

# Коморбидність при гнездної алопеції

**И. М. Сербина**

Харьковская медицинская академия последипломного образования

## Резюме

Проблема коморбидных состояний у пациентов с гнездно-алопецией (ГА) является актуальной и обусловлена их влиянием на течение и прогноз самого заболевания, выбор тактики лечения и качество жизни больных. Сопутствующие заболевания могут появиться до развития ГА, в период обострения или ремиссии. Пациенты с ГА подвержены повышенной частоте развития иммуновоспалительной патологии, что объясняется общностью иммунологических механизмов развития этих заболеваний.

**Результаты.** Выявленные данные демонстрируют высокую частоту сочетания ГА с проявлениями атопии и аутоиммунными состояниями. У пациентов с сопутствующими заболеваниями отмечены более тяжелые формы ГА по сравнению с больными, не имеющими соматической патологии. Положительная корреляция выявлена между атопией, психологическими нарушениями и тяжелым течением ГА ( $p < 0,01$ ).

**Выводы.** Актуальность дальнейших исследований определяется отсутствием до настоящего времени комплексной оценки клинически значимых вариантов коморбидной патологии с определением оптимальной терапевтической тактики при ГА.

**Ключевые слова:** гнездно-алопеция, сопутствующие (коморбидные) состояния, иммуновоспалительные заболевания, психические расстройства, метаболические нарушения.

## Вступлення

Коморбидні захворювання – повсякденна клінічна реальність сьогодення, що обумовлює необхідність їх аналізу, вивчення причин виникнення та ефективного лікування [3, 9]. Поняття коморбидності – одночасного ураження двох або більше органів або систем організму – набуло достатньо широкого освітлення в літературі останніх років. Як синоніми «коморбидності» використовуються «поліпатологія» та «мульти-» або «поліморбидність», хоча дискусія про різноманітне тлумачення цих термінів продовжується [1, 2].

Клінічні дослідження показали, що неможливо повністю пояснити високу поширеність поєднання захворювань лише їх математичним складом. Коморбидність може протікати за типом синтропії (одночасного ураження органів під впливом схожих етіологічних та патогенетичних факторів, захворювання як би «тягнуться» одне до одного) або інтерференції (виникнення одного захворювання під впливом другого) [3, 9]. Припускають наявність факторів, що впливають на розвиток коморбидності: генетична схильність, інволютивні та системні метаболічні зміни, хронічна інфекція, запалення, ятрогенія, соціальний статус та екологія [1, 2].

В даний час встановлено, що асоціації захворювань на рівні клінічних фенотипів мають молекулярно-генетичну основу – загальні гени та перекриваючі метаболічні шляхи. В основі поєднаності патологій може лежати феномен плейотропії генів, що виражається в здатності одного гена впливати на декілька фенотипічних ознак. Типові неспецифічні патофізіологічні механізми (нашкодження функції мембран, окислювальний стрес, ендотеліальна дисфункція тощо) також грають важливу роль у розвитку коморбидності [1, 2, 3, 13].

Гнездна алопеція (ГА) – генетично детерміноване хронічне запалювальне захворювання волосяних фолікулів, яке має непередбачуваний характер, може вражати волосисту частину голови та/або волосся на інших ділянках, проявляючись як обособлені вогнища нерубцювального облисіння або масштабна стремительна повна втрата волосся. В останній час відзначається зростання кількості тяжких ГА, чітко намітився вектор зростання тяжких та торпідно протікаючих форм [4, 15]. Хронічне рецидивуюче перебіг дерматозу призводить до порушення емоційної сфери, соціальної дезадаптації, суттєво погіршує якість життя пацієнта та його родичів [5, 10].

ГА до настоящего времени остается *terra incognita*. Последние открытия в сфере изучения ГА проливают свет на ее генетический и иммунный патогенез. Аутоиммунный сценарий развития ГА в настоящее время является лучшим объяснением полученных в ходе клинических исследований данных. В основе механизмов развития ГА лежат клеточно-опосредованные местные иммунные реакции, связанные с Т-лимфоцитами (CD8+ и CD4+) и изменениями цитокинового профиля, обусловленные генетическими факторами и экзогенными триггерами, что приводит к формированию неспецифического аутоиммунного воспаления в условиях нарушения иммунной толерантности волосяного фолликула. Генетические исследования и анализ экспрессии генов человека показали значимость нарушений NKGD-активирующего лиганда и естественного рецептора цитотоксичности NKG2D, сигнальной системы JAK-STAT для развития ГА [3, 4, 11, 12, 13].

Проблема коморбидных состояний у пациентов с ГА является актуальной для современной практической дерматологии, поскольку влияние сопутствующих заболеваний на течение и результаты лечения заболевания остается малоизученным. Отдельные исследования демонстрируют, что ГА ассоциируется с атопическим дерматитом, психическими расстройствами и аутоиммунными заболеваниями. В то же время существуют данные, демонстрирующие отсутствие корреляции с данными состояниями у пациентов с ГА [8, 9, 14].

Дискуссионность в вопросе сопутствующей патологии при ГА мотивирует к дальнейшим исследованиям в этом направлении. В связи с этим определилась **цель работы**: выявить наиболее значимые и часто встречающиеся коморбидные состояния у пациентов с ГА.

### Материалы и методы исследования

Под нашим наблюдением находилось 110 пациентов с диагнозом ГА (мужчин – 44, женщин – 66), в возрасте 18–60 лет (средний возраст  $27,0 \pm 0,5$  года). У обследованных выявлены различные клинические формы ГА: очаговая, офиказис, обратный офиказис, многоочаговая, неуточненная (*incognita*, диффузная), тотальная и универсальная алопеция.

Больного включали в исследование, если его состояние (анамнез, клинические данные) удовлетворяли критериям и признакам, определяющим модель пациента. Диагноз ставили на основании клинической картины болезни и данных инструментально-диагностического обследования: при наличии одиночных или множественных очагов облысения на коже скальпа либо при полном отсутствии волос на голове и/или других участках кожного покрова.

Оценка степени тяжести заболевания проводилась в соответствии со шкалой SBN, рекомендованной международной группой экспертов для оценки распространенности потери волос и поражения ногтей при ГА. Степень потери волос у больных оценивалась

с применением критериев измерения показателей тяжести ГА на скальпе S0–S5, предложенных Olsen et Canfield [4]. Статистический анализ результатов исследования проводился с помощью программного пакета Statistica 8.0.

По клиническим формам с учетом критериев измерения показателей тяжести болезни ГА распределялись следующим образом:

- легкая степень тяжести (менее 25%): S1 – 44 пациента;
- средняя степень тяжести – клинические формы в виде многоочаговой алопеции, включая офиказис, диффузную: S2–S4a – 38 человек (S2 (25–49% потери волос) – 14, S3 (50–74% потери волос) – 12, S4a (75–95% потери волос) – 12);
- тяжелая степень тяжести – многоочаговая форма (субтотальная; потеря волос 96–99%): S4b – 8;
- тотальная (100% отсутствие волос на волосистой части головы) и универсальная алопеция (100% отсутствие волос на голове, лице и туловище): S5 – 20 человек.

### Результаты и их обсуждение

Дебют ГА варьировал в широких возрастных пределах – от 5 до 45 лет. Средний возраст начала патологического процесса –  $19,2 \pm 5,4$  года. У 30 пациентов (27,2%) 1-й эпизод заболевания возник в возрасте до 8 лет, из них у 4 – до 3 лет; у 28 (25,4%) – в 9–14 лет; у 10 (9%) – в 15–17 лет; у 42 (38,2%) – в возрасте 18 лет и старше.

32,7% пациентов указывали стресс в качестве провоцирующего фактора развития ГА. Связь возникновения заболевания с атопическими и аутоиммунными заболеваниями (аутоиммунный тиреоидит, витилиго, атопический дерматит) отмечена 16,3% пациентов. Дебют алопеции 9% больных связывали с эндокринными изменениями (роды, менопауза), 8,2% – с вакцинацией (противогриппозная вакцина, вакцинация от гепатита В). 5,5% больных указывали в качестве причины ГА инфекционные заболевания (острое респираторное заболевание, пневмонию и пр.). Причину возникновения заболевания ни с чем не связывали 28,3% больных.

У 59 (53,6%) пациентов с ГА выявлена ассоциация с различными заболеваниями. Проявления атопии, включая атопический дерматит, аллергический ринит и бронхиальная астма преобладали у пациентов с ГА и составили 30,2%, в то время как контактный дерматит и экзема диагностированы у 11,4%. У 10,2% и 8,5% пациентов соответственно наблюдались гиперлипидемия и гипертензия. Психологические нарушения по типу тревожного расстройства, депрессии и нарушения сна выявлены у 26,3% пациентов. Анемия и железодефицитные состояния встречались у 10,6% больных. Недостаток витамина D диагностирован в 25,4% случаев, связь с аутоиммунными заболеваниями отмечена у 53,3% пациентов

с сопутствующей патологией – заболевания щитовидной железы в виде аутоиммунного тиреоидита Хашимото (20,4%), сахарный диабет (8,4%), системная красная волчанка и склеродермия (4,2%), ревматоидный артрит (3,4%), витилиго (10,2%), псориаз (6,7%). Заболевания желудочно-кишечного тракта (хронический гастрит и язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, целиакия) наблюдались у 7,5% больных, заболевания ЛОР-органов (гайморит) – у 4,2%. Эндокринные нарушения по типу гипо- или гипертиреоза зафиксированы у 11,8% пациентов. У 6,7% женщин выявлена гиперандрогения.

У пациентов с сопутствующими заболеваниями отмечены более тяжелые формы ГА по сравнению с больными, не имевшими соматической патологии. Корреляционный анализ показал связь между отдельными коморбидными состояниями и степенью тяжести ГА. Так, положительная корреляция выявлена между атопией, психологическими нарушениями и тяжелым течением ГА ( $p < 0,01$ ). Распространенность коморбидности у пациентов 18–44 лет составила 28%, среди лиц в возрасте 45–60 лет – 52%.

Выявленные данные демонстрируют высокую частоту сочетания ГА с различными заболеваниями. Болезни, связанные с ГА, предшествуют или возникают на фоне развившегося дерматоза. Сопутствующие заболевания могут влиять на инициацию, характер и течение кожного процесса. При ГА, как при любом хроническом воспалительном дерматозе, создается благоприятная почва для появления иных поражений. Сочетание патологии может быть обусловлено единой, хотя и предполагаемой причиной, патогенетической близостью (нарушение иммунного ответа), однако не всегда удается проследить общие черты в механизме развития заболеваний. В свете современных взглядов на эту проблему можно говорить о мультифакторных заболеваниях или коморбидности [1, 2, 3, 8].

Наши результаты согласуются с предыдущими данными касательно высокого превалирования других иммуноопосредованных заболеваний среди пациентов с ГА. Мы обнаружили высокие ассоциации с атопией при ГА. Сообщается, что заболеваемость атопией у пациентов с ГА составляет от 11 до 38,2%. Результаты молекулярного исследования дали предположение о наличии мутаций филаггрина при этих состояниях, влияющих на целостность эпидермального барьера. Предоставлены данные связи атопии с повышенным риском возникновения ГА и тяжелым течением заболевания [5, 7, 14]. Наше исследование подтверждает эти предварительные выводы.

Пациенты с ГА подвержены повышенной частоте развития аутоиммунной патологии, что объясняется общностью иммунологических механизмов развития этих заболеваний. Аутоиммунная реакция щитовидной железы была описана в других источниках в качестве основной ассоциации с ГА, в пределах превалирования от 8% до 28%. Обнаружено достоверное

повышение уровня аутоантител к клеточным компонентам щитовидной железы у больных с ГА, что дало основание рекомендовать всех больных с ГА тестировать на наличие тиреоидных аутоантител и тиреоидной дисфункции в целях их своевременного выявления и адекватного лечения. Однако высказано мнение о том, что наличие аутоантител к щитовидной железе не имеет клинической корреляции с тяжестью ГА [5, 6, 7, 9].

ГА приводит к снижению качества жизни пациентов. Мы обнаружили высокую частоту психической коморбидной патологии среди наших пациентов с ГА. «Уродующий эффект» дерматоза рассматривается в качестве фактора, провоцирующего целый спектр «вторичных» психических расстройств. Мы обнаружили, что более выраженные нарушения ассоциированы с молодым возрастом, когда так актуальны социальная адаптация, поиск работы. Сообщалось о взаимосвязи наличия ГА и суицидальных попыток, что ярко свидетельствует о недооцененной важности психосоциального аспекта при наличии потери волос [14, 15]. Однако фактически доказательства роли стресса в инициации или усилении этого заболевания пока отсутствуют. Вызывает споры и то, следует ли считать ГА психосоматическим заболеванием. Наше исследование продемонстрировало зависимость тяжести ГА от состояния психологического статуса.

Иммуновоспалительные и метаболические нарушения способны изменять гомеостаз и могут способствовать развитию таких заболеваний, как дефицитные состояния, эндокринные нарушения, гиперлипидемия, гипертония, заболевания пищеварительного тракта, которые мы выявили у небольшого количества пациентов [5, 14, 15]. С одной стороны, они могут быть триггерами для реализации, с другой – развиваться на фоне ГА. Дальнейшие исследования в этом направлении помогут прояснить течение таких коморбидных состояний, что будет иметь клиническую значимость в понимании закономерностей развития алопеции с определением оптимальных терапевтических подходов.

## Выводы

Таким образом, интерес к коморбидным состояниям при ГА обусловлен их влиянием на течение и прогноз самого заболевания, выбор тактики лечения и на качество жизни больных. Сопутствующие заболевания могут появиться до развития ГА, в период обострения или ремиссии. Следует учитывать разную степень «взаимодействия» ГА и сопутствующих заболеваний. Коморбидность не может пониматься как сумма или результат сложения того или иного количества болезней и автоматического утяжеления состояния больного, за ней, вероятно, стоят закономерности формирования патологии человека и та сущность болезни, которые еще предстоит изучить и понять.

**Список литературы**

1. Макулбекова С.К. Полиморбидность у больных и их роль в диагностике и лечении (литературный обзор). Вестник КРСУ. 2015. Т. 15, № 11. С. 100–102.
2. Наумова Л.А., Осипова О.Н. Коморбидность: механизмы патогенеза, клиническое значение. Современные проблемы науки и образования. 2016. № 5.
3. Поровский Я.В., Тетевнев Ф.Ф. Коморбидность во врачебной практике. Сибирское медицинское обозрение. 2015. № 4. С. 5–10.
4. Практическая дерматология: уч. пособие для врачей-интернов и врачей-слушателей заведений (факультетов) последиplomного образования / Л. А. Болотная [и др.]; под общ. ред. Л. А. Болотной. X.: С.А.М., 2015. 278 с.
5. Autoimmune, atopic, and mental health comorbid conditions associated with alopecia areata in the United States / K.P. Huang, S. Mullangi, Y. Guo, A.A. Qureshi. JAMA Dermatol. 2013. Vol. 149, Iss. 7. P. 789–794.
6. Baars M.P., Greebe R.J., Pop V.J. High prevalence of thyroid peroxidase antibodies in patients with alopecia areata. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2013. Vol. 27, Iss. 1. P. e137–e139.
7. Barahmani N., Schabath M.B., Duvic M. National Alopecia Areata Registry. History of atopy or autoimmunity increases risk of alopecia areata. J Am Acad Dermatol. 2009. Vol. 61, Iss. 4. P. 581–591.
8. Comorbidities in patients with alopecia areata / R.Z. Conic, R. Miller, M. Piliang et al. J Am Acad Dermatol. 2017. Vol. 76, Iss. 4. P. 755–757.
9. Comorbidity and multimorbidity in the medical practice: A literature review / L. Collaku, M. Resuli, I. Gjermeni, M. Tase. Alban Med J. 2017. Vol. 4. P. 55–59.
10. Comorbidity profiles among patients with alopecia areata: the importance of onset age, a nationwide population-based study / S.Y. Chu, Y.J. Chen, W.C. Tseng et al. J Am Acad Dermatol. 2011. Vol. 65, Iss. 5. P. 949–956.
11. Craiglow B.G., Liu L., King B. Tofacitinib for the treatment of alopecia areata and variants in adolescents. J Am Acad Dermatol. 2017. Vol. 76. P. 29–32.
12. Genetic basis of alopecia areata: a roadmap for translational research / A. Jabbari, L. Petukhova, R.M. Cabral et al. Dermatol Clin. 2013. Vol. 31, Iss. 1. P. 109–117.
13. Genome-wide meta-analysis in alopecia areata resolves HLA associations and reveals two new susceptibility loci / R.C. Betz, L. Petukhova, S. Ripke et al. Nat Commun. 2015. Vol. 6. P. 5966.
14. Villasante Fricke A.C., Miteva M. Epidemiology and burden of alopecia areata: a systematic review. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2015. Vol. 24, Iss. 8. P. 397–403.
15. Wang E., Christiano A. The Changing Landscape of Alopecia Areata: The Translational Landscape. Advances in Therapy. 2017. Vol. 34, Iss. 7. P. 1586–1593.

**References**

1. Makulbekova SK. Polimorbidity in patients and their role in diagnosis and treatment (literary review). Vestnik KRSU. 2015;15(11):100–102.
2. Naumova LA, Osipova ON. Komorbidity: mekhanizmy patogeneza. klinicheskoye znachenije (Comorbidity: mechanisms of pathogenesis, clinical significance). Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya. 2016;5.
3. Porovskiy YaV, Tetenev FF. Komorbidity vo vrachebnoy praktike (Comorbidity in medical practice). Sibirskoye meditsinskoye obozreniye. 2015;4:5–10.
4. Bolotnaya LA, editor. Prakticheskaya dermatologiya: uch. posobiye dlya vrachev-internov i vrachev-slushatel'ey zavedeniy (fakultetov) poslediplomnogo obrazovaniya (Practical dermatology: the ed. manual for interns and doctors-listeners of institutions (faculties) of post-graduate education). Kh.: S.A.M; 2015. 278 s.
5. Huang KP, Mullangi S, Guo Y, Qureshi AA. Autoimmune, atopic, and mental health comorbid conditions associated with alopecia areata in the United States. JAMA Dermatol. 2013;149(7):789–794.
6. Baars MP, Greebe RJ, Pop VJ. High prevalence of thyroid peroxidase antibodies in patients with alopecia areata. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2013;27(1):e137–e139.
7. Barahmani N, Schabath MB, Duvic M. History of atopy or autoimmunity increases risk of alopecia areata. J Am Acad Dermatol. 2009;61(4):581–591.
8. Conic RZ, Miller R, Piliang M, et al. Comorbidities in patients with alopecia areata. J Am Acad Dermatol. 2017;76(4):755–757.
9. Collaku L, Resuli M, Gjermeni I, Tase M. Comorbidity and multimorbidity in the medical practice: A literature review. Alban Med J. 2017;(4):55–59.
10. Chu SY, Chen YJ, Tseng WC, et al. Comorbidity profiles among patients with alopecia areata: the importance of onset age, a nationwide population-based study. J Am Acad Dermatol. 2011;65(5):949–956.
11. Craiglow BG, Liu L, King B. Tofacitinib for the treatment of alopecia areata and variants in adolescents. J Am Acad Dermatol. 2017;76:29–32.
12. Jabbari A, Petukhova L, Cabral RM, et al. Genetic basis of alopecia areata: a roadmap for translational research. Dermatol Clin. 2013;31(1):109–117.
13. Betz RC, Petukhova L, Ripke S, et al. Genome-wide meta-analysis in alopecia areata resolves HLA associations and reveals two new susceptibility loci. Nat Commun. 2015;6:5966.
14. Villasante Fricke AC, Miteva M. Epidemiology and burden of alopecia areata: a systematic review. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2015;24(8):397–403.
15. Wang E, Christiano A. The Changing Landscape of Alopecia Areata: The Translational Landscape. Advances in Therapy. 2017;34(7):1586–1593.

**КОМОРБІДНІСТЬ ПРИ ГНІЗДОВІЙ АЛОПЕЦІЇ**

**I. М. Сербіна**

*Харківська медична академія післядипломної освіти*

**Резюме**

Проблема коморбідних станів у пацієнтів з гніздовою алопецією (ГА) є актуальною і обумовлена їх впливом на перебіг і прогноз самого захворювання, вибір тактики лікування і на якість життя хворих. Супутні захворювання можуть з'явитися до розвитку ГА, в період загострення або ремісії. Пацієнти з ГА схильні до підвищеної частоти імунозапальної патології, що пояснюється спільністю імунологічних механізмів розвитку цих захворювань.

**Результати.** Виявлені дані демонструють високу частоту поєднання ГА з проявами atopії і автоімунними станами. У пацієнтів з супутніми захворюваннями відзначені більш тяжкі форми ГА в порівнянні з хворими, які не мали соматичної патології. Позитивні кореляції виявлені між atopією, психологічними порушеннями і тяжким перебігом ГА ( $p < 0,01$ ).

**Висновки.** Актуальність наступних досліджень визначається відсутністю до теперішнього часу комплексної оцінки клінічно значущих варіантів коморбідної патології при ГА з визначенням оптимальної терапевтичної тактики.

**Ключові слова:** гніздова алопеція, супутні (коморбідні) стани, імунозапальні захворювання, психологічні розлади, метаболічні порушення.

**COMORBIDITY IN ALOPECIA AREATA**

**I. M. Serbina**

*Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education*

**Abstract**

The problem of comorbid conditions in patients with alopecia areata (AA) is important and is determined by their effect on the course and prognosis of the disease, on the choice of treatment course and patients' life quality. Comorbid conditions may be manifested prior to AA development during the acute period or disease-free survival. AA patients are subjected to high frequency of immune-inflammatory pathologies, which explains affinity of immunobiological mechanisms of development of these conditions. The discovered data shows high frequency of combination of AA with atopy manifestations and autoimmune diseases.

**Results.** Patients with comorbid conditions show more severe form of AA in comparison with patients without somatic pathology. Positive correlation was discovered between atopy, psychiatric illnesses and severity of AA ( $p < 0,01$ ).

**Conclusions.** The relevance of further study is defined by absence at present time of complex estimation of clinically significant variants of comorbid pathology in AA with definition of optimal therapeutic tactics.

**Key words:** alopecia areata, comorbid conditions, immunoinflammatory diseases, psychiatric illnesses, metabolic disorders.

**Сведения об авторе:**

**Сербина Инесса Михайловна** – канд. мед. наук, доцент кафедры дерматовенерологии Харьковской медицинской академии последиplomного образования. E-mail: serbinaim@gmail.com.