

Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования "Красноярский государственный
медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-
Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской
Федерации

Кафедра дерматовенерологии с курсом косметологии и ПО им.
проф. В.И.Прохоренкова

Реферат

Нейродермит

Выполнила ординатор 1 года:

Шнейдерман Е.К.

Красноярск 2019

Рецензия

Актуальность заявленной темы реферата в дерматовенерологии очевидна.

Подобную обоснованность выбора темы автор реферата дала в вводной части. Ординатор раскрыла суть изучаемой проблемы, поставила цель, обратив внимание на предпосылки изучаемой темы. Приведены различные точки зрения в этиологии и патогенезе. Подробно рассмотрена проблема изучения данной темы в медицине.

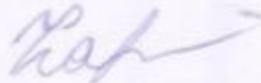
Четко соблюдены требования к оформлению реферата: титульный лист, план-оглавление со страницами, введение, основная часть, заключение, списки литературы, источники, ссылки в соответствии со стандартами.

Содержание изложенного материала логично и грамотно.

Рекомендуемая оценка реферата 5 (отлично).

Проверил: д.м.н. профессор Карачева Ю.В.

Подпись:



Проблема очаговой алопеции [ОА] остается одной из актуальных проблем дерматологии. В развитии заболевания показана роль нервной системы, нейроэндокринных факторов, роль локальных и системных иммунных нарушений, аутоиммунного компонента, фагоцитоза, сосудистых изменений, а также наследственная и инфекционная теории и др.

В соответствии с клинической вариабельностью и гетерогенностью заболевания нельзя дать однозначный ответ на вопрос об этиологии.

Генетические факторы, микроорганизмы, эмоциональные стрессы, аутоиммунитет обсуждаются как возможные этиологические причины. [Mitchell A J 1984 Perini G et al 1981 Simpson N B et al 1991 Hordinsku M K 94]. Нередко ОА [гнездная алопеция] связана с очагами хронической инфекции [корпозные зубы], синусит, гайморит, тонзиллит и др. [Ведрова ИИ 1979, Томкин М и соавт. 1981, Метакса ГЮ и соавт 1982].

Выдвинута гипотеза о возможном возникновении очаговой алопеции в результате вирусной инфекции [A Tosti et al 1997] Обсуждается возможная взаимосвязь между ОА и психиатрическими расстройствами [15 - 25] Наблюдения семейных случаев ОА и конкордантность у близнецов дали основания многим авторам считать что это заболевание связано с наследственными факторами [.....] В России отмечали гнездную алопецию в семьях у 8.13 % наблюдавшихся больных [4]. Типы некоторых родословных создавали впечатление о доминантном наследовании с вариабельной экспрессивностью [5]. В ряде справочников и руководств указывался предположительно аутосомно-доминантный тип наследования. А Стивенсон, Б. Девидсон 197? [6] рекомендовали при определении генетического прогноза для консультирующихся по поводу гнездной алопеции [ОА] исходить из предположения об аутосомно-доминантной передаче с неполной пенетрантностью варьирующей в разных семьях. С конца 70-х годов начинаются поиски генетических детерминант ОА на основе изучения ассоциаций этой болезни с генами главного комплекса гистосовместимости [HLA], легких цепей иммуноглобулинов и полиморфизма генов антагонистов-рецепторов интерлейкина 1.

Более доказательным считают ассоциацию с генами HLA II класса, связанными с иммунным ответом и подразделяющимися на субрегионы DP - DO -DP. Рядом авторов в обследованных ими группах была отмечена ассоциация ОА с DR и DP независимо друг от друга. Лица с DP W4 и DR4 имеют повышенный риск развития ОА, что свидетельствует о наличии синергизма между генными продуктами DP и DR [26 - 30]. Позже в исследовании проведенном M Duvic et al в 1995 году на 77 больных ОА и их родственниках из 29 семей была статистически доказана связь с генами локуса DQ или близлежащего района хромосом. Ассоциация с локусами DQBI *03, DQBI *0301, DQBI *0401, DQBI *0502 была отмечена и другими

авторами. [.....] [19] [4-15], отметившие в подгруппе больных из 58 человек с длительно-текущими тотальными и универсальными проявлениями ОА наиболее статистически значимые превышения над контролем антигенов DQBI *0301, подчеркивали найденную ассоциацию именно с тяжелыми формами. В то же время у больных были обнаружены аллели HLA II класса, игравшие как бы протективную роль, то есть встречавшиеся при тяжелых формах реже чем в контроле: DRB3 и DRW52a и DQBI *6.

Авербах ЕВ [1985], проводя иммуногенетические исследования у 72 больных различными формами ОА выявила ассоциацию с антигенами HLA: B13, Bc7, CW1, CW3, DR7. При этом ассоциация с антигенами HLA - B27 и HLA DR7 наблюдалась при тяжелых формах алопеции. Носители антигенов HLA - B13, B27, CW!, CW3, DR7 составили группу риска.

В работе [8-25] исследовали увеличение популяций Т-лимфоцитов в периферической крови ОА с помощью двойного прямого иммунофлуоресцентного окрашивания подвида Т-лимфоцитов: ИЛ-2R+-Leu4+ в периферической крови больных ОА. 58 больных ОА были разделены на 3 категории: неактивный единичный очаг, множественные активные очаги, хроническая генерализованная алопеция. По сравнению со здоровым контролем были отмечены активация Т-клеток в периферической крови всех 3-х групп.

Salazar M. [1995] с соавторами удалось изолировать некоторые HL DP, DR и DQ сегменты ДНК и с помощью полимеразной цепной реакции [PCR] установить носительство генов у больных ОА. Авторы выявили, что ОА сочетается с генотипичными проявлениями HLA -DR4 и DR5 и отчетливым снижением DRW52, HLA - DR4 и DRW11 с их ассоциациями с DQW7 [W3] и DQW8 [W3]. Дальнейшие исследования в этом направлении также показали генетическую основу ОА [4-15] Colombe DW et al 1995 выявили HLA - DR11 [DRBI*1104] и HLA - DQ7 [DQBI*0301] встречались гораздо чаще в группах с тотальной и универсальной алопецией, в то время как HLA - DQ3 [DQBI *03] были обнаружены как у больных с тотальной и универсальной, так и очаговой формами.

Эти данные подтверждают наличие ассоциации длительно протекающих форм универсального/тотального или очагового сближения с локусами HLA. Также определенные локусы HLA - DQ3, HLA - BI*03 отвечают за предрасположенность к возникновению алопеции. В статье [5-25] исследовалась рестрикция ДНК-полиморфизма MHC2 класса: Hla - DqA, DQB, DPA, DPB у пациентов с ОА и у здоровых. Частота DQBI* 0301 и DQW7 ассоциированных с DQP BgI / II 4.2 kb фрагмента была увеличена до 65 % при ОА по сравнению с 20% в контроле, что говорит о том, что ранее описанная ассоциация между ОА и DR4, DR5 является вторичной по сравнению с ассоциацией ОА и DQBI*0301, который кодирует b-цепь

молекулы HLA - DQ. Анализ современного наличия DQBI *0301 и DPAI *0103 при ОА предполагают наличие добавочного риска [синергизм или взаимодействие между DQBI*0301 и DPAI*0301 между двумя аллелями расположенными в различных локусах HLA класса.

Сложилось впечатление о генетическом полиморфизме ОА, соответствующем разной частоте “этиологических” и “протективных” [превентивных] аллелей генов тканевой совместимости при различных клинических формах этого заболевания. Таким образом генетические детерминанты могут определять развитие легких и тяжелых форм, гены которых ассоциированы с различными аллелями HLA. Большое разнообразие клинических форм ОА а также этнические различия по подтипам HLA объясняют найденные разными авторами различие по HLA в различных группах больных.

В последнее десятилетие стало известно значительное число фактов, свидетельствующих о важности иммунных нарушений в патогенезе очаговой алопеции. При изучении циркулирующих лимфоцитов в крови у больных обнаруживали снижение реактивности лимфоцитов, уменьшение числа Т-лимфоцитов, в том числе “интерактивных” Т-клеток, способных формировать розетки с лимфобластными В-клетками. [Friedmann P. S. et al 1981, VBJ Majewski et al 1984].

В работе [8-15] ОА ассоциируется с перифолликулярной инфильтрацией Т-клетками. Аутореактивные Т-клетки приобретают нормальную реактивность, взаимодействуя с DR-положительными клетками фолликулярного эпителия. Для определения количества аутореактивных лимфоцитов проводилась биопсия участков поражения ОА и оценка их количества в крови. Было показано, что аутореактивные Т-клетки пролиферируют в ответ на аутологичные мононуклеарные Т-клетки, циркулирующие в крови. Увеличение аутореактивных клеток в очагах поражения ОА предполагает их патогенетическую роль. Таким образом, аутореактивные лимфоциты играют важную роль в развитии воспалительной реакции. Уменьшение Т- и В-лимфоцитов в периферической крови отметил также в своей работе Кулагин В. И. 1992 г. В то же время Авербах Е.В.1985, D Sauder 1980 и др. Указывали на нормальное количество В-лимфоцитов в периферической крови больных.

В подтверждение того, что ОА имеет иммунологическую основу, было обнаружение иммунных комплексов, чаще всего состоящих из IgM, С3, IgA и IgG. Они локализовались в нижней, а иногда и передней части фолликула. Дефицит клеточного компонента иммунитета, дисиммуноглобулинемия в периферической крови, иммунокомплексная патология позволяют включить ОА в число аутоиммунных заболеваний. [10-15] [Bystryn IC et al 1979, Safai B et al 1979 DJ Tobin et al 1997]. Почти у всех обследованных двух групп

больных ОА обнаружены антитела к волосным фолликулам. Было обнаружено несколько различных ауто-антител к нескольким антигенам волосных фолликулов. Эти антитела относились к классам IgM и IgG.

В статье [7-15] A P Bertolino и соавт. 1993 была изучена роль рецепторов UN-Z. Рецепторы UN-Z [UN-Zp] экспрессируются Т-клетками. Одним из способов измерения концентрации Т-клеточных рецепторов - измерение растворимого сывороточного белка [s-UN-Zp]. Измерение уровня UN-Zp отражало активность Т-клеток в сыворотке пациентов с ОА. Использовался белок-связывающий иммуносорбент в фазе обострения и ремиссии заболевания. В острой фазе концентрация s-UN-Zp была значительно выше, чем при ремиссии и в контроле. Биологическая роль s-UN-Zp остается не до конца ясной, но можно предположить, что активация Т-лимфоцитов, приводящая к секреции UN-Z и экспрессии UN-Zp может быть родным из механизмов ОА.

Tarlow JK et al 1994 нашли достоверные ассоциации между аллелью Z антагонистов рецепторов Ib-s и тяжестью заболевания. Возможности современной иммунологии позволяют более эффективно использовать различные методики для получения полной информации об иммунологических изменениях при ОА. В связи с этим определен интерес представляют иммуногистохимические и иммуноморфологические исследования.

[1-29] изучали экспрессию CD44 в участках, пораженных ОА. CD44 - поверхностный клеточный маркер, вовлеченный во множество этапов нормального иммунного ответа, включающего активацию Т-клеток, клеточную адгезию. В нормальной коже CD44 обнаруживается гистохимически, преимущественно в экзокринных спиральных клетках. Исследование показало отсутствие экспрессии CD44 в участках, пораженных ОА, что может дать дополнительную информацию в отношении патогенеза этого заболевания.

Иммунопатологические механизмы при ОА изучали также A. K. Gupta et al 1990 J Shapiro et al 1993. Авторам удалось показать что при ОА фолликулярный эпителий дает резко положительную реакцию на ICAM-1 [интрацеллюлярные адгезивные молекулы]. Эта aberrantная экспрессия в нормальной коже не наблюдается. H. L. Rilo et al 1994 иммуногистохимически была показана экспрессия ICAM-1 и ELAM [эндотелиально-лейкоцитарные адгезивные молекулы-1] в коже одного больного универсальной алопецией. Экспрессия ELAM-1 была обнаружена в дермальных клетках эндотелия, в то время как экспрессию ICAM-1 могли наблюдать в фолликулярном эпителии и в клетках эндотелия. В работе [2-29] сравнивали экспрессию цитокератинов в нормальных волосных фолликулах и пораженных ОА с помощью гистохимического метода с использованием

моноклональных антител. Представляется интересным, что экспрессия цитокератина IG, которая модулируется скоростью пролиферации кератиноцитов, не изменялась в наружной оболочке фолликулов при ОА. Это не противоречит предыдущим наблюдениям, в которых выявлено уменьшение экспрессии ассоциированного с пролиферацией, ядерного антигена Ki-67.

Расширяет наше представление о патогенетических механизмах в развитии иммунологических реакций при данной патологии одна из последних работ Р Теофолі 1992 et al, в которой авторы показали, что в активной фазе ОА в периваскулярном и перибульбарном инфильтрате обнаруживаются CD3, CD44 и CD1-положительные клетки. В большинстве клеток инфильтрата и в бульбарных кератиноцитах обнаруживаются HLA-DR. Окрашивание для определения ICAM-1 и ELAM-1 давало положительную реакцию. Массивный инфильтрат определялся при ОА в пораженной коже в прогрессирующей и стационарной стадии, а также в периваскулярных областях непораженных участков. Там не определялись ICAM-1, однако имелось окрашивание на наличие ELAM-1 в перибульбарных сосудах дермы и кератиноцитах непораженных областей. В стационарной стадии ОА перибульбарный инфильтрат уменьшался, количество CD3+, CD4+, CD1a и HLA-DR было уменьшено. Окраска для определения ELAM-1 в клетках эндотелия не выявилась. Клетки CD8+ и CDG+ были очень редкими или вообще отсутствовали. В статье [19-25] изучалась экспрессия теназина [Т] в перифолликулярной соединительной ткани.

Т- недавно открытый экстрацеллюлярный белок матрикса был обнаружен в перифолликулярной соединительной ткани иммуногистохимическим методом. Его локализация отличалась от других известных компонентов экстрацеллюлярного матрикса [фибринектин, ламинин, протеогликан-сульфат-гепарин]. Сравнение группы здоровых людей с группой больных ОА выявило повышенную экспрессию Т около сильно инфильтрированных фолликулов.

Tobin D. S. с соавт. 1994 обнаружили атипичные аутоантитела против волосных фолликулов. А. Tosti 1997 в своем докладе на 2-м Европейском трихологическом конгрессе подчеркнула, что более чем у 90% больных ОА обнаруживаются антитела к различным элементам волосного фолликула. Однако, пока непонятно, являются ли эти антитела причиной или следствием очаговой алопеции.

Мезенхима волосного фолликула человека содержит экстрацеллюлярный матрикс, варьирующий по своему объёму и составу в зависимости от цикла роста волоса.

С целью изучения повреждений мезенхимальной функции при ОА, исследовалась экспрессия экстрацеллюлярного матрикса в биоптатах 14 больных с помощью иммуногистохимической обработки белков, протеогликанов и интерстициальных коллагенов, входящих в состав базальной мембраны. Фолликулы из очагов с неярко выраженными поражениями демонстрировали относительно нормальную экспрессию мембранных протеинов и протеогликанов. Однако, в некоторых больших анагенных фолликулах из очагов поражения степень окрашивания хондроитин-сульфатом была сниженная в дермальном сосочке. В поврежденных катагенных фолликулах их базальная мембрана была значительно утолщена. В этих структурах выражено окрашивался коллаген 4-го типа, а интерстициальные коллагены окрашивались слабо.

В работе [2-7], используя крысиную модель ОА, разработали технологию непрямой иммунофлюоресценции для выявления антител к волосным фолликулам. Исследовались замороженные срезы. Обнаружены антитела класса IgG, специфичные для эпидермальных волосных фолликулов. Патологические изменения в корне волоса и нарушение конверсии в волосных фолликулах, вероятно, можно связать с повышением апоптоза в недифференцированных плюрипотентных клетках матрикса нижней части волосной луковицы. В патологических условиях он может быть повышен или понижен. Y. Narisawa et al 1997. Повышение апоптоза в корне волоса у больных ОА, вероятно, связано с аутоиммунным процессом.

Еще более значимым доказательством иммунного механизма ОА является повышенная экспрессия тканевых антигенов HLA I и HLA II классов [DR и DQ] в клетках матрикса волосных фолликулов.

Wollina et al 1996, изучая трансформирующий фактор роста- β [ТФР- β] и рецепторы к нему в клетках волосных фолликулов у мышей, обнаружили явления, на основе которых выдвинули гипотезу о регулирующей роли ТФР- β [1 в росте наружного волосного влагалища и действие его как ингибитора в анаген-катагеновой фазе нормально развивающегося волоса. Особенный интерес представляют дермальные сосочки. Предполагается, что они играют важную регуляторную роль в волосном фолликуле. Дегенерация дермальных клеток сосочка [потеря дермальных фибробластов, измененное ядро и увеличивающееся содержание волокон экстрацеллюлярного матрикса] отчетливо обнаруживается в очагах отсутствия волос, однако эти изменения слабо выражены в непораженных участках больных ОА. [Nu + Brown MS 1993].

В работе [2-25] было проведено иммуногистологическое ультраструктурное сравнение кожных сосочков, взятых из участков кожи здоровых и больных ОА. Участки кожи, взятые у одних и тех же больных, были исследованы с помощью электронной и световой микроскопии. Самым

значительным различием была полиморфная природа клеток кожного сосочка и потеря клеточной организации в кожном сосочке при ОА. Кроме того, дерматоэпителиальное соединение между кожным сосочком и волосяным фолликулом отличалось между активными и “нормальными” участками кожи, взятых у больных ОА. Также представляет интерес ультраструктурное исследование стержня волоса при ОА [14-30]. Световая и сканирующая электронная микроскопия выявила различия в структуре дистальной части волос, по сравнению с остальной частью волоса, и со здоровыми волосами. Изучение поперечного среза волоса продемонстрировало асимметричную дезинтеграцию коры. Одна сторона была компактной и гомогенной, а другая имела глубокие структурные нарушения - расщелины, частично дегенерировавшую кору волоса, слоистый стрессовой и кутикулярный компонент. Меланин обнаруживался в кортикальном и мозговом веществе концов волос.

Определенная роль в патогенезе ОА отводится эндокринным нарушениям [Скрипкин Ю. К. и соавт. 1973, Ундрицов В М 1987, Кулагин В Н, 1992 и др]. У больных ОА отмечали изменения лабораторных показателей функции коры надпочечников, щитовидной железы, гипоталамо-гипофизарной системы. Ю К Скрипкин, И. Н. Винокуров указывали на тенденцию к снижению глюкокортикоидной и андрогенной функции коры надпочечников. В М Ундрицов 1987 отмечал нарушения в гипоталамо-гипофизарной системе, проявлявшиеся снижением уровня тропных гормонов гипофиза [лютеинизирующего, фолликулостимулирующего гормонов и пролактина].

В И Кулагин 1992 находил функциональные изменения в системе гипофиз-щитовидная железа, характеризовавшиеся снижением уровня соматотропного гормона в плазме крови и метаболизма трийодтиронина и тироксина в тканях при неизменной выработке гипофизом тиреотропного гормона.

Следует особо отметить роль эмоционального стресса [нервной системы] в генезе очаговой алопеции. Исследования нервно-психического состояния больных с помощью теста СМИЛ выявил у 64.5% больных состояние депрессии различного характера, которое выражалось снижением настроения, интеллектуальной и моторной заторможенностью, астеническими реакциями. [Кулагин В И 1992].

Другие авторы особое внимание обращали на неврологические и вегетативные расстройства. На основании результатов клинко-инструментального обследования выявилась прямая зависимость между тяжестью ОА и выраженностью вегетативно-трофических и вегетативно-сосудистых нарушений, а кроме того, находилась зависимость тяжести ОА от выявлявшихся церебральных или цереброспинальных органических расстройств [Мазитова П П 1991].

Исследования функционального состояния сосудов головного мозга с помощью РЭГ у большинства больных ОА выявили существенное снижение эластичности сосудистой стенки церебральных сосудов, дистонию с преобладанием гипотонуса, расширение желудочков мозга, нарушение венозного оттока с последующей внутричерепной гипертензией, изменение уровня артериального кровенаполнения, повышение периферического сопротивления. [Дандашли А 1993, Глазырина Э В 1995].

Н. В. Минасян 1989 на возможную роль недостаточности опиатной системы мозга в патогенезе ОА, которая является составляющей пептидергической сигнальной системы, осуществляющей гормональную, медиаторную и модуляторную функции организма. В ряде исследований придавали большое значение обнаруженным нарушениям микроциркуляции в патологии ОА. [Глазырина ЭВ 1995, Фомкина ИГ 1997, Кулагин ВИ 1992]. Отмечавшиеся функциональные микроциркуляторные изменения сосудистого русла проявлялись в виде замедления кровотока, резкого спазма артериол, прекапилляров, извилистости посткапиллярного звена, снижения количества функционирующих капилляров. У больных ОА обнаруживалось усиление агрегационных свойств крови и сыворотки, уменьшение деформируемости эритроцитов, признаки синдрома повышенной вязкости крови. [Фомкина ИГ 1997].

Исследования, посвященные роли сосудистых нарушений в патогенезе ОА, касаются тонуса магистральных сосудов головного мозга [Нарзеева ГИ 1965, Мазитова ЛП 1991, Дандашли А 1993, Глазырина ЭВ 1995 и др.] а также нарушений процессов микроциркуляции [Абрамов СМ 1984, Кулагин ВИ 1992, Глазырина ЭВ 1995]. У больных ОА в очагах поражения значительно уменьшается количество мелких артерий, венул и прекапилляров, располагающихся рядом с волосяными фолликулами, дистрофический процесс охватывает все структуры фолликула и перифолликулярную сосудистую сеть.

В зависимости от площади вовлечения, различают следующие клинические формы гнездной алопеции: локальную, лентовидную [офиязис], субтотальную, тотальную и универсальную. Некоторые авторы [1] выделяют еще две формы гнездной алопеции: точечную [описывают в виде мелких, диаметром в несколько миллиметров овальных или округлых очагов облысения, разбросанных по различным участкам волосистой части головы] и стригущую форму Никольского [при этой форме обнаруживают патологию со стороны нервной системы в виде эпилепсии, шизофрении, ипохондрических состояний, истероидных реакций; по нашему мнению, эту форму трудно дифференцировать с трихотилломанией].

Список литературы: студентмедик.ру