

УДК 616.594.12:616.34-008.89

ЗНАЧЕНИЕ КИШЕЧНЫХ ПАРАЗИТОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ГНЕЗДНОЙ АЛОПЕЦИИ

А.М. Балтабаев

Рассмотрено влияние паразитарных заболеваний кишечника как возможного триггерного фактора, инициирующего каскад аллергических и аутоиммунных состояний макроорганизма, ведущего к опосредованной потере иммунологической толерантности волосяного фолликула в стадии анагена и выпадению волос. Проведен анализ собственного клинического материала у пациентов с различными клиническими формами и тяжестью гнездной алопеции. Отмечены положительные результаты анализов на наличие гельминтов и протозойной инфекции.

Ключевые слова: гнездная алопеция; кишечные паразиты; иммуноферментный анализ; трихоскопия; лечение.

THE CONSIDERATION OF INTESTINAL PARASITES IN THE PATHOGENESIS OF ALOPECIA AERATA

A.M. Baltabaev

This article focuses on the influence of parasitic intestinal infection, as a possible trigger which initiates cascade of allergic and autoimmune disorders of macroorganism, leading to indirect loss of immunological tolerance of the hair follicle in the anagen phase and sequent hair loss. The analysis of their own clinical data in patients with different clinical forms and severity of alopecia aerate with positive laboratory results on the presence of helminths and protozoan infections.

Keywords: alopecia aerate; intestinal parasites; immunoassay; trichoscopy; treatment.

Гнездная алопеция (ГА) – мультифакториальное нерубцовое выпадение волос, характеризующееся потерей иммунологической толерантности к волосяным фолликулам, сопровождаемое комплексом микроциркуляторных, нейротрофических нарушений, ведущее к преждевременной остановке цикла роста волоса и его последующему выпадению [1, 2].

В общей структуре дерматологических заболеваний ГА занимает от 4 до 12 %, причем риск развития данного состояния у здоровых людей в течение жизни составляет 1,7 % [3]. Спонтанная ремиссия наблюдается в большинстве случаев, однако у 7 % пациентов возможно развитие тотальных и субтотальных форм, с тенденцией к снижению развития тотальной формы с каждым десятилетием жизни [4].

Имеются данные литературы об ассоциации ГА [5] с заболеваниями как дерматологического (атопический дерматит, витилиго, красный плоский лишай), так и нейроэндокринологического

и общетерапевтических профилей (аутоиммунный тиреоидит, гипотиреоз, паранеопластические синдромы, коллагенозы) [6]. В таких случаях сложно выделить алопецию как самостоятельную нозологию, так как все эти состояния имеют общие патологические механизмы с потерей иммунологической толерантности.

Существуют теории, которые, с учетом многогранности и неясности этиологии ГА, описывают возможный каскад патологических реакций, приводящих к потере иммунологической толерантности волосяных фолликулов (ВФ). Наиболее достоверной считается аутоиммунная теория, объясняющая инфильтрацию перибульбарного пространства фолликула, ведущую к индукции телогена и выпадению волоса. По данным разных авторов, клеточный инфильтрат представлен в основном цитотоксическими Т-лимфоцитами CD8+ как с Т-хелперами CD4+, так и CD68+ макрофагами и клетками Лангерганса, в пери- и интрафолликулярном инфильтрате (Gilhar A., 2001; Paus R.,

2003; Freyschmidt Paul P., 2003; Zhao Y., Zhang X. et al., 2013), и гиперпродукцией воспалительных цитокина IL-2, инициирующего воспаление, TFN α и IF γ , синергично оказывающих антипролиферативный и апоптотический эффект, продуцируемый как клетками инфильтрата, так и клетками ВФ при их иммунном повреждении [7].

Отмечена роль хронических инфекций и дисбиоза кишечника в манифестации гнездовой алопеции [8, 9]. Так, согласно данным В.Г. Корнишева и соавт., у 33 больных ГА из 35 обследованных основной группы выявлен рост условно патогенных микроорганизмов (УПМ) (*Enterococcus*, *Klebsiella*, *Candida*, *St. aureus*, *Ps. aeruginosa*), из которых чаще встречались грибы рода *Candida* (31,4 %), *St. aureus* (16,9 %) и *Klebsiella* (11,2 %). В прогрессирующей стадии заболевания дисбиоз II степени тяжести встречался более чем в 4 раза чаще, по сравнению с пациентами в регрессирующей стадии [10]. Из УПМ у 1/3 пациентов встречался дисбиоз с пролиферацией *S. albicans*, которая имеет антигенное сходство с клетками волосяных фолликулов и желез внутренней секреции и способствует накоплению аутоантител и отложению иммунных комплексов в указанных тканях у лиц, предрасположенных к аутоиммунным заболеваниям [8].

У 62,5 % больных ГА очаги хронической инфекции сочетались с дисбиозом кишечника. Основная задача нормобиоты кишечника заключается в поддержке неспецифических защитных реакций и стимуляции ассоциированной с кишечником иммунной системы (GULT). Таким образом, дисбиоз кишечника, характеризующийся подавлением культур бифидо- и лактобактерий, имеющих естественное стимулирующее значение для иммунной системы и, в свою очередь, размножение УПМ кишечника, способствует прогрессированию ГА с развитием тяжелых клинических форм, торпидных к проводимой терапии клинической манифестации иммунозависимых (атопический и аутоиммунный) синдромов [11].

В данной статье внимание акцентировано на возможном значении гельминтов в патогенезе ГА, имеющем патофизиологическую основу, когда длительная персистенция антигенов бактерий кишечной микробиоты, а также гельминтов, паразитирующих в кишечнике человека и млекопитающих, маскируют индукцию иммунного ответа, стимулируя антигенную мимикрию с последующей потерей иммунологической толерантности к пролиферирующим клеткам волосяной луковицы (кератиноциты, меланоциты, клетки дермальной папиллы), индуцирующим аллергические и аутоиммунные реакции в организме больного.

На сегодняшний день гельминтозы являются одними из глобальных пандемий всего человечества. По данным экспертов ВОЗ, гельминтами инфицировано приблизительно 1,5 млрд человек, или почти 24 % населения мира. Степень инвазии увеличивается в регионах, неблагоприятных по социальным и санитарно-эпидемиологическим показателям. Наибольшая распространенность инфицирования отмечена в странах Африки, Америки, Китая и Юго-Восточной Азии [12].

В работе R.M. Maizels, посвященной молекулярным аспектам иммунологического распознавания *T. Canis* организмом хозяина, выявлено, что выживание личинок *T. Canis* возможно благодаря двум молекулярным стратегиям, выработанным у паразита. Во-первых, она состоит в продукции “экскреторных – секреторных” метаболитов, которые включают лектины, муцины и ферменты, взаимодействующие и модулирующие иммунную систему хозяина. К примеру, лектин (CTL-1) имеет схожесть с лектинами млекопитающих, обладающих провоспалительным эффектом. Также имеется предположение о том, что *T. Canis* может таким образом влиять на процесс лейкоцитарной миграции в пораженных тканях. Во-вторых, продукция защитного поверхностного слоя *T. Canis*, богатого муцином и слегка прикрепленного к эпикутикуле паразита, позволяет избежать взаимодействия с антителами макроорганизма, которые при их адгезии к поверхности защитного слоя вызывают воспалительную реакцию вокруг освобожденного поверхностного слоя. Благодаря данному эволюционно-адаптивному механизму личинок и феномену ускользания от иммунного ответа хозяина, при синдроме *larva migrans*, возможна миграция личинок в ткани органов с богатой васкуляризацией (печень, мускулатура и центральная нервная система) с последующим развитием воспалительных реакций и индуцирования антигенной мимикрии и каскада аутоиммунных и аллергических реакций [13].

В доступных нам источниках литературы информацию о коморбидности гнездовой алопеции и персистенции гельминтов – токсокар и аскарид – найти не удалось. Имеются упоминания о необходимости исключения гельминтов как причины развития ГА, но дальнейшее упоминание их влияния на течение алопеции не прослежено. Ввиду возможности индукции как аллергического, так и, по нашему мнению, аутоиммунного каскада реакции, ведущей к потере иммунологической толерантности волосяных фолликулов, пациентам с различными клиническими формами и длительностью течения ГА был проведен иммунофермент-

ный анализ на наличие антител класса IgG, а также общий анализ крови для выявления эозинофилии, вызванной персистенцией токсокар и аскарид. Нашей задачей явилось также выяснение возможной этиопатогенетической связи между персистенцией гельминтов и ассоциацией с различными клиническими формами ГА.

Материал и методы исследования. Нами было обследовано 110 пациентов с различными клиническими формами ГА (основная группа), длительностью течения и наличием одного или нескольких эпизодов выпадения волос. Аналогичные исследования были проведены у 20 пациентов с диффузным телогеновым выпадением волос (контрольная группа). Возраст обследуемых составил от 5 до 60 лет. Мужчин было 45, женщин – 60. Всем пациентам были проведены исследования биохимического профиля, общий анализ крови, инструментальное исследование (УЗИ, МРТ) для выявления сопутствующей патологии, трихоскопия и дополнительное исследование методом иммуноферментного анализа на определение антител класса IgG к *Ascaris Lumbricoides*, *Toxocara canis*, *Giardia lamblia* в сыворотке крови человека.

Диагноз ГА выставлялся на основании клинической картины заболевания – расширения очагов с захватом соседних областей и их слиянием с распространением в несколько зон волосистой части головы в прогрессирующую стадию. Усиленное выпадение волос по краю очага определялось как зона расшатанных волос, шириной от 2–3 мм и до 1 см. Волосы в этой зоне легко извлекаются при их потягивании – тест натяжения. В качестве дополнительного метода всем пациентам проведена трихоскопия с использованием патогномоничных критериев, характерных для ГА: наличие перипиллярных знаков или “желтых точек” (пустующих фолликулов в фазе кеногена), содержащих секрет сальных желез; дистрофических и обломанных волос в виде “пеньков” или “восклицательного знака”, а также кадаверизированных волос, содержащих размягченный кератин волос (симптом “черных точек”). При длительном течении заболевания в устьях спавшихся волосяных фолликулов обнаруживаются кератиновые пробки, или симптом “белых точек”, также имеющий значение при рубцовых алопециях. Также отмечено наличие веллуса – непигментированного пушкового светлого волоса при возобновлении роста волоса, одного из достоверных критериев для ГА [1].

В зависимости от площади вовлечения выделены следующие клинические формы гнездной алопеции [1]: локальная, ретикулярная, супер-

и цилиарная, лентовидная (офиазис и сисафио), субтотальная, тотальная и универсальная.

Локальная форма представлена обычно одним-тремя типичными округлыми очагами в области волосистой части головы или бороды размером 1 см и более. Данная форма может самопроизвольно регрессировать в течение 3 месяцев после начала или длительно персистировать. Ретикулярный тип наблюдается при появлении множества мелких, не сливающихся очагов. Лентовидная форма (офиазис) характеризуется появлением сливающихся очагов выпадения в области от затылка до заушных областей. Такая форма алопеции весьма торпидна к проводимой терапии; часто наблюдается ее сочетание с атопией. При потере волос в лобно-височно-темпоральной зоне подразумевают сисафио. При субтотальной форме на волосистой части головы еще сохраняются участки с длинными волосами. Для тотальной алопеции характерно полное отсутствие волос на скальпе. При универсальной форме отсутствуют уже и щетинистые волосы (брови и ресницы), а также возможна частичная или полная утрата пушковых волос на туловище.

Результаты и их обсуждение. В основной группе обследуемых после проведения ИФА на наличие антигенов гельминтов и простейших, положительные результаты были выявлены у 20 пациентов. Из них на наличие токсокар – у 5, аскарид – у 9 и лямблий – у 6 пациентов. В группе сравнения с телогеновым выпадением волос наблюдалось 2 пациента. Все пациентам с положительными результатами исследований на паразиты была проведена микроскопия образца свежесыведенного кала методом Калантарян, согласно приказу МЗ КР № 2 от 11.01.2010 г.

Проводилось распределение по группам пациентов относительно клинической формы проявления, длительности выпадения волос и количества рецидивов. Наибольшее количество больных с выявленными положительными результатами были определены в группе с очаговой формой выпадения (количество очагов от 1 до 3) как с первым эпизодом ГА, так и с неоднократными рецидивами и длительностью от двух месяцев до 10 лет.

В группе пациентов с положительными антителами на *T. Canis* в сыворотке пациенты характеризовались в основном очаговым выпадением волос, количеством рецидивов ГА два и три раза, и длительностью последнего обострения от 6 месяцев до 1 года (± 11 мес.). У пациентки с субтотальным выпадением волос длительность последнего рецидива составила 24 месяца. У двух пациентов были одновременно выявлены признаки железозеде-

фицитной анемии I–II ст. тяжести. Показатели эозинофилов в общем анализе крови не превышали референсные значения (количество эозинофилов по данным лаборатории до 5 %). Из сопутствующих состояний у одного пациента диагностирован очаговый нейродермит в фазе неполной клинической ремиссии, однако невозможно определить, являлось ли это отягчающим фактором течения ГА (Клинико-патогенетическая классификация по Iceda 2 тип) [14] или следствием сенсибилизации к антигенам токсокар.

У пациентов с верифицированными положительными результатами на наличие антител к *A. Lumbricoïdes* (группа из 9 человек) также наиболее часто встречалась очаговая форма ГА как с первым, так и со вторым эпизодом заболевания (7 пациентов), и средней продолжительностью выпадения волос от 1 месяца до 5 месяцев (± 14 мес.). У 2 больных с субтотальной формой наблюдался первый эпизод выпадения волос с длительностью течения 6 и 8 месяцев, соответственно. При сборе анамнеза и более углубленном обследовании, у 2 пациентов были выявлены признаки железодефицитной анемии (I–II степени тяжести), аллергический бронхит был впервые диагностирован у одного пациента, направленного на консультацию к пульмонологу. Показатель эозинофилов в периферической крови был повышен только у одного пациента и составлял 8 %.

В группе пациентов (6) с положительным анализом на *G. Liambliа* у 2 человек наблюдалась очаговая форма с единичным очагом на волосистой части головы; у одного пациента с торпидным течением ГА на протяжении 10 лет – субтотальная форма и у 3 обследуемых с длительностью течения эпизода 3 и 4 года выставлен диагноз “тотальная и универсальная алопеция”. При УЗИ у 3 пациентов выявлены хронический холецистит, хронический панкреатит, жировая инфильтрация печени, пациенты были направлены на консультацию к гастроэнтерологу. Данные УЗИ-заключения позволяют думать о сопутствующих состояниях, не связанных с течением ГА.

Пациенты перед началом проведения терапии заполнили формы информированного согласия, они были предупреждены о возможных побочных эффектах и необходимости их сообщения лечащему врачу. Всем пациентам, как в основной, так и в группе сравнения была проведена антигельминтная и антипротозойная терапия препаратами, рекомендованными клиническими протоколами [15]. Больные с положительными тестами на токсокары и аскариды, лямблии получили лечение препаратом альбендазол из расчета 400 мг/сут,

с учетом возраста, массы тела и длительности, зависящей от видовой специфичности паразита. После проведенного лечения пациенты находились под клиническим наблюдением на протяжении трех месяцев. Всем пациентам было рекомендованы повторные ИФА-анализы на гельминты через 3 и 6 месяцев ввиду возможной длительной циркуляции антител в крови и индивидуальной реактивности иммунной системы для исключения ложноположительных результатов. Всем пациентам для наблюдения за очагами ГА ежемесячно, на протяжении трех месяцев, проводились трихоскопия и фотография. В группе пациентов с предшествовавшей токсокарзной инвазией: у одного пациента с очаговым выпадением на протяжении одного года наблюдалось полное восстановление роста волос. У пациентки с субтотальным выпадением к окончанию третьего месяца наблюдалось зарастание площади выпадения на 30 %. Клиническое восстановление у остальных пациентов с очаговой формой составило: у двоих – по 60 и 70 %, и у одного – 80 %, соответственно.

В группе с положительными результатами крови на аскариды у пациентов с очаговой формой ГА клиническое восстановление роста наблюдалось у 7 обследованных как с первичным, так и с повторными эпизодами. У пациентки с субтотальной формой наблюдалось возобновление роста волос в виде веллуса, что, однако, сочеталось с одновременным появлением новых очагов по периферии и расширением предшествовавших.

У пациентов с очаговой формой ГА и выявленной лямблиозной инфекцией после проведения противопаразитарного лечения наблюдалось: у одного пациента – полное восстановление волос, у второго – зарастание очага на 80 % непигментированным пушковым волосом. Клиническое улучшение в виде появления веллуса в очагах визуализировалось при субтотальной форме, а у 3 обследованных с проявлениями тотальной и универсальной алопеции, изменений не наблюдалось.

Таким образом, отсутствие доступных литературных источников о взаимосвязи кишечных паразитов и ГА, а также способность их моделирования и изменения регуляции адаптивного иммунного ответа и, как следствие, – формирование каскада аллергических и аутоиммунных реакций, позволяет думать о возможном феномене потери антигенной толерантности активно делящихся клеток волосяного фолликула в фазе анагена и формирование последующего нерубцового выпадения волос, вызванного гельминтной и протозойной инвазией. Однако ввиду недостаточного количества данных и невозможности проведения дополнительных,

уточняющих методов исследования антигенов паразитов и их сродства к антигенам фолликула, требуются дальнейшие исследования.

Выводы

1. У 20 (22 %) пациентов из обследованных 110 больных с ГА наблюдались различные формы паразитарной кишечной инвазии, подтвержденные положительными результатами ИФА на аскариды, токсокары и лямблии, и микроскопией кала.
2. Наличие кишечных паразитов у части больных ГА (22 %) позволяет проводить превентивное лечение антигельминтными препаратами всех обследованных пациентов.
3. Включение антигельминтных препаратов в комплексное лечение больных ГА позволяет оптимизировать результаты лечения пациентов с наличием торпидных форм алопеции и неоднократными рецидивами, а также ускорять наступление клинической ремиссии дерматоза. Отсутствие изменений у пациентов с тяжелым течением позволяет думать о стойких изменениях иммунной системы и подавлении индукторов анагена волосяного фолликула.
4. Необходимы дальнейшие исследования, позволяющие изучить изменения иммунного ответа у пациентов с наличием паразитарных заболеваний и их влияние на течение ГА.

Литература

1. *Гаджигороева А.Г.* Клиническая трихология / А.Г. Гаджигороева. М.: Практическая медицина, 2014. С. 131–5.
2. *Сербина И.М.* Оценка степени тяжести гнездной алопеции / И.М. Сербина // Дерматология та венерология. 2014. № 4 (66). С. 65–71.
3. *Safavi K.* Prevalence of alopecia areata in the First National Health and Nutrition Examination Survey // Arch. Dermatol. 1992; 128: 702.
4. *Muller S.A., Winkelmann R.K.* Alopecia areata // Arch. Dermatol. 1963; 88: 290–7.
5. *Злотогорский А.* Трихология / А. Злотогорский, Д. Шапиро; пер. с англ. Киев: Родовід; 2013. С. 74.
6. *Werth V.P., White W.L., Sanchez M.R., Franks A.G.* Incidence of alopecia areata in lupus erythematosus // Arch. Dermatol. Mar. 1992; 128 (3): 368–371.
7. *Гаджигороева А.Г.* Лечение больных с различными клиническими вариантами гнездной алопеции с учетом патогенетических особенностей заболевания: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.Г. Гаджигороева М., 2014. С. 2.
8. *Корнишева В.Г.* Гнездная алопеция и хронический кандидоз / В.Г. Корнишева, Г.А. Соколова // Вестник дерматологии и венерологии. 2000. № 4. С. 57–59.
9. *Юрасов В.Д.* Круговидное облысение вследствие хронического тонзиллита / В.Д. Юрасов // Натуральная фармакология и косметология. 2005. № 1. С. 47.
10. *Корнишева В.Г.* Влияние дисбиоза кишечника на течение гнездной алопеции / В.Г. Корнишева, Е.Ю. Могилева, Е.В. Войтова // Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2012. № 2. С. 106–110.
11. *Шевяков М.А.* Коррекция дисбиоза кишечника: современные подходы / М.А. Шевяков // Лечащий врач. 2007. № 6. С. 10–14.
12. Гельминтные инфекции, передаваемые через почву. Информационный бюллетень № 366. Май 2014 г. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs366/ru/>
13. *Maizels R.M.* Toxocara canis: molecular basis of immune recognition and evasion // Vet. Parasitol. 2013. Apr. 15;193 (4):365–74.
14. *Iceda T.* A new classification of alopecia areata // Dermatologica 1965;131:421–445.
15. Диагностика и лечение паразитарных заболеваний. Клинические протоколы. Бишкек, 2013. Приказ МЗ КР № 343 от 14 июня 2013 года. С. 6, 22.