

**Э.Т. Амбарчян<sup>1</sup>, В.В. Иванчиков<sup>1</sup>, А.Д. Алексеева<sup>1</sup>, О.Б. Гордеева<sup>1</sup>, Л.С. Намазова-Баранова<sup>1, 2</sup>**<sup>1</sup> НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБОУ ВО «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация<sup>2</sup> РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Пироговский Университет), Москва, Российская Федерация

# Современные возможности терапии гнездной алопеции

## Контактная информация:

Амбарчян Эдуард Тигранович, кандидат медицинских наук, заведующий отделением дерматологии НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 ФГБОУ ВО «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» Минобрнауки России

Адрес: 117593, Москва, Литовский бульвар, д. 1а, тел.: +7 (915) 400-00-02, e-mail: edo\_amb@mail.ru

Статья поступила: 03.10.2024, принята к печати: 16.12.2024

Гнездная алопеция — хроническое генетически детерминированное воспалительное аутоиммунное заболевание, протекающее с поражением волосяных фолликулов, приводящим к временному или стойкому нерубцовому выпадению волос. Для лечения зарегистрированы ингибиторы янус-киназы, позволяющие персонализировать терапию и повысить ее эффективность за счет купирования симптомов и положительного влияния на качество жизни пациентов. Эта группа препаратов рассматривается в качестве основы терапии тяжелых форм гнездной алопеции. Обсуждается проблема развития рецидивов после отмены ингибиторов янус-киназы, а также безопасность длительной поддерживающей терапии препаратами этого класса.

**Ключевые слова:** гнездная алопеция, ингибиторы янус-киназы, JAK, тофацитиниб, барицитиниб, аброцитиниб, ритлцитиниб, JAK/STAT

**Для цитирования:** Амбарчян Э.Т., Иванчиков В.В., Алексеева А.Д., Гордеева О.Б., Намазова-Баранова Л.С. Современные возможности терапии гнездной алопеции. *Вопросы современной педиатрии*. 2024;23(6):516–522. doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i6.2825>

## ВВЕДЕНИЕ

Гнездная алопеция (ГА) является серьезной и актуальной медицинской проблемой в детской популяции и ассоциирована с высоким риском психосоциальных последствий. При этом известно, что терапия тяжелых и распространенных форм ГА недостаточно эффективна и безопасна, сопровождается большим количеством побочных эффектов, в связи с чем у клиницистов наблюдается «фаталистическое» отношение к прогнозу тяжелых форм ГА у детей. Однако успехи в понимании патогенеза ГА позволили разработать новые классы препаратов, и в частности ингибиторы янус-киназы, изучение эффективности и безопасности которых у детей явилось целью настоящего обзора.

ГА — аутоиммунное заболевание, характеризующееся нерубцовой потерей волос — от небольших очагов до полной потери волос на голове, лице и/или теле. В настоящее время считается, что ключевую роль в развитии болезни играет нарушение иммунной «привилегии» (механизма блокирования иммунного ответа на аутоантиген) в волосяном фолликуле с распознаванием экспонированных аутоантигенов волосяного фолликула Т-клеточными рецепторами аутореактивных цитотоксических Т-клеток CD8<sup>+</sup> [1, 2]. Потеря волос оказывает значительное негативное влияние на качество жизни пациентов независимо от ее этиологии [3, 4], что определяет высокое психосоциальное бремя болезни [4] и высокий риск развития психических расстройств [5].

**Eduard T. Ambarchyan<sup>1</sup>, Vladislav V. Ivanchikov<sup>1</sup>, Anastasiya D. Alekseeva<sup>1</sup>, Olga B. Gordeeva<sup>1</sup>, Leyla S. Namazova-Baranova<sup>1, 2</sup>**

<sup>1</sup> Research Institute of Pediatrics and Children's Health in Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

## Modern Management Approaches for Alopecia Areata

*Alopecia areata is a chronic genetically determined inflammatory autoimmune disease damaging hair follicles and leading to temporary or persistent nonscarring hair loss. Janus kinase inhibitors have been registered for its management, it allows to personalize the therapy and increase its efficacy by relieving symptoms and positively affecting patients' quality of life. This group of drugs is considered as the basic one for the treatment of alopecia areata severe forms. The issue of disease relapses after Janus kinase inhibitors cessation and safety of long-term therapy with such drugs are covered.*

**Keywords:** alopecia areata, Janus kinase inhibitors, JAK, tofacitinib, baricitinib, abrocitinib, ritlecitinib, JAK/STAT

**For citation:** Ambarchyan Eduard T., Ivanchikov Vladislav V., Alekseeva Anastasiya D., Gordeeva Olga B., Namazova-Baranova Leyla S. Modern Management Approaches for Alopecia Areata. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2024;23(6):516–522. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v23i6.2825>

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Заболеваемость ГА составляет 20,9 на 100 тыс. человеко-лет с кумулятивной заболеваемостью в течение жизни 2,1% [6]. Заболевание развивается как у детей, так и взрослых, при этом у 31–48% всех пациентов ГА манифестирует в возрасте до 20 лет [7, 8]. По данным мета-анализа 79 эпидемиологических исследований, показатель распространенности ГА среди детей составляет 1,92% (95% доверительный интервал (ДИ): 1,31–2,65), что выше, чем у взрослых — 1,47% (95% ДИ: 1,18–1,80) [9].

## КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

ГА чаще всего проявляется одиночными или множественными круглыми или овальными очагами потери волос [10]. Реже отмечают развитие тотальной алопеции, характеризующейся полной потерей волос на голове, и универсальной алопеции с потерей всех терминальных волос на кожном покрове. Еще реже диагностируют офиазис — полосовидный паттерн потери волос по периферии затылочной и височной частей головы. При инверсном офиазисе (сизафо) очаги алопеции лентовидной формы распространяются на лобно-теменную и височную области. Диффузный тип потери волос (*alopecia incognita*), имитирующий андрогенетическую и телогеновую алопецию, сопровождается потерей волосаного покрова на нескольких областях кожи скальпа. Часто ГА протекает с выпадением бровей, ресниц или волос в зоне роста бороды [11]. Иногда эти проявления являются единственными признаками очаговой формы ГА [11].

Потеря волос, как правило, не сопровождается какими-либо субъективными ощущениями. Жалобы пациента на выраженные зуд, жжение и ощущение «мурашек» свидетельствуют об ином диагнозе. Кожа пораженных участков обычно нормальной окраски с сохраненным фолликулярным аппаратом, реже можно обнаружить розоватую перифолликулярную эритему [12]. Кроме того, у подавляющего большинства пациентов с ГА отмечается поражение ногтей. Наиболее распространенными его признаками выступают образование небольшого размера ямок, напоминающих точечную «истыканность» на ногтевой пластине, — «симптом наперстка» и трихо-онихия, реже отмечаются продольная исчерченность и онихомадезис [13].

Наличие активного заболевания можно оценить с помощью «тракционной пробы» — теста на выдергивание (pull-test). В ходе теста между большим и указательным пальцами захватывается пучок из 50–60 волос пациента с последующим подсчетом количества волос, оставшихся в руках исследователя после незначительного потягивания. Если это количество превышает 10% (5–6 волос), проба считается положительной, говорит о патологической потере волос и указывает на активность процесса [14].

Было описано множество различных признаков, определяемых при осмотре кожи головы с помощью дерматоскопа, которые могут помочь в диагностике и оценке активности заболевания. Черные точки, также известные как кадаверизированные волосы, — один из наиболее характерных признаков прогрессирующей ГА [15]. Возникают из-за активного воспалительного процесса, который разрушает матрикс волоса и вызывает его обламывание на уровне устья волосаного фоллику-

ла, что клинически проявляется как черная точка. Другой характерный симптом — «сожженные спички», который представляет собой истонченные, скрученные и обломанные анагеновые волосы. Также могут визуализироваться торчащие волосы на периферии очага выпадения (в виде восклицательного знака). «Восклицательные знаки» — дистрофические изменения на стержне волоса в виде его сужения по направлению к корню [16].

Одним из наиболее часто используемых в клинической практике для оценки ГА инструментов является SALT (Severity of Alopecia Tool — шкала оценки тяжести алопеции). Метод включает в себя разделение кожи головы на 4 квадранта и суммирование процента площади кожи головы, лишенной терминальных волос в каждом квадранте, а затем всей кожи головы, чтобы получить общую площадь поражения. Оценка SALT может варьировать от 0 (нормальная) до 100 (тяжелая). Предложены критерии тяжести болезни, где S0 — отсутствие потери волос, S1 — потеря волос от 1 до 24%, S2 — потеря волос от 25 до 49%, S3 — потеря волос от 50 до 74%, S4 — потеря волос от 75 до 99%, S5 — потеря волос на 100% [17].

## ЭТИОПАТОГЕНЕЗ

В исследовании генома [18], в котором изучали специфические аллели главного комплекса гистосовместимости (МНС) HLA (human leukocyte antigens — человеческие лейкоцитарные антигены) класса I и класса II при ГА [19, 20], подтверждена ведущая роль Т-клеточных механизмов в патофизиологии заболевания. При этом волосаные фолликулы становятся уязвимыми для атаки собственными Т-лимфоцитами CD8<sup>+</sup> при участии Т-клеток CD4<sup>+</sup>. В норме иммунную «привилегию» волосаных фолликулов обеспечивают как физические барьеры, которые препятствуют прямой инфильтрации лимфоцитов [21], так и комплекс Т-лимфоцитов, которые ингибируют HLA, локально экспрессируют биологически активные молекулы со свойствами иммунодепрессантов (трансформирующий фактор роста бета, альфа-меланот-стимулирующий гормон, интерлейкин (IL) 10, фактор, ингибирующий миграцию макрофагов (MIF) и соматостатин) [22], обеспечивают низкую экспрессию белка A, ассоциированного с МНС I (MICA) [22], связанного с поддержанием и распределением Т-клеток памяти [23], а также подавлением рецептора NKG2D (natural killer group 2 member D) на локальных естественных киллерах.

Одним из ключевых факторов патогенеза ГА является интерферон гамма (IFN-γ) [24]. Связывание этого цитокина со своими рецепторами и последующая передача сигналов по оси Т-хелперов Th1 через нерцепторные тирозинкиназы JAK1/JAK2 могут вызывать нарушение иммунной «привилегии» посредством увеличения экспрессии рецепторов HLA класса I и NKG2D [25, 26]. Это, в свою очередь, способно привести к активации аутореактивных Т-лимфоцитов CD8<sup>+</sup> в ответ на презентацию аутоантигенов пептидов трихогалина [27] и других аутоантигенов молекулами HLA класса I [25]. Также IFN-γ стимулирует выработку IL-2 и IL-15. Последний стимулирует активированные Т-лимфоциты CD8<sup>+</sup>, опосредуя таким образом дополнительную секрецию IFN-γ через путь, состоящий из янус-киназ JAK и STAT — сигнального белка-трансдуктора и активатора транскрипции [28], в частности через сигнализацию

JAK1/JAK3 [29]. Выделяют 4 типа рецепторов — JAK 1, JAK 2, JAK 3 и тирозинкиназа 2 (TYK2) [1]. При этом сигнальный путь JAK/STAT был признан фармакологической мишенью для лечения воспалительных заболеваний, в том числе и ГА. Путь JAK/STAT представляет собой относительно простой и консервативный каскад реакций, осуществляющих передачу внутриклеточного сигнала у многоклеточных животных, а также у человека [30]. После связывания лиганда рецепторы димеризуются и активируют молекулы JAK-киназ. JAK-киназы фосфорилируют субъединицы рецептора по остаткам тирозина. Далее комплекс JAK-рецептор фосфорилирует основную мишень — транскрипционные факторы STAT. Соединенные фосфорилированные молекулы STAT транспортируются в ядро, где связываются с соответствующими регуляторными последовательностями генов и запускают их транскрипцию [30].

### **ИНГИБИТОРЫ ЯНУС-КИНАЗ В ТЕРАПИИ ТЯЖЕЛЫХ ФОРМ ОЧАГОВОЙ АЛОПЕЦИИ**

Ингибиторы JAK можно разделить на два поколения. К первому поколению относят неселективные ингибиторы JAK, такие как тофацитиниб, который в разной степени воздействует на все четыре типа рецепторов янус-киназ. Препараты второго поколения — барицитиниб, аброцитиниб и упадацитиниб — обладают селективной ингибиторной активностью в отношении рецепторов JAK. Эта разница в избирательности двух поколений определяет различия в их безопасности и эффективности. Другая классификация учитывает способ связывания и тип взаимодействия ингибиторов JAK с аминокислотами. В соответствии с этой классификацией выделяют обратимые (конкурентные) и необратимые (ковалентные) ингибиторы JAK [31].

Ингибиторы JAK — это небольшие мембранопроницаемые молекулы, конкурирующие с аденозинтрифосфатом (АТФ) за связывание в кармане киназного домена, что в конечном итоге предотвращает фосфорилирование JAK своего целевого субстрата [31]. Однако из-за сходства в структуре АТФ-связывающих сайтов у JAK первое поколение ингибиторов янус-киназ блокирует более одного рецептора JAK в соответствии с аффинностью к участкам связывания [31]. Второе поколение ингибиторов JAK было разработано для избирательного блокирования рецепторов JAK.

Об ингибировании JAK/STAT в качестве возможной терапевтической мишени заговорили в 2005 г., после того как у пациентов с миелопролиферативными заболеваниями была обнаружена точечная мутация в рецепторе JAK2, вызывавшая высокий уровень его активности [32]. В результате уже в 2011 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) одобрило использование русолитиниба — ингибитора JAK2 — для лечения пациентов с миелопролиферативными заболеваниями. Вскоре, в 2012 г. был одобрен тофацитиниб для пациентов с ревматоидным артритом, устойчивым к другим методам терапии [33]. Результаты первого описания эффективности ингибитора JAK при ГА были опубликованы в 2014 г. Показано, в частности, что тофацитиниб, назначенный пациенту с псориазом и сопутствующей универсальной алопецией, привел к полному восстановлению волос в течение 8 мес лечения [34]. Началась новая эра в тера-

пии тяжелых форм ГА, которые ранее отличались неблагоприятным прогнозом. Здесь важно учитывать, что используемые ранее препараты для системной терапии ГА не были удовлетворительными с точки зрения эффективности и безопасности. Так, применение метотрексата в качестве монотерапии и в сочетании с пероральными или внутривенными кортикостероидами [35–37] или азатиоприном [38] продемонстрировало разочаровывающие результаты — полный клинический ответ отмечен в среднем у почти 18%, а частичный — у 48% пациентов при дозах от 2,5 до 25 мг в неделю. Сообщаемые побочные эффекты включали тошноту и рвоту, повышение активности печеночных трансаминаз, развитие анемии, тромбоцитопении и лейкопении как наиболее частых гематологических отклонений [35–37]. Системная гормональная терапия ГА была более эффективной, однако также отличалась высоким риском побочных эффектов и рецидива заболевания в случае прекращения лечения [39]. Более того, у некоторых больных с тяжелыми формами ГА, включая универсальную и тотальную, отмечено полное отсутствие ответа даже на достаточно «агрессивную» системную гормональную и/или иммуносупрессивную терапию [40]. Однако обнадеживающие результаты исследований эффективности ингибиторов янус-киназ в терапии ГА смогли изменить устоявшийся стереотип, в том числе в связи с изменением прогноза для тяжелых форм заболевания.

### **Тофацитиниб**

Тофацитиниб классифицируется как пан-JAK-ингибитор, активный преимущественно в отношении JAK1/JAK3. Тофацитиниб широко применяется в детской ревматологической практике с 2-летнего возраста [41]. В настоящий момент завершён ряд исследований, в которых изучали эффективность ежедневного системного применения тофацитиниба для лечения ГА. Открытое несравнительное клиническое исследование было проведено с участием 66 взрослых пациентов, большинство (71%) — с универсальной алопецией при включении в исследование. Через 3 мес лечения у 32% пациентов отмечены снижение показателей SALT на  $\geq 50\%$  от исходных значений, хорошая переносимость лечения с незначительными побочными эффектами (вирусные инфекции верхних дыхательных путей, головная боль, акне) [42]. Иммунофлуоресцентное окрашивание биоптатов кожи пациентов, получавших терапию тофацитинибом в течение 2 мес лечения, показало заметное снижение экспрессии STAT3 в фолликулярном эпителии, что свидетельствовало о патогенетическом значении этого пути [42].

В литературе имеется множество сообщений об эффективности и безопасности тофацитиниба при лечении ГА у детей [43]. По данным метаанализа исследований применения тофацитиниба в терапии ГА, ответ на лечение отмечен у 49% пациентов, причем с лучшим результатом у пациентов, получавших препарат в таблетированной форме (в сравнении с применением тофацитиниба в форме наружного средства) [44]. Показано также, что эффективность клинического ответа на тофацитиниб коррелирует с возрастом — стаж заболевания ГА более 10 лет, особенно при тотальной или универсальной форме, является фактором недостаточного ответа на терапию, в связи с чем предлагается корректировать

(повышать) дозу препарата [45]. В исследовании серии случаев сообщается о хорошей переносимости терапии тофацитинибом [46]. Данные российского регистра ГА у детей также подтверждают безопасность тофацитиниба — зафиксированы легкие инфекции верхних дыхательных и мочевыводящих путей, случаи опоясывающего герпеса, фолликулиты и конъюнктивиты [47]. Повышение активности трансаминаз, тромбоцитопения, нейтропения и гиперхолестеринемия наблюдаются редко и, как правило, не требуют отмены или коррекции терапии [48]. Однако в некоторых исследованиях отмечены частые рецидивы ГА после завершения терапии тофацитинибом. Время возникновения рецидива варьирует от 4 нед до 6 мес, медиана — 8,5 нед, хотя в ряде случаев ремиссия сохранялась около 1 года [45].

### Барицитиниб

Барицитиниб — селективный обратимый ингибитор JAK1/JAK2. Результаты применения препарата при ГА впервые были описаны в 2015 г. Показано, что у пациента с синдромом CANDLE и сопутствующей ГА через 9 мес терапии барицитинибом отмечено полное возобновление роста волос [49]. В последующем эффективность барицитиниба для терапии ГА была изучена в большом количестве исследований; наиболее показательными являются BRAVE-AA1 и BRAVE-AA2 [50], в которых приняли участие 654 и 546 взрослых пациентов соответственно. В каждом исследовании пациенты случайным образом распределялись в группы получающих плацебо, 2 мг или 4 мг барицитиниба в сутки, а первичной конечной точкой было достижение оценки по шкале SALT  $\leq 20$  баллов. После 36 нед в группе получавших 4 мг/сут первичная конечная точка была достигнута у 36–39% пациентов, в группе 2 мг/сут — у 19–23%, в группе плацебо — у 3–6%. Побочные эффекты, такие как акне, повышенная активность креатинкиназы и повышенная концентрация холестерина, липопротеинов низкой и высокой плотности, не были значимыми и не требовали отмены терапии [50]. Наиболее частыми нежелательными явлениями у получавших барицитиниб в исследованиях BRAVE-AA1 и BRAVE-AA2 были тошнота, акне, инфекции верхних дыхательных и мочевыводящих путей. Нежелательные явления, связанные с лечением, наблюдались у 77,8, 70,4 и 60,7% пациентов, получавших барицитиниб в дозе 4 мг, 2 мг и плацебо соответственно. Ни в одной из групп лечения не было зарегистрировано серьезных нежелательных явлений или случаев смерти. Не было выявлено случаев тромбоэмболии, злокачественных новообразований, оппортунистических инфекций или серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [51]. В результате исследований BRAVE-AA1 и BRAVE-AA2 барицитиниб стал первым ингибитором JAK, одобренным FDA в 2022 г. для лечения тяжелых форм алопеции у взрослых пациентов. Применение барицитиниба у детей было изучено в исследовании BREEZE-AD PEDS, которое продемонстрировало безопасность подобной терапии в возрасте от 2 лет [52].

### Ритлецитиниб

Ритлецитиниб — селективный ингибитор JAK3 и киназ семейства TEC (киназы гепатоцеллюлярной карциномы). Селективность препарата обусловлена необратимым ковалентным связыванием ритлецитини-

ба с Cys-909 в JAK3, который в других изоформах JAK замещен сериновым остатком [53]. Такой механизм действия позволяет применять ритлецитиниб длительно, так как большинство побочных эффектов ингибиторов янус-киназ обусловлены взаимодействием с JAK1 и JAK2 [53]. В исследовании фазы IIb/III ALLEGRO изучались эффективность и безопасность ритлецитиниба у пациентов с ГА в возрасте 12–17 лет. Показано, что на 24-й нед оценки по шкале SALT  $\leq 20$  баллов достигли 17–28% подростков, получавших ритлецитиниб в дозе  $\geq 30$  мг. В группе плацебо улучшение не зафиксировано ни в одном случае. На 48-й нед оценка SALT  $\leq 20$  баллов достигнута у 25–50% пациентов, получавших ритлецитиниб ( $\geq 30$  мг). Об «умеренном» или «значительном» улучшении сообщили 45–61% подростков в группах ритлецитиниба ( $\geq 30$  мг) против 10–22% в группе плацебо. Наиболее частыми нежелательными явлениями у подростков были головная боль, акне и назофарингит. Не зарегистрировано случаев смерти, серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, злокачественных новообразований, тромбоэмболии легочной артерии, оппортунистических инфекций или инфекций опоясывающего герпеса [54]. В 2023 г. ритлецитиниб был одобрен FDA для терапии ГА у детей с 12 лет [55], однако в настоящее время препарат на территории Российской Федерации недоступен.

### Аброцитиниб

Аброцитиниб — селективный ингибитор JAK1. Одобрен FDA и EMA (European Medicines Agency, Европейский союз) для лечения пациентов с atopическим дерматитом в возрасте 12 лет и старше. Атопический дерматит является коморбидным заболеванием в отношении ГА, и наличие у пациента сочетанной патологии не редкость [54]. Опубликованы результаты успешного применения аброцитиниба у пациентов с atopическим дерматитом и ГА [56–58]. С учетом амбивалентного эффекта аброцитиниб представляет собой возможную терапевтическую опцию у пациентов с сочетанием atopического дерматита и ГА [59].

### Неэффективность терапии ингибиторами янус-киназ и продолжительность терапии

Отсутствие положительного ответа на терапию ингибиторами янус-киназ и рецидив заболевания как на фоне лечения, так и после отмены терапии являются актуальной проблемой [44]. Ранний дебют ГА, длительный ее анамнез, наличие сопутствующей патологии (атопического дерматита, аутоиммунных заболеваний) [10] способны негативно влиять на клинический эффект от проводимого лечения. Возможную роль в подобных процессах могут играть резидентные клетки памяти [60].

Резидентные Т-клетки памяти сохраняются в периферических тканях в течение длительного времени и играют важную роль в защите организма от инфекций и опухолей. В коже эти клетки были обнаружены при ряде хронических дерматозов, таких как псориаз, витилиго и atopический дерматит [60]. Эти клетки выявлены в коже и при ГА [61], однако их роль в патогенезе все еще остается неопределенной. Одновременно с этим длительное присутствие резидентных клеток памяти в очагах поражения объясняет, почему у пациентов с ГА развивается рецидив после лечения ингибитора-

ми янус-киназ [61]. В настоящее время обсуждаются клинические перспективы не только подавления активности Т-резидентных клеток памяти, но и их элиминации из пораженной кожи [62]. Было продемонстрировано, что селективные ингибиторы JAK1 и JAK3, но не JAK2 значительно снижают количество резидентных клеток [61]. Более того, селективные ингибиторы JAK3 вызывают уменьшение количества Т-клеток, что приводит к снижению эффекторной популяции, уменьшению экспрессии ингибирующих рецепторов, таких как PD-1 (рецептор запрограммированной гибели клеток 1), TIM-3 (белок 3, содержащий Т-клеточный иммуноглобулин и муцин / домен муцина) и LAG-3 (белок 3 гена активации лимфоцитов) [63].

Актуальной проблемой остается потребность в длительной поддерживающей терапии ингибиторами JAK, вызывающей опасения в связи высоким риском возникновения некоторых побочных эффектов, наиболее значимыми из которых являются оппортунистические инфекции и туберкулез легких. Кроме того, у взрослых пациентов были зафиксированы случаи тромбоза сосудов, однако эти осложнения описаны у пациентов с исходно высоким риском тромбоза [64]. Установлено также, что тофацитиниб не повышает частоту злокачественных новообразований [64]. Важно подчеркнуть, что все перечисленные нежелательные последствия применения тофацитиниба у пациентов детского возраста не наблюдались [65]. Более того, опубликованы сообщения о безопасном опыте непрерывного применения тофацитиниба в течение 2,5 лет у ребенка с ГА при сохранении положительных клинических результатов [66].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследования иммунопатогенеза ГА, а также общих с другими аутоиммунными процессами механизмов развития заболевания привели к разработке новых методов лечения, нацеленных на специфические иммунологические пути, ключевым из которых является JAK/STAT. Многочисленные исследования и клиническая практика подтверждают важность этого пути в генезе ГА, что позволяет рассматривать JAK/STAT как ключевую мишень для терапевтических агентов, в том числе ингибиторов янус-киназ. Эта группа препаратов рассматривается в качестве основной в терапии тяжелых форм болезни. В настоящее время остается актуальной проблема развития рецидивов после отмены терапии, что обуславливает потребность в изучении новых ингибиторов янус-киназ, а также в оценке безопасности длительной поддерживающей терапии препаратами этого класса.

### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Отсутствует.

### FINANCING SOURCE

Not specified.

### РАСКРЫТИЕ ИНТЕРЕСОВ

**Э.Т. Амбарчян** — получение исследовательских грантов от компаний Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Pfizer, Amryt Pharma plc, гонораров за научное консультирование от Johnson & Johnson.

**Л.С. Намазова-Баранова** — получение исследовательских грантов от фармацевтических компаний «Пьер Фабр», Genzyme Europe B.V., «Астразенека Фармасьютикалз», Gilead / PRA «Фармасьютикал Рисерч Ассошиэйтс СиАйЭс», Teva Branded Pharmaceutical products R&D, «ППД Девелопмент (Смоленск)», «Сталлержен С. А. / Квинтайлс ГезмБХ».

Остальные авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

### DISCLOSURE OF INTEREST

**Eduard T. Ambarchyan** — receiving research grants from companies Eli Lilly, Novartis, AbbVie, Pfizer, Amryt Pharma plc, fees for scientific counseling from Johnson & Johnson.

**Leyla S. Namazova-Baranova** — receiving research grants from pharmaceutical companies Pierre Fabre, Genzyme Europe B. V., Astra Zeneca PLC, Gilead / PRA “Pharmaceutical Research Associates CIS”, Teva Branded Pharmaceutical products R&D, Inc / “PPD Development (Smolensk)”, “Stallerzhen S.A.” / “Quintiles GMBH”.

Other authors confirmed the absence of a reportable conflict of interests.

### ВКЛАД АВТОРОВ

**Э.Т. Амбарчян** — сбор данных, анализ и обзор научных публикаций, написание и редактирование рукописи.

**В.В. Иванчиков** — сбор данных, анализ и обзор научных публикаций, написание и редактирование рукописи.

**А.Д. Алексеева** — сбор данных, анализ и обзор научных публикаций, написание и редактирование рукописи.

**О.Б. Гордеева** — сбор данных, анализ и обзор научных публикаций, написание и редактирование рукописи.

**Л.С. Намазова-Баранова** — редактирование рукописи.

### AUTHORS' CONTRIBUTION

**Eduard T. Ambarchyan** — data collection, analysis and review of scientific publications, manuscript writing and editing.

**Vladislav V. Ivanchikov** — data collection, analysis and review of scientific publications, manuscript writing and editing.

**Anastasiya D. Alekseeva** — data collection, analysis and review of scientific publications, manuscript writing and editing.

**Olga B. Gordeeva** — data collection, analysis and review of scientific publications, manuscript writing and editing.

**Leyla S. Namazova-Baranova** — manuscript editing.

### ORCID

**Э.Т. Амбарчян**

<https://orcid.org/0000-0002-8232-8936>

**В.В. Иванчиков**

<https://orcid.org/0000-0002-6760-3119>

**А.Д. Алексеева**

<https://orcid.org/0000-0003-3003-9398>

**О.Б. Гордеева**

<https://orcid.org/0000-0001-8311-9506>

**Л.С. Намазова-Баранова**

<https://orcid.org/0000-0002-2209-7531>

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Passeron T, King B, Seneschal J, et al. Inhibition of T-cell activity in alopecia areata: recent developments and new directions. *Front Immunol*. 2023;14:1243556. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1243556>
- Bertolini M, McElwee K, Gilhar A, et al. Hair follicle immune privilege and its collapse in alopecia areata. *Exp Dermatol*. 2020;29(8):703–725. doi: <https://doi.org/10.1111/exd.14155>
- Амбарчян Э.Т., Иванчиков В.В., Аракелян А.Л. и др. Клинический случай анти-TNF- $\alpha$  индуцированного псориаза и псориатической алопеции у подростка с язвенным колитом // *Вопросы современной педиатрии*. — 2023. — Т. 22. — № 5. — С. 470–476. — doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i5.2635> [Ambarchyan ET, Ivanchikov VV, Arakelyan AL, et al. TNF- $\alpha$  Inhibitor-Induced Psoriasis and Psoriatic Alopecia in Adolescent with Ulcerative Colitis: Clinical Case. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2023;22(5):470–476. (In Russ). doi: <https://doi.org/10.15690/vsp.v22i5.2635>]
- Rudnicka L, Trzeciak M, Alpsy E, et al. Disease burden, clinical management and unmet treatment need of patients with moderate to severe alopecia areata; consensus statements, insights, and practices from CERTAAE (Central/Eastern EU, Russia, Türkiye AA experts) Delphi panel. *Front Med (Lausanne)*. 2024;11:1353354. doi: <https://doi.org/10.3389/fmed.2024.1353354>
- Karia SB, De Sousa A, Shah N, et al. Psychiatric morbidity and quality of life in skin diseases: a comparison of alopecia areata and psoriasis. *Indust Psychiatr J*. 2015;24(2):125. doi: <https://doi.org/10.4103/0972-6748.181724>
- Mirzoyev SA, Schrum AG, Davis MDP, Torgerson RR. Lifetime incidence risk of alopecia areata estimated at 2.1% by Rochester Epidemiology Project, 1990-2009. *J Invest Dermatol*. 2014;134(4):1141–1142. doi: <https://doi.org/10.1038/jid.2013.464>
- Tan E, Tay YK, Goh CL, Chin Giam Y. The pattern and profile of alopecia areata in Singapore — a study of 219 Asians. *Int J Dermatol*. 2002;41(11):748–753. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-4362.2002.01357.x>
- Shellow WV, Edwards JE, Koo JY. Profile of alopecia areata: a questionnaire analysis of patient and family. *Int J Dermatol*. 1992;31(3):186–189. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-4362.1992.tb03932.x>
- Lee HH, Gwillim E, Patel KR, et al. Epidemiology of alopecia areata, ophiasis, totalis, and universalis: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(3):675–682. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.08.032>
- Afford R, Leung AKC, Lam JM. Pediatric Alopecia Areata. *Curr Pediatr Rev*. 2021;17(1):45–54. doi: <https://doi.org/10.2174/1573396316666200430084825>
- Zhou C, Li X, Wang C, Zhang J. Alopecia Areata: an Update on Etiopathogenesis, Diagnosis, and Management. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2021;61(3):403–423. doi: <https://doi.org/10.1007/s12016-021-08883-0>
- Hordinsky MK. Overview of alopecia areata. *J Invest Dermatol Symp Proc*. 2013;16(1):S13–S15. doi: <https://doi.org/10.1038/jidsymp.2013.4>
- Chelidze K, Lipner SR. Nail changes in alopecia areata: an update and review. *Int J Dermatol*. 2018;57(7):776–783. doi: <https://doi.org/10.1111/ijd.13866>
- McDonald KA, Shelley AJ, Colantonio S, Beecker J. Hair pull test: evidence-based update and revision of guidelines. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(3):472–477. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.10.002>
- Gómez-Quispe H, Muñoz Moreno-Arrones O, Hermosa-Gelbard Á, et al. Trichoscopy in Alopecia Areata. Tricoscopia en la alopecia areata. *Actas Dermosifiliogr*. 2023;114(1):25–32. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ad.2022.08.018>
- Rossi A, Muscianese M, Piraccini BM, et al. Italian Guidelines in diagnosis and treatment of alopecia areata. *G Ital Dermatol Venereol*. 2019;154(6):609–623. doi: <https://doi.org/10.23736/S0392-0488.19.06458-7>
- Sibbald C. Alopecia Areata: An Updated Review for 2023. *J Cutan Med Surg*. 2023;27(3):241–259. doi: <https://doi.org/10.1177/12034754231168839>
- Petukhova L, Duvic M, Hordinsky M, et al. Genome-wide association study in alopecia areata implicates both innate and adaptive immunity. *Nature*. 2010;466(7302):113–117. doi: <https://doi.org/10.1038/nature09114>
- Hayran Y, Gunindi Korkut M, Öktem A, et al. Evaluation of HLA class I and HLA class II allele profile and its relationship with clinical features in patients with alopecia areata: a case-control study. *J Dermatolog Treat*. 2022;33(4):2175–2181. doi: <https://doi.org/10.1080/09546634.2021.1937478>
- Moravvej H, Tabatabaei-Panah PS, Abgoon R, et al. Genetic variant association of PTPN22, CTLA4, IL2RA, as well as HLA frequencies in susceptibility to alopecia areata. *Immunol Invest*. 2018;47(7):666–679. doi: <https://doi.org/10.1080/08820139.2018.1480032>
- Paus R, Nickoloff BJ, Ito T. A 'hairy' privilege. *Trends Immunol*. 2005;26(1):32–40. doi: <https://doi.org/10.1016/j.it.2004.09.014>
- Ohyama M. What is behind the 'swarm of bees' in alopecia areata. *Br J Dermatol*. 2018;179(5):1023–1024. doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.17142>
- Gilhar A, Laufer-Britva R, Keren A, Paus R. Frontiers in alopecia areata pathobiology research. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;144(6):1478–1489. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.08.035>
- Suchonwanit P, Kositkuljorn C, Pomsoong C. Alopecia areata: an autoimmune disease of multiple players. *Immunotargets Ther*. 2021;10:299–312. doi: <https://doi.org/10.2147/ITT.S266409>
- Ito T. Recent advances in the pathogenesis of autoimmune hair loss disease alopecia areata. *Clin Dev Immunol*. 2013;2013:348546. doi: <https://doi.org/10.1155/2013/348546>
- Pratt CH, King LE Jr, Messenger AG, et al. Alopecia areata. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17011. doi: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.11>
- Wang EHC, Yu M, Breitkopf T, et al. Identification of autoantigen epitopes in alopecia areata. *J Invest Dermatol*. 2016;136(8):1617–1626. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jid.2016.04.004>
- 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: <https://doi.org/10.1038/nm.3645>
- Howell MD, Kuo FI, Smith PA. Targeting the Janus kinase family in autoimmune skin diseases. *Front Immunol*. 2019;10:2342. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02342>
- Sardana K. Tyrosine kinases and JAK inhibitors. In: *Systemic Drugs in Dermatology*. Sardana K, ed. 2nd edn. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd; 2022. pp. 494–499.
- Sardana K, Bathula S, Khurana A. Which is the Ideal JAK Inhibitor for Alopecia Areata — Baricitinib, Tofacitinib, Ritlecitinib or Ifidancitinib — Revisiting the Immunomechanisms of the JAK Pathway. *Indian Dermatol Online J*. 2023;14(4):465–474. doi: [https://doi.org/10.4103/idoj.idoj\\_452\\_22](https://doi.org/10.4103/idoj.idoj_452_22)
- James C, Ugo V, Le Couedic JP, et al. A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythaemia vera. *Nature*. 2005;434(7037):1144–1148. doi: <https://doi.org/10.1038/nature03546>
- Furumoto Y, Gadina M. The arrival of JAK inhibitors: advancing the treatment of immune and hematologic disorders. *BioDrugs*. 2013;27(5):431–438. doi: <https://doi.org/10.1007/s40259-013-0040-7>
- Craiglow BG, King BA. 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: <https://doi.org/10.1038/jid.2014.260>
- Anuset D, Perceau G, Bernard P, Reguiat Z. Efficacy and Safety of Methotrexate Combined with Low- to Moderate-Dose Corticosteroids for Severe Alopecia Areata. *Dermatology*. 2016;232(2):242–8. doi: <https://doi.org/10.1159/000441250>
- Chong JH, Taieb A, Morice-Picard F, et al. High-dose pulsed corticosteroid therapy combined with methotrexate for severe alopecia areata of childhood. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(11):e476–e477. doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.14291>
- Droitcourt C, Milpied B, Ezzedine K, et al. Interest of high-dose pulse corticosteroid therapy combined with methotrexate for severe alopecia areata: a retrospective case series. *Dermatology*. 2012;224(4):369–373. doi: <https://doi.org/10.1159/000339341>
- Mascia P, Milpied B, Darrigade AS, et al. Azathioprine in combination with methotrexate: a therapeutic alternative in severe and recalcitrant forms of alopecia areata? *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(12):e494–e495. doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.15834>

39. Smith A, Trüeb RM, Theiler M, et al. High Relapse Rates Despite Early Intervention with Intravenous Methylprednisolone Pulse Therapy for Severe Childhood Alopecia Areata. *Pediatr Dermatol*. 2015;32(4):481–487. doi: <https://doi.org/10.1111/pde.12578>
40. Kiesch N, Stene JJ, Goens J, et al. Pulse steroid therapy for children's severe alopecia areata? *Dermatology*. 1997;194(4):395–397. doi: <https://doi.org/10.1159/000246159>
41. Damsky W, King BA. JAK inhibitors in dermatology: The promise of a new drug class. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(4):736–744. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.12.005>
42. Kennedy Crispin M, Ko JM, Craiglow BG, et al. Safety and efficacy of the JAK inhibitor tofacitinib citrate in patients with alopecia areata. *JCI Insight*. 2016;1(15):e89776. doi: <https://doi.org/10.1172/jci.insight.89776>
43. Honap S, Cookson H, Sharma E, et al. Tofacitinib for the treatment of ulcerative colitis, alopecia universalis, and atopic dermatitis: One drug, three diseases. *Inflammation Bowel Dis*. 2021;27(2):e13–e14. doi: <https://doi.org/10.1093/ibd/izaa243>
44. Behrangi E, Barough MS, Khoramdad M, et al. Efficacy and safety of tofacitinib for treatment of alopecia areata in children: A systematic review and meta-analysis. *J Cosmet Dermatol*. 2022;21(12):6644–6652. doi: <https://doi.org/10.1111/jocd.15425>
45. Liu LY, King BA. Tofacitinib for the Treatment of Severe Alopecia Areata in Adults and Adolescents. *J Invest Dermatol Symp Proc*. 2018;19(1):S18–S20. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jisip.2017.10.003>
46. 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: <https://doi.org/10.1007/s40744-017-0069-z>
47. Murashkin NN, Ambarchian ET, Epishev RV. The National Paediatric Alopecia Areata Registry in Russia: An overview. *J Am Acad Dermatol*. 2022;87(3 Suppl):AB119. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2022.06.509>
48. Dillon KL. A Comprehensive Literature Review of JAK Inhibitors in Treatment of Alopecia Areata. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2021;14:691–714. doi: <https://doi.org/10.2147/CCID.S309215>
49. Bayart CB, DeNiro KL, Brichta L, et al. Topical janus kinase inhibitors for the treatment of pediatric alopecia areata. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77(1):167–170. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.03.024>
50. Kwon O, Senna MM, Sinclair R, et al. Efficacy and Safety of Baricitinib in Patients with Severe Alopecia Areata over 52 Weeks of Continuous Therapy in Two Phase III Trials (BRAVE-AA1 and BRAVE-AA2). *Am J Clin Dermatol*. 2023;24(3):443–451. doi: <https://doi.org/10.1007/s40257-023-00764-w>
51. Sechi A, Song J, Dell'Antonia M, et al. Adverse events in patients treated with Jak-inhibitors for alopecia areata: A systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023. doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.19090>
52. Torrelo A, Rewerska B, Galimberti M, et al. Efficacy and safety of baricitinib in combination with topical corticosteroids in paediatric patients with moderate-to-severe atopic dermatitis with an inadequate response to topical corticosteroids: results from a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study (BREEZE-AD PEDS). *Br J Dermatol*. 2023;189(1):23–32. doi: <https://doi.org/10.1093/bjd/ljad096>
53. Ramírez-Marín HA, Tosti A. Evaluating the Therapeutic Potential of Ritlecitinib for the Treatment of Alopecia Areata. *Drug Des Devel Ther*. 2022;16:363–374. doi: <https://doi.org/10.2147/DDDT.S334727>
54. Hordinsky M, Hebert AA, Gooderham M, et al. Efficacy and safety of ritlecitinib in adolescents with alopecia areata: Results from the ALLEGRO phase 2b/3 randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatr Dermatol*. 2023;40(6):1003–1009. doi: <https://doi.org/10.1111/pde.15378>
55. Roskoski R Jr. Properties of FDA-approved small molecule protein kinase inhibitors: A 2024 update. *Pharmacol Res*. 2024;200:107059. doi: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2024.107059>
56. Bennett M, Moussa A, Sinclair R. Successful treatment of chronic severe alopecia areata with abrocitinib. *Australas J Dermatol*. 2022;63(2):274–276. doi: <https://doi.org/10.1111/ajd.13836>
57. Zhang J, Zuo YG. Successful treatment of alopecia universalis with abrocitinib: a case report. *J Dermatolog Treat*. 2023;34(1):2242706. doi: <https://doi.org/10.1080/09546634.2023.2242706>
58. Zhao J, Liu L. A case of atopic dermatitis with alopecia universalis in a patient treated with abrocitinib. *JAAD Case Rep*. 2022;22:99–100. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jidcr.2022.02.027>
59. 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>
60. Guo H, Cheng Y, Shapiro J, McElwee K. The role of lymphocytes in the development and treatment of alopecia areata. *Expert Rev Clin Immunol*. 2015;11(12):1335–1351. doi: <https://doi.org/10.1586/1744666X.2015.1085306>
61. Jabbari A, Sansaricq 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: <https://doi.org/10.1016/j.jid.2018.01.032>
62. Pan Y, Kupper TS. Metabolic Reprogramming and Longevity of Tissue-Resident Memory T Cells. *Front Immunol*. 2018;9:1347. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01347>
63. Wherry EJ, Kurachi M. Molecular and cellular insights into T cell exhaustion. *Nat Rev Immunol*. 2015;15(8):486–499. doi: <https://doi.org/10.1038/nri3862>
64. Hu X, Li J, Fu M, et al. The JAK/STAT signaling pathway: from bench to clinic. *Signal Transduct Target Ther*. 2021;6(1):402. doi: <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00791-1>
65. Wang EHC, Sallee BN, Tejeda CI, Christiano AM. JAK Inhibitors for Treatment of Alopecia Areata. *J Invest Dermatol*. 2018;138(9):1911–1916. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jid.2018.05.027>
66. Sardana K, Mathachan SR, Gupta P. Pertinent role of maintenance dose of oral tofacitinib in a child with alopecia totalis with a 2.5-year follow-up on low dose. *J Cosmet Dermatol*. 2022;21(9):4091–4094. doi: <https://doi.org/10.1111/jocd.14726>