

ИНГИБИТОРЫ ЯНУС-КИНАЗЫ В ЛЕЧЕНИИ ОЧАГОВОЙ АЛОПЕЦИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Низаматдинова Б.М.

Ташкентская медицинская академия,

Аннотация: Очаговая алопеция (ОА) представляет собой хроническую иммуноопосредованную форму нерубцовой алопеции, которая является многофакторной и приводит к локализованным очагам выпадения волос. Хотя на данный момент разработаны и испытаны множество методов лечения для ОА, нет специального лечения, которое было бы одобрено, что привело к появлению многих нестандартных традиционных вариантов лечения очень ограниченными ответами на лечение. Совсем недавно, с развитием доклинических и генетических исследования, было внедрено таргетная терапия, в которой используются небольшие молекулы для блокирования специфических путей, вовлеченных в патофизиологию ОА. Таким образом появились ингибиторы янус-киназы (JAK) для лечения ОА. Ингибиторы JAK блокируют T-клеточно-опосредованный иммунный ответ который является основным фактором в патогенезе ОА, что приводит к прекращению выпадения волос у пациентов с ОА.

Ключевые слова: янус-киназа, сигнальный путь JAK-STAT, руксолитиниб, тофацитиниб

Очаговая алопеция (ОА), также известная как аутоиммунная алопеция, представляет собой форму нерубцовой алопеции и является наиболее распространенной иммуноопосредованной причиной выпадения волос во всем мире[1]. Распространенность заболевания на уровне 0,1%, пожизненный риск около 2%, при этом от 10% до 20% пораженных лиц имеют положительный семейной анамнез[2]. ОА не зависит от этнической принадлежности и затрагивает обоих мужчин и женщин любого возраста. Хотя было отмечено, что 80% случаев происходят до достижения 40 лет, 50% этих случаев начинаются в детстве и часто связаны с другими аутоиммунными заболеваниями, такие как системная красная волчанка (СКВ), атопический дерматит и аутоиммунные заболевания щитовидной железы, и это лишь некоторые из них[3].

Ранее этиология ОА была в значительной степени неизвестна. Однако в последнее время все больше исследований были сосредоточены на более глубоком понимании молекулярной биологии и аутоиммунных путей, лежащих в основе патофизиологии заболевания. Различные исследования показали, что патогенез ОА в значительной степени связан с атакой волосяных фолликулов аутореактивными T-клетками CD8, активированными янус-киназой (JAK) —

преобразователем сигнала и сигнальным активатором транскрипции (STAT)[4]. Кроме того, данные геномных исследований с использованием моделей мышей с ОА показали критическую роль передачи сигналов JAK в патогенезе заболевания. Эти исследования показали, что передача сигналов JAK-STAT, особенно JAK 1/2 и JAK 1/3, приводит к Т-клеточноопосредованным иммунным реакциям, которые способствуют выработке IFN- γ и IL-15 в волосяных фолликулах и еще больше усиливают воспалительные реакции вокруг этих волосяных фолликулов[5]. Эти результаты привели к появлению таргетной терапии, включающей использование ингибиторов JAK (JAKis), в надежде обеспечить более эффективную и действенную терапевтическую стратегию для лечения ОА.

Ингибиторы JAK (JAKis) принадлежат к классу иммуномодулирующих препаратов, которые на протяжении многих лет широко изучались при лечении многих воспалительно-опосредованных состояний, таких как псориаз, ревматоидный артрит, атопический дерматит, системная красная волчанка и миелодиспластические заболевания. Совсем недавно JAK привлекли к себе все большее внимание со стороны дерматологов в лечении ОА. JAK подразделяются на первое поколение и более новые JAKis (второе поколение). JAK первого поколения менее селективны и, следовательно, проявляют активность против трех или все четыре члена семейства ферментов JAK (rap-JAK ингибиторы), в то время как более новые JAK проявляют большую селективность в отношении конкретных JAK[8]. Хотя было разработано много JAK за эти годы только три препарата (тофацитиниб, руксолитиниб и барицитиниб) были зарегистрированы в испытаниях и исследованиях литературы по лечению ОА и в настоящее время только два (тофацитиниб и руксолитиниб) одобрены для клиническое применение при других аутоиммунных состояниях (например, псориаз, ревматоидный артрит, миелодиспластические расстройства)[7].

Механизм действия JAK в лечении ОА было освещено в нескольких исследованиях. В общем, JAKи действуют как антагонисты членов семейства ферментов JAK и таким образом, ингибирует фосфорилирование JAK, тем самым блокируя нижестоящий регуляторный сигнальный путь, который включает активация STAT [11] В ОА этот механизм помогает стимулировать и восстанавливать рост волос с помощью нескольких средств которые включают: (i) прекращение Т-клеточноопосредованного иммунного ответ на волосяной фолликул путем блокирования нижестоящего сигнализация медиаторов воспаления IFN γ и γ с цитокинов (IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21 и IL-23 (через TYK2)); (ii) Ингибирование продукции воспалительных Т-хелперов (клетки Th17, клетки дифференцировки Th1 и Th2); и (iii) Восстановление фазы анагена

волосяного фолликула путем стимулирования активация и/или стимуляция стволовых клеток волосяных фолликулов[5,7,11]

Тофацитиниб является первым из ингибиторов JAK первого поколения. Он проявляет большую селективность в отношении ингибирования JAK 1/3-зависимого STAT по сравнению с JAK 2[5]. В настоящее время он одобрен для лечения ревматоидного артрита, но используется как терапия не по прямому назначению для многих воспалительно-опосредованных дерматологических заболеваниях, как витилиго, псориаз, дерматомиозит и др.[9]

Craiglow and King, 2014 г., были первыми, кто сообщил о эффективности тофацитиниба в истории болезни молодого мужчины с АУ и псориазом, которые лечились пероральным тофацитинибом (15 мг в день) в течение 8 месяцев и достиг полного отрастание волос на всех пораженных участках после завершения терапия [12-38].

В последнем отчете Ferreira et al., 2019 г., 13-летняя девочка с ОА получила пероральный прием тофацитиниба по 5 мг два раза в день в течение 4-12 месяцев. Пациентка ранее лечилась местными и системными стероидами (бетаметазон и преднизолон) и был устойчива к лечению в течение >5 лет [36]. После этого она начала принимать метотрексат и циклоспорин (длительность 9 и 4 месяцев соответственно), но улучшение не было. [25] Позднее был введен ацетонид триамцинолон внутриочаговый, и он показал хороший ответ, однако позже привел к болезненной тяжелой алопеции. После более чем 5 лет безуспешного лечения обычной традиционной терапией был назначен тофацитиниб, и пациентка наблюдалась каждые 4 недели.[26] Значительный рост волос наблюдался через 4 месяца с полным отрастанием через 12 месяцев терапии.[26]

Jabbari et al., 2018, в своем недавнем открытом исследовании с одной группой, включавшей 12 пациентов (18–52 лет) с диагнозом ОА средней и тяжелой степени или ее вариантами, продемонстрировали, что пероральный прием тофацитиниба в дозе ≥ 10 мг в день в течение 6–12 месяцев приводил к $\geq 90\%$ отрастания. Пациентам сначала назначали тофацитиниб в дозе 5 мг два раза в день в течение 1 месяца, и если за это время не было достигнуто $\geq 50\%$ восстановления роста по сравнению с исходным уровнем, дозу постепенно увеличивали до 15 мг, а затем до 20 мг в день [31]. Из 12 пациентов 1 пациент не завершил лечение. и не имел отрастания; 8 пациентов имели отрастание $\geq 50\%$ и 3 имели отрастание $\leq 50\%$ от исходного уровня.

Эффективность тофацитиниба для местного применения была изучена в очень ограниченном количестве исследований.[19,32] В открытом исследовании с одной группой Liu et al. 2018 оценили эффективность и безопасность тофацитиниба для местного применения у 10 пациентов (19–58 лет) с ОА. Пациентов лечили 2% тофацитинибом два раза в день в течение 6 месяцев и

периодически оценивали возобновление роста с помощью SALT[32]. Восстановление роста произошло у 3 пациентов (значительное возобновление роста у 1 пациента в 61% и частичное возобновление роста у 2 пациентов в 35%), в то время как у 7 пациентов наблюдалось возобновление роста. нет отрастания.[32]

Руксолитиниб — еще один ингибитор JAK первого поколения, одобренный Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) для лечения миелофиброза, и в настоящее время проходит испытания для использования при многих других дерматологических заболеваниях. Это было подтверждено в моделях на мышах, где введение руксолитиниба было способно снижать индуцированное цитокинами фосфорилирование STAT, а также уровни циркулирующих воспалительных цитокинов (IL-6 и TNF α). [5]

Было опубликовано несколько сообщений о случаях применения руксолитиниба как перорально, так и местно при ОА [12,19,39–50]. Кроме того, Maskay-Wiggan et al., 2016, провели одно открытое исследование с одной группой. В этом исследовании 20 мг руксолитиниба вводили два раза в день в течение 3–6 месяцев 12 пациентам с ОА средней и тяжелой степени. Из 12 пациентов у 9 (75%) наблюдалось восстановление роста $\geq 50\%$ через 12 недель, а в конце 6 месяцев у 7 из этих 9 пациентов наблюдалось восстановление роста $>95\%$ (все 9 пациентов имели снижение SALT на 92%)[43].

Совсем недавно в отчете Fetter et al. 2020 было продемонстрировано действие руксолитиниба у пациентки в возрасте 40 лет с длительной АУ и упорным дерматомиозитом. У пациента была ОА, которая впоследствии прогрессировала до АУ в течение более 20 лет, и ранее он лечился рядом иммуносупрессивными препаратами (метотрексат, преднизолон, азатиоприн, циклоспорин А и т. д.) в течение более 10 лет без каких-либо улучшений[69]. Был начат руксолитиниб в дозе 20–30 мг ежедневно в течение 4 месяцев, и к концу этого 4-месячного периода у пациента наблюдалось полное восстановление роста с исчезновением симптомов дерматомиозита. [47,50]. В других отчетах о клинических случаях были обнаружены аналогичные результаты перорального приема руксолитиниба.[12,39,40,42,47,50]

Местная эффективность руксолитиниба не была хорошо изучена и была продемонстрирована только в нескольких исследованиях. Craiglow et al., 2016, сообщили о случае молодой женщины с АУ, получавшей местно 0,6% раствор руксолитиниба два раза в день в течение 12 недель. В конце 12 недель у пациентки почти полностью отросли брови с 10% отрастанием волос на голове[41]. Аналогичная неблагоприятная эффективность руксолитиниба для местного применения была описана в Bayart et al 2017 (1-2% руксолитиниб для

местного применения два раза в день в течение 12 месяцев). и Deeb and Beach 2017 (местно 0,6% руксолитиниб два раза в день в течение 6 месяцев). В обоих случаях пациенты не поддались лечению.[19,44]

Как и тофацитиниб, руксолитиниб хорошо переносится пациентами с ОА, и лишь в нескольких исследованиях сообщалось об инфекциях I и II степени и других легких симптомах как сообщается в литературе.

Данные об использовании ингибиторов JAK, нацеленных на путь JAK-STAT, при лечении ОА все еще накапливаются. Хотя имеющиеся результаты показывают многообещающие результаты и вызывают интерес в области дерматологии, необходимы дальнейшие исследования, дающие доказательства более высокого качества, чтобы гарантировать, что безопасность и эффективность этих агентов соответствуют оптимальным требованиям для их использования в клинической практике.

Список использованной литературы:

1. Solimani F, Meier K, Ghoreschi K. Emerging topical and systemic jak inhibitors in dermatology. *Front Immunol.* 2019;10:2847. doi:10.3389/fimmu.2019.02847
2. Johnson R, Roh E, Saavedra A, Wolff K. *Fitzpatrick's Colour Atlas and Synopsis of Clinical Dermatology*. 8th ed. New York: McGraw- Hill Edu; 2017
3. Oakley A. Alopecia Areata. *DermNet NZ*; 2015. Available from: <https://dermnetnz.org/topics/alopecia-areata/>. Accessed February 3, 2020.
4. Damsky W, King B. 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
5. Triyangkulsri K, Suchonwanit P. Role of janus kinase inhibitors in the treatment of alopecia areata. *Drug Des Develop Ther.* 2018;12:2323–2335. doi:10.2147/DDDT.S1726387
6. Wang E, Sallee B, Tejada C, Christiano A. Montagna symposium 2017- janus kinase inhibitors for treatment of alopecia areata. *J Invest Dermatol.* 2018;138(9):1911–1966. doi:10.1016/j.jid.2018.05.027
7. Fragoulis G, McInnes I, Siebert S. JAK-inhibitors: new players in the field of immune-mediated diseases, beyond rheumatoid arthritis.
8. Triyangkulsri K, Suchonwanit P. Role of janus kinase inhibitors in the treatment of alopecia areata. *Drug Des Develop Ther.* 2018;12:2323–2335. doi:10.2147/DDDT.S172638
9. Xing L, Dai Z, Jabbari A, et al. Alopecia areata is driven by cytotoxic T lymphocytes and is reversed by jak inhibition. *Nat Med.* 2014;20 (9):1043–1049. doi:10.1038/nm.3645

10. Renert-Yuval Y, Guttman-Yassky E. The changing landscape of alopecia areata: the therapeutic paradigm. *Adv Ther.* 2017;34:1594–1609. doi:10.1007/s12325-017-0542-7
11. Kranseler J, Sidbury R. Alopecia areata: update on management. *Indian J Paediatr Dermatol.* 2017;18(4):261–266. doi:10.4103/ijpd.IJPD_80_17
12. Craiglow B, King B. Killing two birds with one stone: oral tofacitinib reverses alopecia universalis in a patient with plaque psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2014;134(12):2988–2990. doi:10.1038/jid.2014.260
13. Anzengruber F, Maul J, Kamarachev J, Trueb R, French L, Navarini A. Transient efficacy of tofacitinib in alopecia areata universalis. *Case Rep Dermatol.* 2016;8(1):102–106. doi:10.1159/000445182
14. Dhayalan A, King B. Tofacitinib citrate for the treatment of nail dystrophy associated with alopecia universalis. *JAMA.* 2016;152 (4):492–493.
15. Ferreira S, Scheinberg M, Steiner D, Steiner T, Bedin G, Ferreira R. Remarkable improvement of nail changes in alopecia areata universalis with 10 months of treatment with tofacitinib: a case report. *Case Rep Dermatol.* 2016;8(3):262–266. doi:10.1159/000450848
16. Gupta A, Carviel J, Abramovits W. Efficacy of tofacitinib in treatment of alopecia universalis in two patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30(8):1373–1378. doi:10.1111/jdv.13598
17. Jabbari A, Nguyen N, Cerise J, et al. Treatment of alopecia areata with tofacitinib results in regrowth of hair and changes in serum and skin biomarkers. *Exp Dermatol.* 2016;25(8):642–643. doi:10.1111/exd.13060
18. Kennedy Crispin M, Ko J, Craiglow B, et al. Safety and efficacy of the jak inhibitor tofacitinib citrate in patients with alopecia areata. *JCI Insight.* 2016;1(15):e89776. doi:10.1172/jci.insight.89776
19. Bayart C, DeNiro K, Brichta L, Craiglow B, Sidbury R. Topical janus kinase inhibitors for the treatment of pediatric alopecia areata. *J Am Acad Dermatol.* 2017;77(1):167–170. doi:10.1016/j.jaad.2017.03.024
20. Castelo-Soccio L. Experience with oral tofacitinib in 8 adolescent patients with alopecia universalis. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76 (4):754–755. doi:10.1016/j.jaad.2016.11.038
21. Craiglow B, Liu L, King B. Tofacitinib for the treatment of alopecia areata and variants in adolescents. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76 (1):29–32. doi:10.1016/j.jaad.2016.09.006
22. Erduran F, Adisen E, Aksakal A. Excellent response to tofacitinib in a patient with alopecia universalis. *Acta Dermatovenerol APA.* 2017;26:47–49. doi:10.15570/actaapa.2017.15

23. Ibrahim O, Bayart C, Hogan S, Piliang M, Bergfeld W. Treatment of alopecia areata with tofacitinib. *JAMA*. 2017;153(6):600–602.
24. Kim B, Kim H. Successful hair regrowth in a Korean patient with alopecia universalis following tofacitinib treatment. *Singapore Med J*. 2017;58(5):279–280. doi:10.11622/smedj.2017039
25. Liu L, Craiglow B, King B, Dai F. Tofacitinib for the treatment of severe alopecia areata and variants: a study of 90 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(1):22–28. doi:10.1016/j.jaad.2016.09.007
26. Mrowietz U, Gerdes S, Glaser R, Schroder O. Successful treatment of refractory alopecia areata universalis and psoriatic arthritis, but not of plaque psoriasis with tofacitinib in a young woman. *Acta Derm Venereol*. 2017;97(2):283–284. doi:10.2340/00015555-2491
27. Park H, Kim M, Lee J, Huh C, Kwon O, Cho S. Oral tofacitinib monotherapy in Korean patients with refractory moderate-severe alopecia areata: a Case Series. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77 (5):978–980. doi:10.1016/j.jaad.2017.06.027
28. Salman A, Sarac G, Ergun T. Alopecia universalis unresponsive to treatment with tofacitinib: report of a case with brief review of the literature. *Dermatol Online J*. 2017;23(7):15.
29. Scheinberg M, de Lucena Couto Océa RA, Cruz BA, Ferreira SB. Brazilian experience of the treatment of alopecia universalis with the novel antirheumatic therapy tofacitinib: a case series. *Rheumatol Ther*. 2017;4(2):503–508. doi:10.1007/s40744-017-0069-z
30. Strazzulla LC, Avila L, Sicco K, Shapiro J. Image Gallery: treatment of refractory alopecia universalis with oral tofacitinib citrate and adjunct intralesional triamcinolone injections. *Br J Dermatol*. 2017;176(6):e125. doi:10.1111/bjd.15483
31. Jabbari A, Sansarcq F, Cerise J, et al. An open-label pilot study to evaluate the efficacy of tofacitinib in moderate to severe patch type alopecia areata, totalis and universalis. *J Invest Dermatol*. 2018;138 (7):1539–1545. doi:10.1016/j.jid.2018.01.032
32. Liu L, Craiglow B, King B. Tofacitinib 2% ointment, a topical janus kinase inhibitor for the treatment of alopecia areata: a pilot study of 10 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(2):403–404. doi:10.1016/j.jaad.2017.10.043