disease characteristics. *Mult Scler Relat Disord*. 2023;70:104493. doi: <https://doi.org/10.1016/j.msard.2022.104493>
- Juszczak M, Głabiński A. [Th17 cells in the pathogenesis of multiple sclerosis]. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2009;63:492–501.
- Comi G, Bar-Or A, Lassmann H, et al. Role of B cells in multiple sclerosis and related disorders. *Ann Neurol*. 2021;89(1):13–23. doi: <https://doi.org/10.1002/ana.25927>
- de Lusignan S, Alexander H, Broderick C, et al. Atopic dermatitis and risk of autoimmune conditions: population-based cohort study. *J Allergy Clin Immunol*. 2022;150(3):709–713. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2022.03.030>
- Sugaya M. The role of Th17-related cytokines in atopic dermatitis. *Int J Mol Sci*. 2020;21(4):1314. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms21041314>
- Laageide L, Verhave B, Samkoff L, et al. Relapsing-remitting multiple sclerosis arising in a patient with atopic dermatitis on dupilumab. *JAAD Case Rep*. 2021;15:33–35. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jdc.2021.07.003>
- Cendrowski W. [Multiple sclerosis and psoriasis]. *Wiad Lek*. 1989;42(9):575–578.
- Dobson R, Giovannoni G. Autoimmune disease in people with multiple sclerosis and their relatives: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2013;260(5):1272–1285. doi: <https://doi.org/10.1007/s00415-012-6790-1>
- Opazo MC, Ortega-Rocha EM, Coronado-Arrazola I, et al. Intestinal microbiota influences non-intestinal related autoimmune diseases. *Front Microbiol*. 2018;9:432. doi: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00432>
- Boziki MK, Kesidou E, Theotokis P, et al. Microbiome in MS; where are we, what we know and do not know. *Brain Sci*. 2020;10(4):234. doi: <https://doi.org/10.3390/brainsci10040234>
- Kwok T, Loo WJ, Guenther L. Psoriasis and multiple sclerosis: is there a link? *J Cutan Med Surg*. 2010;14(4):151–155. doi: <https://doi.org/10.2310/7750.2010.09063>
- Midgard R, Grønning M, Riise T, et al. Multiple sclerosis and chronic inflammatory disease A case-control study. *Acta Neurol Scand*. 1996;93(5):322–328. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1996.tb00004.x>
- Ramagopalan SV, Dymet DA, Valdar W. Autoimmune disease in families with multiple sclerosis: a population-based study. *Lancet Neurol*. 2007;6(7):604–610. doi: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(07\)70132-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70132-1)
- Barcellos L, Kamdar BB, Ramsay P, et al. Clustering of autoimmune diseases in families with a high-risk for multiple sclerosis: a descriptive study. *Lancet Neurol*. 2006;5(11):924–931. doi: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(06\)70552-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(06)70552-X)
- Liu CY, Tung TH, Lee CY et al. Association of multiple sclerosis with psoriasis: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Am J Clin Dermatol*. 2019;20(2):201–208. doi: <https://doi.org/10.1007/s40257-018-0399-9>
- Hügler T, Gratzl S, Daikeler T et al. Sclerosing skin disorders in association with multiple sclerosis. Coincidence, underlying

- autoimmune pathology or interferon induced? *Ann Rheum Dis*. 2009;68(1):47–50. doi: <https://doi.org/10.1136/ard.2007.083246>
24. Ochi H, Feng-Jun M, Osoegawa M, et al. Time dependent cytokine deviation toward the Th2 side in Japanese multiple sclerosis patients with interferon beta-1b. *J Neurol Sci*. 2004;222(1–2):65–73. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2004.04.012>
 25. Axtell RC, Raman C. Janus-like effects of type I interferon in autoimmune diseases. *Immunol Rev*. 2012;248(1):23–35. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2012.01131.x>
 26. Lo-Pez-Lerma I, Pranzo P, Herreo C. New-onset psoriasis in a patient treated with interferon beta-1a. *Br J Dermatol*. 2009;160(3):716–717. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2008.09005.x>
 27. Navne JN, Hedegaard U, Bygum A. Activation of psoriasis in patients undergoing treatment with interferon-beta. *Ugeskr Laeger*. 2005;167(32):2903–2904.
 28. Zecca C, Caporrio M, Adami M, et al. Fumaric acid esters in psoriasis and multiple sclerosis. *Clin Exp Dermatol*. 2014;39(4):488–491. doi: <https://doi.org/10.1111/ced.12326>
 29. Терифлуномид: Инструкция по применению. Видаль, 2021. [Teriflunomid: Instrukciya po primeneniyu. Vidal; 2021. (In Russ.)] Available from: <https://www.vidal.ru/drugs/teriflunomid> (accessed: 20.11.2020).
 30. Couper C, Shaffrali F. Pustular psoriasis following treatment for multiple sclerosis. *Clin Exp Dermatol*. 2022;47(6):1185–1186. doi: <https://doi.org/10.1111/ced.15100>
 31. Dereure O, Camu W. Teriflunomide-induced psoriasisform changes of fingernails: a new example of paradoxical side effect? *Int J Dermatol*. 2017;56(12):1479–1481. doi: <https://doi.org/10.1111/ijd.13742>
 32. Teriflunomide linked with new onset and worsening of psoriasis. *Reactions Weekly*. 1805, 1 (2020). doi: <https://doi.org/10.1007/s40278-020-78711-z>
 33. Sy N, Mastacouris N, Strunk A, et al. Overall and racial and ethnic subgroup prevalences of alopecia areata, alopecia totalis, and alopecia universalis. *JAMA Dermatol*. 2023;159(4):419–423. doi: <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2023.0016>
 34. Sterkens A, Lambert J, Beryoets A. Alopecia areata: a review on diagnosis, immunological etiopathogenesis and treatment options. *Clin Exp Med*. 2021;21(2):215–230. doi: <https://doi.org/10.1007/s10238-020-00673-w>
 35. Rommer PS, Zettl UK. Managing the side effects of multiple sclerosis therapy: pharmacotherapy options for patients. *Expert Opin Pharmacother*. 2018;19(5):483–498. doi: <https://doi.org/10.1080/14656566.2018.1446944>
 36. Rossi A, Muscianese M, Federico A, et al. Associations between alopecia areata and multiple sclerosis: a report of two cases and review of the literature. *Int J Dermatol*. 2020;59(4):490–493. doi: <https://doi.org/10.1111/ijd.14737>
 37. Eid E, Abou-Rahal J, Kurban M, et al. Reply to “Associations between alopecia areata and multiple sclerosis: a report of two cases and review of the literature”: Possible role of plasmacytoid dendritic cell in both diseases. *Int J Dermatol*. 2020;59(9):e339–e340. doi: <https://doi.org/10.1111/ijd.15024>
 38. Abičić A, Adamec I, Habek M. Alopecia associated with dimethyl fumarate treatment for multiple sclerosis. *Wien Med Wochenschr*. 2023;173(11–12):287–289. doi: <https://doi.org/10.1007/s10354-023-01007-7>
 39. Porwal MH, Obeidat AZ. Author response to comment on: Alopecia in multiple sclerosis patients treated with disease modifying therapies. *J Cent Nerv Syst Dis*. 2022;14:1179573522112713. doi: <https://doi.org/10.1177/11795735221127131>
 40. Лащ Н.Ю. Некоторые вопросы управления рисками при терапии терифлуномидом у пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом // *Медицинский совет*. — 2015. — № 18. — С. 634–667. [Lashch NY. Some risk management issues in teriflunomide treatment of patient with remitting multiple sclerosis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2015;18:63–67. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2015-18-63-67>
 41. Hartung HP, Mares J, Barnett MH. Alemtuzumab: rare serious adverse events of a high-efficacy drug. *Mult Scler*. 2020;26(6):737–740. doi: <https://doi.org/10.1177/1352458520913277>
 42. Tzanetakos D, Breza M, Tzartos JS, et al. Alemtuzumab-induced alopecia universalis and transient accommodation spasm in a patient with multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord*. 2022;15:17562864221127476. doi: <https://doi.org/10.1177/17562864221127476>
 43. Rolfes L, Pfeuffer S, Hackert J, et al. Skin reactions in patients with multiple sclerosis receiving Cladribine treatment. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2021;8(3):e990. doi: <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000990>
 44. Chin LD, AbuHilal M. Ocrelizumab-induced alopecia areata. A series of five patients from Ontario, Canada: a case report. *SAGE Open Med Case Rep*. 2020;8:200313X20919614. doi: <https://doi.org/10.1177/2050313X20919614>
 45. Porwal MH, Salter A, Patel D, et al. Alopecia in multiple sclerosis patients treated with disease modifying therapies. *J Cent Nerv Syst Dis*. 2022;14:11795735221109674. doi: <https://doi.org/10.1177/11795735221109674>
 46. Shen MH, Ng CY, Chang KH, et al. Association of multiple sclerosis with vitiligo: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2020;10(1):17792. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-74298-0>
 47. Deng Q, Luo Y, Chang C, et al. The emerging epigenetic role of CD8+T cells in autoimmune diseases: a systematic review. *Front Immunol*. 2019;10:856. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00856>

22

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Лащ Наталия Юрьевна, к.м.н., доцент [Natalia Yu. Lashch, MD, PhD, Assistant Professor]; **адрес:** 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1 [address: 1 Ostrovityanova str., 117997, Moscow, Russia]; **e-mail:** lashn@mail.ru, **SPIN-код:** 5019-3996, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-2826-0560>

Дворников Антон Сергеевич, д.м.н., профессор [Anton S. Dvornikov, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** dvornicov_as@rsmu.ru, **SPIN-код:** 2023-5783, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-0429-3117>

Гусев Евгений Иванович, д.м.н., профессор, академик РАН [Evgeny I. Gusev, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-0742-6875>

Мартынов Михаил Юрьевич, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [Michail Yu. Martynov, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the RAS]; **e-mail:** m-martin@inbox.ru, **SPIN-код:** 8010-8340, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-2797-7877>

Гайдина Татьяна Анатольевна, к.м.н., доцент [Tatyana A. Gaydina, MD, PhD, Assistant Professor]; **e-mail:** doc429@yandex.ru, **SPIN-код:** 5216-2059, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-8485-3294>

Чуканова Анна Сергеевна, к.м.н., доцент [Anna S. Chukanova, MD, PhD, Assistant Professor]; **e-mail:** chukanova.anna@gmail.com, **SPIN-код:** 4309-8334, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-0940-782X>

Бойко Алексей Николаевич, д.м.н., профессор [Alexey N. Boyko, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** boykoan13@gmail.com, **SPIN-код:** 9921-9109, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-2975-4151>