

**МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ
МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
КЫРГЫЗСКО–РОССИЙСКИЙ СЛАВЯНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
им Б.Н. ЕЛЬЦИНА**

**На правах рукописи
УДК 616.594.12-07-08(043.3)**

**БАЛТАБАЕВ АЛИДЖОН МИР-АЛИЕВИЧ
КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКИЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ
ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ТЕРАПИИ
БОЛЬНЫХ ГНЁЗДНОЙ АЛОПЕЦИЕЙ**

14.01.10 - кожные и венерические болезни

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор Ниязов Б.С.

Бишкек – 2018

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ГА - гнездная алопеция

ТА- тотальная алопеция

УА- универсальная алопеция

ВФ- волосяной фолликул

SBN- (Scalp Body Nail Index) – шкала оценки потери волос на голове, теле и изменений ногтевых пластин

SALT(severity alopecia tool)- шкала оценки эффективности проводимой терапии

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

мРНК- матричная рибонуклеиновая кислота

ПЦР- полимеразно-цепная реакция

ЦМВ- цитомегаловирус

HLA (human leucocyte antigen)- человеческий лейкоцитарный антиген, главный комплекс гистосовместимости

ICAM (InterCellular Adhesion Molecules) – Межклеточные молекулы адгезии

УПМ- условно патогенные микроорганизмы

СП- субстанция Р

РЭГ- реоэнцефалография

ЦНС- центральная нервная система

ТКС- топические кортикостероиды

ДФЦП- дифенилциклопропенон

ДНХБ- Динитрохлорбензол

ПУВА- псорален и длинноволновое ультрафиолетовое облучение

ЭФРС- эндотелиальный фактор роста сосудов

TGF- β - трансформирующий фактор роста

NO-оксид азота

БЦМД- бициклические монотерпеновые диолы

ИФА- иммуноферментный анализ

ГГТ- гаммаглутамилтранспептидаза

ЩФ - щелочная фосфатаза

ЖДА - железодефицитная анемия

УДХК - урсодезоксихолевая кислота

ДЖВП - дискинезия желчевыводящих путей

НАСП - неалкогольный стеатогепатит печени

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	6
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	
1.1 Особенности течения гнездной алопеции на современном этапе.....	12
1.2 Иммунные аспекты развития гнездной алопеции.....	12
1.3 Генетические аспекты патогенеза гнездной алопеции.....	16
1.4 Инфекционная и паразитарная аспекты патогенеза гнездной алопеции.....	17
1.5 Нейротрофические микроциркуляторные аспекты патогенеза гнездной алопеции.....	19
1.6 Коморбидность при гнездной алопеции.....	21
1.7 Изменение некоторых биохимических параметров при гнездной алопеции	23
1.8 Современные клинические аспекты течения и методы диагностики гнездной алопеции.....	24
1.9 Современные аспекты лечения гнездной алопеции.....	32
1.10 Патогенетическое обоснование эффективности разработанных способов лечения с включением аминокислот L-аргинин, L-карнитин и препарата урсодезоксихолевой кислоты в составе комплексной терапии, и в сочетании с комбинированным наружным лечением больных различной тяжестью гнездной алопеции.....	40
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	
2.1 Материал исследования.....	46
2.2 Методы исследования.....	48
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	
3.1. Клиническая характеристика больных гнездной алопецией до лечения.....	59
3.2 Обзор клинических случаев гнездной алопеции.....	66
3.3 Результаты биохимического обследования гепатобилиарной системы и некоторых гормонов щитовидной железы у больных гнездной алопецией до лечения.....	74

3.4 Результаты иммунологического обследования больных гнездой алопецией до лечения.....	76
3.5 Взаимосвязь между клинической тяжестью течения гнездой алопеции и наличием гельминтов и простейших.....	80
3.6 Сопутствующая патология гепатобилиарной и других систем у пациентов с гнездой алопецией.....	83
3.7 Показатели инструментальных методов исследования гепатобилиарной и других систем у больных с гнездой алопецией до лечения.....	88
ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ РАЗРАБОТАННОГО ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ГНЁЗДНОЙ АЛОПЕЦИЕЙ	
4.1 Результаты лечения больных гнездой алопеции без включения разработанной патогенетической терапии.....	92
4.2. Результаты разработанного комплексного лечения с применением аминокислот L-аргинин, L-карнитин и урсодезоксихолевой кислоты у больных гнездой алопецией.....	96
4.3 Результаты проведенного комбинированного лечения с применением аминокислот L-аргинина, L-карнитина и урсодезоксихолевой кислот совместно с наружной терапией по протоколу линии «Time to grow» у больных гнездой алопецией.....	102
4.4 Изменение биохимических параметров гепатобилиарной системы и некоторых гормонов щитовидной железы у больных гнездой алопецией после проведенного лечения.....	108
4.5 Результаты иммунологического обследования больных гнездой алопецией после проведенного лечения.....	115
4.6 Оценка клинической эффективности лечения больных гнездой алопецией в группе с положительными результатами на кишечные паразиты после проведенной антипаразитарной терапии.....	130
ВЫВОДЫ.....	137

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	138
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	139
ПРИЛОЖЕНИЯ	160

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы диссертации. Гнёздная алопеция (ГА) – многофакторное нерубцовое выпадение волос, характеризующееся потерей иммунологической толерантности к волосяным фолликулам, сопровождаемое комплексом микроциркуляторных нарушений, ведущих к выпадению волоса [9,33,153,182,200,201].

В общей структуре дерматологических заболеваний ГА занимает от 4 до 12%. В общей демографической структуре заболеваемости составляет 1:1000 [33,153,182,201]. Спонтанная ремиссия наблюдается в ряде случаев, однако у 7 % пациентов возможно развитие тяжелых форм алопеции [153]. Разный возрастной контингент пациентов, вероятность неоднократных рецидивов, и изменение внешнего вида индивида позволяет относить очаговое выпадение волос к разряду социально значимых дерматозов.

До настоящего времени вопросы этиологии ГА остаются открытыми, а разработанные методы лечения не всегда способствуют полному восстановлению волос и профилактике рецидивов. Наибольшую обоснованность получила аутоиммунная теория, объясняющая потерю иммунной привилегии волосяного фолликула с вовлечением Т-клеточного иммуноопосредованного воспаления в коже [9,19,44,178,200,201]. Однако остается невыясненной роль инициального пускового фактора, способствующего развитию заболевания при совокупном воздействии триггеров: дистресса, инфекционных агентов, эндокринных и других экзогенных причин [32,67, 72,171]. Современные методы лечения основаны на применении топических и системных иммуносупрессивных препаратов [21,62,73,75,78], обеспечивающих снижение аутоагрессии, также витаминов и факторов роста, обеспечивающих возобновление роста волос [48,71,91,104].

В связи с неясностью этиологии и многокомпонентностью подходов к терапии данного дерматоза, актуальным представляется изучение биохимических показателей гепатобилиарной и эндокринной, и различных звеньев иммунной систем, а также препаратов влияющих на васкуляризацию и

неоангиогенез перифолликулярного пространства [139,150,168,195,202]. Представляет научный и практический интерес создание новых патогенетических подходов в лечении гнездной алопеции, основанных на подавлении местного аутоиммунного компонента и улучшении метаболизма и микроциркуляции волосяного фолликула, в составе разработанной комплексной терапии, что позволит воздействовать на патологический процесс и ускорить возобновление роста волос. Остаются недостаточно изученными особенности течения гнездной алопеции среди населения Кыргызской Республики. Все вышеизложенное предопределило цель нашего исследования.

Связь темы диссертации с научными программами и научно-исследовательскими работами. Выполненная работа является инициативной.

Цель исследования. Определить особенности клинического течения гнездной алопеции и патогенетических механизмов ее развития в связи с изменением функционального состояния гепатобилиарной и иммунной систем на фоне разработанной патогенетической терапии.

Задачи исследования:

1. Изучить клинические и трихоскопические особенности течения гнездной алопеции среди населения Кыргызской Республики.
2. Исследовать состояние некоторых биохимических показателей гепатобилиарной системы, щитовидной железы, иммунного статуса больных гнездной алопецией.
3. Исследовать влияние кишечных паразитов на клиническое течение больных гнездной алопецией и оценить эффект антипаразитарного лечения.
4. Обосновать эффективность разработанных способов лечения с включением аминокислот L-аргинин, L-карнитин и препарата урсодезоксихолевой кислоты в составе комплексной терапии, и в сочетании с комбинированным наружным лечением по протоколу линии «Time to Grow» у больных с различной тяжестью гнездной алопеции.
5. Изучить состояние некоторых биохимических показателей

гепатобилиарной системы, иммунного статуса и трихоскопических признаков в процессе проведения лечения с включением аминокислот L-аргинин, L-карнитин и препарата урсодезоксихолевой кислоты, как самостоятельно, так и в сочетании с комбинированной наружной терапией по протоколу линии «Time to Grow» у больных гнездовой алопеции.

Научная новизна полученных результатов:

1. Впервые изучены клинико-биохимические, иммунологические и трихоскопические особенности течения гнездовой алопеции у населения Кыргызской Республики.
2. Установлена роль кишечных паразитов и ее взаимосвязь с клиническим течением до и после проведения антипаразитарной терапии больных гнездовой алопецией.
3. Разработан способ лечения с включением аминокислот L-аргинина, L-карнитина и препарата урсодезоксихолевой кислоты (УДХК), как самостоятельно, так и в сочетании с наружной терапией по протоколу линии «Time to Grow» с применением фонофореза. Данные способы позволили оптимизировать лечение пациентов с различной клинической тяжестью гнездовой алопеции, что характеризовалось восстановлением волос в очагах выпадения и способствовало положительной динамике со стороны иммунологических и биохимических показателей. Результаты научного исследования оформлены в виде Евразийского патента на изобретение (Балтабаев М.К., Балтабаев А.М., ЕАПО № 025550, 2017).
4. Дана сравнительная характеристика параметров гепатобилиарной системы, щитовидной железы и иммунного статуса, а также трихоскопических показателей в процессе проведения разработанных и стандартных способов лечения.

Практическая значимость полученных результатов. Разработанные способы лечения позволили ускорить наступление клинической ремиссии и процесс восстановления волос в очагах гнездовой алопеции. Указанные способы лечения внедрены в практическое здравоохранение Кыргызской Республики

(Республиканский Центр дерматовенерологии, Центр семейной медицины № 10, медицинский центр «Надежда» г. Бишкек, медицинский центр «Доверие», г. Бишкек) (приложения 2-4). Полученные результаты рекомендованы к использованию в учебном процессе на кафедре дерматовенерологии и фтизиатрии, и патологической физиологии Кыргызско-Российского Славянского Университета.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. Изучены клинические и трихоскопические особенности течения гнездовой алопеции у населения Кыргызской Республики.
2. Изучены изменения состояния гепатобилиарной системы, щитовидной железы и иммунного статуса, коррелирующих с различной клинической тяжестью гнездовой алопеции.
3. Получены данные о положительном влиянии антипаразитарного лечения на клиническую тяжесть гнездовой алопеции, в сравнении с результатами лечения стандартной группы.
4. Показана эффективность комплексной и комбинированной терапии с включением аминокислот L - аргинин, L - карнитин и препарата урсодезоксихолевой кислоты, в сочетании с наружной терапией по протоколу линии «Time to Grow» у больных различной клинической тяжестью гнездовой алопеции.

Личный вклад соискателя. При выполнении исследований автором самостоятельно проведен сбор, анализ и систематизация литературных данных. Осуществлен набор клинического материала. Обследование больных до и после патогенетического лечения. Проведена статистическая обработка данных, их анализ и обобщение.

Апробация научных результатов исследования. Основные результаты исследования доложены и обсуждены на международной научно-практической конференции «Проблемы и вызовы фундаментальной медицины в XXI веке» (г.Бишкек, 2016); Международной научно-практической конференции дерматовенерологов и дерматокосметологов Республики Казахстан

(Казахстан, 2016); семинаре по дерматологии «Воспалительные заболевания кожи» (Австрия, 2016), 18-м собрании Европейского Общества по исследованию заболеваний волос (Италия, 2018); научно-практической конференции «Дерматологические чтения» ассоциации дерматовенерологов и косметологов КР (г.Бишкек, 2018).

Полнота отражения результатов диссертации в публикациях. По теме диссертации опубликовано 5 научных работ. Получен патент на изобретение № 025550, выданный Евразийским Патентным Ведомством (Балтабаев М.К., Балтабаев А.М. «Способ лечения алопеции» от 30.01.2017 года).

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 159 страницах. Научная работа иллюстрирована 27 рисунками, 46 таблицами, и 5 приложениями. Указатель литературы содержит 206 источников, из них отечественных и стран ближнего зарубежья - 54, иностранных - 152.

ГЛАВА 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Особенности течения гнездной алопеции на современном этапе

Гнездная алопеция (ГА) – аутоиммунное Т-клеточно-опосредованное заболевание с многофакторными этиологическими аспектами, характеризующееся потерей иммунной толерантности клеток волосяного фолликула и последующим выпадением волосяного стержня [9,153,182,200,201].

В общей структуре дерматологических заболеваний ГА занимает от 4 до 12%. В демографической структуре заболеваемости распространенность составляет 1:1000, риск развития данного состояния у здоровых людей в течение жизни составляет 1,7% [201,182,153]. 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 [153]. Следует отметить, что пик заболеваемости приходится на молодой возраст от 15 до 30 лет [194], с риском развития тяжелых форм при дебюте заболевания до пубертатного периода [127,42].

1.2 Иммунные аспекты патогенеза гнездной алопеции

Наиболее изученной в этиопатогенезе ГА считается аутоиммунная теория, объясняющая инфильтрацию перибульбарного пространства фолликула иммунными клетками, ведущей к индукции телогена и выпадению волоса, что указывает на признаки тканеспецифичного иммунного заболевания [9,153]. В перибульбарном инфильтрате наблюдается преобладание Т-лимфоцитов CD8+(эффекторов) за счет кооперации с Т-хелперами (CD4+) (регуляторными клетками), макрофагами и клетками Лангерганса. Данные клетки участвуют в иммунном цитолизе клеток матрикса фолликула, ассоциированного с NK-клетками [44,19,178]. Воспалительный инфильтрат способен проникать внутрь волосяной луковицы, а также располагаться периваскулярно [84]. Считается,

что инфильтрация Т-клеток начинается с одного фолликула, откуда происходит миграция неизбежно к близлежащим, что впоследствии ведет к образованию очага округлых очертаний [9,153].

Наиболее характерные гистологические признаки - перibuльбарный лимфоцитарный инфильтрат вокруг волосяных фолликулов; в основном представленный CD4⁺ Т-клетками, с примесью CD8⁺ клеток [22,113,201].

Согласно последним исследованиям считается, что взаимодействие HLA-DR антигенов клеток волосяных фолликулов с цитотоксическими Т-лимфоцитами происходит в результате их индукции IFN- γ [84,134,149,201], который оказывает синергичный антипролиферативный и апоптотический эффект с TNF- α . Данный аспект указывает на роль цитокина в формировании аутоиммунного ответа [79], за счет которого происходит иммунный цитолиз клеток ВФ, его продукция определяется активностью патологического процесса [132]. Таким образом, подтверждение иммуноопосредованного воспаления включает экспрессию не продуцируемых у здоровых лиц комплексов молекул (HLA)-DR, HLA-A, HLA-B, HLA-C и молекул, обеспечивающих межклеточную адгезию ICAM-1 на проксимальной части фолликулярного эпителия [113,123,149,201]. Регуляция экспрессии данных молекул, индуцируется IFN- γ продуцируемым Т-клетками [84,123,201]. При изучении цитокинового статуса 120 больных, было выявлено достоверное повышенный уровень γ -ИНФ, особенно в прогрессирующей стадии заболевания, и тенденция к повышению ИЛ-4 в стационарной стадии (Диденко И.В., 2006) [15]. Согласно исследованиям Katagiri K., Arakawa S.и соавт.(2007) IFN- γ индуцирует взаимодействие HLA-DR антигенов клеток волосяных фолликулов с цитотоксическими Т-лимфоцитами [79,134,140], оказывая синергичный антипролиферативный и апоптотический эффект и участвует в формировании аутоиммунного ответа, за счет которого происходит иммунный цитолиз клеток ВФ.

Центральное место в патогенезе ГА является нарушение иммунной привилегии волосяных фолликулов. Имеется ряд органов, обладающих

различной степенью выраженности иммунной привилегии (ИП) или иммунопротективной зоны (ИЗ) [113], такие как: головной мозг, яички, беременная матка, передняя камера глаза и роговица, так и проксимальная часть луковицы ВФ. Все вышеперечисленные органы имеют схожие механизмы, обеспечивающие защиту от иммунноопосредованного воспаления. Медиаторы ИП ВФ включают: иммуносупрессивные цитокины альфа-МНС, TGF-beta1 и IGF-1A, которые продуцируются эпителием [84,113,114,134,199]. Кроме того, нижняя часть фолликулярного эпителия недостаточно вырабатывает молекулы главного комплекса гистосовместимости МНС I, в связи с чем наблюдается малое количество клеток Лангерганса вокруг и внутри ВФ. Эти клетки не экспрессируют молекулы DR [149,190]. Отсутствие молекул данного класса может создавать иммунологическую дилемму, так как возможна активация НК-клеток, которые запрограммированы на лизис МНС класс I-негативных клеток [190]. Фактор, ингибирующий миграцию макрофагов обеспечивает немедленное торможение цитолиза, вызванного НК-клетками [64,189]. Роль трансформирующего фактора роста-бетта (TGF-(3) и ИЛ-10 в поддержании иммунопротективной зоны в области волосяного фолликула описана разными авторами [6,134].

Признаки активности гнездовой алопеции объясняются присутствием перибульбарного инфильтрата, состоящего из лимфоцитов, вокруг ВФ в стадии анагена. [62,66,113]. Привлечение CD8+ Т-клеток в зону инфильтрата объясняется экспрессией лиганда 2D (NKG2D) группой натуральных киллеров [113,201]. Недавние исследования продемонстрировали экспрессию ЦМВ связующего UL16-протеина в очагах поражения пациентов с активной стадией заболевания, приводя доказательство вовлечения врожденной и приобретенного иммунитета в патогенезе гнездовой алопеции [143,90,110,111,158,159].

В активную стадию ГА наблюдаются признаки воспаления в виде: внутриклеточного отека, утолщения стенок сосудов, и расширения устьев фолликулов, апоптоза клеток матрикса ВФ. В активную стадию наблюдаются

патологические взаимодействия FasL-эффекторных клеток воспалительного инфильтрата и Fas/Apo-рецепторов фолликулярного эпителия НЭВК волоса; обнаруживают VEGF в эпителии, эндотелии сосудов и в клетках инфильтрата (до 12% клеток каждого типа). Ввиду избыточной экспрессии VEGF-фактора необходимо ограничить назначения ангиопротекторных препаратов в активную стадию заболевания из-за усугубления воспалительных изменений и развития склероза фолликулярного пространства (Гаджигорова А.Г.(2015) [10]. При переходе в хроническую стадию отмечаются: атрофия ВФ, накопление экстрацеллюлярного матрикса, включающего коллагеновые волокна, умеренно выраженный перифолликулярный и периваскулярный инфильтрат, склероз дермы[10,19,44,45]. При длительном течении наблюдается усугубление процессов атрофии и склероза ВФ - накопление фибробластических компонентов и нарушение васкуляризации [10]. При переходе в хроническую стадию отмечаются уменьшение плотности воспалительного инфильтрата, исчезновение апоптозных телец. В эпителиоцитах дермального сосочка присутствуют в незначительном количестве VEGF⁺-клетки, и отсутствуют в дерме. В матричной зоне присутствуют Ki67⁺-, bcl-2⁺- и СК15⁺-клетки, которые активируют зону bulge [10]. При иммуногистохимическом исследовании пациентов наблюдалось снижение ЭФРС, ингибиторов апоптоза, СС127 и микроваскуляризации волосяной луковицы [10,19,44,101].

Наряду с изменением иммунной системы кожи, ряд исследователей придерживается предположения, что инициирующие каскад патологических реакций факторы влияют на центральные звенья иммунитета [200]. При оценке показателей системного иммунитета отмечалась гиперактивация иммунной системы, выражающейся увеличением концентрации циркулирующих иммунных комплексов в 1,6 раз, дефицит зрелых Т-лимфоцитов (CD3⁺), Т-хелперов (CD4⁺) и цитотоксических лимфоцитов (CD8⁺), что может свидетельствовать о наличии в организме пациентов, страдающих гнездной алопецией, системных признаков аутоиммунного процесса. Оценка параметров гуморального иммунного ответа показала, что концентрации сывороточных

иммуноглобулинов классов А, М, G и Е не отличались от аналогичных показателей здоровых людей [31].

1.3 Генетические аспекты патогенеза гнездовой алопеции

По данным статистических отчетов заболеваемости ГА в США у 10% [153] родственников пациентов, наблюдались эпизоды выпадения волос [66]. В России данный показатель составил - 8,13% [23]. Исследование семей с ГА в США показало, что примерно у одной трети пробандов имеется родственник с гнездовой алопецией. Риск повторения у детей пациентов составляет приблизительно 5-6% [45,103,85].

В 2010 году было проведено исследование, которое выявило восемь генетических локусов связанных с HLA системой способствующих появлению алопеции. Выявлены области, как UL16-связывающий протеин, антиген - 4 цитотоксических Т-лимфоцитов (CTLA4), интерлейкины (IL-2 / IL-21 , IL-2RA) и несколько генов, контролирующих дифференцировку и поддержание регуляторных Т-клеток. Эти геномные области были также ассоциированы с другими аутоиммунными заболеваниями как ревматоидный артрит и целиакия [32,110,125]. Установлена статистически достоверная ассоциация гнездовой алопеции с генами локусов главного комплекса гистосовместимости(HLA) DQ и DR [48]. Отмечено наличие HLA-DQB1*03 у 80% пациентов с гнездовой алопецией, в 92% связь с тяжелыми формами: тотальная, универсальная [10,33]. Одним из высоких рисков ассоциации ГА с HLA системой, HLA-B12 - 3,59 в финской популяции и HLA-B18 (в Иерусалиме). Отмечено развитие тяжелых форм потери волос при наследовании генов антагонистов рецепторов к интерлейкину-1 [55].

Гнездовая алопеция может являться структурным генетическим заболеванием, вызванное мутацией в генах, ответственных за продукцию филагтрина. Эта гипотеза лежит в основе развития тотальной потери волос в раннем возрасте при сочетании с атопическими заболеваниями [9,33,67,127,141,158]. В частности атопический дерматит, наиболее часто сочетающийся с ГА, определяется как эпидермальное структурное филаггрин

обусловленное генетическое заболевание [9,89,141]. Эпидермальная целостность наилучшим образом поддерживается в неповрежденных участках кожи, тогда как ГА чаще всего развивается на участках лица и скальпа, подверженных травматизации [9,22].

Таким образом, на основании данных литературы предложены различные аспекты сочетания гнездовой алопеции со структурными аномалиями генов и ассоциациями с генетическими заболеваниями. Однако центральное место на современном этапе занимает ассоциации с генетическими локусами, связанное с HLA системой, что говорит о неоднородности генетической детерминанты данного заболевания.

1.4 Инфекционная и паразитарная аспекты патогенеза гнездовой алопеции

Одними из родоначальников паразитарной теории 19 века были ученые Gruby, Sabouraud R., считавшие причиной возникновения гнездовой алопеции микрогрибки и микробациллы, предложив название «фитоалопеция», которое в дальнейшем при более детальном микроскопическом исследовании не получило подтверждения [22].

Имеется ряд клинических случаев предполагающих патогенетическую связь между вирусом гепатита В и С, вакцинацией от данных заболеваний и дебютом ГА [98,129,159]. Отмечено острое начало после вакцинации от ВГВ, и рецидивы заболевания после повторной иммунизации [98]. Дальнейшие исследования на мышинных моделях не получили подтверждения данной гипотезы. Существует предположение, что инфекционный агент может выступать в качестве суперантигена, как это видно на примере релевантности стрептококковой инфекции и ревматического поражения сердца [98,180].

Вероятность того, что гнездовая алопеция может быть вызвана цитомегаловирусом (ЦМВ), впервые предложена Skinner (1995) и другими авторами [55] после обнаружения последовательностей ДНК ЦМВ методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в биоптатах кожи скальпа пациентов. Эта гипотеза не была подтверждена впоследствии другими авторами [158,177]. Исследователями Rodriguez T.A. и Duvic M.(2008), описаны 12 пациентов, у

которых наблюдался инфекционный мононуклеоз менее чем за 6 месяцев до дебюта ГА [176].

Наличие периодов обострения в зависимости от времени года, также может быть объяснено рецидивами вирусных инфекций. Д'Овидио указал на сезонный цикл заболевания, с рецидивами преимущественно в феврале - марте, независимо от обострения атопического заболевания, что также может быть объяснено эпизодами вирусных инфекций [22].

Отмечена роль хронических инфекций и дисбиоза кишечника в манифестации гнездовой алопеции [98,21,54]. Так, согласно данным Корнишева В.Г. и соавт.(2012) 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 2 степени тяжести встречался более чем в 4 раза чаще, чем у пациентов в регрессирующей стадии [21]. Из УПМ у 1/3 пациентов встречался дисбиоз с пролиферацией *C. albicans*, которая обладает антигенным сходством 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 [21]. У 62,5% больных 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) [53].

На сегодняшний день гельминтозы являются одними из глобальных пандемий всего человечества. По данным экспертов ВОЗ инфицированность гельминтами составляет приблизительно 1.5 миллиарда, или почти 24% населения мира, степень инвазии увеличивается в регионах неблагоприятных по социальным и санитарно-эпидемиологическим показателям. Наибольшая распространенность достигает в странах Африки, Америки, Китая и Юго-Восточной Азии [11].

По данным доступной нам литературы не удалось найти информацию о коморбидности гнездной алопеции и персистенции некоторых гельминтов - токсокар и аскарид. Имеются упоминания о необходимости исключения гельминтов как причины развития ГА [2,18], но их влияния на течение алопеции не прослежено.

В работе Maizels RM, посвященной молекулярным аспектам иммунологического распознавания *Toxocara Canis* организмом хозяина, выявлено, что выживание личинок *T. Canis* возможно благодаря молекулярным стратегиям, модулирующим иммунную систему хозяина, что позволяет избежать взаимодействия с антителами макроорганизма при их адгезии к поверхности защитного слоя. Благодаря данному феномену ускользания от иммунного ответа хозяина при синдроме *larva migrans*, возможно развитие воспалительных реакций и индуцирования антигенной мимикрии и каскада аутоиммунных и аллергических реакций [144].

1.5 Нейротрофические и микроциркуляторные аспекты патогенеза гнездной алопеции

В исторической справке Hebra F. отмечал возникновение очаговой алопеции после травм и заболеваний нервной системы [22]. В подтверждении нейротрофической теории Штейнрюк приводит данные эксперимента (1838), когда после перерезки седалищного нерва наблюдалась задержка роста волос и частичное их выпадение в иннервируемом дерматоме [23] А.Г. Полотебнов приводил примеры очагового выпадения волос, развившейся после травматических процессов нервной системы, и подчеркивал некоторые неврологические симптомы: приступообразные головные боли и парестезии в очагах предшествовавшие очагам выпадения [22]. Согласно Марзеевой Г.И.(1965), у больных развитию ГА предшествовали анамнестические данные психических травм, эмоциональных стрессов в 35% [27]. И.Н. Винокуров(1971) констатировал функциональные нарушения нервной системы у 88,5% больных с различными формами (эмоциональные расстройства, тревога, истероидные расстройства) [8].

В исследовании Л.Д. Калюжной (1968) отмечено повышенное содержание адреналина и норадреналина в диализатах кожи и снижение уровня фермента церрулоплазмина у мужчин на 15,6%, который является катализатором адреналина с активным центром из ионов меди, участвующим в синтезе кератина, меланогенезе и росте волос [20]. Таким образом, имеется патофизиологическое объяснение спазма сосудов в очагах алопеции, повышением содержания катехоламинов и активацией симпатической системы.

Остается недостаточно изученным роль нейрогенного воспаления в патогенезе алопеции, однако некоторыми авторами дается описание повреждения перифолликулярной иннервации [88,156]. Отмечено повышение количества иммунореактивных СП (субстанция П) нервных волокон в коже пациентов с ГА. В противоположность этому при более запущенных стадиях заболевания, уровень СП-протеинов и количество иммунореактивных СП нервных волокон снижается, одновременно с СП-разрушающим ферментом – нейтральной эндопептидазой. Данные результаты могут говорить об участии СП, нейтральной эндопептидазы и NK-1R в регулировании и модулировании иммунного ответа при гнездовой алопеции [156,188]. Экспрессия нейропептидов и их рецепторов как нервными, так и иммунными клетками позволяет проследить взаимосвязь между периферической НС, ЦНС и иммунной системами кожи, требующая дальнейших исследований [125,187].

Полиморфная органофункциональная симптоматика, исследованная по данным ЭЭГ, РЭГ, ЭХО-ЭГ, РЭГ наблюдалась у 97,3 % больных. Реоэнцефалографические обследования выявили нарушение сосудистого тонуса у 88% больных, сопровождалось снижением тонуса сосудов мозга и уменьшение перфузии тканей. Данные изменения вероятно связаны с симпатическим отделом ЦНС [25].

Имеется ряд сообщений об изменении реологических параметров и микроциркуляции ВФ при гнездовой алопеции, которые характеризовались уменьшением количества функциональных капилляров, замедлением кровотока и спазмом артериол [23,12,52]. Отмечалась взаимосвязь между степенью

нарушения сосудистого русла и клиническими формами ГА [23]. У больных наблюдалось нарушение региональной гемодинамики [12] усиление агрегационных свойств, и повышение вязкости крови [83]. Длительный спазм капилляров также рассматривают как этиологический фактор очагового выпадения волос [52]. В работе G. Maramarosi et al.(1952), J.Beurey et. Al.(1972) изучение капилляроскопической картины у больных ГА характеризовалось уменьшением количества капиллярных петель в активную стадию заболевания [93,146].

F.E. Cormia, A. Ernycy(1961) рассматривали патологические процессы в сосудах при ГА по типу васкулита, более выраженного при обширных площадях поражения(тотальной алопеции), а также наблюдали уменьшение кровоснабжения в очагах [86].

При электронно-микроскопическом исследовании в очагах алопеции обнаружено вовлечение до 75% капиллярной сети [50]. Методом лазерной доплеровской флоуметрии при оценке состояния кожной микроциркуляции при гнездной алопеции выявлены расстройства микроциркуляции, характеризующиеся снижением уровня перфузии кожи в 1,44 раза [6,50].

1.6 Коморбидность при гнёздной алопеции

Имеются данные об ассоциации ГА с заболеваниями дерматологического (атопический дерматит, витилиго, красный плоский лишай), нейроэндокринологического (аутоиммунный тиреоидит, гипотиреоз) и общетерапевтического профилей (паранеопластические синдромы, коллагенозы) [67,141,153,171]. Согласно литературным данным, встречались ассоциации с аутоиммунными заболеваниями: заболеваниями щитовидной железы(14,6%), сахарным диабетом(11,1%), воспалительными заболеваниями кишечника (2%), ревматоидным артритом – (3,9%), витилиго в 2,8% случаев, и псориаз у 6,3%. 4,3% пациентов с ГА наблюдались с диагнозом красная волчанка. Из 107 пациентов обследованных на наличие антинуклеарных антител - у 93,5% обнаружен положительный результат. Признаки железодефицитной анемии выявлены у 19,6% [67].

В исследовании 2115 пациентов, у 38,2% отмечена атопия, проявляющаяся в виде аллергического ринита, астмы или экземы. Ассоциация атопии описана при тяжелых формах [127,141,171] предположительно связана с мутацией филлагрина и нарушением целостности эпидермального барьера [141].

Отмечена взаимосвязь гнездной алопеции и нарушения функции эндокринных органов, в частности изменений щитовидной железы. Аутоиммунные заболевания щитовидной железы, сочетались с гнездной алопецией в 8% до 28% случаев, однако количество тиреоидных антител не имело клинической корреляции с тяжестью гнездной алопеции [67,167,206].

S.A. Muller, R.K. Winkelmann(1963) выявили дисфункцию щитовидной железы у 8% больных в виде гипертиреоза, а также дисменорею и изменение либидо [153,107]. Из 198 обследованных с ГА, М.Л. Рыбакова (1972) у 15,5% случаев наблюдала эндемичное увеличение щитовидной железы [41]. Авторы S.S. Milgraum, A.J. Mitchel et al. (1987) выявили у 11 из 45 пациентов с очаговым выпадением волос и изменением в содержании ТТГ, тироксина и трийодтиронина, и поэтому рекомендовано определение данных гормонов у всех пациентов [63]. H.Zaun(1976) исследуя функциональное состояние щитовидной железы с помощью радиоактивного йода в 69% из 71 пациентов выявил нарушение выделения йода [204]. В данном аспекте представляется положительная динамика кожного процесса при назначении тиреоидных гормонов [107,175,204].

Примерно у 25% пациентов в анамнезе отмечены психические проблемы, включая тревожность и депрессию. Ранее были охарактеризованы психические изменения у взрослых пациентов с дерматологической патологией: Ghanizadeh описаны эпизоды депрессии у 78% из 38 детей. Дистресс в развитии ГА может рассматриваться как предрасполагающий фактор, при давности не более чем 2 месяца от начала выпадения, предлагая рассматривать данную патологию как психосоматическую нозологию [112]. Ruiz-Doblado и соавт., обнаруживали психические изменения у 66% из 32 пациентов, которые наряду с

отечественными исследователями наиболее часто характеризовались генерализованным тревожным расстройством и эпизодами депрессии [181].

1.7 Изменение некоторых биохимических параметров при гнездной алопеции

Изменение фракций гликопротеидов методом электрофореза нашло отражение в работе Р.Г. Гаджиева и соавт.(1977). Было установлено изменение гликопротеидного обмена (гексоз, сиаловых кислот и др.) у 77 больных с разными клиническими формами ГА, а именно повышение содержания альбумин-гликопротеидов и снижение уровня бета-гликопротеидов при тотальной и универсальной формах [17]. Дефицит серосодержащих аминокислот, участвующих в синтезе кератина отмечен у 70 больных с ГА на основании хроматографического исследования [35].

Исследования липидно-белкового обмена отражено в работе Г.И. Марзеевой (1965), где у 13 из 20 пациентов с гнездной алопецией выявлено повышение содержания холестерина в крови, у 10 человек низкий уровень фосфолипидов, у 11 - увеличение концентрации в-липопротеидов и у 10 больных - повышение глобулиновых фракций. Изменения данных показателей наиболее выражены при тяжелых формах [26].

Изучено влияние дефицита витамина Д (25-гидрокси кальциферол) в патогенезе ряда иммуноопосредованных дерматозов. В работе Gade VKV. и соавт.(2018) приведено сравнительное обследование группы здоровых добровольцев и 45 пациентов с ГА, в результатах которой отмечалось снижение уровня витамина Д, коррелировавшего с тяжестью клинического течения и повышением С-реактивного протеина [108]. В другом исследовании, посвященном исследованию витамина Д у больных гнездной алопецией, выявлено снижение уровня 25-гидрокси кальциферола менее 30 нг/мл, которое рассматривалось как фактор риска развития очагового выпадения волос [142].

Предположение об участии микроэлементов в патогенезе ГА упоминается в работах ряда авторов [47,48,76]. Снижение концентрации цинка в крови и волосах у больных гнездной алопецией и повышение меди описано в работе

Е.Н. Тимошковой [47]. Имеются противоположные данные Н. Mussalo-Rauhamaa и соавт. (1986), которые при исследовании ряда микроэлементов (Se, Rb, Zn, Fe, Co, Cu и др.) в сыворотке крови у пациентов гнездовой алопецией финской национальности, не отметили достоверных различий с уровнем в крови у здоровых лиц [154]. Также имеются данные о комплексном лечении с включением препарата цинка. Данное положение обосновывается участием фермента цинк-зависимой хелатазы в синтезе кератина волоса [109,186].

1.8 Современные клинические аспекты течения и методы диагностики гнездовой алопеции

По шифру МКБ-10 очаговое выпадение волос различной степени тяжести соответствует диагнозу «гнездовая алопеция» шифр L63 и различным клиническим формам гнездовой алопеции: локальной, офоазису, неуточнённой (incognita), тотальной и универсальной алопециям (коды диагнозов: L63.8, L63.2, L63.8, L63.9, L63.0 и L63.1).

Клинические проявления ГА имеют своеобразную симптоматику: чаще всего заболевание развивается асимптомно, но некоторые пациенты (14%) отмечают чувство жжения и зуд в области пораженных участков. Среди пациентов 80% имеют единичный очаг, 12,5% – 2 очага и 7,7% – множественные очаги поражения [32]. ГА чаще поражает кожу головы (66,8-95%), однако в патологический процесс могут вовлекаться и другие области роста волос: борода у мужчин – 28% , брови – 3,8% , конечности – 1,3%. Возможно сочетанное поражение. Тотальная и универсальная алопеции встречаются у 7% пациентов и являются менее распространенными среди пациентов формами заболевания [9,32,171]. У 30% пациентов с ГА полная потеря волос развивается на протяжении 6 месяцев после начала заболевания. Sharma et al. [183] сообщал, что процесс облысения от момента начала и до развития ГА в среднем занимает 4 месяца. В дальнейшем эволюция ГА непредсказуема, но возможны рецидивы алопеции. В исследовании с участием 736 пациентов частота рецидивов в течение 5 лет составила 90% [153]. У 1%

детей и 10% взрослых наблюдалась длительная ремиссия, в то же время у 22% детей и 34% взрослых рост волос не возобновился.

Использование различных стандартизированных систем оценки потери волос на волосистой части головы и тела, позволяет более полно характеризовать состояние больного, объективизировать подход к диагностике и лечению. На сегодняшний день разработано несколько унифицированных шкал для описывания ГА.

В зависимости от *площади вовлечения* различают следующие клинические формы гнездной алопеции [2,9,42,205] : локальную, ретикулярную, супер- и цилиарную, лентовидную (*офиязис* и *сисафио*), субтотальную, тотальную и универсальную, и иногда различают стригущую форму Никольского (при этой форме обнаруживают патологию со стороны нервной системы в виде эпилепсии, шизофрении, ипохондрических состояний, истероидных реакций).

Локальная форма представлена обычно одним - тремя типичными округлыми очагами в области волосистой части головы или бороды размером 1 см и более. При данной форме может наблюдаться самопроизвольное восстановление роста волос в течение 3 месяцев от момента возникновения или же длительное персистирование. По существующей классификации патогенетических типов по Iseda Т. [127], считается, что локальная форма часто возникает при обычном типе гнездной алопеции; она быстро дает полную ремиссию и не всегда требует лечения. Ретикулярный тип наблюдается при появлении множества мелких, не сливающихся очагов. Лентовидная форма (*офиязис*) характеризуется появлением сливающихся очагов выпадения в области от затылка и 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 диагностируют *сисафио*. При диффузном типе ГА наблюдается полное или частичное диффузное поредение волос с наличием волос в виде «восклицательного» знака по периферии очага. Суперцилиарная и цилиарная форма - сочетанное выпадение волос бровей и ресниц. Потеря волос в области бороды и усов - форма *barbae*.

При субтотальной форме наблюдается потеря волос более 50%, однако сохраняются отдельные участки на волосистой части головы с длинными терминальными волосами, которые могут в последующем выпасть. Для тотальной алопеции характерно полное отсутствие волос на скальпе, с сохранением на других покровах. При универсальной форме отсутствуют щетинистые волосы (брови и ресницы), а также возможна полная утрата пушковых волос на туловище и терминальных в области подмышечных впадин и аногенитальной области. Тотальная и универсальная формы чаще развиваются при атопическом и прегипертензивном патогенетических типах заболевания (75% и 39% соответственно) [9,39]. Феномен *Марии-Антуанетты* или «внезапного поседения» связан с острым анагеновым выпадением пигментированных волос, с сохранением седых, что предположительно связано с сохранением иммунологической толерантности к фолликулам, содержащим депигментированные и/или седые волосы [9,46].

Клинико-патогенетическая гетерогенность гнездной алопеции нашла отражение в разделении заболевания на типы, предложенные Iceda T. A. в 1989 году: обычный, атопический, прегипертензивный, смешанный [127]. Обычный тип (без ассоциации с другими заболеваниями, более 80%) характеризуется рядом признаков: возрастом 20-40 лет, длительностью менее 3-х лет и одним эпизодом менее 6 месяцев, с благоприятным прогнозом. Атопический тип (10%) имеет ранее начало до 20 лет, с длительностью эпизода более 1 года и субтотальной (офиазис) или многоочаговой потерей волос, с переходом в тотальную форму в 75% случаев. Прегипертензивный тип (менее 5%) возникает у молодых лиц в пубертатный период с наследственным анамнезом гипертонии в семье, и ретикулярным типом потери волос с переходом в тотальную форму в 40%. Об аутоиммунном типе говорят при ассоциации гнездной алопеции с другими аутоиммунными заболеваниями и эндокринопатиями (менее 5%), при котором начало отмечается после 40 лет, с длительным торпидным течением и вероятностью перехода в тотальную форму в 10% случаев. Наличие сочетанного дистрофического изменения ногтей, атопических состояний и обширной потери волос в возрасте до 5 лет - служит неблагоприятным прогностическим признаком [127].

По *клиническому течению* гнездную алопецию можно разделить на три степени тяжести: легкую, среднюю и тяжелую. При *легкой* степени тяжести наблюдается локальное выпадение, протекающее на фоне обычного, реже смешанного или атопического типа гнездовой алопеции. Данная форма относится к доброкачественной и поддается лечению унифицированными методами, также возможна спонтанная ремиссия дерматоза [9,42,46]. Наличие у пациента *офиазиса* или субтотальной формы алопеции, торпидного течения с тенденцией к распространению процесса и вовлечению близлежащих областей, оценивается как *среднетяжелая* степень. О *тяжелой* степени говорят при наличии у больного субтотальной, тотальной форм потери волос, ассоциированных с аутоиммунным или прегипертензивным типами, рефрактерными к иммуносупрессивным методам, с вовлечением волосяного покрова лица, туловища, и их полной потере при универсальной форме [42,46].

Для *оценки степени тяжести потери волос* при ГА используют классификацию И.В. Шуцкого, в которой выделяют 4 степени тяжести: I степень – единичные очаги поражения диаметром 3–5 см; II степень – очаги поражения диаметром 5–10 см; III степень – субтотальная алопеция; IV степень – тотальная алопеция (ГА) и универсальная алопеция (УА) [24,42].

В международном «Руководстве по исследовательской оценке пациентов с ГА» с целью объективизации выпадения волос на голове, теле и вовлечении ногтевых пластин, а также оценки эффективности проводимой терапии была разработана стандартизованная система оценки SBN - (S-scalp(голова), B-body(тело), N-nail(ногти) [60]. Степень потери волос на волосистой части головы (S0–S5):• S0 – отсутствие потери волос;• S1 – потеря <25% волос;• S2 – потеря от 25 до 49% волос;• S3 – потеря от 50 до 74% волос;• S4 – потеря 75–99% волос с уточнением:- S4a – потеря от 75 до 95% волос;- S4b – потеря 96–99% волос;• S5 – потеря 100% волос на голове. Степень потери волос на других участках тела (B0-B2):• B0 – волосы сохранены;• B1 – частичное выпадение волос;• B2 – 100% выпадение волос. Степень изменения ногтевых пластинок (N0 -N1a): • N0 – без поражений; • N1 – частичное поражение; • N1a – тотальная ониходистрофия (дистрофия 20 ногтей).

Для оценки тяжести выпадения волос и эффективности лечения на волосистой части головы авторами E.Olsen и соавт. в 2004 году была предложена шкала оценки тяжести алопеции SALT(Severity Alopecia Tool) [61]. Она позволяет подсчитывать степень распространенности потери волос на скальпе в баллах и процентном соотношении. Измерения основываются на графической репрезентации скальпа и последующей ее оценке в зависимости от зон. Вся измеряемая площадь принимается за 100 баллов и делится на правую и левую, заднюю и верхнюю квадранты головы. Площадь левой и правой сторон по 18%; верхней (теменной и макушечной зон) - 40%; задняя сторона (затылочная)- 24 %. Каждая исследуемая сторона делится на 4 равные части и берется за 100%, затем в данной области подсчитывается процент выпадения и умножается на остаток абсолютного процента данной области поделенной на 100. В итоге получается процентная потеря волос в данном участке, которую можно суммировать с остальными показателями других зон и выводить значение общей потери волос на голове. Для оценки эффективности лечения, применяется формула для оценки эффективности лечения по SALT% [67].

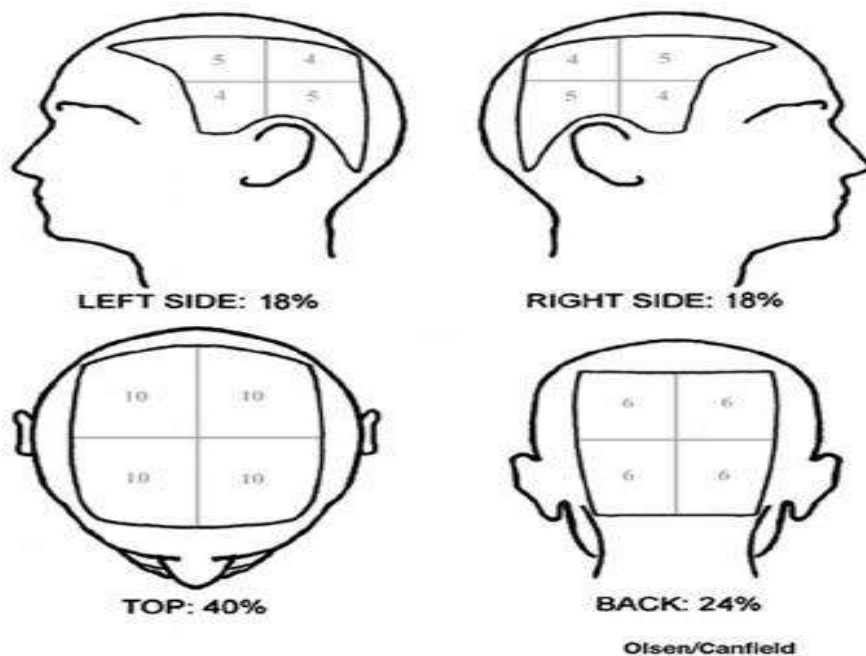


Рис. 1.1. Репрезентативная модель изображения скальпа и площадь его поверхности (E. Olsen, 2004)

Для проведения дифференциального диагноза ГА и ее форм со схожими заболеваниями важное значение имеет анализ врачом предшествовавших

выпадению волос нервных потрясений, или психических болезней, интоксикаций вызванных химическими средствами или тяжелыми интеркуррентными заболеваниями; контакт с животными или наличие эндемического очага по микозам, а также сопутствующих аутоиммунных или генетических заболеваний пациента и/или его родственников [4,67].

Для самостоятельной оценки стадии и характера течения выпадения, практикующими врачами могут быть использованы следующие диагностические приемы: тест выпадения или натяжения волос для определения зоны расшатанных волос; изучение корней волос под увеличительным стеклом или с помощью другой оптической техники; трихограмма; биопсия участка кожи и обзорные фотографии для наблюдения изменений в динамике заболевания. Отдельное внимание заслуживают методики изучения микроморфологических характеристик волоса, в частности цветная сканирующая микроскопия стержня, сканирующая ближкофокусная оптическая микроскопия и оптическая когерентная томография, позволяющие изучить физические и химические характеристики волос [9,206].

Световая микроскопия позволяет изучить состояние стержня и луковицы волос и определить стадию роста. При выпадении волос в фазе анагена определяется пигментированная луковица ввиду повышенного содержания меланина в бульбарной зоне и наружные оболочки волоса. Диспластический анаген характеризуется видом вытянутого волоса в виде веретена с оболочками [9,10,46,206].

Активность выпадения волос определяется зоной расшатанных волос и определяется степенью удаления волос в краевой зоне очага при ГА при потягивании. Данный тест позволяет определить степень активности заболевания в очагах [9,10,42].

Биопсия кожи волосистой части головы относится к инвазивным процедурам, и позволяет провести гистологическое исследование материала и уточнить диагноз в сомнительных клинических случаях (рубцовые алопеции). В методике используется punch-биоптат диаметром до 4-5 мм, который

позволяет изучить глубокие слои дермы и гиподермы. Последовательное послойное изучение материала с использованием фиксирующих и красящих средств (например: гематоксилина и эозина) позволяет получить информацию о степени выраженности воспалительного инфильтрата и состоянии ВФ [9,10]. Различия в перibuльбарном инфильтрате при активной стадии заболевания по типу «роя пчел» и его уменьшение при хронической, также могут иметь вспомогательное значение в диагностике и выборе тактики лечения [9,10,45,50,70,201].

Фотографирование также относится к достоверным методам визуализации, позволяя проводить динамическое достоверное наблюдение в процессе лечения, как для врача-исследователя так и для пациента в разных временных интервалах повторного осмотра. Рекомендуется проводить методику в четырех ракурсах: спереди, с обеих боковых сторон и сзади (затылочной) на равноудаленных расстояниях для фиксации изображения и проведением макросъемки очагов в стандартных условиях, также является необходимым инструментом в арсенале врача, учитывая возможно длительный эпизод выпадения волос при ГА и для демонстрации пациенту изменений на фоне проводимой терапии. Для детальной оценки очагов и воспроизведения стандартизированных условий при каждом посещении пациентом врача, используется стереотаксическое устройство (СУ) для фотосъемки, позволяющее воспроизводить одинаковые условия для изучения области выпадения волос и оценивать результаты лечения. Временной интервал посещения в среднем составляет 3, 4, 6 и 12 месяцев от начала проводимого лечения [9].

Для достоверной оценки эффекта от проводимого лечения и наблюдения за возобновлением роста волос, а также определения морфометрических характеристик волос, требуются более детальная визуализация с использованием достижений компьютерного программирования. В настоящее время врачи-трихологи широко используют такие методы диагностики, как видеодерматоскопия, трихограмма, фототрихограмма, эпилюминесцентная

микроскопия. Эти методы позволяют объективно оценивать морфометрические параметры волос, проводить подсчеты количества фолликулярных юнитов и волос, определять скорость их роста, с последующим анализом данных посредством программного обеспечения. Одной из программ является Trichoscan, одобренная GMP (General medical practice), преимущественно используемая в англоязычных странах. В России, США и странах СНГ распространена программа TrichoScience©, совмещающая возможности дерматоскопии, трихоскопии и фототрихограммы. Программа позволяет вести базу данных с возможностью добавления собственных наблюдений и другие диагностические манипуляции [9,206].

Патогномоничными симптомами ГА при визуализации очага выпадения с помощью трихоскопии являются такие феномены, как 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 кадаверизированные волосы, содержащие 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. Возможно обнаружение веллуса-пушкового светлого волоса, характерный признак для гнёздной алопеции, позволяющий дифференцировать с очагами при трихотилломании, при которой отрастающие волосы содержат пигмент [9,46]. Постепенное появление пигмента во вновь отрастающих волосах приводит к их неравномерному окрашиванию, феномену *полиозиса*. Следует отметить, что спонтанное возобновление роста волос характерно для единичных очагов или при первых эпизодах гнёздной алопеции. В прогрессирующую стадию наблюдается расширение очагов с захватом соседних областей и слиянием с распространением в несколько зон волосистой части, головы, или по типу офиазиса, сисафио. Усиленное выпадение волос по краю очага определяется как зона расшатанных волос, шириной от 2-3 мм и до 1 см. Волосы в этой зоне

легко извлекаются при их потягивании - тест натяжения, также характерны обломанные волосы - симптом «восклицательного знака» и наличие «черных точек» [9,206].

Дифференциальный диагноз ГА проводят со схожими очагами выпадения при трихотилломании(возможно их сочетание), рубцовыми алопециями, трихомикозами, токсическими и сифилитической алопециями [4,9].

1.9 Современные аспекты лечения гнездной алопеции

Согласно наблюдениям Британской ассоциации дерматологов спонтанная ремиссия возможна у 80% пациентов с ГА с ограниченным выпадением и длительностью эпизода менее 1 года [9,10,73,75].

Топические кортикостероиды (ТКС). ТКС сильно действия широко используются для лечения, однако их доказательство эффективности ограничено [7,32,39,73,75,80,83,94,124,206]. Аствацатуров К.Р. одним из первых использовал безигольчатый аппликатор для внутрикожного введения гидрокортизона и адрезона в очаги у 42 больных гнездной алопецией, отмечая безболезненность, простоту выполнения манипуляции и отсутствие побочных эффектов как положительные стороны данной методики [3,9,10,75].

Согласно Кохрановскому обзору 17 рандомизированных клинических исследований по гнездной алопеции, только одно исследование, посвященное топическим стероидам имело доказательность при краткосрочном применении и не имело при длительном [39,75,131]. В рандомизированном клиническом испытании 25 % крема с дексаметазоном у 70 пациентов, у большей части леченых ТКС отмечено небольшое улучшение в сравнении с плацебо группой, однако результаты не были статистически достоверными [80].

Клобетазол пропионат применяемый под окклюзионную повязку может быть эффективным средством у некоторых больных[83,94]. В исследовании 28 пациентов с ТА/УА с длительностью течения около 7 лет, 0,5% мазь клобетозола пропионата наносимая под окклюзионную пленку в течение 6 из 7 дней каждой недели на протяжении 6 месяцев привела к возобновлению роста волос у 5 пациентов(18%) [83]. Пациенты наносили мазь на одну половину

скальпа, с течением времени лечения отсутствие изменений наблюдалось на индифферентной стороне. Фолликулит являлся одним из часто встречаемых побочных эффектов топическими стероидами. В испытании с применением пены с 0,5% клобетазола пропионата у 34 пациентов с умеренной и тяжелой степенью алопеции было назначено нанесение препарата на половину головы в случайном порядке. После 12 недель лечения в большей части очагов с применением клобетазола, отмечалось не менее 50% возобновления роста волос (7 в сравнении с 34) [83].

Внутриочаговое введение кортикостероидов. Внутриочаговое введение депонированных стероидов стимулирует возобновление роста волос на стороне инъекций у некоторых пациентов [9,10,75]. Согласно данным Портера и Бартона (1971) возобновление роста волос наблюдалось в 33 из 34 очагов у 11 пациентов ГА, получавших триамцинолон гексацетонид, и в 16 из 25 очагов у 17 пациентов, получавших триамцинолон ацетонид. Эффект от лечения продолжался на протяжении 9 месяцев [77]. Согласно данным исследования в Саудовской Аравии у 62% пациентов наблюдалось полное восстановление волос после месячного курса триамцинолона ацетонида; ответ на проводимую терапию был более выражен при наличии менее чем 5 очагов размерами до 3 см [136]. Инъекции гидрокортизона ацетата (25мг/мл) и триамцинолона ацетонида (5-10 мг/мл) наиболее широко используются, данный метод рекомендован при наличии ограниченного выпадения волос [10,75,136].

Множественные инъекции кортикостероидами могут быть проведены, однако следует обращать внимание на дискомфорт со стороны пациента, и атрофию кожи как частый побочный эффект внутриочагового введения, в частности триамцинолона, которая разрешается в течение нескольких месяцев [10,75,201,206]. Данная терапия неприменима при быстро прогрессирующем течении ГА и обширном распространении очагов.

Системные кортикостероиды. Длительный ежедневный прием пероральных кортикостероидов способствует росту волос у некоторых пациентов [75,161,172,173,184,185]. Olsen E.A. и соавт.(1992) в частично

контролируемом исследовании предоставили данные о возобновлении роста волос более чем в 25% у 30-47% пациентов получивших лечение пероральным преднизолоном (начиная с 40 мг/сутки) в течение 6 недель по снижающей схеме [161]. Комплексное лечение преднизолоном из расчета 20-30мг сутки в сочетании с наружными кортикостероидами и анаболическими препаратами при тяжелых формах ГА проводил И.Н. Винокуров(1969), отмечая хорошие результаты с незначительными побочными явлениями [7].

Разными группами авторов предложены схемы пульс-терапии с использованием различных форм кортикостероидов: (преднизолон внутривенно 2г) Burton JL, Shuster S.(1975) [78], внутривенно метилпреднизолон 250 мг 2 раза в день на протяжении 3 дней [172,173]. Пероральный преднизолон 300 мг один раз в месяц [184], дексаметазон 2 раза в неделю [185]. Таким образом, у 60% пациентов с обширными очагами ГА было показано значимое косметическое улучшение в ответ на пульс-терапию кортикостероидами, в то время как менее 10% с тяжелыми формами ответили на лечение [75]. Имеются данные о побочных эффектах краткосрочной и долгосрочной терапии системными кортикостероидами, что требует рационального подхода к выбору лечения[73,75].

Контактная иммунотерапия. Была описана в 1976 году Rosenberg E. W. и L. Drake [179]. Контактные аллергены используемые в лечении ГА включают: динитрохлорбензол, дибутиловый эфир скваровой кислоты, дифенилциклопропенон [75,95]. Клинический протокол применения контактной иммунотерапии был описан Хапплом и соавт.(1983) [118]. Пациента сенсibilизировали 2% раствором дифенилциклопропенона (ДФЦП), применяемого на ограниченный участок кожи головы [166,192,122]. Для объяснения механизма действия местной иммунотерапии предложены две концепции. Согласно L. Daman и соавт. (1978) [92], за счет привлечения популяции Т-клеток аллергеном, происходит элиминация антигена из волосяного фолликула. По мнению Harple R.(1981) [116] подавление аутоиммунной реакции происходит в результате привлечения неспецифических

T-супрессоров, которые способствуют проявлению «антигенной конкуренции» в области на которую наносят ирритант. Автор предполагает, что за счет изменения баланса между разными популяциями T-клеток, происходит подавление воспаления и нарушение выработки провоспалительных цитокинов, которое в последующем ведет к возобновлению роста [115].

Обзор имеющихся в доступе исследований по контактной иммунотерапии, говорит о достижении значимого эффекта у 50-60% пациентов, однако разброс эффективности в лечении варьирует от 9 до 87% [95]. При отсутствии эффекта в течение 6 месяцев от начала процедур, лечение может быть остановлено. По данным канадских исследователей, клинически значимый эффект наблюдался у 30% пациентов после 6 месяцев терапии, но процент улучшения увеличивался до 78% после 32 месяцев, что говорит о длительной терапии как более эффективной [128,147]. Однако рецидивы наблюдались в 62% у пациентов после значимого улучшения. Клинический эффект у пациентов с ТА/УА формами достигал 17% и не увеличивался после 9 месяцев проводимого лечения [75,115].

Динитрохлорбензол (ДНХБ). Впервые о повторном росте волос у двух пациентов после местного применения ДНХБ сообщили E. Rosenberg и L. Drake в 1976 г. [179]. В последующих работах было показано, что общая эффективность применения ДНХБ при лечении гнездной алопеции составляет от 25 до 89% [117,120,40]. Согласно опыту применения Б.Т. Глухенького, Л.Д. Калюжной (1984) при использовании 1% спиртового раствора ДНХБ 1 раз в неделю в течение 3 - 8 месяцев отмечался полный регресс процесса у 25 из 32 больных [13]. Положительный опыт применения ДНХБ у 82 больных с различными клиническими формами ГА на протяжении 10 лет наблюдали А.Ю. Родин и соавт.(1995) [36]. Клиническое выздоровление и удовлетворительный косметический эффект наблюдался у 95,5% больных с локальной формой заболевания. При субтотальной - у 66,6% больных, и у 52,9% - с универсальной. Рецидив болезни после лечения раствором ДНХБ наблюдался у 6 (7,3%) больных гнездной алопецией [36].

Фотохимиотерапия: псорален и УФА. Описаны данные неконтролируемых исследований применения псоралена и УФА при ГА, с использованием орального и топического псоралена [82,138,196,152]. Некоторые обзоры по лечению предполагают отсутствие значимого эффекта от ПУВА-терапии [119]. Возможны рецидивы во время лечения, поэтому требуется продолжение терапии для поддержания роста волос, что может приводить к высокой кумулятивной дозе УФА. А. Mitchell и соавт.(1984) наблюдали восстановление роста волос у 8 (36,3%) из 22 пациентов при сочетании местного 0,1% 8-метоксипсорален и УФ-облучения, и полное восстановление роста - у 2 (9%) [151]. По данным Е.В. Авербах (1985) приемлемый косметический эффект наблюдался у 66 (76,75%) из 86 пациентов с различными клиническими формами ГА, что также зависело от тяжести, давности и длительности рецидива [1].

Миноксидил. Показано, что в клетках кожных сосочков, изолированных из ВФ волосистой части головы человека, добавление миноксидила приводило к усилению экспрессии мРНК ЭФРС [150]. Его действие на волосяной фолликул, объясняется во-первых активацией калиевых (АТФ-зависимых каналов), а во-вторых влиянием на пролиферацию различного пула клеток луковицы, посредством стимуляции синтеза простогландинов и ЭФРС (эндотелиального фактора роста сосудов) посредством NO-синтаз (оксида азота) [100,148].

В исследовании Zachary I., Glikl G.(2001) удалось доказать роль ЭФРС в развитии кровоснабжения и его влиянии на образование оксида азота и простаглицлина [203]. К. Yano и соавт. высказали предположение о том, что избыточная экспрессия ЭФРС в эпителиальном влагалище корня способствовала усилению кровоснабжения волосяного фолликула, ускоренному росту волос и появлению терминального волоса [202].

При сравнении 1 и 5% раствора миноксидила при обширных очагах, возобновление роста более часто наблюдалось при применении 5%

миноксидила [104,197,105,168,170]. Однако топический миноксидил неэффективен при ТА/УА [75,168,197].

Дитранол. Клинические отчеты по применению антралина (дитранола) и других контактных ирритантов не так обширны [106,155,193]. В одном открытом исследовании у 18% пациентов с обширными очагами алопеции достигнут косметически значимый результат при применении антралина [106]. Опубликованные данные свидетельствуют о том, что для достижения значимого эффекта необходимо частое применение дитранола в высоких концентрациях.

Цитостатики. Циклоспорин А впервые был выделен из культуры гриба *Tolyrocladium inflatum* Gams в 1969 г. в исследовательской лаборатории фирмы "Sandoz" (Швейцария), как соединение с иммуносупрессивной активностью [74]. Полученные данные на экспериментальных моделях животных, и подтвержденные затем в клинических исследованиях, свидетельствуют о циклоsporине, как о средстве обладающим иммуносупрессивным эффектом и способном стимулировать рост волос [10,162,189]. Однако побочные системные эффекты у пациентов с тяжелыми формами ГА и незначительный косметический результат ограничивают его применение [189].

По мнению А. Gupta и соавт. (1990) снижением количества инфильтрирующих иммунных клеток, участвующих в реакциях гиперчувствительности замедленного типа являются свидетельством того, что циклоспорин меняет соотношение иммунорегуляторных лимфоцитов вокруг волосяных фолликулов. Аналогичный эффект наблюдали в своем исследовании V.C. Но и соавт.(1993) изучая действие циклоsporина у больных гнездовой алопецией. Авторы установили изменение баланса иммунорегуляторных лимфоцитов вокруг волосяных фолликулов: ингибирование активации Т-хелперов, а также продукции интерлейкина 2, интерферона- γ [162,124]. После применения ингибиторов кальциневрина отсутствие эффекта наблюдалось у 11 пациентов с ГА среднего и тяжелого течения, пролеченных топическим такролимусом на протяжении 24 недель [169].

Сульфасалазин. Несколько неконтролируемых исследований заявили о терапевтических эффектах сульфасалазина при гнездной алопеции [68,96,174]. При исследовании 26 пациентов с тяжелыми формами алопеции (более 40% потери волос) из 22 пациентов, завершивших курс лечения у 6 наблюдалось полное восстановление, у 9 частичное. Из 15 респондентов у 10 наблюдался рецидив. [57].

Метотрексат. При обзоре 22 пациентов с ТА/УА получивших лечение метотрексатом из расчета 15-25 мг в неделю в сочетании с преднизолоном 10-20 мг/суточно, у 14 было достигнуто полное восстановление, в том числе у 3 из 6 участников получавших монотерапию метотрексатом [124,133].

Аналоги простагландина F2a при выпадении ресниц. Гипертрихоз в области ресниц побочный эффект топического лечения открытоугольной глаукомы аналогами простагландина F2a- латанопростом и биматопростом. В исследовании 48 пациентов с УА, у 45% пациентов было достигнуто полное или клинически значимое восстановление роста ресниц при применении топического латанопроста на протяжении 2 лет, в сравнении с нерандомизированной контрольной группой [87,102]. Однако 16-недельное исследование у 11 пациентов с выпадением ресниц не отметило улучшения ни от терапии латанопростом ни биматопростом [137]. Исследования J. Michelet и соавт. показали, что обе изоформы PGHS(простагландина) иммунологически локализованы в кожных сосочках ВФ человека в фазе анагена, а в фазе катагена в кожных сосочках ВФ иммунологически выявляется только PGHS-1 [56].

Биологическая терапия. В открытом исследовании 17 пациентов со средним и тяжелым течением гнездной алопеции не было отмечено улучшения после терапии этанрецептом [99]. В рандомизированных клинических испытаниях 45 пациентов с тяжелой степенью и затяжным течением гнездной алопеции не было значимого улучшения от алефацепта в сравнении с группой плацебо [58].

Изопринозин. Инозин пранобекс обладает иммуностимулирующим и противовирусным эффектом. Ранние неконтролируемые исследования

докладывали о смешанных результатах лечения [69]. У 32 пациентов с торпидным течением отмечена клиническая ремиссия у 50% , принимавших Изапринозин в течение 12 недель в сравнении с неконтролируемой плацебо группой [130].

Лазеротерапия. Инфракрасный диодный лазер использовался в лечении очаговой алопеции у 16 пациентов. Частичное или полное восстановление наблюдалось в 32 из 34 очагов, причем отсутствие роста наблюдалось в очагах не подвергшихся облучению [195]. Схожие результаты наблюдались у 9 детей по данным Al-Mutairi N. (2009), получавших терапию эксимерным лазером [59].

Гипнотерапия. В нерандомизированном исследовании 20 пациентов (с преимущественно тяжелыми формами ГА) получавших гипнотерапию отмечено значительное снижение показателей тревожности и депрессии, в сравнении с 21 пациентами не получавшими данное лечение [75,126]. Данное заключение указывает на роль нефармакологической помощи пациентам с ГА.

1.10 Патогенетическое обоснование способов лечения с включением аминокислот L-аргинина, L-карнитина и препарата урсодезоксихолевой кислоты в составе комплексной терапии, и в сочетании с комбинированным наружным лечением больных гнездовой алопецией

Аргинин (α-амино-8-гуанидино-валериановая кислота) - условно незаменимая аминокислота, впервые выделена в 1886 г. E. Schulze и E. Steiger. В биосистемах аргинин участвует в синтезе ряда анаболических гормонов, полиаминов и оксида азота, повышает концентрацию инсулина и инсулиноподобного фактора роста в плазме крови [163,97].

Аргинин усиливает пролиферацию Т-лимфоцитов и число гемопоэтических клеток, улучшает функции и морфологические характеристики энтероцитов [14]. Одним из субстратов аргинина в периферической крови является оксид азота. Роль NO в поддержании сосудистого гомеостаза сводится к регуляции сосудистого тонуса, пролиферации и апоптоза, а также регуляции оксидантных процессов. Кроме того, NO присущи ангиопротекторные свойства [14]. NO также ответственен за противовоспалительные эффекты, такие как

ингибирование экспрессии молекул клеточной адгезии ICAM-1 (intercellular adhesion molecules) [14,37]. При среднем уровне концентрации аргинин может оказывать прямую вазодилатацию вследствие стимуляции секреции инсулина и гормона роста; высокие уровни L- аргинина вызывают неспецифическую вазодилатацию [72].

Сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) индуцирует высвобождение оксида азота (NO) из эндотелиальных клеток [157]. Тем не менее, влияние NO на синтез VEGF не ясна. В исследовании L. A. Gnann (2013) применение ЭФРС в виде топического геля в экспериментальной модели животных с гнездой алопеции способствовало ангиогенезу, увеличению плотности и диаметра волос на 15 день лечения [121]. Результаты показывают, что эндогенный NO усиливает синтез VEGF [202].

Применение L-аргинина в качестве стимулятора процессов репарации тканей и периферического вазодилататора нашло отражение в экспериментальном исследовании, посвященном изучению влияния на активность iNOS и TGF- β при применении пероральных и топических форма аргинина при заживлении ран у здоровых и иммунокомпетентных мышей [164]. Следует отметить, что TGF- β также относится к цитокинам, влияющим на рост ВФ, а именно наряду с MIF(фактором торможения миграции макрофагов), участвует в подавлении активации НК-клеток, которые индуцируют аутоиммунный ответ и потерю иммунологической толерантности как ВФ, так и ряда органов со схожими механизмами защиты от аутоиммунитета [113,143]. Повышенные концентрации TGF- β обнаруживались у пациентов с ГА в стадии возобновления роста [91,199]. Также повышенные концентрации IL-10 и TGF-beta 1 обнаружены у пациентов в период возобновления роста после индуцирования контактного дерматита дифенилциклопропеном [91].

В исследовании Ganzetti G, Campanati A, Simonetti O и соавт., (2011) проводилось наблюдение за 20 пациентами с гнездой алопеции с применением видеодерматоскопии и видеокапилляроскопии до и после аппликации дифенилциклопропенона (ДФЦП) [198]. Гистологически подтверждено, что

при видеокапилляроскопии наблюдалось статистически достоверное появление новых сосудов и неоангиогенеза. Отмечено возрастание содержания ЭФРС (эндотелиального фактора роста сосудов) в кератиноцитах волосяных фолликулов, приводящего к увеличению капилляров в дерме [198].

В сравнительном исследовании между пациентами с гнездной алопецией и группой здоровых лиц, при ГА иммуногистохимически наблюдалось снижение ЭФРС, ингибиторов апоптоза и СС127 и микроваскуляризации волоса [10, 143,91].

Учитывая эффект L-аргинина как донатора оксида азота, в работе рассмотрено влияние данной аминокислоты в качестве фактора индукции ангиогенеза и васкуляризации в стадию снижения активности воспалительного процесса. Оксид азота по принципу положительной обратной связи увеличивает выработку ЭФРС, в связи с чем, терапия L-аргинином способствует улучшению микроциркуляции перифолликулярного пространства и возобновлению роста волос.

ЭФРС рассматривается в нашем исследовании как индуктор ангиогенеза и процессов пролиферации в области волосяного фолликула. Следует отметить, что оксид азота также по принципу положительной обратной связи увеличивает выработку ЭФРС, в связи с чем патогенетический способ лечения ГА L-аргинином, рассматривается как терапия улучшения микроциркуляции перифолликулярного пространства, иммуностропного эффекта и индукции эндотелиального фактора роста сосудов [121,202].

Свободный карнитин (3-гидрокси-4-N-триметиламиномасляная кислота) впервые выделен из бычьей мускулатуры российскими учеными в 1905г. В 1955 году Фриц обнаружил, что L-карнитин ускоряет липидный обмен, благодаря β -окислению длинноцепочечных жирных кислот для продукции АТФ в митохондриях. Также обладает антиоксидантными свойствами, защищая клеточную мембрану от повреждения свободными радикалами кислорода и метаболитами молочной кислоты [65]. В организме человека присутствует в тканях поперечнополосатых мышц и печени. В мировой медицине применяется

при заболеваниях почек, требующих гемодиализа, при генетически-обусловленном дефиците левокарнитина, и особенное место занимает изучения L-карнитина в терапии мужского бесплодия [205].

Гипотеза о том, что L-карнитин являясь диетической добавкой обладает стимулирующим влиянием на рост ВФ в фазе анагена была проанализирована Foitzik K, Noting E и соавт.(2007) [139]. Волосяные фолликулы в стадии анагена VI культивировали в присутствии L-карнитин-L-тартрата в течение 9 дней. Другими исследователями *in vitro* были получены положительные результаты от комбинированной терапии аминокислоты L-карнитина, тиоктовой кислоты и экстракта *Serenoa repens*, которые подавляли продукцию CCL17, CXCL6 и LTB(4) - провоспалительных цитокинов кератиноцитов ВФ, ответственных за развитие воспаления и апоптоз фолликула при андрогенетической алопеции [81]. Полученные данные свидетельствуют о том, что L-карнитин стимулирует рост волос на голове путем регуляции пролиферации и апоптоза в фолликулярных кератиноцитах *in vitro*, что может быть рекомендовано при лечении андрогенетической алопеции и других форм выпадения волос [139].

Разработанная комплексная терапия аминокислотами назначалась пациентам в хронической стадии выпадения или после достижения клинической и дерматоскопической ремиссии, что обусловлено следующими положениями: в активной стадии ГА в перibuльбарном инфильтрате и клетках эндотелия сосудов, питающих фолликул наблюдается избыточная экспрессия ЭФРС+клеток (до 13%), согласно данным Гаджигоревой А.Г.(2015), что определяет нерациональность применения ангиопротекторных препаратов из-за возможности усугубления воспалительных изменений и последующего развития склероза фолликулярного пространства [10].

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) – третичная желчная кислота (ЖК), образуется из 7-кето-литохолевой кислоты, которая поступает в печень из тонкой кишки, составляющая 1–5% пула ЖК организма человека. Именно β-позиция ОН-группы УДХК определяет ее гидрофильность и отсутствие токсического влияния [5]. В организме человека УДХК выполняет роль

холеретика и гепатопротектора. В многочисленных клинических исследованиях зарекомендовала как препарат с многочисленными положительными эффектами, в частности цитопротективный, гипохолестеринемический, иммуномодулирующий и антиапоптотический [135,165,34].

Иммуномодулирующий эффект УДХК описан у пациентов с первичным билиарным циррозом, ввиду ее прямого влияния на лимфоциты и мононуклеаров, в частности ингибирование продукции иммуноглобулина и цитокинов (интерлейкина IL-2, IL-4, ИФН- γ) [145,16,51]. Была выдвинута гипотеза о наличии вазодилатирующих свойств, вследствие гиполипидемического и противовоспалительного эффектов у пациентов с ишемической болезнью сердца. В исследовании Ji Ma, Toshiaki Nakajima и соавт.(2003) определено действие УДХК на индукцию синтазы оксида азота (INOS) в сосудах гладкомышечных клетках, выделенных из аорты взрослых крыс и коронарной артерии кролика [128]. УДХК оказала самый мощный тормозной эффект на липосахарид в сочетании с интерфероном- γ -индуцированной экспрессией INOS мРНК среди различных видов желчных кислот – хенодезоксихолевой, дезоксихолевой, тауродезоксихолевой. Однако УДХК не обладает прямым влиянием на выработку оксида азота. Полученные результаты могут указывать на положительное влияние на индукцию INOS и продукцию NO в гладкомышечных клетках аорты и коронарных артериях. Данный аспект предполагает еще один эффект УДХК – кардиопротективный, в лечении атеросклероза и эндотелиальной дисфункции [38].

Наружная терапия по протоколу сертифицированной профессиональной программы лечения волос «*Time to Grow*» разработана автономной Некоммерческой Организацией "Международный Научно-Практический Центр "ТРИХОЛОГИЯ", г. Москва [30]. Данная линия профессиональных средств имеет клинические рекомендации по лечению андрогенетического и диффузного телогенового выпадения волос. Компоненты подобраны комплексно, с учетом совместимости и синергии между собой, а также с учетом патогенеза алопеции. Рецептуры разработаны с учетом действия

комбинации компонентов, что обуславливает их эффективность. В нашем исследовании впервые представлено использование данной терапии при гнездной алопеции.

Учитывая влияние оксида азота на васкуляризацию перифолликулярного пространства, патогенетически обоснованным представляется сочетание приема внутрь L-аргинина, являющегося субстратом для синтеза эндогенного оксида азота и использование Активного лосьона для стимуляции роста волос линии «Time to Grow», содержащего смесь бициклических монотерпеновых диолов (смесь камфанедиола и пинадиола в концентрации 1%), как топического стимулятора активности NO-синтазы.

В Активном лосьоне данный компонент сочетается с ингредиентами, содержащими субстрат для синтеза стержня волоса (ацетилцистеин и ацетилметионин, метилсульфонилметан), а также со стимуляторами белкового синтеза (ниацинамид, АТФ). Содержащаяся в активном лосьоне эквимольная смесь бициклических монотерпеновых диолов (смесь камфанедиола и пинадиола) PINOXIDE™ разработана биофармацевтической компанией AGI Dermatics (США), специализирующейся на научных и прикладных исследованиях и разработках в области биологии клетки, фотостарении и влиянии УФ-лучей на иммунную систему человека [71]. Биологическое действие смеси БЦМД в качестве стимулятора генерации оксида азота в коже подтверждено рядом научных публикаций по результатам экспериментальных и клинических исследований [71]. Особенностью бициклических монотерпеновых диолов (смесь камфанедиола и пинадиола), в отличие от других известных стимуляторов микроциркуляции, является тот факт, что он не вызывает усиленной генерации медиаторов воспаления — простагландинов, не провоцируя воспаление, которое представлено аутоиммунной агрессией к антигенам волосяного фолликула при гнездной алопеции. Получены результаты эксперимента *in vitro* на стандартных кератиноцитах эпидермиса человека, на которые наносили раствор БЦМД в различных концентрациях для стимуляции выработки оксида азота. Уровень оксида азота определялся через

24 часа после нанесения колориметрическим нитрит/нитрат методом [29]. Приведенные результаты подтверждают достоверное увеличение концентрации оксида азота (NO) в 3-3,5 раза относительно физиологической нормы при оптимальных концентрациях БЦМД.

Данное комбинированное лечение проводилось в стадию снижения активности воспалительного процесса и состояло из четырех последовательных этапов.

Резюме

Учитывая многогранность и неясность этиологии ГА существуют теории, описывающие каскад патологических реакций, ведущих к потере иммунологической толерантности волосяного фолликула (ВФ). Наиболее характерные гистологические признаки - перифолликулярный лимфоцитарный инфильтрат вокруг волосяных фолликул; в основном представленный CD4⁺ Т-клетками, с примесью CD8⁺ клеток [9,22,113,201].

В виду возможности индукции аутоиммунного каскада реакции, ведущей к потере иммунологической толерантности волосяного фолликула, представляется интересным изучение возможной этиопатогенетической связи между персистенцией гельминтов и ассоциацией с различными клиническими формами и рецидивами ГА.

Учитывая эффект L-аргинина как донатора оксида азота, рассмотрено влияние данной аминокислоты в качестве фактора индукции ангиогенеза и васкуляризации в стадию снижения активности воспалительного процесса. Оксид азота по принципу положительной обратной связи увеличивает выработку ЭФРС, в связи с чем, терапия L-аргинином способствует улучшению микроциркуляции перифолликулярного пространства и возобновлению роста волос. Учитывая влияние оксида азота на васкуляризацию перифолликулярного пространства, патогенетически обоснованным представляется сочетание приема внутрь L-аргинина, являющегося субстратом для синтеза эндогенного NO и использование Активного лосьона линии «Time to Grow

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Материал исследования

Под нашим наблюдением находилось 132 пациента с различной клинической тяжестью гнездной алопеции. Из них мужчин-51, женщин-81, в возрасте от 13 до 65 лет (средний возраст $30,56 \pm 0,81$).

Обследование, наблюдение и лечение больных проводилось амбулаторно на базе Центра Семейной медицины № 10 (г. Бишкек, ул. Боконбаева, 61), медицинского центра «Надежда» (г. Бишкек, ул. Усенбаева, 52), медицинского центра «Доверие» (г. Бишкек, ул. Юнусалиева, 173/7) с 2013 по 2017 года. Все пациенты имели клинически подтвержденный диагноз: Гнёздная алопеция (МКБ – 10, L.63.0). Нозология пациентов, принявших участие в исследовании, соответствовала диагнозу «Гнёздная алопеция» (шифр L63 по МКБ-10) и различным клиническим формам: локальная (другие виды), офиказис, неуточнённая (incognita), тотальная и универсальная алопеции (коды диагнозов: L63.8, L63.2, L63.9, L63.0 и L63.1).

В группу, получавшую стандартную терапию без включения аминокислот и дополнительной наружной терапии, входило 40 пациентов (30,53%). 20 человек составили группу здоровых добровольцев.

В клинической группе, получившей комплексную терапию с применением аминокислот L-аргинин, L-карнитин и урсодезоксихолевую кислоту (УДХК), наблюдалось 56 пациентов (42,74%).

В группе, получивших комбинированную патогенетическую терапию аминокислотами L-аргинин, L-карнитин и УДХК в сочетании с наружной терапией по протоколу линии “Time to grow”, наблюдалось 35 (26,73%) пациентов. Лечение проводилось по схеме назначения комплекса аминокислот и УДХК, к которой была добавлена наружная методика лечения выпадения волос по протоколу применения профессиональных средств линии «Time to Grow» (Автономной Некоммерческой Организации " Международной Научно-

Практический Центр "ТРИХОЛОГИЯ", г. Москва, 1-я улица Ямского поля, 24) в комплексе с физиотерапевтической процедурой фонофореза.

Разработаны индивидуальные амбулаторные карты с подробным описанием анамнеза, дерматологического статуса и репрезентативной схемы распределения очагов на волосистой части головы с учетом размеров и области распространения. Клинико-лабораторные и инструментальные обследования и план лечения внесены в карты. Также расписаны дневники последующих приемов.

Анамнестические данные включали уточнения по сопутствующим заболеваниям: аллергодерматозы, аллергический ринит (конъюнктивит, сезонный ринит), бронхиальная астма, заболевания щитовидной железы, сахарный диабет (инсулинзависимый, инсулиннезависимый типы), аутоиммунные заболевания (системная красная волчанка, склеродермия, дерматомиозит, ревматоидный артрит), псориаз, себорейный дерматит, анемии. Подробный сбор анамнеза уточнял наличие эпизода ГА у членов семьи, для определения наследственной предрасположенности.

Сбор данных также включал сведения о возрасте пациента при первом эпизоде алопеции, количестве эпизодов и продолжительности последнего эпизода. Проводился опрос на перенесенные инфекционные заболевания в течение 1 года или вакцинации, и возможные триггеры в развитии исследуемой нозологии. Модель гнездной алопеции определяли в зависимости от следующих признаков [50]:

- наличие на скальпе или на лице ограниченных очагов выпадения волос без признаков шелушения и других признаков воспаления

- наличие по краю очага(ов) пеньков обломанных волос, - при дерматоскопии- наличие «черных» и «желтых» точек, кадаверизированных волос, симптома восклицательного знака

Критерии отбора больных проводились на основании: наличия клинических проявлений ГА, стадии, продолжительности течения и рецидивов, а также предшествовавшего лечения.

2.2 Методы исследования

В исследовательской работе использовался комплекс клинико-биохимических, иммунологических, инструментальных и статистических методов обследования.

Материалом исследования служила периферическая венозная кровь 132 пациентов с различными клиническими формами и тяжестью течения ГА, у которых забор крови проводился до и после проведенного лечения. Контрольное обследование проводилось у 20 здоровых лиц (контрольная группа). Наблюдение за пациентами проводилось ежемесячно на протяжении 3 - 6 месяцев, а также в течение 6 месяцев или 1 года после окончания лечения. Показатели 20 здоровых лиц, обследованных на клинические, биохимические и иммунологические показатели были заимствованы из материала кандидатской диссертации Садыковой Д.А: *«Клинико-иммунологические особенности течения и совершенствование терапии больных атопическим дерматитом с сопутствующей патологией гепатобилиарной системы»* г. Бишкек, 2012 г.

Лабораторная диагностика включала следующие анализы: общий анализ крови, биохимический анализ крови с определением уровня аспартат- и аланинаминотрансфераз, гаммаглутамилтранспептидазы, общего билирубина, щелочной фосфатазы. В качестве скрининга у больных исследовали содержание некоторых гормонов щитовидной железы (тиреотропный гормон, общий и свободный тироксин) и содержание железа в сыворотке крови. В качестве дополнительного обследования 114 пациентам до начала терапии проводилось иммуноферментное исследование сыворотки крови на наличие антител к аскаридам, токсокарам и лямблиям. При необходимости пациентам была рекомендована консультация смежных специалистов (терапевта, эндокринолога, инфекциониста).

Уровень печеночных ферментов – аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), гаммаглутамилтрансферазы (ГГТ) и щелочной фосфатазы (ЩФ) определялся в сыворотке крови стандартными наборами реактивов «Sesto Fiorentino» (CSQ) Firenze-Italy. За единицу измерения была

принята объемная активность фермента, в МЕ/л, что соответствует количеству фермента, которое катализирует превращение 1 микромоля субстрата за 1 минуту в 1 л сыворотке крови.

Исследование содержания железа в сыворотке крови до лечения проводилось фотоколориметрическим методом с длиной волны 632 нм с липидным фактором очистки методом САВ (Chromazurol В).

Иммуноферментное исследование сыворотки крови до лечения для выявления суммарных антител класса G и E к антигенам *Ascaris lumbricoides*, *Toxosara canis* и *Giardia Liamblia* проводилось с помощью набора реагентов тест-системы «ИФА-БЕСТ» (АО «Вектор-Бест», Россия).

Иммунологические тесты проводились в два этапа:

I) Определение Т- и В-лимфоцитов (Т-хелперов, киллеров/супрессоров) и НК-лимфоцитов человека методом непрямой реакции иммунофлуоресценции по Кадагидзе З.Г. (1989г.).

II) Определение количества Ig A, M, G в сыворотке крови методом радиальной иммунодиффузии в геле по Манчини (1964г.).

Для наблюдения клинической эффективности лечения использовался метод фотографирования до, во время и после лечения.

Инструментальные методы исследования включали: трихоскопию, фотографирование, УЗИ органов брюшной полости и щитовидной железы.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и панкреатодуоденальной зоны проводилось с помощью системы Samsung Medison Accuvix V20 (Республика Корея). Обследование гепатобилиарной системы осуществлялось натошак, в положении лежа на спине. Вначале на фоне спокойного дыхания больного, а затем в состоянии форсированного вдоха по Зубовскому Г.А.(1988).

Дополнительно включена видеодерматоскопия (трихоскопия) очагов выпадения волос, которую проводили с помощью периферийного видеодерматоскопического оборудования «НДМ» (Vomtech Co. LTD, Республика Корея), позволяющего увеличить масштаб изображения и снимков

поверхности кожи от 80 до 800 раз. Компьютерно-диагностическая программа «Trichoscience v 1.3 SE(rus)» (Россия), совмещающая возможности дерматоскопии, трихоскопии и фототрихограммы, позволила вести базу данных при каждом посещении и сравнивать результаты различных осмотров конкретного пациента. Патогномичными признаками ГА при трихоскопии являются такие феномены как: наличие перипилярных знаков или «желтых точек» (пустующих фолликулов в фазе кеногена), содержащих секрет сальных желез; дистрофических и обломанных волос в виде «пеньков» или «восклицательного знака», кадаверизированных волос, содержащих размягченный кератин (симптом «черных точек»). При длительном течении заболевания в устьях спавшихся волосяных фолликулов обнаруживаются кератиновые пробки (симптом «белых точек»). Возможно обнаружение веллуса - пушкового светлого волоса, характерного признака гнездовой алопеции. Постепенное появление пигмента во вновь отрастающих волосах приводит к их неравномерному окрашиванию, феномену *полиозиса*. 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.

Фотографирование позволяет проводить динамическое наблюдение в процессе лечения. Съемка велась в четырех ракурсах: спереди и сверху, с двух боковых сторон и сзади на равноудаленных расстояниях. А также проводилась макросъемка очагов для наблюдения и демонстрации пациенту изменений на фоне проводимого лечения. Временной интервал посещения был ежемесячным и в среднем составлял 3, 6 и 12 месяцев от начала лечения.

Для оценки тяжести заболевания использовались различные клинические шкалы. В зависимости от *площади вовлечения* различались следующие клинические формы гнездовой алопеции: локальная, ретикулярная, супер- и цилиарная, лентовидная (офиязис и сисафио), субтотальная, тотальная и универсальная (ТА/УА).

С целью объективизации выпадения волос на голове, теле и вовлечении ногтевых пластин, была применена стандартизованная система оценки SBN - (S-scalp(голова), B-body(тело), N-nail(ногти), предложенная Olsen, M. Hordinsky [123].

Учитывая, что появление очагов алопеции на туловище и дистрофия ногтевых пластин свидетельствует об утяжелении патологического процесса, было предложено рассматривать клинический фенотип S1- как легкую степень тяжести, S2 и S3- как среднетяжелую и S4, S5- тяжелую степень ГА.

По *клиническому течению* гнездная алопеция оценивалась по степеням тяжести: легкая, средняя и тяжелая.

Для описания *стадии течения* гнездной алопеции был внедрена методика описания, предложенная Гаджигороевой А.Г.[50]. Активная стадия диагностирована у 75 (54%) пациентов, хроническая – у 57 (46%).

Для *оценки тяжести выпадения волос и эффективности лечения* на волосистой части головы, в нашем исследовании была предложена шкала оценки тяжести алопеции SALT(Severity Alopecia Tool) [67].

Для оценки эффективности лечения применялась следующая формула:

$$\text{SALT оценка лечения} = \frac{\text{SALT до} - \text{SALT во время} \times 100\%}{\text{SALT до}}$$

SALT до- SALT до начала проводимого лечения

SALT во время – SALT во время очередного осмотра или после лечения

Формула 2.1 Оценка эффективности лечения по формуле расчета SALT

Абсолютный показатель эффективности определяется разницей SALT (до лечения) – SALT (во время осмотра), поэтому оценка лечения проводилась по абсолютным и относительным показателям [67].

Оценка эффективности лечения проводилась методом клинического осмотра, дерматоскопически - при помощи видеотрихоскопического оборудования во время повторных амбулаторных приёмов и фотографирования. На заключительном этапе определяли эффективность лечения с использованием следующих критериев [10]:

- нет эффекта: наблюдается дальнейшее развитие заболевания в виде расширения границ очагов либо изменения отсутствуют; в эту группу включали также пациентов с ростом одиночных vellus-волос;
- частичный эффект: некоторая степень возобновления роста пигментированных волос в очагах, которые не маскируют облысение;
- полный эффект: косметически приемлемое (до 95%) или полное возобновление роста волос в очагах.

В нашем исследовании использовалось сочетание результатов подсчитанных по шкале SALT после проведенного лечения (Severity Alopecia Tool) (E.Olsen, 2004 г.) [61], и клиническая оценка эффективности терапии, использованная другими исследователями по следующим градациям: отсутствие или незначительные изменения роста волос/велуса <5% (SALT% оценка терапии) - нет эффекта; частичный эффект - возобновление роста от 6 до 49% (SALT% оценка терапии); клинически значимое улучшение от 50 до 94% (SALT% оценка терапии) и полное восстановление/ремиссия – свыше 95% (SALT% оценка терапии).

Ближайшие результаты изучали спустя 1 месяц после лечения, отдалённые - спустя 3 и 6 месяцев и в отдельных случаях до 1 года после завершения исследования, в зависимости от клинической тяжести ГА.

В настоящее время, согласно многоцентровым исследованиям, в базисном лечении применяются препараты, оказывающие иммуносупрессивный эффект [40,178,185]. В данной группе наибольшее распространение получили кортикостероидные средства, применяемые как топически при легкой степени, так и системно - при среднетяжелом и тяжелом течении [133,137,138]. Цитостатики - оказывающие совместно с кортикостероидной терапией синергичный иммуносупрессивный эффект, позволяют уменьшить дозу пероральных кортикостероидов, что дает возможность нивелировать проявление побочных эффектов [133,137,138]. Системная кортикостероидная терапия позволяет достичь положительных клинических результатов в течение короткого времени. Однако она

характеризуется различной выраженностью побочных эффектов (в зависимости от применяемой дозы и длительности), а также возможным нестойким клиническим эффектом, что может проявляться рецидивами, что не всегда сопоставимо с побочными явлениями [40,128,133,137,138]. Данная терапия является патогенетической, но не этиологической, ввиду отсутствия действия на инициальный фактор, запускающий иммуноопосредованное воспаление ВФ. Данные особенности назначений и вариации побочных эффектов с невозможностью гарантированного долгосрочного эффекта способствует низкой комплаентности пациентов к системной иммуносупрессивной терапии. В нашем исследовании системная кортикостероидная терапия была проведена 3 пациентам со среднетяжелой и тяжелой степенью потери волос из расчета 35 мг/сут преднизолона в таблетках по 5 мг при массе тела до 60 кг и 40 мг/сут – при массе тела более 60 кг по снижающей схеме (данные пациенты были исключены из исследования). По сравнению с другими методами лечения, в указанной группе наблюдалось быстрое возобновление роста волос в очагах. Однако после прекращения терапии у двух пациентов наблюдался рецидив в виде обильного выпадения волос и появления новых очагов. Ввиду кратковременности клинического эффекта от системной кортикостероидной терапии и побочными явлениями, в исследовании применялись только топические кортикостероидные средства (ТКС) во всех клинических группах. ТКС были использованы в виде мазей сильного и очень сильного действия: мометазон фураат 0,001%, бетаметазон дипропионат 0,05% и клобетазол пропионат 0,05%. Данные лекарственные средства наносились локально при легкой тяжести ГА (потеря волос до 25%) и аппликационно (под окклюзионную повязку - на ночь в течение 6 дней, на 7 день – перерыв) 2 раза в сутки, длительностью от 1-2 месяца при легкой степени тяжести, и от 3 до 6 месяцев при среднетяжелых и тяжелых формах выпадения.

Перед началом проводимого лечения пациентами были заполнены формы информированного согласия. Одна пациентка выбыла из наблюдения в связи с наступившей беременностью.

В 1-й контрольной группе использованы стандартные средства для лечения ГА. Стандартная терапия характеризовалась назначением пероральных форм комплексов витаминов и микроэлементов для роста волос – согласно рекомендованным производителем приему и местным применением кортикостероидных мазей (мометазон фуроат 0,001%, бетаметазон дипропионат 0,05% и клобетазол пропионат 0,05%) по указанной выше схеме. Во 2-й клинической группе наблюдалось 56 пациентов (42,74%), получивших комплексную терапию с применением аминокислот L-аргинин, L-карнитин и препарата урсодезоксихолевой кислоты. Назначение комплексного лечения проходило по следующей схеме: *L-аргинин* (пероральная форма в виде раствора из расчета: *активное вещество*: L-аргинина аспартата 200 мг в 1 мл) по 5 мл 3 раза в сутки во время еды (суточная дозировка препарата в виде L-аргинина аспартата – 3,0 г). Курс лечения - 20 дней. *L-карнитин* (пероральная форма в виде перорального раствора 1 флакон- 10 мл из расчета: *активное вещество*: L-карнитин 200 мг в 1 мл) по 10 мл 2 раза в сутки во время еды (суточная дозировка препарата в виде L-карнитина – 4,0 г). Курс лечения - 20 дней. *Урсодезоксихолевая кислота* 10-15 мг/кг/сутки. До приема пищи. Курс лечения - 20 дней. К данному лечению пациентам были добавлены комплексы витаминов и микроэлементов для роста волос. ТКС была назначена по вышеуказанной схеме.

Разработанная патогенетическая терапия аминокислотами назначалась пациентам в хроническую стадию выпадения или после достижения клинической (дерматоскопической) ремиссии ГА, что характеризовалось отрицательными симптомами теста на выпадение волос по периферии очагов (зона расшатанных волос), уменьшением количественного соотношения перипеллярных знаков – «желтых» точек, и кадаверизированных волос – «черных» точек. Данное последовательное назначение нового метода лечения обусловлено следующими положениями: в активную стадию в перибульбарном инфильтрате и клетках эндотелия сосудов, питающих фолликул, наблюдается избыточная экспрессия VEGF⁺-клеток, что определяет нерациональность

применения ангиопротекторных препаратов из-за возможности усугубления воспалительных изменений и последующего развития склероза фолликулярного пространства [10,19,44].

В 3-й клинической группе, получивших комбинированную терапию аминокислотами L-аргинин, L-карнитин в сочетании с препаратом урсодезоксихолевой кислоты, была добавлена поэтапная наружная терапия для стимуляции роста волос по протоколу применения профессиональных средств линии «*Time to Grow*» в сочетании с физиотерапевтической методикой - фонофорезом, в которой наблюдалось 35 пациентов (26,7%). Комбинированное лечение проводилось по схеме: L-аргинин (пероральная форма в виде раствора из расчета: *активное вещество*: L-аргинина аспартата 200 мг в 1 мл) по 5 мл 3 раза в сутки во время еды (суточная дозировка препарата в виде L-аргинина аспартата – 2,0 г). Курс лечения - 20 дней. L-карнитин (пероральная форма в виде перорального раствора 1 флакон- 10 мл из расчета: *активное вещество*: L-карнитин 200 мг в 1 мл) по 10 мл 2 раза в сутки во время еды (суточная дозировка препарата в виде L-карнитина – 4,0 г). Курс лечения - 20 дней. Урсодезоксихолевая кислота 10-15 мг/кг/сутки. До приема пищи. Курс лечения - 20 дней. Местно наносилась кортикостероидная мазь (мометазон фураат 0,001%, бетаметазон дипропионат 0,05% и клобетазол пропионат 0,05%).

Наружная терапия по протоколу сертифицированной профессиональной программы лечения волос «*Time to Grow*» ("Международный Научно-Практический Центр "ТРИХОЛОГИЯ", г. Москва) совместно с процедурой терапевтического ультразвука (фонофореза) проводилась в количестве 10-12 процедур на один курс лечения с интервалом в 3-5 дней при легкой степени тяжести; при средней степени тяжести – 20 процедур, при тяжелых формах ГА – 24 процедуры (рис. 2.2.). Процедура проводилась на ультразвуковом терапевтическом аппарате «Дельта» (регистрационное удостоверение от 29 июля 2014 года № РЗН 2014/1800, выданной Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения Российской Федерации), выходная мощность устройства 9,6 Вт с 3(30%, 40%, 50%) уровнями выходной мощности с

коэффициентами заполнения, частота 1 мГц. Повторные курсы проводились с перерывом в один месяц, количеством от одного до трех курсов, в зависимости от степени клинической тяжести ГА. Перед началом наружной терапии пациентами заполнена форма информированного согласия и исследована накожная аллергическая проба и индивидуальная переносимость процедуры фонофореза.

Наружная терапия по протоколу линии «Time to grow» состояла из четырех последовательных этапов: *Первый этап* – нанесение пилинга, состоящего из 30 или 50% гликолевой кислоты и 2% салициловой кислоты; ингредиенты пилинга оказывали стимулирующее васкуляризацию воздействие на кожу очагов. Экспозиция пилингов выбиралась индивидуально, чтобы способствовать появлению контактного дерматита.

Второй этап - постпилингвый нейтрализатор наносился на кожу головы на 5-10 минут после применения 30% или 50% пилинга для кожи, затем смывался. Дикалия глицирризинат, входящий в состав, оказывает противовоспалительное действие и нейтрализует действие пилинга, способствуя выравниванию стрессового индекса. Также комплекс ингредиентов – ниацинамид, кальций пантотенат, токоферол ацетат – оказывает антиоксидантное и противовоспалительное действие.

Третий этап: сочетание поляризованного лосьона и процедуры фонофореза обеспечивает активное проникновение ингредиентов препарата в кожу скальпа. Ингредиенты средства имеют антиоксидантное и противовоспалительное, антиандрогенное действие, стимулируют синтез кератиноцитов и усиливают микроциркуляцию.

Четвертый этап: применение активного лосьона для стимуляции роста волос. Активный лосьон содержит запатентованный комплекс (пинадиол + камфанедиол), который способствуют продукции оксида азота (NO) в кератиноцитах эпидермиса и эндотелиальных клетках сосудов кожи, стимулируя, таким образом, неоангиогенез и микроциркуляцию. Дикалия глицирризинат оказывает противовоспалительное действие совместно с

экстрактом из листьев зеленого чая (эпигалокатехина галат), поддерживая антиоксидантный статус.

Учитывая положительное влияние оксида азота на васкуляризацию перифолликулярного пространства, патогенетически обоснованным представляется сочетание приема внутрь L-аргинина, являющегося субстратом для синтеза эндогенного NO. Активный лосьон линии «Time to Grow», содержащий бициклические монотерпеновые диолы (смесь камфанедиола и пинадиола в концентрации 1%), стимулирует активность NO-синтазы. Особенностью БЦМД, в отличие от других стимуляторов микроциркуляции, является то, что они не вызывают усиленной генерации медиаторов воспаления (простагландинов) и не провоцируют воспаление, которое представлено аутоиммунной агрессией к антигенам волосяного фолликула при гнездной алопеции [29,30].



Рис. 2.1. Наружная терапия по протоколу сертифицированной профессиональной программы лечения волос «Time to Grow» совместно с процедурой терапевтического ультразвука (фонофореза)

Комбинированная терапия аминокислотами в сочетании с урсодезоксихолевой кислотой и наружной терапией по протоколу «Time to Grow» проводилась в стадию снижения активности аутоиммунного процесса. При активности ГА пациентам назначалась только местная терапия

кортикостероидными мазями под окклюзионную повязку по вышеизложенной схеме.

Результаты исследования представлены при помощи стандартных методов описательной статистики. Для каждой исследуемой характеристики проводился тест на нормальность распределения Колмогорова-Смирнова. Исходя из результатов теста на нормальность распределения и типов исследуемых переменных, проводился статистический анализ данных. Для поправки на множественные сравнения применялась процедура Холма. Для определения необходимого вида статистического анализа применялся следующий алгоритм выбора: для сравнения количественных характеристик в двух независимых группах, с распределением данных, соответствующим нормальному, применялся параметрический t-критерий для независимых выборок. Для сравнения количественных характеристик в двух связанных группах, с распределением данных, соответствующим нормальному, применялся параметрический t-критерий для парных выборок. Для сравнения количественных характеристик в более чем двух независимых группах, с распределением данных, соответствующим нормальному, применялся однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с вычислением параметрического t-критерия для независимых выборок. Для сравнения количественных характеристик в двух независимых группах, с распределением данных, отличающимся от нормального, применялся U-критерий Манна-Уитни. Для сравнения количественных характеристик в двух связанных группах, с распределением данных, отличающимся от нормального, применялся критерий знаков Уилкоксона. Для сравнения количественных характеристик в более чем двух независимых группах, с распределением данных, отличающимся от нормального, применялся ранговый дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса; Для сравнения номинальных характеристик в двух и более независимых группах применялся непараметрический критерий χ^2 Пирсона с поправкой на непрерывность Йетса и использованием точного критерия Фишера.

Статистический анализ проводился с использованием статистического пакета IBMSPSSStatistics 22.0.

ГЛАВА 3

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Клиническая характеристика больных гнездой алопецией до лечения

Под нашим наблюдением находилось 132 пациента с различной клинической тяжестью гнездой алопеции.

Критерии отбора больных проводились на основании: наличия клинических проявлений ГА, стадии, продолжительности течения и рецидивов, а также предшествовавшего лечения. Распределение пациентов по возрасту и полу представлено в табл. 3.1 и 3.2.

Таблица 3.1 - Распределение больных гнездой алопецией по возрасту

Возрастная категория	Количество пациентов	%
От 16 до 20 лет	14	10,6
От 21 до 30 лет	61	46,21
От 31 до 40 лет	37	28,03
От 41 до 50 лет	14	10,62
От 51 до 60 лет	6	4,54
N	132	100

Таблица 3.2 - Распределение пациентов гнездой алопецией по полу

Пол	Количество больных	%
Мужской	51	38,63
Женский	81	61,36
N	132	100

Как видно из таблицы 3.1 и 3.2, преобладающим контингентом среди больных были лица женского пола, по возрасту от 21 до 40 лет, что связано, вероятно, с их большей обращаемостью. Возраст пациентов варьировал от 13

до 60 лет, средний возраст с момента начала заболевания составлял - $30,57 \pm 0,82$ лет.

Наличие первого эпизода заболевания наблюдалось у 91 (68,93%) пациентов, из них у 69 - с легким, у 14 и 7 со среднетяжелым и тяжелым течением ГА. Они представлены в таблице 3.3 ($p < 0,05$). Вторым эпизодом заболевания наблюдался у 30 (22,72%) исследуемых, из них у 15 с легкой тяжестью, у 8 со средним и у 7 с тяжелым течением ГА. Наличие более двух эпизодов заболевания отмечалось у 12 (9,09%), у одного пациента отмечено 9 эпизодов выпадения волос.

Таблица 3.3 - Взаимосвязь количества эпизодов и клинической тяжести гнездовой алопеции ($p < 0,05$)

		Клиническая тяжесть			Итого
		Легкая	Среднетяжелая	Тяжелая	
Количество Эпизодов	1,00	69	14	7	90
	2,00	15	8	7	30
	3,00	7	1	2	10
	4,00	0	1	0	1
	9,00	0	1	0	1
N		91	25	16	132

Длительность последнего эпизода менее 3-х месяцев отмечена у 31(23,48%) пациентов с преимущественно локальными формами ГА (таблица 3.4) ($p < 0,005$). От 3 месяцев до 1 года – у 66 (50%), что сочеталось как с легким, так и среднетяжелым течением. У 15 пациентов длительность последнего эпизода наблюдалась от 2 и более лет, что сочеталось со среднетяжелым и тяжелым течением.

Таблица 3.4 - Продолжительность последнего эпизода заболевания у пациентов с гнездовой алопецией ($p < 0,005$)

Продолжительность	Число пациентов, абс. n(%)
<3 мес	31 (23,48)
3–11 мес	66 (50)
12–24 мес	20 (15,15)
>2–5 лет	10 (7,57)
>5 лет	5 (3,78)
	N=132

Из причинных факторов - отсутствие какого-либо провоцирующего агента отметило наибольшее число исследуемых – 71; 52 с легкой и 19 пациентов со среднетяжелыми и тяжелыми формами выпадения. Стрессовый фактор отметили 39 респондентов; начало выпадения в связи с беременностью и родами - 4; перенесенными инфекционными заболеваниями - 4; приемом лекарственных средств или другими интоксикациями - 8 пациентов. Связь с сезонностью, эндокринологическими заболеваниями и операционными вмешательствами отметило наименьшее количество - 6 пациентов. В исследовании не было выявлено достоверной зависимости причинного фактора со степенью тяжести заболевания ($p > 0,5$).

С целью объективизации выпадения волос на голове, теле и вовлечении ногтевых пластин, а также оценки эффективности проводимой терапии использована стандартизованная система оценки SBN - (S-scalp (голова), B-body (тело), N-nail (ногти)). Распределение клинических фенотипов представлено в таблице 3.5.

Таблица 3.5 Клиническая характеристика пациентов в соответствии со степенью потери волос на голове и туловище, поражением ногтевых пластин ($p < 0,005$)

Клинический фенотип (по шкале SBN)	Форма ГА	Число больных
S ₁ B ₀ N ₀	ЛА	79
S ₁ B ₁ N ₀	ЛА	5
S ₁ B ₀ N ₁	ЛА	6
S ₁ B ₁ N ₀	ЛА	1
S ₂ B ₀ N ₀	ЛА	10
S ₂ B ₁ N ₀	ЛА	3
S ₂ B ₀ N ₁	ЛА	1
S ₃ B ₀ N ₀	СА	9
S ₃ B ₁ N ₀	СА	2
S _{4a} B ₀ N ₀	СА	2
S _{4a} B ₁ N ₀	СА	3
S _{4b} B ₁ N ₀	ТА	2
S _{4b} B ₂ N ₀	ТА/УА	3
S ₅ B ₁ N ₀	ТА/УА	1
S ₅ B ₂ N ₀	УА	4
S ₅ B ₂ N ₁	УА	1
N		132

ЛА*-локальная; СА**-субтотальная; ТА/УА***- тотально-универсальные формы гнездовой алопеции

Проведена корреляция между клинической тяжестью выпадения волос на скальпе и потерей волосяного покрова на туловище, данные представлены в таблице 3.6. У пациентов с клиническим фенотипом заболевания S1- (легкая степень тяжести), наблюдаемым у 91 пациента, отмечено частичное выпадение волос на теле - фенотип B1 у 6. Среднетяжелое течение – клинический фенотип S2-S3 (25 пациентов) коррелировал с частичным выпадением волос на

туловище (B1) у 5 наблюдаемых. Тяжелое клиническое течение ГА – фенотип S4-S5 (16 пациентов) осложнялось как частичным выпадением волос на теле у 6 человек, так и полным отсутствием волосяного покрова у 8 пациентов ($p<0,005$). Согласно нашему исследованию, попытка провести клиническую параллель между клинической степенью тяжести выпадения и сопутствующей дистрофией ногтевых пластин, являющейся отягчающим фактором, не выявила достоверной взаимосвязи. Так у пациентов с легким течением заболевания, (фенотип S1) наблюдалось частичное изменение ногтевых пластин - N1 у 6 пациентов. Тогда как при фенотипах S2 – S5 изменения ногтей были только у 2 пациентов ($p>0,5$).

Таблица 3.6 - Взаимозависимость клинического течения с параметром S (scalp-потеря волос на скальпе) у пациентов с гнездовой алопецией ($p<0,005$)

Клиническая тяжесть	S					Итого
	S1	S2	S3	S4	S5	
Легкая	91	0	0	0	0	91
Среднетяжелая	0	14	11	0	0	25
Тяжелая	0	0	0	9	6	16
N	91	14	11	10	6	132

Для оценки тяжести выпадения волос и эффективности проводимого лечения на волосистой части головы, в нашем исследовании была использована шкала оценки тяжести алопеции SALT с использованием репрезентативной схемы для определения степени потери волос на скальпе (таблица 3.7). В группе с легкой степенью тяжести среднее значение SALT составило $8,74\pm 0,47$. Среднетяжелое течение характеризовалось показателями $46,64\pm 2,66$ и тяжелая степень – $91,67\pm 2,29$ ($p<0,005$).

Таблица 3.7 - Взаимосвязь клинической степени тяжести и показателя SALT до проводимого лечения (p<0,005)

Степень клинической тяжести	SALT до
Легкая	9,2±0,57
Среднетяжелая	48,43±2,68
Тяжелая	91,67± 2,29

Для описания стадии течения гнездной алопеции был внедрена методика описания, предложенная Гаджигороевой А.Г. (2015г.). Активная стадия определялась наличием признаков расширения границ очага и зоны расшатанных волос, а также положительным тестом выпадения. «Хроническая стадия» – отсутствием этих признаков. Активная стадия диагностирована у 75 (54%) пациентов, хроническая – у 57 (46%). Была выявлена статистически достоверная взаимосвязь между стадией течения и клинической тяжестью ГА (p<0,005) (таблица 3.8). Таким образом, у 58 пациентов с легким течением была выявлена активная стадия, у 33 – хроническая. У пациентов со среднетяжелым течением активная – у 14 и хроническая стадия наблюдались у 11 пациентов. У пациентов с ТА/УА наиболее часто определялась хроническая стадия - 13 пациентов и 3 с активной. При хронической стадии, зона расшатанных волос не определялась. Дерматоскопически наблюдались желто-коричневые и «белые» точки, депигментированный пушковый волос (веллус) длиной <0,5 см.

Таблица 3.8 Взаимосвязь клинического течения и стадии активности выпадения волос у пациентов с гнёздной алопецией (p<0,005)

Клиническая тяжесть	Стадия		Итого
	Хроническая	Активная	
Легкая	33	58	93
Среднетяжелая	11	14	23
Тяжелая	13	3	16
N	57	75	132

Была исследована взаимосвязь уровня сывороточного железа и клинической тяжести гнездовой алопеции. Показатель железа в крови определен у 49 пациентов с различной клинической тяжестью выпадения (референсные значения уровня железа сыворотки крови составляли от 7.20-27 мкмоль/л). Легкая степень тяжести ГА наблюдалась у 35 пациентов со средним уровнем железа в сыворотке крови $14,46 \pm 1,29$. Среднетяжелая степень потери волос диагностирована у 7 исследуемых, сывороточный уровень железа составил $13,21 \pm 3,17$. Уровень железа в группе с тяжелой степенью у 6 пациентов, в сравнении с двумя предыдущими, и составил $12,36 \pm 2,67$. Данные значения не характеризовались достоверностью взаимосвязи с клинической тяжестью заболевания ($p > 0,5$).

В зависимости от *площади вовлечения*, различались следующие клинические формы гнездовой алопеции: локальная, ретикулярная, суперцилиарная, лентовидная (офиазис и сисафио), субтотальная, тотальная и универсальная (рис.3.1 (1-8)).



Рис. 1

Очаговая форма



Рис. 2

Ретикулярная форма



Рис. 3

Офиазис



Рис. 4

Сисафио



Рис. 5

Суперцилиарная



Рис. 6

Субтотальная



Рис. 7

Тотальная



Рис. 8

Тип barbae

Рис. 3.1 Клинические формы гнездовой алопеции.

3.2 Обзор клинических случаев гнездной алопеции

Клинический случай 1

Пациентка А., 25 лет обратилась на прием в связи с возникновением очага выпадения волос в теменной области, который появился полгода назад и постепенно увеличивался в размерах. Появление очага ни с чем не связывает, заметила случайно. Через месяц после появления первого очага, отметила появление нового в правой теменной области, который не изменился в размерах и зарастал на момент осмотра пушковым волосом. Беспокоит избыточное выпадение волос после мытья - в количестве 150 волос, при однократном подсчете через день. Первый эпизод очагового выпадения волос в жизни. Из наследственного анамнеза: у отца наблюдалось схожее выпадение в детском возрасте. Аллергический анамнез - «пищевая аллергия на цитрусовые». Из перенесенных заболеваний: ОРВИ, беспокоят периодические головные боли 3-4 раза в неделю. Физиологические отправления регулярные, менструальный цикл - 28 дней, месячные безболезненные. Обращалась на приеме к дерматологу по месту жительства, прошла курс лечения витаминами группы В, физиопроцедуры Д'Арсонваль № 10, однако эффекта от лечения не заметила, стали появляться мелкие очаги.

*Дерматологический статус: дерматоз невоспалительный, представлен очаговым выпадением волос в теменной области (макушке) волосистой части головы, размеры 4,5*4 см. Определяется зона расшатанных волос, тест натяжения положительный. Второй очаг - в правой височно-теменной области, размерами 1*2,5 см, зарастает велусом. Волосы на теле - сохранены. Ногтевые пластины не изменены.*

Фотография очага выпадения на расстоянии 20 см: определяется очаг выпадения с пустующими фолликулами по центру и наличием велуса и терминального волоса по периферии очага (рис. 3.2).



Рис. 3.2 Фотография пациентки с локальной формой гнездовой алопеции

Видеотрихоскопия (увеличение 80 раз): прицельное обследование пограничной зоны выпадения волос (рис. 3.3). Определяется зона расшатанных волос, «желтые точки», единичные «черные точки» - признак острой стадии и прогрессирования патологического процесса, а также велус.*



Рис. 3.3 Трихоскопия пациентки с локальной формой ГА

Данные клинических методов обследования:

В развернутом анализе крови определяется снижение гемоглобина до 102 г/л, цветного показателя до 0,77 при референсных значениях (0,85-1,05), а также гипохромия.

Данные биохимических обследований не обнаружили отклонений от нормальных показателей. ИФА на аскарид, токсокар и лямблий - отрицательные.

Данные инструментального обследования: эхо-признаки обследования щитовидной железы и органов брюшной полости без видимой патологии.

Выставлен диагноз: Гнёздная алопеция. Локальная форма. Легкая степень тяжести. Активная стадия. SIBONO. SALT- 7,2. Железодефицитная анемия легкой степени тяжести.

Клинический случай 2

Пациент Б., 40 лет обратился на прием в связи с множественными сливающимися очагами выпадения волос по всей голове. Второй эпизод выпадения волос в жизни. Данный рецидив возник 1 год назад. Тогда появились мелкие очаги по всей голове, которые стали постепенно увеличиваться в размерах, а затем в теменной и лобно-теменной зонах слились в крупные очаги. Связывает с нервно-психическим потрясением за 1 месяц до начала выпадения. Наследственный анамнез-отрицательный. Аллергический анамнез - отрицательный. Из перенесенных заболеваний: ОРВИ. Физиологические отправления регулярные. Во время первого эпизода выпадения (3 года назад) самостоятельно втирал раздражающие средства, после чего очаги заросли в течение полугода. Во время данного обострения применение наружных средств не дало заметного эффекта, очаги увеличились до настоящих размеров.

*Дерматологический статус: дерматоз невоспалительный, представлен очагами выпадением волос различных размеров и географических очертаний, сливающимися преимущественно в лобно-теменной и теменной зонах волосистой части головы, размеры от 1*2 см до 10*15,5 см. Тест натяжения в очагах - отрицательный, зона расшатанных волос не определяется. По периферии очагов наблюдается рост единичного терминального волоса и велуса. Волосы на теле - сохранены. Ногтевые пластины - не изменены.*

Фотография очагов выпадения: определяются сливающиеся разнообразные по форме (географических очертаний) очаги выпадения на голове, с наличием велуса по периферии (рис.3.4).



A



Б

Рис. 3.4 Фотографии пациента с многоочаговой формой гнездовой алопеции (А-теменная, Б-затылочная области)

*Видеотрихоскопия (увеличение*80 раз): обследование пограничной зоны выпадения волос. Определяются признаки хронической стадии - желто-коричневые точки, «белые» точки, и единичный велус (рис. 3.5).*

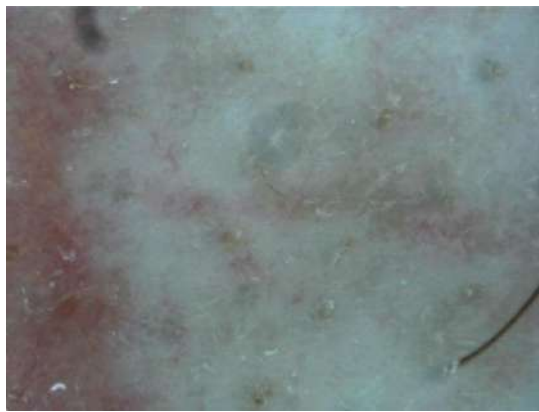


Рис. 3.5 Трихоскопия пациента с многоочаговой формой гнездовой алопеции

Согласно данным биохимических обследований, отклонений от нормальных показателей не обнаружено. ИФА на аскарид, токсокар и лямблий - отрицательные. Данные инструментального обследования: эхо-признаки жировой дистрофии печени и хронического холецистита.

Выставлен диагноз: Гнездовая алопеция. Многоочаговая форма. Среднетяжелая степень. Хроническая стадия. S2B0N0. SALT-32.

Клинический случай 3

Пациентка А., 31 года обратилась на прием в связи с возникновением очага выпадения волос в затылочной области полтора года назад, который линейно увеличился и распространился от затылка до заднешейных областей с обеих сторон. Через полгода возник очаг в области макушки, который также стал увеличиваться, появилось множество мелких очагов по всей волосистой части головы. Появление очага связывает с перенесенной черепно-мозговой травмой за полгода до появления очагов. В новых очагах периодически беспокоит зуд. Отмечает выраженные перепады в настроении, плаксивость. Наблюдается у гинеколога по поводу воспалительных заболеваний органов малого таза. Первый эпизод очагового выпадения волос в жизни. Наследственный анамнез - отрицательный. Аллергический анамнез - отрицательный. Из перенесенных заболеваний: черепно-мозговая травма, ОРВИ, рецидивирующий лабиальный герпес 5-6 эпизодов в год. Физиологические отправления регулярные, менструальный цикл - нерегулярный, беременностей - 3, роды - 2. Самостоятельно втирала наружные средства в очаги выпадения без заметного эффекта.

*Дерматологический статус: дерматоз невоспалительный, представлен линейным выпадением волос от левого до правого уха (по типу офиазиса), ширина 6-10,5 см. Имеются обширные сливающиеся очаги выпадения в теменной – 28*25 см и височной областях. Определяется зона расшатанных волос, тест натяжения положительный. Волосы на теле - сохранены. Ногтевые пластины - не изменены.*

Фотография очага выпадения: определяется линейный очаг выпадения в затылочной области с сохранением единичных терминальных волос (рис. 3.б). В теменной области очаг больших размеров, распространяющийся в лобную и височную зоны. Имеются очаги в височной области симметрично. Также отмечается симптом «наперстка» на единичных ногтевых пластинах кистей.



Рис. 3.6 Фотографии пациентки с субтотальной формой гнездовой алопеции и ониходистрофией ногтей обеих кистей

*Видеотрихоскопия (увеличение*80 раз): обследование пограничной зоны выпадения волос. Определяются «черные и желтые точки» - признаки прогрессирования патологического процесса. Одновременно присутствует велус (рис. 3.7).*

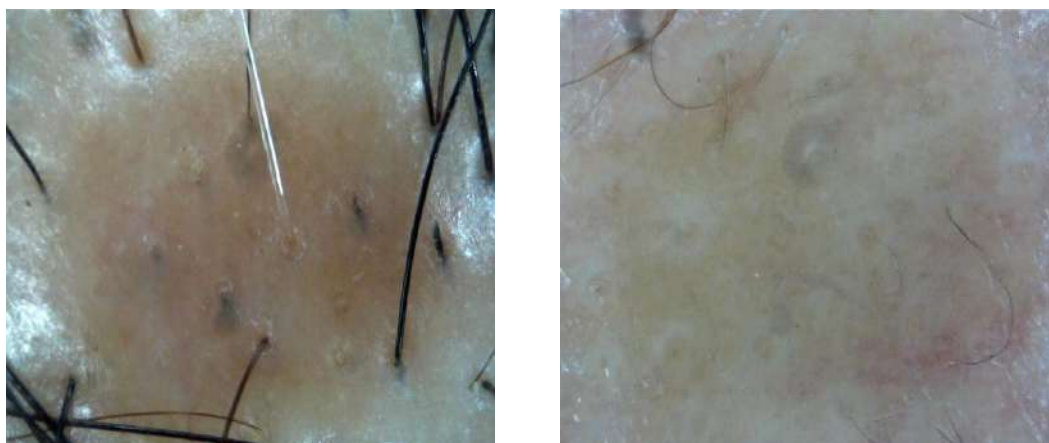


Рис. 3.7 Трихоскопия затылочной области пациентки с субтотальной формой гнездовой алопеции

Данные биохимических обследований показали верхнее пограничное значение Общего тироксина – 133 (при референсных значениях 59-135,00 нмоль/л). ИФА на гельминты и простейшие – положительные результаты на антитела к аскаридам, и лямблиям.

Данные инструментального обследования: эхо-данные за диффузное увеличение щитовидной железы (рекомендовано исключить тиреоидит). Также были обследованы молочные железы: выявлены эхо-признаки диффузной мастопатии обеих молочных желез.

Выставлен диагноз: Гнёздная алопеция. Субтотальная форма. Тяжелой степени. Активная стадия. S3B0N1. SALT-53.

Клинический случай 4

Пациентка О., 38 лет обратилась на прием в связи с выпадением волос на всей волосистой части головы, симметричным выпадением бровей, ресниц и появлением очагов выпадения на теле. Из анамнеза данное выпадение началось 5 месяцев назад, когда появился очаг выпадения волос в затылочной области размерами с монету, который расширился в течение короткого времени. Затем стали появляться очаги повсеместно по всему скальпу: в правой теменной, затылочной, левой височной и ретроаурикулярных областях, одновременно с выпадением щетинистых волос на бровях и ресницах, и выпадением волос на теле. Субъективно не беспокоят. Предыдущий эпизод выпадения наблюдала четыре года назад, когда появились очаги в затылочной области, которые заросли в течение одного года после ряда физиотерапевтических (Д'Арсонваль), массажа, и витаминотерапии. Данное обострение связывает с перенесенным стрессом. Самостоятельно принимала витамины, получала мезотерапию, втирала наружные средства в очаги выпадения без эффекта. Второй эпизод выпадения волос. Наследственный анамнез - отрицает. Наблюдается у эндокринолога по поводу аутоиммунного тиреоидита в течение 13 лет и отоларинголога – по поводу аллергического ринита. На протяжении 15 лет наблюдается у дерматолога с диагнозом – вульгарный псориаз. Аллергический анамнез – аллергический ринит на пыльцу

растений. Физиологические отправления регулярные, менструальный цикл - регулярный, беременностей - 2, роды - 2. Самостоятельно втирала наружные средства в очаги выпадения без заметного эффекта.

Фотография выпадения волос: наблюдается тотальная потеря волос на волосистой части головы с одновременным выпадением волос на бровях и ресницах. На теле отмечается потеря более 80% пушкового волоса, с очагами выпадения в подмышечных и паховой областях (рис. 3.8).



Рис. 3.8 Фотографии пациентки с универсально-тотальной формой ГА

*Видеотрихоскопия (увеличение*80 раз): обследование кожи головы. Определяются «желто-коричневые и белые точки» - признаки хронического течения дерматоза. Волосы отсутствуют (рис. 3.9).*



Рис. 3.9 Трихоскопия теменной области пациентки с универсальной формой гнездовой алопеции

Данные клинического анализа, показали повышение общего количества эозинофилов до 6. Биохимические параметры крови без видимых изменений. ИФА на гельминты и простейшие – положительные результаты на антитела к лямблиям.

Данные инструментального обследования: эхо-данные за диффузное увеличение щитовидной железы. Проведено МРТ исследование костей черепа и прицельный снимок турецкого седла - данные без видимой патологии.

Выставлен диагноз: Гнёздная алопеция. Тотальная форма. Тяжелая степень. Хроническая стадия. S5B1N0. SALT-100. Вульгарный псориаз.

3.3 Результаты биохимического обследования гепатобилиарной системы и некоторых гормонов щитовидной железы у больных гнездовой алопецией до лечения

Исследования некоторых параметров гепатобилиарной системы и гормонов щитовидной железы проведены 78 пациентам. Больные разделены на три клинические группы: 1 – пациенты с легкой степенью тяжести гнездовой алопеции – 46 человек; 2 - со среднетяжелой - 20 пациентов; и 3 – тяжелой степенью ГА - 12. 20 здоровых человек составили группу контроля.

Из табл. 3.9 видно, что достоверные изменения наблюдались в следующих биохимических параметрах: отмечено повышения уровня печеночного фермента АСТ ($p < 0,001$) и свободного тироксина (T_4) по сравнению с контрольными величинами ($p < 0,01$). Содержание общего билирубина хотя и было достоверно отличными, по сравнению с группой контроля, однако укладывалось в границы нормальных величин здоровых лиц.

Таблица 3.9 - Биохимические параметры больных с легкой степенью тяжести гнёздной алопеции до начала патогенетического лечения

Показатели	Здоровые лица (n=20)	До начала лечения	P
АЛТ(ед/л)	17,30±1,90	19,87±1,98	>0,1
АСТ(ед/л)	11,80±1.10	19,97±0,99	>0,1
ГГТ(ед/л)	21,65±1,72	18,77±1,83	>0,5

ЩФ(МЕ/л)	55,75±2,19	61,79±5,86	>0,1
Общий билирубин (мкмоль/л)	8,20±0,60	14,1±1,86	>0,5
Глюкоза крови	4,37±0,14	4,62±0,17	>0,1
Железо крови (мкмоль/л)	14,46±1,29	14,23±1,28	>0,1
ТТГ(мМЕ/л)	1,87±0,48	2,33±0,16	>0,5
Свобод.Т ₄ пмоль/л	12,34±2,54	9,26±0,92	>0,1

P – статистические различия показателей со здоровыми лицами

В группе пациентов со среднетяжелым течением гнездовой алопеции (20 человек) изменения наблюдались со стороны следующих показателей: были повышены АСТ ($p < 0,05$), ЩФ ($p < 0,01$), содержание общего билирубина также отличалось от показателей здоровых лиц; уровень свободного тироксина (Т₄) был достоверно повышен у больных субтотальной формой алопеции (табл. 3.10).

Таблица 3.10 - Биохимические параметры больных со среднетяжелой степенью тяжести гнездовой алопеции до начала патогенетического лечения

Показатели	Здоровые лица (n=20)	До начала лечения (n=20)	P
АЛТ(ед/л)	17,30±1,90	18,67±1,91	>0,1
АСТ(ед/л)	11,80±1,10	17,26±2,37	<0,05
ГГТ(ед/л)	21,65±1,72	17,07±3,13	>0,1
ЩФ(МЕ/л)	55,75±2,19	75,07±4,81	<0,01
Общий билирубин (мкмоль/л)	8,20±0,60	13,42±1,48	<0,01
Глюкоза крови	4,37±0,14	4,89±0,25	>0,05
Железо крови (мкмоль/л)	12,88±0,56	14,76±2,30	>0,1
ТТГ(мМЕ/л)	1,87±0,48	2,62±0,40	>0,1
Свобод.Т ₄ пмоль/л	12,34±2,54	27,02±5,66	<0,05

P – статистические различия показателей со здоровыми лицами

У больных с тяжелым течением алопеции (12 больных) со стороны параметров гепатобилиарной системы наблюдалась аналогичная картина: содержание печеночного фермента АСТ ($p < 0,01$), ЩФ ($p < 0,001$), общего билирубина ($p < 0,01$) – были повышены по сравнению с показателями у здоровых лиц, как и в предыдущей группе больных со среднетяжелым течением (табл. 3.11). Уровень содержания свободного тироксина (T_4) не был достоверно изменен по сравнению со здоровыми лицами ($p > 0,1$).

Таблица 3.11 Биохимические параметры больных с тяжелым течением гнездовой алопеции до проведения патогенетического лечения

Показатели	Здоровые лица (n=20)	До начала лечения (n=12)	P
АЛТ(ед/л)	17,30±1,90	20,48±3,59	>0,1
АСТ(ед/л)	11,80±1,10	23,94±3,43	<0,01
ГГТ(ед/л)	21,65±1,72	19,58±2,51	>0,1
ЩФ(МЕ/л)	55,75±2,19	94,77±3,07	<0,001
Общий билирубин (мкмоль/л)	8,20±0,60	14,50±1,69	<0,01
Глюкоза крови	4,37±0,14	4,98±0,37	>0,1
Железо крови (мкмоль/л)	12,88±0,56	11,72±2,87	>0,1
ТТГ(мМЕ/л)	1,87±0,48	2,57±0,25	>0,1
Свобод. T_4 пмоль/л	12,34±2,54	10,55±1,99	>0,1

P – статистические различия показателей со здоровыми лицами.

3.4 Результаты иммунологического обследования больных гнездовой алопецией до лечения

Из 132 пациентов с гнездовой алопецией 64-м проведено обследование клеточного и гуморального иммунитета. Больные были разделены на две клинические группы: 43 пациента с легкой (локальной) степенью тяжести и 21

человек со среднетяжелым и тяжелым течением гнездной алопеции (субтотальной, тотальной и универсальной формами). 20 здоровых добровольцев составили группу контроля.

При анализе показателей клеточного иммунитета 43-х больных локальными формами алопеции (легкая стадия) выявленные изменения проявлялись достоверным снижением количества популяции CD3+ ($p<0,001$) и CD 4+клеток ($p<0,02$) по сравнению с контрольными величинами (табл. 3.12). Количество В - клеток и Т - супрессоров достоверно не отличалось от параметров здоровых добровольцев ($p>0,1$, $p>0,1$). В то же время наблюдалась активация популяции НК-клеток, количество которых было значительно выше в сравнении с данными контрольных величин ($p<0,05$). ИРИ также был достоверно снижен по сравнению с данными здоровых лиц ($p<0,01$). При анализе гуморального звена иммунитета у больных с легкой степенью алопеции достоверно изменен был показатель концентрации в периферической крови IgM ($p<0,02$).

Таблица 3.12 Показатели клеточного и гуморального иммунитета у больных с легкой степенью тяжести гнездной алопеции

Показатели	Здоровые лица (n=20)	Больные до лечения (n=47)	P
CD3+ (Т-лимфоциты)%	51,8±1,35	34,20±1,04	<0,001
CD20+(В-лимфоциты),%	21,8±0,62	21,39±0,91	>0,1
CD4+(Т-хелперы)%	27,9±1,54	23,05±1,24	<0,02
CD8+(Т-супрессоры)%	20,6±0,43	21,71±0,89	>0,1
NK(CD16+) натуральные киллеры,%	15,9±0,31	18,62±1,12	<0,05
ИРИ, х/с	1,40±0,02	1,16±0,08	<0,01
IgG, г/л	12,9±0,29	14,41±1,30	>0,1
IgA, г/л	1,8±0,16	1,37±0,26	>0,1

IgM, г/л	1,5±0,10	1,99±0,12	<0,02
----------	----------	-----------	-------

P – статистические различия показателей со здоровыми лицами

Анализ клеточного иммунитета у 21 пациента со среднетяжелым и тяжелым течением выявил дальнейшее углубление дисбаланса в Т-клеточной популяции лимфоцитов (табл. 3.13). Количество пула CD3+клеток в крови больных продолжало снижаться и отличалось от контрольных величин ($p<0,001$).

Таблица 3.13 Показатели клеточного и гуморального иммунитета у больных со среднетяжелым и тяжелым течением гнездовой алопеции до лечения

Показатели	Здоровые лица (n=20)	Больные до лечения (n=21)	P
CD3+ (Т-лимфоциты)%	51,8±1,35	30,5±1,43	<0,001
CD20+(В-лимфоциты),%	21,8±0,62	20,34±1,26	>0,1
CD4+(Т-хелперы)%	27,9±1,54	21,54±1,76	<0,05
CD8+(Т-супрессоры)%	20,6±0,43	15,5±0,57	<0,001
NK(CD16+) натуральные киллеры,%	15,9±0,31	19,24±0,78	<0,001
ИРИ, х/с	1,40±0,02	1,39±0,13	>0,1
IgG, г/л	12,9±0,29	11,80±0,87	>0,1
IgA, г/л	1,8±0,16	1,45±0,28	>0,1
IgM,г/л	1,5±0,10	1,76±0,35	>0,1

P – статистические различия показателей со здоровыми лицами

У пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением дерматоза наблюдалось достоверное снижение как популяции CD4+, так и CD8+клеток в сравнении со здоровыми лицами ($p<0,05$, $p<0,001$). Пул В-клеток был интактным, как и в предыдущей группе пациентов ($p>0,1$). Количество CD16+

клеток было повышенным, по сравнению со здоровыми добровольцами ($p < 0,001$). При анализе гуморального звена иммунитета у больных со среднетяжелым и тяжелым течением ГА достоверных изменений не отмечено ($p > 0,1$).

Анализ показателей гемограммы больных легкой степенью тяжести ГА выявил достоверные изменения числа тромбоцитов ($p < 0,001$), снижение общего количества лейкоцитов ($p < 0,01$), сегментоядерных клеток ($p < 0,05$), и повышение уровня общего количества лимфоцитов ($p < 0,001$), по сравнению с группой здоровых лиц (табл. 3.14).

Таблица 3.14 - Показатели общего анализа крови у больных с легкой степенью тяжести гнездовой алопеции до лечения

Показатели	Здоровые лица (n=20)	Больные до лечения (n=77)	P
Hb (г/л)	132,5±2,70	136,1±2,19	>0,1
Эр(*10 ¹² /л)	4,3±0,12	4,57±0,07	>0,05
ЦП	0,9±0,04	0,88±0,01	>0,05
СОЭ	10,3±2,50	7,71±0,60	>0,1
Тромбоциты (*10 ⁹ /л)	195,3±8,50	272,42±5,88	<0,001
Лейкоциты (*10 ⁹ /л)	6,8±0,21	5,98±0,15	<0,01
Палочк.лейкоциты (%)	2,4±0,50	3,00±0,24	>0,1
Сегм. лейкоциты (%)	57,7±2,20	51,84±1,17	<0,05
Эозинофилы (%)	2,5±0,40	2,89±0,38	>0,1
Моноциты (%)	7,8±0,90	6,53±0,19	>0,1
Лимфоциты (%)	23,7±2,70	35,52±1,05	<0,001

P – статистические различия с группой здоровых лиц.

Анализом гемограмм в группе пациентов, страдавших среднетяжелыми и тяжелыми формами алопеции, выявлены достоверные различия в показателях числа тромбоцитов в табл. 3.15($p < 0,001$), некоторое повышение уровня гемоглобина ($p < 0,01$) и общего количества популяции лимфоцитов ($p < 0,01$).

Таблица 3.15 - Показатели общего анализа крови у больных со среднетяжелым и тяжелым течением гнездовой алопеции до лечения

Показатели	Здоровые лица (n=20)	Больные до лечения (n=24)	P
Hb (г/л)	132,5±2,70	134,9±3,21	>0,1
Эр(*10 ¹² /л)	4,3±0,12	4,83±0,11	<0,01
ЦП	0,9±0,04	0,88±0,01	>0,1
СОЭ	10,3±2,50	7,5±0,96	>0,1
Тромбоциты (*10 ⁹ /л)	195,3±8,50	276,7±10,1	<0.001
Лейкоциты (*10 ⁹ /л)	6,8±0,21	6,39±0,34	>0,1
Палочк.лейкоциты (%)	2,4±0,50	3,09±0,44	>0,1
Сегм. лейкоциты (%)	57,7±2,20	55,67±1,55	>0,1
Эозинофилы (%)	2,5±0,40	2,17±0,27	>0,1
Моноциты (%)	7,8±0,90	6,29±0,37	>0,1
Лимфоциты (%)	23,7±2,70	32,97±1,44	<0,01

p – статистические различия с группой здоровых лиц.

3.5 Взаимосвязь между клинической тяжестью течения гнездовой алопеции и наличием положительных результатов на гельминты и простейшие

До лечения проведен иммуноферментный анализ сыворотки крови 114 пациентов с различной клинической тяжестью ГА на показатели некоторых гельминтов и простейших: аскарид (А. Lumbricoides IgG), токсокар (Т. Canis IgG), лямблий (G. Liamblia суммарные антитела).

Из 114 обследованных ИФА на наличие антител к гельминтам и простейшим, положительные результаты были выявлены у 25 пациентов. У трех пациентов было обнаружено сочетание положительных результатов: ИФА токсокары+лямблии; ИФА аскариды+лямблии; ИФА аскариды+токсокары. Из них на наличие токсокар - у 7(25%), аскарид - у 9(32,14%) и лямблий – у 12(42,86%) пациентов. Всем пациентам с положительными результатами

исследований на кишечные паразиты (аскариды и лямблии) была проведена микроскопия образца свежевыделенного кала методом Калантарян, согласно приказу МЗ КР №2 от 11.01.2010 г.

В группе с положительными результатами на *T. Canis* у 6 пациентов наблюдалась локальная форма ГА. Первый и второй эпизоды выпадения волос наблюдались также у 6 пациентов. У одного пациента с универсальной алопецией наблюдался второй эпизод ГА с длительностью последнего 12 месяцев. У одного из пациентов с локальной формой гнездовой алопеции и длительностью последнего эпизода 3 месяца наблюдалось одновременное паразитирование по данным ИФА сыворотки - токсокары + лямблии. У второго сочетанный положительный результат на аскариды и токсокары также с легкой степенью выпадения волос. Показатели эозинофилов в общем анализе крови превышали референсные значения у двух пациентов – 10% и 13% (референсные значения эозинофилов по данным лаборатории до 5%). Остальные показатели биохимических анализов и периферической крови сохранялись интактными. Из сопутствующих состояний у одного пациента диагностирован очаговый нейродермит в фазе неполной клинической ремиссии, однако представлялось трудным определить, являлось ли наличие эозинофилии отягчающим фактором течения (Клинико-патогенетическая классификация по Iseda 2 тип) или следствием сенсibilизации к антигенам токсокар. Остальные параметры крови были в пределах средних общепринятых показателей. Не выявлено статистически значимых связей между течением ГА и положительными результатами на токсокары ($p > 0,5$).

В группе с верифицированными результатами на наличие антител к *A. Lumbricoides* – наблюдалось 9 пациентов. У 7 (77,8%) обследованных диагностирована локальная форма ГА, как с первым - 5 пациентов, так и вторым эпизодом заболевания - 2 пациента. Средняя продолжительность выпадения составила от 1 месяца до 8 месяцев ($\pm 2,86$ месяцев), у одного пациента первый эпизод характеризовался продолжительностью 26 месяцев. У 2 больных (22,2%) с тотальным и универсальным выпадением волос,

наблюдался второй эпизод выпадения волос с длительностью течения 8 месяцев, и один месяц - у пациента с сочетанными положительными результатами на аскариды и лямблии. При сборе анамнеза и более углубленном обследовании у 4 пациентов были выявлены признаки железодефицитной анемии (1-2 степени тяжести), у одного пациента впервые диагностирован аллергический бронхит, который был направлен на консультацию к пульмонологу. Показатель эозинофилов и СОЭ в периферической крови был повышен только у одного пациента и составлял 8% и СОЭ 35 мм/ч. При статистической обработке данных не было выявлено зависимости клинической тяжести течения ГА и положительными анализами ИФА на аскариды ($p > 0,5$).

В группе из 12 пациентов с положительным анализом на *G. Liamblia* - у 7 (58,3%) наблюдалась локальная форма; у 2 обследованных (16,7%) с торпидным течением алопеции на протяжении 10 лет - тотальная алопеция. Трём пациентам (25%) выставлен диагноз: тотальная и универсальная алопеции (тяжелое течение). Пациенты с локальной формой характеризовались первым и вторым эпизодами выпадения, с длительностью течения от 1 до 72 месяцев ($\pm 12,4$). У одного пациента с локальной формой наблюдалось повышение СОЭ до 30 мм/ч. У 2 пациентов со среднетяжелой формой, длительность выпадения волос второго эпизода составила от 1 до 36 месяцев (± 14). По данным УЗИ у 3 пациентов с положительным ИФА анализом на антитела к лямблиям выявлены: хронический холецистит, хронический панкреатит, жировая инфильтрация печени. Пациенты направлены на консультацию к гастроэнтерологу. Данные УЗИ заключения позволяют думать о сопутствующих или коморбидных состояниях, связанных с гнездовой алопецией. При статистической обработке данных не было выявлено зависимости тяжести течения гнездовой алопеции и положительными результатами ИФА на лямблии ($p > 0,5$).

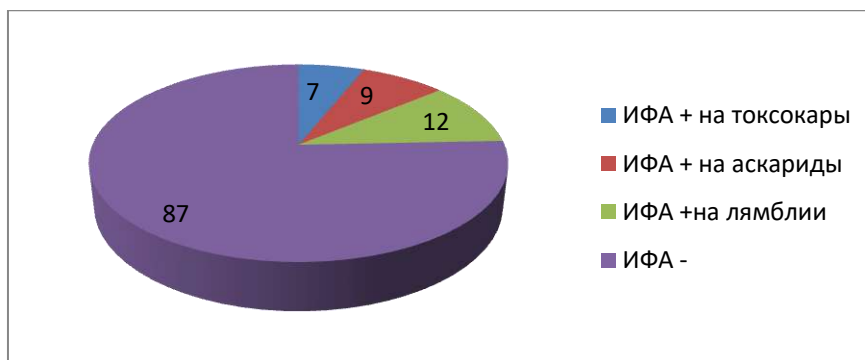


Рис. 3.10. Распределение пациентов с гнездной алопецией согласно результатам ИФА на гельминты и простейшие

При оценке зависимости клинической тяжести течения ГА по шкале SALT до начала лечения между пациентами с отрицательными и положительными результатами ИФА сыворотки крови на паразиты были получены данные, представленные в таблице.

Таблица 3.16 - Сравнительная характеристика показателей SALT до лечения у пациентов различной клинической тяжестью гнездной алопеции и результатов ИФА сыворотки крови на гельминты ($p > 0,5$)

Клиническая тяжесть	SALT до лечения ИФА на гельминты(+)	SALT до лечения ИФА на гельминты(-)
Легкая	10,04±6,39	9,49±0,65
Среднетяжелая	38,33±10,21	47,3±2,88
Тяжелая	92,5±11,35	91,12± 2,38

3.6 Сопутствующая патология гепатобилиарной и других систем у пациентов с гнездной алопецией

В рамках нашего исследования, перед началом лечения пациентам было рекомендовано клиническое обследование у смежных специалистов для выявления сопутствующей патологии с ГА (табл. 3.17).

По данным УЗИ гепатобилиарной системы и биохимических анализов были получены следующие результаты: у 3 пациентов с диффузными

изменениями паренхимы печени и повышенными печеночными тестами при дальнейшем обследовании получены положительные результаты ПЦР на вирусный гепатит С у двух пациентов. Пациенты направлены на консультацию к инфекционисту. Согласно данным анамнеза, у двух пациентов с диагнозом гепатита С наблюдался первый эпизод ГА продолжительностью от 2 до 6 месяцев. По данным литературы, имеется ряд клинических случаев предполагающих патогенетическую связь между вирусом гепатита В и С, вакцинацией от данных заболеваний и дебютом ГА [87]. 8(4,1%) обследованным с эхографическими признаками диффузного изменения паренхимы печени, и полученными биохимическими анализами, выставлен клинический диагноз - неалкогольный стеатогепатит печени (НАСП). Сопутствующий сонографический признак - липоматоз поджелудочной железы верифицирован у одного пациента.

Пациент с гранулемой печени, обследован у хирургов для уточнения диагноза, и поставлен на динамическое наблюдение. У 3(1,54%) из 16(8,2%) обследованных с признаками ДЖВП (5,64%), выявлен хронический калькулезный холецистит. Признаки застоя желчи (холестаз) и сопутствующих доброкачественных выростов на слизистой желчного пузыря (полип) выявлены у 3 пациентов с ГА, которые также поставлены на диспансерный учет у гастроэнтеролога. Хронический панкреатит в фазе клинической ремиссии выставлен у 8(4,1%) исследованных. Интересными представляются полученные анамнестические данные предшествовавшей аппендэктомии у 6 пациентов, коррелировавшие с клинически более тяжелыми формами течения ГА: у 1 больного - универсальная, у 3- многоочаговая и субтотальная формы ГА. Двое пациентов с локальной формой ГА, характеризовались повторяющимися рецидивами, что указывает на возможную связь резекции червеобразного отростка и потерей иммунологической толерантности ВФ, что может способствовать более тяжелым клиническими проявлениями ГА. Полученные данные, требуют дальнейшего исследования и наблюдения за пациентами.

Со стороны мочевыводящей системы: у 8(4,1%) пациентов диагностированы признаки хронического пиелонефрита, у 2 (1,02%) кисты почек; и у 6 (3,07%) пациентов мочекаменная болезнь почек.

На основании сонографических исследований щитовидной железы и клинического заключения эндокринолога выставлены следующие диагнозы: узловой зоб у 10 (5,13%), аденоматоз щитовидной железы у 4 (2,05%) больных с ГА. Аутоиммунный тиреоидит верифицирован у 7 пациентов. Двое больных с клинической картиной гипотиреоза были поставлены на учет к эндокринологу. Следует отметить, что количественные показатели тиреоидных антител не коррелируют с клинической тяжестью ГА, что соответствует данным международных источников.

6 (3,07%) пациентов с атопическим дерматитом, 11 (5,64%) с экземой, 4 (2,05%) с хронической крапивницей и себорейным дерматитом – 2 (1,02%) были объединены в одну группу, ввиду общности этиопатогенетических аспектов возникновения аллергодерматозов. У двух пациентов – с ранним началом атопического дерматита в детском возрасте – наблюдались тяжелые клинические формы ГА (ТА/УА), что соответствует клинко-патогенетическому (атопическому) типу по Iceda, согласно данным зарубежных авторов, связанному с мутацией филлагрина и нарушением целостности эпидермального барьера. У 4 пациентов с экземой различной локализации, наблюдалась корреляция экзацербации экзематозного процесса с рецидивом ГА, что указывает на возможную патогенетическую взаимосвязь этих нозологий и требует дальнейшего изучения. Сезонный ринит (риноконъюнктивит), поллиноз, аллергический бронхит (астма) наблюдались у 15 исследуемых (7,7%). Вышеуказанные аллергические состояния аналогичны проявлениям атопических заболеваний, так как в основе имеется гиперпродукция IgE. Нами не было найдено литературных источников, указывающих на корреляцию тяжести течения гнездной алопеции и уровня общего и специфического IgE в сыворотке крови больных, что представляется перспективным для дальнейшего изучения и нахождения общих моментов

этиопатогенеза. Псориаз наблюдался у 1 пациентки с универсальной формой, что по данным литературы встречается в 6,3% случаев ГА [52]. Коморбидность витилиго и гнездной алопеции наблюдалось у 3 (1,54%) больных, что, согласно литературным данным, встречается в 2,8% случаев [52]. У одного пациента универсальная форма ГА сочеталась с акральной и периорифициальной локализацией витилиго; одна пациентка с очагами депигментации в области подмышечных впадин и лба наблюдалась с многоочаговой формой ГА.

Андрогенетическая алопеция встречалась у 6 (3,07%) пациентов с различной клинической тяжестью ГА, что по нашему мнению, следует расценивать как сопутствующее состояние, не отягчающее течение ГА, ввиду разности патогенеза этих заболеваний.

Железодефицитная анемия (ЖДА) различной степени тяжести наблюдалась у 12 (6,15%) пациентов, что сочеталось с изменением уровня гемоглобина и цветного показателя при сохранении референсных значений показателей железа сыворотки крови. Данное состояние больше влияло на диффузное выпадение волос (диффузная телогеновая алопеция). У 5 пациентов женского пола ЖДА была ассоциирована с предшествовавшими операционными вмешательствами, обильными месячными и несбалансированным питанием. У 5 пациентов с проявлениями ЖДА различной степени тяжести диагностирована сопутствующая гельминтная инвазия, данные описаны в главе 3.6. Неврологическая патология, в виде мигренозных болей, невралгии, радикулита наблюдались у 8 (4,1%) обследуемых.

Таблица 3.17 Сопутствующие изменения и заболевания органов и систем у пациентов с гнездной алопецией различной степени тяжести

1.	Патология	Количество	%
2.	Хронический гепатит	3	1,54
3.	Диффузные изменения печени	15	7,7
4.	Жировая инфильтрация печени(НАСП)	8	4,1
5.	Гранулемы печени	1	0,51
6.	Хронический калькулезный холецистит	3	1,54

7.	Холецистэктомия	4	2,05
8.	Хронический холецистит	16	8,2
1.	ДЖВП	11	5,64
2.	Полип желчного пузыря	3	1,54
3.	Холестаз	3	1,54
4.	Липоматоз поджелудочной железы	1	0,51
5.	Хронический панкреатит	8	4,1
6.	Аппендэктомия	6	3,07
7.	Хронический гастрит	5	2,6
8.	Хронический пиелонефрит	8	4,1
9.	Кисты/очаговые образования почек	2	1,02
10.	МКБ. Микролитиаз почек	6	3,07
11.	Узловой зоб	10	5,13
12.	Аденоматоз щитовидной железы	4	2,05
13.	Аутоимунный тиреоидит	7	3,56
14.	Гипотиреоз	2	1,02
15.	Атопический дерматит	6	3,07
16.	Экзема(пищевая аллергия)	11	5,64
17.	Крапивница	4	2,05
18.	Себорейный дерматит	2	1,02
19.	Псориаз	1	0,51
20.	Андрогенетическая алопеция	6	3,07
21.	Сезонный ринит, поллиноз, астма	15	7,7
22.	Витилиго	3	1,54
23.	Аутоиммунные заболевания соединительной ткани	1	0,51
24.	Неврологическая патология(головные боли, межпозвоночные грыжи, неврит)	8	4,1
25.	ЖДА	12	6,15
	N=132		

3.7 Показатели инструментальных методов исследования гепатобилиарной и других систем у больных гнездовой алопецией до лечения.

Ультразвуковая диагностика гепатобилиарной системы, почек и щитовидной железы проведена 79 пациентам. Исследование учитывало следующие сонографические признаки: изменение размеров печени, расширение внутривенных протоков и вен, неоднородность структуры паренхимы печени, визуализация лентообразных структур на границе правой и левой долей печени, наличие очаговых структур повышенной и пониженной эхогенности, утолщение стенок желчного пузыря, неоднородность эхогенности полости желчного пузыря, наличие отдельных бесформенных очагов повышения эхогенности, уменьшение или увеличение размеров желчного пузыря, наличие конкрементов и «теневых дорожек», оценка размеров долей щитовидной железы, перешейка, а также степень однородности, плотности тканей, выявление новообразований и их строение. Учитывались аналогичные параметры со стороны поджелудочной железы и почек. Данные представлены в табл. 3.18.

Как видно из таблицы 3.18, неоднородность эхоструктуры печени выявлена у 17 (10,76%) больных алопецией, в том числе явления повышенной 10 (6,33%) и пониженной эхогенности у 3 (1,9%) пациентов. Признаки жировой инфильтрации печени констатированы у 8 (5,06%) человек. Сонографические признаки с 6 по 12 пункты наиболее характерны для эхографической диагностики хронического холецистита. Утолщение и уплотнение стенок желчного пузыря выявлено у 25 человек, что составило 15,82%. Деформация формы желчного пузыря была выявлена у 18 (11,39%) обследованных больных. Увеличение размеров изображения желчного пузыря наблюдалось у одного пациента. Наличие неоднородной эхоструктуры содержимого желчного пузыря выявлено у 12 (7,6%). Конкременты в полости желчного пузыря выявлены у трех пациентов, что составило (1,9%). Диффузные изменения структуры поджелудочной железы выявлены у 13 (8,23%) больных.

Таблица 3.18 - Сонографические изменения гепатобилиарной и других систем у больных различной тяжестью гнездовой алопеции

№	Признак	Количество	%
2	Неоднородность эхоструктуры печени	17	10,76
3	Повышенная эхогенность печени	10	6,33
	Жировая инфильтрация печени	8	5,06
4	Пониженная эхогенность печени	3	1,9
5	Наличие очаговых структур повышенной или пониженной эхогенности печени	1	0,63
6	Утолщение стенок желчного пузыря	22	13,92
7	Уплотнение стенок желчного пузыря	3	1,9
8	Деформация формы желчного пузыря	18	11,39
9	Неоднородность эхогенности полости желчного пузыря	12	7,6
10	Образование на стенке желчного пузыря	3	1,9
11	Увеличение размеров желчного пузыря	1	0,63
12	Наличие конкрементов желчного пузыря	3	1,9
13	Неоднородность структуры поджелудочной железы	13	8,23
14	Неоднородность структуры и изменение ЧЛС почек	8	5,06
15	Наличие очаговых структур почек	2	1,27
16	Наличие конкрементов и солевых отложений в почках	6	3,8
17	Наличие очаговых структур повышенной или пониженной эхогенности щитовидной железы	12	7,6
18	Увеличение размеров щитовидной железы	4	2,52
19	Неоднородность эхоструктуры щитовидной железы	12	7,6
	N=132		

Деформация контуров изображения чашечно-лоханочной системы почек констатирована у 8 (5,06%); у 6 (3,8%) наличие конкрементов и солевых отложений. Неоднородность эхоструктуры изображения паренхимы

щитовидной железы диагностирована у 12(7,6%), наличие очаговых структур повышенной и пониженной эхогенностью – у 12 (7,6%), увеличение размеров у 4 (2,52%) пациентов с различной клинической тяжестью гнездовой алопеции.

Резюме:

Применение трихоскопии в клинической практике врача дерматолога (трихолога) с учетом разработанных критериев диагностики гнездовой алопеции позволяет улучшить проведение дифференциации выпадения волос различного генеза для оценки физических показателей волос и кожи волосистой части головы, а также исключения схожих дерматологических состояний.

На основании данных биохимического обследования можно предположить, что у больных различной клинической тяжестью гнездовой алопеции изменяется функциональное состояние гепатобилиарной системы и щитовидной железы. Это проявлялось у пациентов с легкой и средней тяжестью ГА повышением ферментов АСТ, маркера холестаза – ЩФ и свободного тироксина. У больных с тяжелыми формами алопеции также регистрировались явления холестаза, которые находили свое подтверждение при УЗИ обследовании органов брюшной полости. Показатель уровня свободного (T_4) у больных с тяжелыми формами алопеции был сопоставим с группой здоровых лиц. Показатель уровня свободного тироксина (T_4) у больных с лёгкой и тяжелой степенями алопеции был сопоставим с группой здоровых лиц. Повышенный уровень свободного (T_4) в группе со среднетяжелым течением может свидетельствовать о прогрессировании патологического процесса и выраженности воспалительного компонента, который переходит в стационарное состояние у больных с тяжелым течением алопеции.

У больных различной клинической тяжестью гнездовой алопеции наблюдалось понижение пула $CD3^+$, $CD4^+$ лимфоцитов и особенно $CD8^+$ у больных со среднетяжелым и тяжелым течением алопеции, в то же время активирован пул естественных киллеров (NK – клеток). Активация последних

позволяет сделать предположение, что в организме больных протекают аутоиммунные процессы, связанные с персистенцией бактериальной, вирусной либо паразитарной инфекций.

При анализе зависимости между течением ГА и положительными результатами на гельминты, не была выявлена статистически достоверная взаимосвязь. Согласно приведенным показателям SALT до лечения, в группе с положительными результатами ИФА на паразиты, у пациентов со среднетяжелым течением алопеции было обнаружено влияние положительного результата на паразиты как отягчающего фактора. Отсутствие доступных литературных источников о взаимосвязи кишечных паразитов и ГА, а также способность их модулирования и изменения адаптивного иммунного ответа, и как следствие формирование каскада аллергических и аутоиммунных реакций, позволяет предположить возможный феномен потери антигенной толерантности волосяного фолликула в фазе анагена, в следствии гельминтной и протозойной инвазии. Однако ввиду недостаточного количества данных и невозможности применения дополнительных методов исследования антигенов паразитов, и их сродства к антигенам фолликула, требуются дальнейшие исследования.

Ультразвуковая сонография органов брюшной полости и щитовидной железы позволила выявить структурные изменения преимущественно гепатобилиарной системы и щитовидной железы, которые не всегда находили отражения в биохимических анализах и не имели явную клиническую симптоматику. Эхографические методы исследования могут оптимизировать раннюю диагностику патологии внутренних органов у пациентов с различной клинической тяжестью гнездовой алопеции.

ГЛАВА 4

РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ РАЗРАБОТАННОГО ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ГНЁЗДНОЙ АЛОПЕЦИЕЙ

4.1 Результаты лечения больных различной клинической тяжестью гнездовой алопеции без включения патогенетической терапии

В группе из 40 пациентов (30,53%), применявших данную терапию, наблюдалось следующее распределение по клинической тяжести: легкая степень диагностирована у 30 пациентов (75%), среднетяжелая - у 4 (10%), и тяжелая у 6 (15%) (тотальная и универсальная форма). Исследуемым пациентам назначались пероральные формы комплексов витаминов и микроэлементов для роста волос, согласно рекомендованным аннотацией приему, и одновременно местное применение кортикостероидных мазей (мометазон фураат 0,001%, бетаметазон дипропионат 0,05% и клобетазол пропионат 0,05%).

В группе с легкой степенью тяжести абсолютный показатель SALT после лечения составил - $4,8 \pm 0,89$ (до лечения - $9,2 \pm 0,57$) ($p < 0,005$). Динамика изменений в группе с локальными формами отличалась наибольшей степенью восстановления волоса при ежемесячном наблюдении в течение 3 месяцев от начала лечения. Среднее значение, подсчитанное, согласно формуле оценки эффективности терапии по SALT%, составило $51,55 \pm 6,66$ ($p < 0,001$) (таблица 4.1).

Из 30 пациентов (75%) с легкой тяжестью ГА у 8 (26,7%) наблюдалось полное зарастание очагов. У 6 пациентов возобновление роста волос оценено как клинически значимое (20%). У 12 (40%) обследованных после окончания лечения отмечено частичное зарастание очагов, среди которых 11 пациентов преимущественно были лица с первичным эпизодом.

Таблица 4.1 - Сравнительная эффективность лечения у пациентов с гнездовой алопецией различной степенью тяжести без включения аминокислот L-аргинин и L-карнитин ($p < 0,005$)

Клиническая тяжесть	Эффективность				Итого
	Нет (менее 5%)	Частичная (6-49%)	Значимая (50-95%)	Полная (более 95%)	
Легкая	4	12	6	8	30
Среднетяжелая	3	1	0	0	4
Тяжелая	5	1	0	0	6
	12	14	6	8	40

Отсутствие изменений или прогрессирования тяжести ГА после окончания терапии, без включения аминокислот, наблюдалось у 4 (13,3%) пациентов (рис.4.1, 4.2). Статистическая связь изменений не характеризовалась достоверностью ($p > 0,1$).

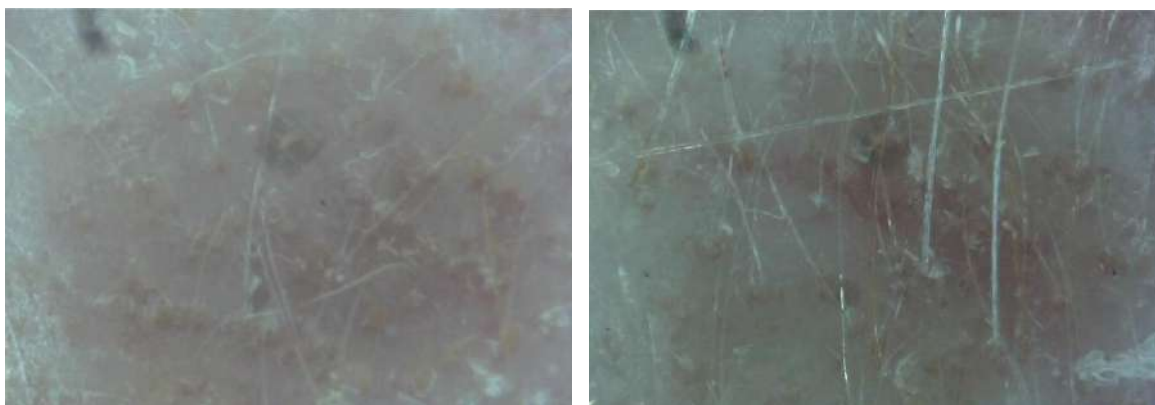


До лечения



Через 3 месяца

Рис. 4.1. Фотографии пациентки с легкой степенью тяжести гнездовой алопеции, получившей стандартную терапию без включения аминокислот до начала лечения и через 3 месяца.



До лечения

Через 3 месяца

Рис. 4.2. Трихоскопия пациентки с легкой степенью тяжести гнездовой алопеции, получавшей стандартную терапию без включения аминокислот до начала лечения и через 3 месяца.

В группе пациентов со среднетяжелым течением, получившим стандартную терапию, наблюдалось 4 пациента (10%). Среднее значение SALT после проведенного лечения составило $55,05 \pm 2,38$ (до лечения - $48,43 \pm 2,68$, $p < 0,005$). Среднее значение SALT%, согласно формуле оценки эффективности терапии, составило - $6,5 \pm 4,56\%$ (табл.4.2, рис.4.5). В данной группе не наблюдалась положительная динамика, несмотря на проводимое лечение, что характеризовалось увеличением старых и появлением новых очагов (рис.4.3, рис.4.4) у 3 больных.

Данное состояние сочеталось с длительностью выпадения более 6 месяцев и количеством эпизодов более двух (рис.4.3.). У одного пациентов с первым эпизодом ГА в анамнезе, наблюдался наилучший клинический эффект по данным оценки эффективности терапии SALT% - на 11 %.



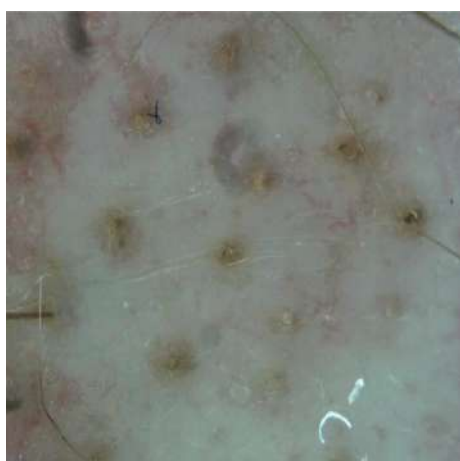
До лечения



Через 6 месяцев

Рис. 4.3. Фотографии пациента со среднетяжелой степенью гнездовой алопеции до проведения стандартного лечения и через 6 месяцев.

У 6 (15%) пациентов с тотальной и универсальной формами, получивших стандартную терапию не наблюдался клинический эффект после окончания лечения. Среднее значение SALT после лечения составило $87,55 \pm 5,77$ по сравнению с SALT до проводимого лечения – $91,67 \pm 2,29$ ($p < 0,001$), что по данным оценки эффективности лечения SALT% характеризовалось отсутствием значимых изменений - $1,83 \pm 1,83\%$.



До лечения



Через 6 месяцев

Рис. 4.4. Трихоскопия пациента со среднетяжелой степенью гнездовой алопеции до проведения стандартного лечения и через 6 месяцев.

Таблица 4.2 - Сравнительная характеристика показателей SALT до лечения, SALT после лечения и оценки эффективности лечения SALT% в группе, получавшей стандартную терапию без включения аминокислот (p<0,005)

Клиническая тяжесть	SALT до	SALT после	SALT%
Легкая	9,2±0,57	4,82±0,89	51,55± 6,66
Среднетяжелая	48,43±2,68	55,05±2,38	6,5±4,56
Тяжелая	91,67± 2,29	87,55± 5,77	1,83±1,83

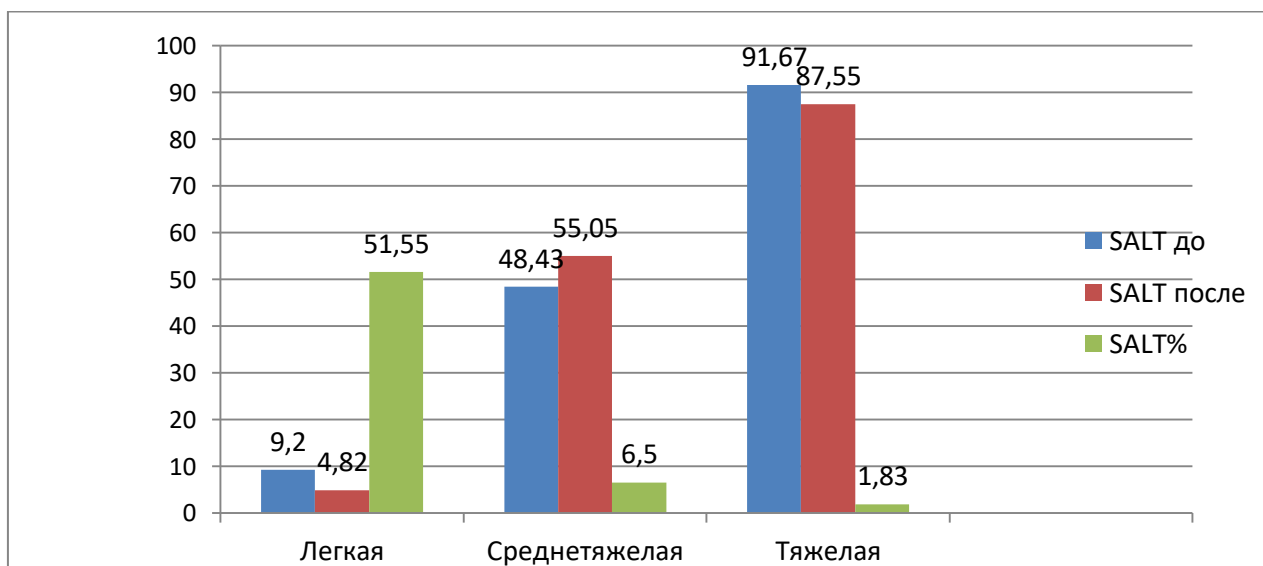


Рис 4.5. Сравнительная характеристика показателей SALT до лечения, SALT после лечения и SALT% оценки эффективности лечения в группе, получавшей стандартную терапию.

4.2. Результаты разработанного комплексного лечения с применением аминокислот L-аргинин, L-карнитин и урсодезоксихолевой кислоты у больных гнездной алопецией

Во 2-й клинической группе наблюдалось 56 пациентов (42,74%), получавших комплексную терапию с применением аминокислот L-аргинин и L-карнитин и препарата урсодезоксихолевой кислоты. Пациенты были

распределены по клинической тяжести в следующем соотношении: легкая степень - 38 пациентов (67,85%), среднетяжелая – 11 (19,64%) и тяжелая (тотальная и универсальная формы) – у 7(12,5%) пациентов соответственно.

Назначение комплексного лечения проходило по следующей схеме: L-аргинин (пероральная форма в виде раствора из расчета: активное вещество: L-аргинина аспартата 200 мг в 1 мл) по 5 мл 3 раза в сутки во время еды (суточная дозировка препарата в виде L-аргинина аспартата – 3,0 г). Курс лечения - 20 дней. L-карнитин (пероральная форма в виде перорального раствора 1 флакон - 10 мл (активное вещество: L-карнитин 200 мг в 1 мл) по 10 мл 2 раза в сутки во время еды (суточная дозировка препарата в виде L-карнитина – 4,0 г). Курс лечения - 20 дней. Урсодезоксихолевая кислота – 10-15 мг/кг/сутки. До еды. 20 дней. К данному лечению пациентам также были назначены комплексы витаминов и микроэлементов для роста волос и местные ТКС. Разработанная патогенетическая терапия аминокислотами назначалась пациентам в хроническую стадию выпадения или после достижения клинической и дерматоскопической ремиссии ГА, что характеризовалось отрицательными симптомами теста на выпадение волос по периферии очагов, уменьшением количественного соотношения перипеллярных знаков. Аминокислота L-аргинин, являясь донатором оксида азота, индуцирует ангиогенез и васкуляризацию в области волосяного фолликула, и стимулирует продукцию ЭФРС, поэтому данная терапия назначалась после снижения активности процесса. Также УДХК обладает влиянием на NO-синтазу, и таким образом опосредовано стимулирует выработку оксида азота. При активном течении ГА пациентам назначались только топические кортикостероидные мази.

В группе с локальным выпадением волос среднее значение SALT после лечения составило $2,1 \pm 0,7$, до лечения данный параметр составлял – $9,2 \pm 0,57$ ($p < 0,005$). Среднее значение SALT, подсчитанное по формуле оценки эффективности терапии, в группе с локальной формой выпадения составило $83,22 \pm 4,26$ ($p < 0,005$).

Клиническая эффективность комплексной терапии аминокислотами L-аргинин и L-карнитин, в зависимости от степени тяжести, характеризовалась статистической достоверностью ($p < 0,005$) (табл. 4.3).

Таблица 4.3 Сравнительная эффективность комплексной терапии аминокислотами L-аргинин, L-карнитин и препаратом урсодезоксихолевой кислоты в зависимости от клинической тяжести гнездной алопеции ($p < 0,005$)

Клиническая тяжесть	Эффективность				Итого
	Нет (менее 5%)	Частичная (6-49%)	Значимая (50-95%)	Полная (более 95%)	
Легкая	1	5	9	23	38
Среднетяжелая	4	5	1	1	11
Тяжелая	4	3	0	0	7
	9	13	10	24	56

Из 38 пациентов с легким течением ГА у 23 наблюдалось полное восстановление терминального волоса, что в процентном соотношении составило 41,07%. У 9 (16,07%) обследуемых после окончания лечения было клинически значимое (рис.4.6, рис. 4.7) и у 5 (8,93%) частичное зарастание очагов веллусом и терминальным волосом. У 1 (2,56%) пациентки с локальной формой отсутствовали изменения после окончания лечения, одновременно произошло прогрессирование ГА в виде расширения и увеличения количества очагов.

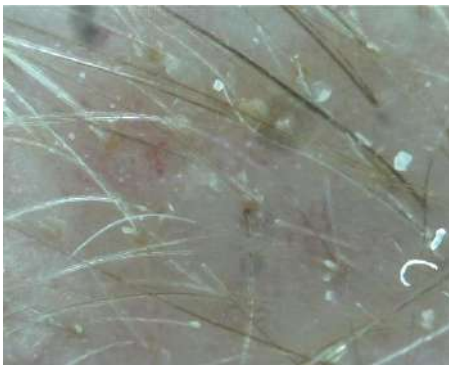


До лечения



Через 3 месяца

Рис.4.6. Фото пациентки до и через 3 месяца на фоне проведенной комплексной терапии с применением аминокислот L-аргинина и L-карнитина и препаратом урсодезоксихолевой кислоты.



Трихоскопия до лечения



Трихоскопия через 3 месяца

Рис. 4.7. Трихоскопия пациентки до и после проведенной комплексной терапии.

В группе пациентов со среднетяжелым течением, получавшей комплексную терапию с включением L-аргинина и L-карнитина и УДХК, наблюдалось 11 человек (19,64%). Среднее значение SALT после проведенного лечения составило $33,35 \pm 5,49$ (до лечения - $48,43 \pm 2,68$) ($p < 0,005$). Среднее значение SALT%, подсчитанное по формуле оценки эффективности терапии, составило – $29,23 \pm 10,16$ ($p < 0,005$). Клинические изменения в данной группе характеризовались полным восстановлением волос у 1 пациента (9,09%). У одного пациента с первым эпизодом ГА в анамнезе, наблюдался наилучший

клинический эффект по данным SALT% оценки эффективности терапии – 79,2%. Частичное возобновление волос - у 5 (45,45%) пациентов (рис. 4.8, 4.9). У 3 из 4 больных с отсутствием эффекта от проведенного лечения наблюдалось увеличение очагов, что сочеталось с длительностью выпадения около 6 месяцев.



До лечения



Через 5 месяцев

Рис. 4.8. Фотографии пациентки до и после комплексного лечения.



До лечения



Через 5 месяцев

Рис. 4.9. Трихоскопия пациентки до и после комплексного лечения.

В группе из 7 пациентов (12,5%) с тяжелым течением (ТА/УА форма ГА) отсутствие эффекта наблюдалось у 4 (57,14%) пациентов.

Среднее значение SALT после проведенного лечения было $83,7 \pm 6,61$ ($p < 0,005$), до лечения данный показатель составил $91,67 \pm 2,29$ ($p < 0,005$). У 3

пациентов (42,85%) с тотальной формой положительные изменения, согласно SALT% оценки эффективности терапии, составили $11,81 \pm 5,43\%$ (табл. 4.4, рис. 4.10.).

Таблица 4.4 - Сравнительная характеристика показателей SALT до лечения, SALT после лечения и SALT% оценки эффективности лечения в группе, получавшей комплексную терапию с применением аминокислот L-аргинина и L-карнитина и препарата урсодезоксихолевой кислоты ($p < 0,005$)

Степень клинической тяжести	SALT до $p < 0,005$	SALT после $p < 0,005$	SALT% $p < 0,005$
Легкая	$9,2 \pm 0,57$	$2,1 \pm 0,7$	$83,22 \pm 4,26$
Среднетяжелая	$48,43 \pm 2,68$	$33,35 \pm 5,49$	$29,23 \pm 10,16$
Тяжелая	$91,67 \pm 2,29$	$83,7 \pm 6,61$	$11,81 \pm 5,43$

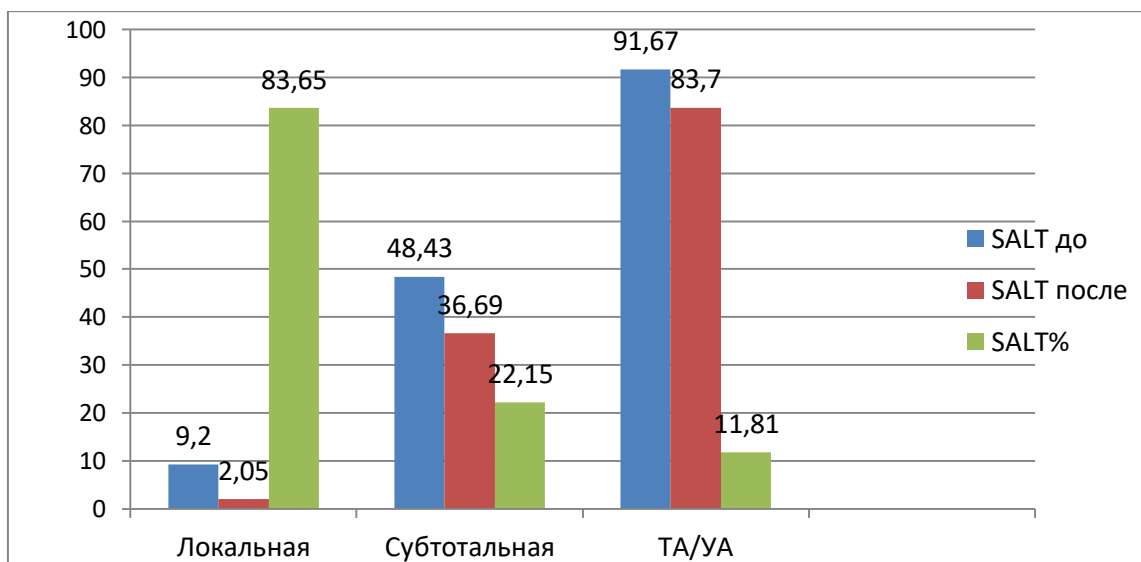


Рис. 4.10. Сравнительная характеристика показателей SALT до лечения, SALT после лечения и SALT% оценки эффективности лечения в группе, получавшей комплексную терапию ($p < 0,005$).

4.3 Результаты проведенного комбинированного лечения с применением аминокислот L-аргинин, L-карнитин и препарата урсодезоксихолевой кислоты, совместно с наружной терапией по протоколу линии «Time to grow» у больных гнездовой алопецией

В группе, получавшей комбинированную патогенетическую терапию аминокислотами L-аргинин, L-карнитин и УДХК в сочетании с наружной методикой по протоколу линии «Time to grow», наблюдалось 35 (26,73%) пациентов. Лечение аминокислотами и УДХК проводилось по вышеизложенной схеме. К данной терапии была добавлена наружная поэтапная методика по протоколу применения профессиональных средств линии «Time to Grow» [30] в комплексе с физиотерапевтической процедурой фонофореза. Наружная терапия с применением профессиональных средств линии «Time to Grow» совместно с процедурой терапевтического ультразвука (фонофореза) проводилась в количестве 10-12 процедур на один курс лечения с интервалом в 3 дня при легкой степени тяжести, при средней степени тяжести – 20 процедур, при тяжелых формах ГА – 24 процедуры. Повторные курсы проводились с перерывом в один месяц, количеством от одного до трех курсов, в зависимости от степени клинической тяжести и эффекта от лечения. Перед началом наружной терапии пациентами заполнена форма информированного согласия и проведена кожная аллергическая проба с нанесением препаратов.

Комбинированная терапия аминокислотами, УДХК в сочетании с наружной терапией для возобновления роста волос по протоколу профессиональной линии «Time to Grow», в частности активного лосьона, содержащего 1% бициклические монотерпеновые диолы (комбинацию камфанедиола и пинодиола) и процедуры терапевтического ультразвука (фонофореза), назначалась пациентам при хронической стадии ГА или после достижения клинической и дерматоскопической ремиссии. Данный постулат связан с возможным усугублением аутоиммунного процесса при стимуляции ангиопротекторами (аминокислотами) и раздражающими средствами (пилинг), входящими в состав протокола наружной терапии «Time to Grow». Учитывая

влияние оксида азота на улучшение васкуляризации перифолликулярного пространства, мы считаем патогенетически обоснованным сочетание приема внутрь L-аргинина, являющегося субстратом для синтеза эндогенного NO, и использование активного лосьона линии «Time to Grow», содержащего запатентованную смесь камфанедиола и пинадиола, как стимулятора активности NO-синтазы. Следует отметить, что особенностью БЦМД, в отличие от других стимуляторов микроциркуляции, является то, что они не вызывают генерации медиаторов воспаления (простагландинов) и не провоцируют активность воспалительного процесса при гнездной алопеции.

При активной стадии ГА пациентам назначалась только местная терапия кортикостероидными мазями под окклюзионную повязку по вышеизложенной схеме.

Пациенты были распределены по степени клинической тяжести в следующем соотношении: легкая степень - 24 пациента (68,57%), среднетяжелая – 8(22,85%) и тяжелая (тотальная и универсальная формы) – 3(8,57%) пациентов. Клиническая эффективность комбинированной терапии, в зависимости от степени тяжести, характеризовалась статистически достоверной связью ($p < 0,005$). Данные сравнительной эффективности комбинированной терапии представлены в таблице 4.5.

Таблица 4.5 - Сравнительная эффективность комбинированной терапии аминокислотами L-аргинин и L-карнитин, УДХК и наружной терапии по протоколу линии “Time to Grow” в зависимости от клинической тяжести гнездной алопеции ($p < 0,005$)

Клиническая тяжесть	Эффективность				Итого
	Нет (менее 5%)	Частичная (6-49%)	Значимая (50-95%)	Полная (более 95%)	
Легкая	0	2	5	17	24
Среднетяжелая	2	4	2	0	8
Тяжелая	2	1	0	0	3
	4	7	7	17	35

При легкой степени тяжести мы наблюдали наибольший процент восстановления роста волос у 17 пациентов (70,83%), который характеризовался полным зарастанием очагов (рис. 4.11, 4.12). Клинически значимое - более 50% - возобновление роста волос в очагах наблюдалось у 5 (20,83%) и частичный эффект – у 2 (8,3%) пациентов. Следует отметить, что назначение комбинированного лечения в сочетании с наружной терапией давало максимальный эффект при легкой степени тяжести, в сравнении с результатами стандартной группы.



До лечения



Через 4 месяца

Рис. 4.11. Фотографии пациента до и после комбинированного лечения.



До лечения



Через 4 месяца

Рис. 4.12. Трихоскопия пациента до и после проведенного комбинированного лечения.

В группе со среднетяжелым течением полное восстановление не было отмечено, клинически значимое - у 2 (25%) пациентов (рис. 4.13, 4.14). Частичное возобновление роста в очагах ГА было наибольшим в данной подгруппе – 4 пациента (50%). Отсутствие эффекта наблюдалось у 2 пациентов с повторными рецидивами и длительностью последнего эпизода более 9 мес.



До лечения



Через 6 месяцев

Рис. 4.13. Фотографии пациентки до и после проведенного комбинированного лечения.



До лечения



Через 6 месяцев

Рис. 4.14. Трихоскопия пациентки до и после проведенного комбинированного лечения.

В подгруппе с тяжелым течением частичные изменения у одного пациента определялись появлением пушкового волоса, который выпал через 6 месяцев после проведенной терапии, что указывает на реактивацию

аутоагрессии к волосяным фолликулам. У 2 пациентов после проведения двух курсов терапии не отмечалось каких-либо сдвигов.

Среднее значение SALT после лечения в группе с легкой степенью тяжести выпадения составило $2,25 \pm 1,04$, до лечения данный параметр составлял – $10,09 \pm 0,75$. Среднее значение SALT% по формуле оценки эффективности терапии составило $88,17 \pm 4,29$ (табл.4.6, рис. 4.15.) Динамика изменений в группе с легкой тяжестью отличалась наибольшей степенью восстановления волос – SALT% оценки эффективности лечения ($88,17 \pm 4,29$) при ежемесячном наблюдении в течение 3 месяцев от начала нового патогенетического лечения. В группе, получавшей традиционную терапию ($51,55 \pm 6,66$), и клинической группе, получавшей аминоксилоты L-карнитин и L-аргинин без наружного лечения ($83,22 \pm 4,26$), результаты были достоверно меньше. Оценка эффективности лечения по SALT% в группе со среднетяжелым течением также отличалась наибольшим процентом возобновления роста волос $33,92 \pm 9,74$, по сравнению с традиционной группой - $6,5 \pm 4,56$, и клинической группой, получавшей комплексную терапию без наружных средств «Time to Grow», - $29,23 \pm 10,16$. SALT% после лечения составил $33,96 \pm 6,57$, до лечения данный показатель - $48,43 \pm 2,68$. В группе с тяжелым течением процент восстановления волос был более выраженным в сравнении с остальными клиническими группами: SALT% оценка эффективности - $14,81 \pm 13,2\%$, однако данные изменения при анализе отдаленных результатов после 6 месяцев носили нестойкий характер.

Таблица 4.6 - Сравнительная характеристика показателей SALT до лечения, SALT после лечения и SALT% оценки эффективности лечения в группе, получившей комбинированное лечение ($p \leq 0,005$)

Степень клинической тяжести	SALT до	SALT после	SALT%
Легкая	$9,2 \pm 0,57$	$2,25 \pm 1,04$	$88,17 \pm 4,29$
Среднетяжелая	$48,43 \pm 2,68$	$33,96 \pm 6,57$	$33,92 \pm 9,74$
Тяжелая	$91,67 \pm 2,29$	$80 \pm 15,71$	$14,81 \pm 13,24$

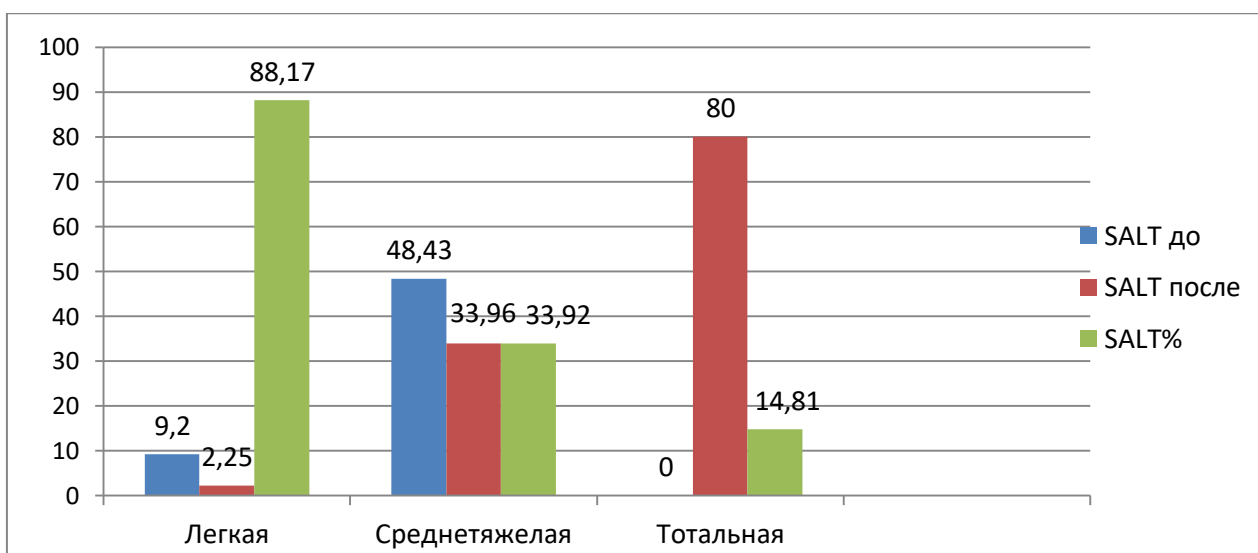


Рис. 4.15. Сравнительная характеристика показателей SALT до лечения, SALT после лечения и SALT% оценки эффективности лечения в группе, получавшей комбинированное лечение ($p \leq 0,005$).

Проведена сравнительная оценка по степени возобновления роста волос в разных клинических группах, согласно SALT% (оценка эффективности проводимой терапии). Наилучший клинически сопоставимый эффект наблюдался во 2-й и 3-й клинических группах, получавших новую комплексную и комбинированную патогенетическую терапии (табл. 4.7, рис. 4.16.) Согласно SALT%, эффективность терапии при лёгкой степени тяжести в данных группах составила $83,22 \pm 4,26\%$ и $88,17 \pm 4,29\%$ в группе пациентов, применявших наружную терапию профессиональных средств линии «Time to Grow» в сочетании с физиотерапией фонофорезом. При среднетяжелом течении также наблюдалось клиническое улучшение во 2-й и 3-й группах, где эффективность терапии была сопоставимой: $29,23 \pm 10,16\%$ и $33,92 \pm 9,74\%$ соответственно. При тяжелом течении результат отличался незначительными изменениями во всех клинических группах, что указывает на выраженные сдвиги иммунной системы и подавление анагена ВФ.

Таблица 4.7 Сравнительная эффективность лечения у больных гнездовой алопецией различной клинической тяжестью по SALT% оценки эффективности лечения в разных клинических группах

Степень клинической тяжести	1-я(%)	2-я(%)	3-я(%)
Легкая	51,55± 6,66	83,22±4,26	88,17±4,29
Среднетяжелая	6,5±4,56	29,23±10,16	33,92±9,74
Тяжелая	1,83±1,83	11,81±5,43	14,81±13,24
	p≤0,005	p≤0,005	p≤0,005

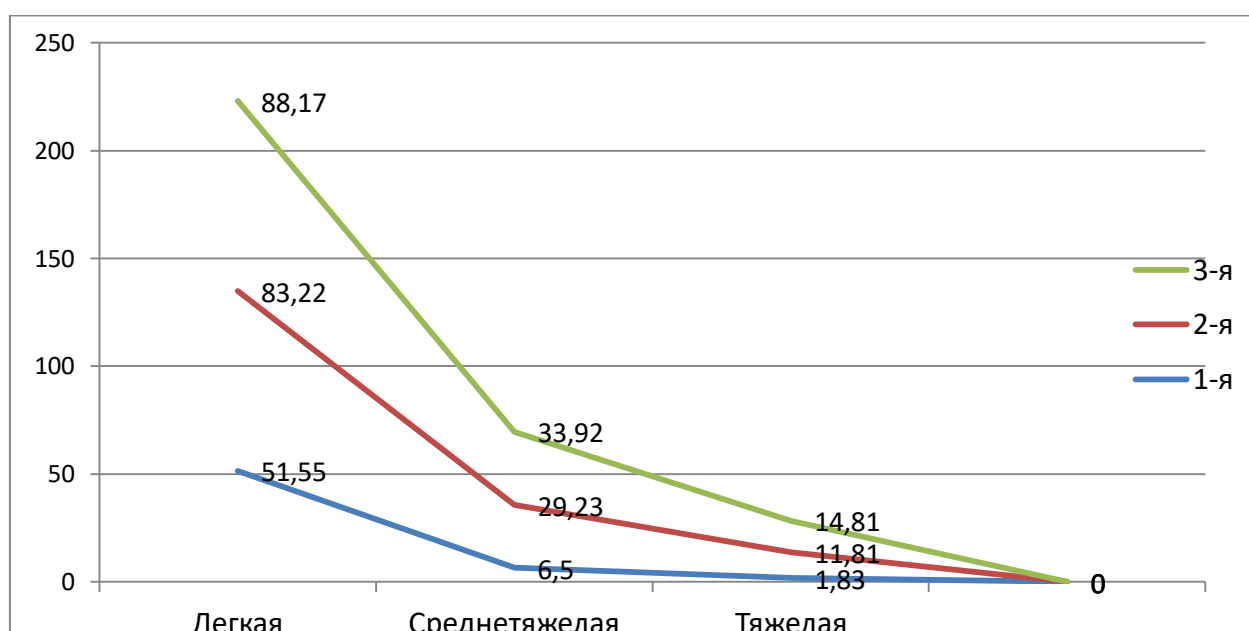


Рис. 4.16. Сравнительная эффективность лечения у больных гнездовой алопецией различной клинической тяжестью по SALT оценки эффективности лечения в разных клинических группах.

4.4 Изменение биохимических параметров гепатобилиарной системы и некоторых гормонов щитовидной железы больных гнездовой алопецией после проведенного лечения

Из 132 больных с различной клинической тяжестью гнездовой алопеции 78 пациентам проведены исследования параметров гепатобилиарной системы и гормонов щитовидной железы после проведенного лечения. Больные разделены

на две клинические группы: 47 пациентов с легкой степенью тяжести алопеции и 21 человек составили группу со среднетяжелыми и тяжелыми формами болезни.

Биохимические параметры в группе пациентов (n=15) с легкой степенью ГА (табл. 4.8), получивших стандартное лечение, не были отмечены достоверными изменениями в сравнении с показателями до лечения и группой здоровых лиц, кроме показателя АСТ после лечения ($p_1 < 0,01$), который оставался отличным по сравнению с данными контрольной группы.

Таблица 4.8 - Биохимические параметры больных с легкой степенью тяжести гнездовой алопеции после стандартного лечения

Показатели	Здоровые лица (n=20)	До начала лечения (n=47)	После лечения (n=15)	P
АЛТ(ед/л)	17,30±1,90	19,29±1,93	16,70±2,17	$p_1 > 0,1$ $p_2 > 0,1$
АСТ(ед/л)	11,80±1.10	19,70±0,96	18,15±1,78	$p_1 < 0,01$ $p_2 > 0,1$
ГГТ(ед/л)	21,65±1,72	18,67±1,74	19,23±1,22	$p_1 > 0,1$ $p_2 > 0,1$
ЩФ(МЕ/л)	55,75±2,19	61,36±5,53	57,47±4,43	$p_1 > 0,1$ $p_2 > 0,1$
Общ.билирубин (мкмоль/л)	8,20±0,60	13,81±1,78	13,34±2,28	$p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,1$
Глюкоза крови	4,37±0,14	4,62±0,17	4,76±0,32	$p_1 > 0,1$ $p_2 > 0,1$
ТТГ(мМЕ/л)	1,87±0,48	2,32±0,15	2,84±0,89	$p_1 > 0,1$ $p_2 > 0,1$
Свобод. Т ₄ пмоль/л	12,34±2,54	9,25±0,89	9,36±2,12	$p_1 > 0,1$ $p_2 > 0,1$

p_1 - статистические различия данных после лечения со здоровыми лицами;

p_2 - статистические различия данных до лечения с результатами после лечения;

В группе больных со среднетяжелым и тяжелым течением (10 пациентов), получивших стандартное лечение, не выявлено изменений со стороны параметров АЛТ ($p_2 > 0,05$) и АСТ ($p_2 > 0,1$) в периферической крови больных. Показатели ГГТ И ЩФ имели тенденцию к повышению после лечения (табл. 4.9). Количество свободного тироксина также повысилось по сравнению с данными до лечения ($p_2 < 0,001$).

Таблица 4.9 - Биохимические параметры больных со среднетяжелым и тяжелым течением гнездовой алопеции после стандартного лечения

Показатели	Здоровые лица (n=20)	До начала лечения (n=47)	После лечения (n=10)	P
АЛТ(ед/л)	17,30±1,90	19,29±1,93	27,45±3,55	$p_1 < 0,02$ $p_2 > 0,05$
АСТ(ед/л)	11,80±1,10	19,70±0,96	21,30±2,70	$p_1 < 0,01$ $p_2 > 0,1$
ГГТ(ед/л)	21,65±1,72	18,67±1,74	24,27±1,36	$p_1 > 0,1$ $p_2 < 0,02$
ЩФ(МЕ/л)	55,75±2,19	61,36±5,53	72,26±2,88	$p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$
Общ.билирубин (мкмоль/л)	8,20±0,60	13,81±1,78	14,27±0,82	$p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,1$
Глюкоза крови	4,37±0,14	4,62±0,17	5,26±0,51	$p_1 > 0,1$ $p_2 > 0,1$
ТТГ(мМЕ/л)	1,87±0,48	2,32±0,15	2,13±0,33	$p_1 > 0,1$ $p_2 > 0,1$
Свобод. T ₄ пмоль/л	12,34±2,54	9,25±0,89	19,27±1,37	$p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,001$

p_1 – статистические различия данных после лечения со здоровыми лицами;

p_2 – статистические различия данных до лечения с результатами после лечения;

Исследование показателей гепатобилиарной системы в группе лиц (n=20), страдавших легкой степенью гнездовой алопеции, в процессе комплексного

лечения аминокислотами и урсодезоксихолевой кислотой выявило следующие изменения (табл. 4.10): концентрация в периферической крови ферментов АЛТ ($p_1 < 0,01, p_2 < 0,001$) и АСТ ($p_2 < 0,001$) достоверно снизилась в сравнении с результатами до лечения. Показатель ГГТ также имел тенденцию к снижению по сравнению с данными до лечения ($p_2 > 0,05$), однако не характеризовался достоверностью ($p_1 < 0,01$). Концентрация в периферической крови ЩФ у больных в процессе патогенетического лечения достоверно снизилась по сравнению с данными до лечения ($p_1 < 0,01, p_2 < 0,01$). Другие биохимические параметры не отличались от показателей до лечения, и группы здоровых добровольцев, кроме общего билирубина, концентрация которого достигла уровня контрольной группы ($p_1 > 0,1, p_2 < 0,02$).

Таблица 4.10 - Биохимические параметры больных легкой степенью тяжести гнездной алопеции после комплексного лечения аминокислотами L-аргинин, L-карнитин и препаратом УДХК

Показатели	Здоровые лица (n=20)	До начала лечения (n=47)	После лечения (n=20)	P
АЛТ(ед/л)	17,30±1,90	19,29±1,93	9,17±1,51	$p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,001$
АСТ(ед/л)	11,80±1.10	19,70±0,96	12,49±1,25	$p_1 > 0,1$ $p_2 < 0,001$
ГГТ(ед/л)	21,65±1,72	18,67±1,74	12,63±2,70	$p_1 < 0,01$ $p_2 > 0,05$
ЩФ(МЕ/л)	55,75±2,19	61,36±5,53	43,76±2,58	$p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,01$
Общ.билирубин (мкмоль/л)	8,20±0,60	13,81±1,78	8,55±0,87	$p_1 > 0,1$ $p_2 < 0,02$
Глюкоза крови	4,37±0,14	4,62±0,17	4,21±0,54	$p_1 > 0,1$ $p_2 > 0,1$
ТТГ(мМЕ/л)	1,87±0,48	2,32±0,15	2,38±0,48	$p_1 > 0,1$ $p_2 > 0,1$
Свобод.Т ₄ пмоль/л	12,34±2,54	9,25±0,89	9,50±1,01	$p_1 > 0,1$ $p_2 > 0,1$

p_1 —статистические различия данных после лечения со здоровыми лицами;

p_2 . статистические различия данных до лечения с результатами после лечения;

Изучение функционального состояния параметров гепатобилиарной системы и гормонов щитовидной железы у 11 пациентов со среднетяжелыми и тяжелыми формами алопеции, получивших комплексное лечение аминокислотами L-аргинин, L-карнитин и УДХК, выявило достоверное снижение энзимов «печеночного профиля» АЛТ и АСТ ($p_2 < 0,05$) по сравнению с аналогичными данными до лечения (табл. 4.11). Концентрация ГГТ у больных после лечения также имела тенденцию к достоверному понижению ($p_2 < 0,05$). Концентрация щелочной фосфатазы у больных со среднетяжелым и тяжелым течением ГА в процессе лечения понизилась, однако достоверно не отличалась от уровня аналогичного показателя до лечения, но достигла уровня здоровых лиц. В то же время уровни содержания гормонов щитовидной железы имели тенденцию к своему повышению по сравнению с показателями до лечения ($p_2 < 0,001$, $p_2 < 0,01$).

Таблица 4.11 - Биохимические параметры больных со среднетяжелым и тяжелым течением гнездовой алопеции после комплексного лечения

Показатели	Здоровые лица (n=20)	До начала лечения (n=47)	После лечения (n=11)	P
АЛТ(ед/л)	17,30±1,90	19,29±1,93	10,80±2,80	$p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$
АСТ(ед/л)	11,80±1,10	19,70±0,96	13,40±2,40	$p_1 > 0,1$ $p_2 < 0,05$
ГГТ(ед/л)	21,65±1,72	18,67±1,74	13,00±1,67	$p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,05$
ЩФ(МЕ/л)	55,75±2,19	61,36±5,53	52,37±2,18	$p_1 > 0,1$ $p_2 > 0,1$
Общ.билирубин (мкмоль/л)	8,20±0,60	13,81±1,78	10,48±0,32	$p_1 < 0,01$ $p_2 > 0,05$
Глюкоза крови	4,37±0,14	4,62±0,17	5,13±0,25	$p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,1$
ТТГ(мМЕ/л)	1,87±0,48	2,32±0,15	4,80±0,26	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
Свобод.Т ₄ пмоль/л	12,34±2,54	9,25±0,89	14,42±0,78	$p_1 > 0,1$ $p_2 < 0,01$

p_1 - статистические различия данных после лечения со здоровыми лицами;

p_2 - статистические различия данных до лечения с результатами после лечения;

Исследование биохимических показателей больных с легкой степенью тяжести ГА (n=12), получавших комбинированную терапию аминокислотами, УДХК и наружную терапию по протоколу линии «Time to Grow», выявило следующие изменения (табл. 4.12): концентрация в периферической крови больных АЛТ имела тенденцию к снижению, но не была статистически достоверной по сравнению с данными до лечения ($p_2 > 0,05$), хотя уровень содержания АСТ достоверно снизился после назначения патогенетического лечения ($p_2 < 0,01$). Уровень содержания энзимов «индикаторов» печеночного холестаза ГГТ и ЩФ также достоверно понизился по сравнению с результатами до лечения ГГТ ($p_1 < 0,05$, $p_2 < 0,01$), ЩФ ($p_1 < 0,01$, $p_2 < 0,01$). Состояние других показателей было без особых изменений.

Таблица 4.12 - Биохимические параметры больных с легким течением гнездовой алопеции после комбинированного лечения

Показатели	Здоровые лица (n=20)	До лечения (n=47)	После лечения (n=12)	P
АЛТ(ед/л)	17,30±1,90	19,29±1,93	13,48±2,11	$p_1 > 0,1$ $p_2 > 0,05$
АСТ(ед/л)	11,80±1,10	19,70±0,96	12,31±1,83	$p_1 > 0,1$ $p_2 < 0,01$
ГГТ(ед/л)	21,65±1,72	18,67±1,74	13,67±1,68	$p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,01$
ЩФ(МЕ/л)	55,75±2,19	61,36±5,53	40,58±3,75	$p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,01$
Общ. билирубин (мкмоль/л)	8,20±0,60	13,81±1,78	8,79±0,95	$p_1 > 0,1$ $p_2 > 0,05$
Глюкоза крови	4,37±0,14	4,62±0,17	4,16±0,72	$p_1 > 0,1$ $p_2 > 0,1$
ТТГ(мМЕ/л)	1,87±0,48	2,32±0,15	1,97±0,45	$p_1 > 0,1$ $p_2 > 0,1$
Свобод. T ₄ пмоль/л	12,34±2,54	9,25±0,89	7,38±2,55	$p_1 > 0,1$ $p_2 > 0,1$

p_1 – статистические различия данных после лечения со здоровыми лицами;
 p_2 – статистические различия данных до лечения с результатами после лечения;

При исследовании биохимических параметров в группе больных (n=10) со среднетяжелой и тяжелой формами алопеции, получавших комбинированную терапию, концентрация АЛТ имела тенденцию к понижению, но не была достоверно отличной от показателя до лечения, в то же время содержание АСТ достоверно понизилось по сравнению с данными до лечения ($p_2 < 0,001$). Аналогичная ситуация наблюдалась с ГГТ после лечения в вышеуказанной группе больных ($p_2 < 0,05$). Содержание ЩФ и билирубина не были достоверно отличными по сравнению с показателями до лечения ($p_2 > 0,1$). Данные представлены в таблице 4.13. Уровень содержания в периферической крови свободного тироксина был несколько повышенным по сравнению с данными до лечения ($p_2 < 0,05$).

Таблица 4.13 - Биохимические параметры больных со среднетяжелым и тяжелым течением гнездовой алопеции после комбинированного лечения

Показатели	Здоровые лица (n=20)	До начала лечения (n=47)	После лечения (n=10)	P
АЛТ(ед/л)	17,30±1,90	19,29±1,93	14,65±1,35	$p_1 > 0,1$ $p_2 > 0,05$
АСТ(ед/л)	11,80±1,10	19,70±0,96	13,40±0,60	$p_1 > 0,1$ $p_2 < 0,001$
ГГТ(ед/л)	21,65±1,72	18,67±1,74	12,48±1,71	$p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,05$
ЩФ(МЕ/л)	55,75±2,19	61,36±5,53	51,42±2,15	$p_1 > 0,1$ $p_2 > 0,1$
Общ. билирубин (мкмоль/л)	8,20±0,60	13,81±1,78	11,17±0,65	$p_1 < 0,01$ $p_2 > 0,1$
Глюкоза крови	4,37±0,14	4,62±0,17	4,73±0,24	$p_1 > 0,1$ $p_2 > 0,1$
ТТГ(мМЕ/л)	1,87±0,48	2,32±0,15	2,67±0,36	$p_1 > 0,1$ $p_2 > 0,1$
Свобод. Т ₄ пмоль/л	12,34±2,54	9,25±0,89	13,06±1,42	$p_1 > 0,1$ $p_2 < 0,05$

p_1 —статистические различия данных после лечения со здоровыми лицами;

p_2 . статистические различия данных до лечения с результатами после лечения;

4.5 Результаты иммунологического обследования больных гнездовой алопецией после проведенного лечения

После лечения в разных клинических группах пациентам проведено комплексное обследование клеточного и гуморального иммунитета. Больные распределены на две группы: 43 пациента с локальной и многоочаговой формами (легкая степень гнездовой алопеции) и 21 с субтотальной, тотальной и универсальной формами – составили группу со среднетяжелой и тяжелой степенью заболевания. 20 здоровых добровольцев составили группу контроля.

В группе с легкой степенью тяжести гнездовой алопеции, получивших стандартное лечение (n=11), отмечено, что общее количество Т-лимфоцитов имело тенденцию к повышению, но не достигло уровня здоровых добровольцев ($p_1 < 0,001$), однако было статистически отличным от результатов до лечения ($p_2 < 0,02$). Данные описаны в таблице 4.14. Пул В-лимфоцитов в данной группе больных, как и в предыдущих группах, не изменился в процессе патогенетического лечения. Содержание в периферической крови $CD4^+$ клеток повысилось и статистически было отличным от результатов до лечения ($p_2 < 0,05$). Количество Т-супрессоров было интактным и статистически не отличалось от показателей здоровых лиц и результатов до лечения ($p_1 > 0,1$, $p_2 > 0,05$). Содержание в периферической крови НК – клеток в процессе патогенетического лечения имело тенденцию к понижению и было отличным от показателей контрольных лиц и показателей до лечения ($p_1 < 0,01$, $p_2 < 0,001$). ИРИ в данной группе больных достоверно повысился после проведенного лечения. При анализе показателей гуморального иммунитета у больных легкой степенью тяжести гнездовой алопеции не выявлено статистических различий с результатами здоровых добровольцев.

Таблица 4.14 - Состояние клеточного и гуморального иммунитета у больных легкой степенью тяжести гнездовой алопеции после стандартного лечения

Показатели	Здоровые лица (n=20)	Больные до лечения (n=43)	Больные после лечения (n=11)	P
CD3+ (Т-лимфоциты)%	51,8±1,35	34,20±1,04	38,81±1,54	p ₁ <0,001 p ₂ <0,02
CD19+(В-лимфоциты),%	21,8±0,62	21,39±0,91	19,72±1,32	p ₁ >0,1 p ₂ >0,1
CD4+(Т-хелперы)%	27,9±1,54	23,05±1,24	26,91±1,27	p ₁ >0,1 p ₂ <0,05
CD8+(Т-супрессоры)%	20,6±0,43	21,71±0,89	18,27±1,61	p ₁ >0,1 p ₂ >0,05
NK(CD16+) натур. киллеры,%	15,9±0,31	18,62±1,12	11,01±1,61	p ₁ <0,01 p ₂ <0,001
ИРИ, х/с	1,74±0,13	1,16±0,08	1,41±0,11	p ₁ <0,05 p ₂ <0,05
IgG, г/л	12,9±0,29	14,41±1,30	14,78±1,91	p ₁ >0,1 p ₂ >0,1
IgA, г/л	1,8±0,16	1,37±0,26	2,12±0,22	p ₁ >0,1 p ₂ <0,05
IgM, г/л	1,5±0,10	1,99±0,12	3,47±1,51	p ₁ >0,1 p ₂ >0,1

p₁–статистические различия данных после лечения со здоровыми лицами;

p₂. статистические различия данных до лечения с результатами после лечения;

Стандартное лечение получило 7 пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением алопеции. Было отмечено, что показатели CD3⁺ популяции лимфоцитов (табл. 4.15) после лечения достоверно не отличались от показателей до лечения (p₂>0,1). Параметры Т-клеточного иммунитета не имели тенденции к достижению показателей здоровых лиц (p₁<0,001). Со стороны пула В-клеток традиционное лечение не повлияло на параметры этой популяции лимфоцитов, которые практически не были отличными с показателями здоровых добровольцев и до проведения патогенетического

лечения ($p_1 > 0,1$ $p_2 > 0,1$). Анализ параметров $CD4^+$ популяции клеток больных со среднетяжелым и тяжелым течением ГА не выявил достоверных изменений после проведенного лечения, параметры оставались ниже нормальных величин контроля ($p_1 < 0,001$) и были недостоверно отличимы от показателей до лечения ($p_2 > 0,1$). В отношении показателей Т-супрессоров было отмечено, что проведенное лечение способствовало достижению значений, сопоставимых со здоровой группой ($p > 0,1$) и достоверно значимых по сравнению с результатами до лечения ($p_2 < 0,05$). Проведенное лечение общепринятыми препаратами не повлияло на показатели НК - клеток ($p_2 > 0,1$), которые не были статистическими различиями по сравнению с группой здоровых лиц ($p_1 > 0,1$). ИРИ после проведенного лечения несколько понизился ($p_2 < 0,01$), и был достоверно отличным от результатов здоровых лиц ($p_1 < 0,001$).

Анализ показателей гуморального звена иммунитета выявил достоверные изменения у больных среднетяжелой и тяжелой формами алопеции как до, так после лечения традиционными препаратами со стороны параметра IgG ($p_2 < 0,01$). Количество IgG было достоверно повышенным по сравнению с данными контроля ($p_1 < 0,01$). Аналогичное состояние наблюдалось со стороны параметра IgA. Количественное содержание в периферической крови больных IgM имело тенденцию к дальнейшему повышению ($p_1 < 0,01$), хотя статистических различий с параметром до лечения не наблюдалось ($p_2 > 0,1$).

Таблица 4.15 - Состояние клеточного и гуморального иммунитета у больных со среднетяжелой и тяжелой степенью тяжести гнездовой алопеции после стандартного лечения

Показатели	Здоровые лица (n=20)	Больные до лечения (n=21)	Больные после лечения (n=7)	P
CD3+ (Т-лимфоциты)%	51,8±1,35	30,5±1,43	31,43±2,21	$p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,1$
CD19+(В-лимфоциты),%	21,8±0,62	20,34±1.26	20,00±2,46	$p_1 > 0,1$ $p_2 > 0,1$

CD4+(Т-хелперы)%	27,9±1,54	21,54±1,76	17,29±2,20	p ₁ <0,001 p ₂ >0,1
CD8+(Т-супрессоры)%	20,6±0,43	15,5±0,57	21,14±2,50	p ₁ >0,1 p ₂ <0,05
NK(CD16+) натур.киллеры,%	15,9±0,31	19,24±0,78	19,86±2,91	p ₁ >0,1 p ₂ >0,1
ИРИ, х/с	1,74±0,13	1,39±0,13	0,86±0,11	p ₁ <0,001 p ₂ <0,01
IgG, г/л	12,9±0,29	11,80±0,87	19,26±1,91	p ₁ <0,01 p ₂ <0,01
IgA, г/л	1,8±0,16	1,45±0,28	2,64±0,19	p ₁ <0,01 p ₂ <0,01
IgM, г/л	1,5±0,10	1,76±0,35	2,21±0,16	p ₁ <0,01 p ₂ >0,1

p₁—статистические различия данных после лечения со здоровыми лицами;
p₂. статистические различия данных до лечения с результатами после лечения;

При сравнении гемограмм 11 больных с легким течением ГА после проведенного стандартного лечения, выявленные изменения не носили достоверных значений по сравнению с результатами после лечения (табл. 4.16). Общая популяция лимфоцитов также оставалась повышенной по сравнению с параметрами здоровых лиц (p₁<0,01), то же самое касалось уровня содержания общего количества тромбоцитов (p₁<0,001).

Таблица 4.16 - Показатели общего анализа крови больных легкой степенью тяжести гнездной алопеции после стандартного лечения

Показатели	Здоровые лица (n=20)	Больные до лечения (n=77)	Больные после лечения (n= 11)	P
Hb (г/л)	132,5±2,70	136,1±2,19	134,2±2,54	p ₁ >0,1 p ₂ >0,1
Эр(*10 ¹² /л)	4,3±0,12	4,57±0,07	4,45±0,13	p ₁ >0,1 p ₂ >0,1
ЦП	0,9±0,04	0,88±0,01	0,83±0,12	p ₁ >0,1

				$p_2 > 0,1$
СОЭ	10,3±2,50	7,71±0,60	8,84±0,31	$p_1 > 0,1$ $p_2 > 0,1$
Тромбоциты (*10 ⁹ /л)	195,3±8,50	272,42±5,88	242,0 ±7,96	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,02$
Лейкоциты (*10 ⁹ /л)	6,8±0,21	5,98±0,15	6,2±0,42	$p_1 > 0,1$ $p_2 > 0,1$
Палочк. лейкоциты (%)	2,4±0,50	3,00±0,24	3,15±0,56	$p_1 > 0,1$ $p_2 > 0,1$
Сегм. лейкоциты (%)	57,7±2,20	51,84±1,17	53,6 ±2,71	$p_1 > 0,1$ $p_2 > 0,1$
Эозинофилы (%)	2,5±0,40	2,89±0,38	2,75±0,47	$p_1 > 0,1$ $p_2 > 0,1$
Моноциты (%)	7,8±0,90	6,53±0,19	6,86±0,38	$p_1 > 0,1$ $p_2 > 0,1$
Лимфоциты (%)	23,7±2,70	35,52±1,05	33,7±1,37	$p_1 < 0,01$ $p_2 > 0,1$

p_1 – статистические различия данных после лечения с группой здоровых лиц;
 p_2 статистические различия данных после лечения с параметрами до лечения

Анализ гемограмм больных со среднетяжелой и тяжелой степенью гнездовой алопеции после стандартного лечения (табл. 4.17) показал достоверные изменения со стороны количества тромбоцитов и содержания общей популяции лимфоцитов, которая была достоверно отличной от показателя здоровых лиц ($p_1 < 0,05$).

Таблица 4.17 - Показатели общего клинического анализа крови у больных со среднетяжелой и тяжелой степенью гнездовой алопеции после стандартного лечения

Показатели	Здоровые лица (n=20)	Больные до лечения (n=24)	Больные после лечения (n= 7)	P
Нв (г/л)	132,5±2,70	134,9±3,21	135,3±4,87	$p_1 > 0,1$ $p_2 > 0,1$
Эр(*10 ¹² /л)	4,3±0,12	4,83±0,11	4,6±0,97	$p_1 > 0,1$ $p_2 > 0,1$
ЦП	0,9±0,04	0,88±0,01	0,9±0,14	$p_1 > 0,1$ $p_2 > 0,1$

СОЭ	10,3±2,50	7,5±0,96	7,0±0,87	p ₁ >0,1 p ₂ >0,1
Тромбоциты (*10 ⁹ /л)	195,3±8,50	276,7±10,1	263,2±12,4	p ₁ <0,01 p ₂ >0,1
Лейкоциты (*10 ⁹ /л)	6,8±0,21	6,39±0,34	6,51±0,48	p ₁ >0,1 p ₂ >0,1
Палочк.лейкоциты (%)	2,4±0,50	3,09±0,44	3,3±0,67	p ₁ >0,1 p ₂ >0,1
Сегм.лейкоциты (%)	57,7±2,20	55,67±1,55	58,43±3,25	p ₁ >0,1 p ₂ >0,1
Эозинофилы (%)	2,5±0,40	2,17±0,27	2,0±0,58	p ₁ >0,1 p ₂ >0,1
Моноциты (%)	7,8±0,90	6,29±0,37	7,41±0,76	p ₁ >0,1 p ₂ >0,1
Лимфоциты (%)	23,7±2,70	32,97±1,44	35,8±3,96	p ₁ <0,05 p ₂ >0,1

p₁ – статистические различия данных после лечения с группой здоровых лиц;
p₂ статистические различия данных после лечения с параметрами до лечения.

Исследование параметров клеточного и гуморального иммунитета у 16 больных легкой степенью тяжести ГА после комплексного лечения (табл. 4.18) показало повышение уровня содержания Т-лимфоцитов в периферической крови, но был ниже уровня содержания Т-лимфоцитов здоровых добровольцев (p₁<0,001), и достоверно отличался от аналогичного показателя больных до лечения (p₂<0,001). Количество В-клеток у данных больных статистически отличался от показателей контроля (p₁<0,05), но не был статистически значимым по сравнению с параметрами до лечения (p₂>0,05). Уровень Т-хелперов повысился после патогенетического лечения (p₂<0,02) и достиг уровня показателей здоровых лиц (p₁>0,1). Количество Т-супрессоров снизилось в периферической крови, было статистически отличным от показателей контроля и данных до лечения (p₁<0,01, p₂<0,01). Количество CD16⁺ снизилось по сравнению с данными до лечения (p₂<0,05), но не было отличным от показателей здоровых лиц (p₁>0,1). Иммунорегуляторный индекс после проведенного лечения увеличился по сравнению с данными до лечения и

достиг уровня контроля. Показатели данных гуморального иммунитета у больных с легким течением, в частности параметры IgG и IgA, не отличались от показателей до лечения и группы контроля. Уровень концентрации IgM имел тенденцию к повышению ($p_1 < 0,001$), но не отличался от уровня концентрации содержания IgM до лечения ($p_2 > 0,1$).

Анализ результатов проведенного комплексного лечения с использованием аминоксилот L-аргинина, L-карнитина и УДХК у десяти больных (табл. 4.19) страдающих среднетяжелым и тяжелым течением гнездовой алопеции, показал схожие изменения, как и в предыдущей группе пациентов.

Таблица 4.18 - Состояние клеточного и гуморального иммунитета у больных легкой степенью тяжести гнездовой алопеции после комплексного лечения

Показатели	Здоровые лица (n=20)	Больные до лечения (n=43)	Больные после лечения (n=16)	P
CD3+ (Т-лимфоциты)%	51,8±1,35	34,20±1,04	43,44±1,31	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
CD19+(В-лимфоциты),%	21,8±0,62	21,39±0,91	18,25±1,54	$p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$
CD4+(Т-хелперы)%	27,9±1,54	23,05±1,24	29,13±1,55	$p_1 > 0,1$ $p_2 < 0,02$
CD8+(Т-супрессоры)%	20,6±0,43	21,71±0,89	16,38±1,10	$p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,01$
NK(CD16+) натур.киллеры,%	15,9±0,31	18,62±1,12	14,06±1,20	$p_1 > 0,1$ $p_2 < 0,05$
ИРИ, х/с	1,74±0,13	1,16±0,08	1,89±0,17	$p_1 > 0,1$ $p_2 < 0,01$
IgG, г/л	12,9±0,29	14,41±1,30	13,68±1,37	$p_1 > 0,1$ $p_2 > 0,1$
IgA, г/л	1,8±0,16	1,37±0,26	2,28±0,30	$p_1 > 0,1$ $p_2 > 0,05$
IgM, г/л	1,5±0,10	1,99±0,12	2,12±0,08	$p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,1$

p_1 —статистические различия данных после лечения со здоровыми лицами;

p_2 . статистические различия данных до лечения с результатами после лечения;

Из таблицы 4.19 видно, что проведенное лечение фактически не повлияло на содержание Т- лимфоцитов ($p_1 < 0,001$), которое не было отличным от данных до лечения ($p_2 > 0,1$). Показатели со стороны В-клеток также были интактными по сравнению с данными как до лечения, так и по сравнению с группой здоровых лиц. На фоне проводимого лечения уровень $CD4^+$ популяции лимфоцитов повысился и был сопоставим с группой здоровых лиц ($p_1 > 0,1$). Уровень популяции $CD8^+$ лимфоцитов достиг значений уровня группы здоровых лиц ($p_1 > 0,1$). Количество натуральных киллеров в периферической крови пациентов не имело статистических различий по сравнению с данными до лечения и группой контроля ($p_1 > 0,05$). Концентрация содержания иммуноглобулинов трех классов в сыворотке крови больных, получивших комплексное лечение, имела тенденцию к повышению, и была статистически отличной от данных группы контроля и показателей до проведения патогенетической терапии.

Таблица 4.19 - Состояние клеточного и гуморального иммунитета у больных со среднетяжелой и тяжелой степенью тяжести гнездовой алопеции после комплексного лечения

Показатели	Здоровые лица (n=20)	Больные до лечения (n=21)	Больные после лечения (n=10)	P
CD3+ (Т-лимфоциты)%	51,8±1,35	30,5±1,43	30,20±2,92	$p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,1$
CD19+(В-лимфоциты),%	21,8±0,62	20,34±1,26	22,40±2,17	$p_1 > 0,1$ $p_2 > 0,1$
CD4+(Т-хелперы)%	27,9±1,54	21,54±1,76	25,40±2,12	$p_1 > 0,1$ $p_2 > 0,1$
CD8+(Т-супрессоры)%	20,6±0,43	15,5±0,57	23,20±1,60	$p_1 > 0,1$ $p_2 < 0,001$
NK(CD16+) натур.киллеры,%	15,9±0,31	19,24±0,78	19,40±1,87	$p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,1$
ИРИ, х/с	1,74±0,13	1,39±0,13	1,72±0,14	$p_1 > 0,1$ $p_2 < 0,01$
IgG, г/л	12,9±0,29	11,80±0,87	19,78±2,14	$p_1 < 0,01$

				$p_2 < 0.01$
IgA, г/л	1,8±0,16	1,45±0,28	2,38±0,27	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0.05$
IgM, г/л	1,5±0,10	1,76±0,35	2,43±0,12	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0.05$

p_1 – статистические различия данных после лечения со здоровыми лицами;

p_2 . статистические различия данных до лечения с результатами после лечения;

На основании клинических анализов крови больных легкой тяжестью ГА (табл. 4.20), получавших комплексное лечение, достоверные изменения выявлены только со стороны уровня содержания тромбоцитов после лечения по сравнению с контрольными величинами ($p_1 < 0,01$, $p_2 < 0,001$).

Таблица 4.20 - Показатели общего клинического анализа крови у больных с легкой степенью тяжести гнездовой алопеции после комплексного лечения

Показатели	Здоровые лица (n=20)	Больные до лечения (n=77)	Больные после лечения (n= 16)	P
Hb (г/л)	132,5±2,70	136,1±2,19	132,7±1,86	$p_1 > 0,1$ $p_2 > 0,1$
Эр(*10 ¹² /л)	4,3±0,12	4,57±0,07	4,39±0,17	$p_1 > 0,1$ $p_2 > 0,1$
ЦП	0,9±0,04	0,88±0,01	0,87±0,15	$p_1 > 0,1$ $p_2 > 0.1$
СОЭ	10,3±2,50	7,71±0,60	9,44±0,21	$p_1 > 0,1$ $p_2 < 0,02$
Тромбоциты (*10 ⁹ /л)	195,3±8,50	272,42±5,88	235,0±6,78	$p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,001$
Лейкоциты (*10 ⁹ /л)	6,8±0,21	5,98±0,15	6,5±0,68	$p_1 > 0,1$ $p_2 > 0,1$
Палочк.лейкоциты (%)	2,4±0,50	3,00±0,24	3,20±0.63	$p_1 > 0,1$ $p_2 > 0,1$
Сегм.лейкоциты (%)	57,7±2,20	51,84±1,17	56,7±2,84	$p_1 > 0,1$ $p_2 > 0,1$
Эозинофилы	2,5±0,40	2,89±0,38	2,38±0,27	$p_1 > 0,1$

(%)				$p_2 > 0,1$
Моноциты (%)	$7,8 \pm 0,90$	$6,53 \pm 0,19$	$6,98 \pm 0,77$	$p_1 > 0,1$ $p_2 > 0,1$
Лимфоциты (%)	$23,7 \pm 2,70$	$35,52 \pm 1,05$	$27,8 \pm 2,34$	$p_1 > 0,1$ $p_2 < 0,01$

p_1 – статистические различия данных после лечения с группой здоровых лиц;
 p_2 - статистические различия данных после лечения с параметрами до лечения.

Изучение клинических анализов крови 10 больных среднетяжелой и тяжелой формами алопеции после комплексного лечения L-аргинином, L-карнитином и УДХК, показало аналогичные изменения, приведенные в таблице 4.21. В основном это касалось показателей уровня содержания тромбоцитов и лимфоцитов по сравнению с данными здоровых лиц ($p_1 < 0,01$ и $p_1 < 0,05$).

Таблица 4.21 - Показатели общего клинического анализа крови у больных со среднетяжелой и тяжелой степенью гнездовой алопеции после комплексного лечения

Показатели	Здоровые лица (n=20)	Больные до лечения (n=24)	Больные после лечения (n= 10)	P
Нв (г/л)	$132,5 \pm 2,70$	$134,9 \pm 3,21$	$129,6 \pm 5,75$	$p_1 > 0,1$ $p_2 > 0,1$
Эр ($\cdot 10^{12}/л$)	$4,3 \pm 0,12$	$4,83 \pm 0,11$	$4,1 \pm 0,86$	$p_1 > 0,1$ $p_2 > 0,1$
ЦП	$0,9 \pm 0,04$	$0,88 \pm 0,01$	$0,92 \pm 0,23$	$p_1 > 0,1$ $p_2 > 0,1$
СОЭ	$10,3 \pm 2,50$	$7,5 \pm 0,96$	$8,3 \pm 0,51$	$p_1 > 0,1$ $p_2 > 0,1$
Тромбоциты ($\cdot 10^9/л$)	$195,3 \pm 8,50$	$276,7 \pm 10,1$	$256,1 \pm 14,2$	$p_1 < 0,01$ $p_2 > 0,1$
Лейкоциты ($\cdot 10^9/л$)	$6,8 \pm 0,21$	$6,39 \pm 0,34$	$6,32 \pm 0,27$	$p_1 > 0,1$ $p_2 > 0,1$
Палочк.лейкоциты (%)	$2,4 \pm 0,50$	$3,09 \pm 0,44$	$3,5 \pm 0,22$	$p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,1$
Сегм. лейкоциты (%)	$57,7 \pm 2,20$	$55,67 \pm 1,55$	$59,7 \pm 4,26$	$p_1 > 0,1$ $p_2 > 0,1$
Эозинофилы	$2,5 \pm 0,40$	$2,17 \pm 0,27$	$2,2 \pm 0,66$	$p_1 > 0,1$

(%)				$p_2 > 0,1$
Моноциты (%)	$7,8 \pm 0,90$	$6,29 \pm 0,37$	$8,77 \pm 0,58$	$p_1 > 0,1$ $p_2 < 0,01$
Лимфоциты (%)	$23,7 \pm 2,70$	$32,97 \pm 1,44$	$33,2 \pm 2,54$	$p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,1$

p_1 – статистические различия данных после лечения со здоровыми лицами;
 p_2 – статистические различия данных до лечения с результатами после лечения;

Анализ показателей клеточного и гуморального иммунитета 14 больных легкой степенью тяжести ГА после комбинированного лечения аминоксилотами L-аргинин, L-карнитин, УДХК, совместно с линией «Time to Grow» (табл. 4.22), показал, что уровень содержания $CD3^+$ - клеток в периферической крови возрос и был статистически отличным от количества Т-лимфоцитов до лечения ($p_2 < 0.001$), но, как и в предыдущих группах пациентов, уровень $CD3^+$ лимфоцитов не достиг показателей контрольных лиц ($p_1 < 0,001$).

Таблица 4.22 - Состояние клеточного и гуморального иммунитета у больных с легкой степенью тяжести гнездовой алопеции после комбинированного лечения аминокислотами L-аргинином, L-карнитином, УДХК и наружными средствами по протоколу линии «Time to Grow»

Показатели	Здоровые лица (n=20)	Больные до лечения (n=43)	Больные после лечения (n=14)	P
$CD3^+$ (Т-лимфоциты)%	$51,8 \pm 1,35$	$34,20 \pm 1,04$	$43,14 \pm 1,52$	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
$CD19^+$ (В-лимфоциты),%	$21,8 \pm 0,62$	$21,39 \pm 0,91$	$17,50 \pm 1,25$	$p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,02$
$CD4^+$ (Т-хелперы)%	$27,9 \pm 1,54$	$23,05 \pm 1,24$	$30,29 \pm 1,51$	$p_1 > 0,1$ $p_2 < 0,001$
$CD8^+$ (Т-супрессоры)%	$20,6 \pm 0,43$	$21,71 \pm 0,89$	$13,36 \pm 1,63$	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
NK(CD16+) натур.киллеры,%	$15,9 \pm 0,31$	$18,62 \pm 1,12$	$13,21 \pm 1,27$	$p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,01$
ИРИ, х/с	$1,74 \pm 0,13$	$1,16 \pm 0,08$	$2,62 \pm 0,28$	$p_1 < 0,02$ $p_2 < 0,001$
IgG, г/л	$12,9 \pm 0,29$	$14,41 \pm 1,30$	$13,08 \pm 1,61$	$p_1 > 0,1$

				$p_2 > 0.1$
IgA, г/л	1,8±0,16	1,37±0,26	2,37±0,31	$p_1 > 0,1$ $p_2 < 0.05$
IgM, г/л	1,5±0,10	1,99±0,12	2,40±0,18	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0.05$

p_1 – статистические различия данных после лечения со здоровыми лицами;
 p_2 . статистические различия данных до лечения с результатами после лечения

Пул В-клеток у больных вышеуказанной группы снизился по сравнению с результатами до лечения и показателями здоровых лиц ($p_1 < 0,01$, $p_2 < 0.02$). Уровень популяции Т-хелперов у больных со среднетяжелым и тяжелым течением ГА повысился и достиг показателей здоровых лиц ($p_1 > 0,1$, $p_2 < 0.001$). Количество Т-супрессоров достоверно снизилось по сравнению с показателями до лечения и здоровыми лицами. Аналогичная ситуация наблюдалась и со стороны популяции НК – клеток ($p_2 < 0,01$). Показатель ИРИ возрос по сравнению с результатами до лечения и данными контрольной группы ($p_1 < 0,02$, $p_1 < 0,001$). Проведенное лечение не способствовало изменению динамики концентрации IgG в периферической крови указанной группы больных. Концентрация в сыворотке крови IgA имела тенденцию к повышению по сравнению с показателями до лечения ($p_2 < 0.05$). Концентрация IgM статистически отличалась от параметров группы контроля ($p_1 < 0,001$), и достоверно повысилась после проведенного лечения ($p_2 < 0.05$).

При исследовании клеточного и гуморального иммунитета в группе лиц (5 человек) со среднетяжелым и тяжелым течением гнездной алопеции в процессе комбинированного лечения (табл. 4.23) не отмечено повышения уровня популяции Т-лимфоцитов, который статистически не отличался от результатов до лечения ($p_2 > 0,1$) и не достиг уровня показателей здоровых лиц. Статистическая разница между показателями В-клеточного иммунитета была незначительной (p_1 , $p_2 > 0,1$). После лечения популяция $CD4^+$ клеток в данной группе увеличилась и достигла уровня здоровых лиц в периферической крови по сравнению с результатами до лечения ($p_2 < 0.01$). Количество Т-супрессоров у больных в данной группе имело тенденцию к повышению и не отличалось от

показателей до лечения ($p_2 > 0,1$). Следует констатировать, что уровень Т-супрессоров практически достиг показателя здоровых добровольцев ($p_1 > 0,1$). Уровни натуральных киллеров и ИРИ не отличались от данных до лечения и группы контроля. Концентрация в сыворотке крови иммуноглобулинов трех классов у пациентов в данной группе имела тенденцию к повышению, но статистически не отличалась от показателей до лечения и здоровых лиц.

Таблица 4.23 - Состояние клеточного и гуморального иммунитета у больных со среднетяжелой и тяжелой степенью гнездовой алопеции после комбинированного лечения аминокислотами L-аргинином, L-карнитином, УДХК и наружными средствами линии «Time to Grow»

Показатели	Здоровые лица (n=20)	Больные до лечения (n=21)	Больные после лечения (n=5)	P
CD3+ (Т-лимфоциты)%	51,8±1,35	30,5±1,43	32,40±3,12	$p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,1$
CD19+(В-лимфоциты),%	21,8±0,62	20,34±1,26	19,00±3,29	$p_1 > 0,1$ $p_2 > 0,1$
CD4+(Т-хелперы)%	27,9±1,54	21,54±1,76	31,60±2,46	$p_1 > 0,1$ $p_2 < 0,01$
CD8+(Т-супрессоры)%	20,6±0,43	15,5±0,57	18,80±1,91	$p_1 > 0,1$ $p_2 > 0,1$
NK(CD16+) киллеры,%	15,9±0,31	19,24±0,78	16,60±2,25	$p_1 > 0,1$ $p_2 > 0,1$
ИРИ, х/с	1,74±0,13	1,39±0,13	1,79±0,33	$p_1 > 0,1$ $p_2 > 0,1$
IgG, г/л	12,9±0,29	11,80±0,87	15,09±2,24	$p_1 > 0,1$ $p_2 > 0,1$
IgA, г/л	1,8±0,16	1,45±0,28	2,39±0,57	$p_1 > 0,1$ $p_2 > 0,1$
IgM, г/л	1,5±0,10	1,76±0,35	2,06±0,26	$p_1 > 0,05$

				$p_2 > 0.1$
--	--	--	--	-------------

p_1 – статистические различия данных после лечения со здоровыми лицами;

p_2 – статистические различия данных до лечения с результатами после лечения;

При анализе гемограмм больных с легкой степенью тяжести ГА после проведенного комбинированного лечения, как и в предыдущей группе пациентов, получивших комплексное лечение, наблюдались аналогичные изменения, касающиеся количества тромбоцитов и общего количества лимфоцитов, которые имели тенденцию к достоверному снижению их уровня в периферической крови по сравнению с результатами до лечения (табл. 4.24).

Таблица 4.24 - Показатели общего клинического анализа крови у больных с легкой степенью тяжести гнездовой алопеции после комбинированного лечения

Показатели	Здоровые лица (n=20)	Больные до лечения (n=77)	Больные после лечения (n= 14)	P
Hb (г/л)	132,5±2,70	136,1±2,19	135,8±2,77	$p_1 > 0,1$ $p_2 > 0,1$
Эр(*10 ¹² /л)	4,3±0,12	4,57±0,07	4,2±0,54	$p_1 > 0,1$ $p_2 > 0,1$
ЦП	0,9±0,04	0,88±0,01	0,91±0,12	$p_1 > 0,1$ $p_2 > 0,1$
СОЭ	10,3±2,50	7,71±0,60	8,73±0,18	$p_1 > 0,1$ $p_2 > 0,1$
Тромбоциты (*10 ⁹ /л)	195,3±8,50	272,42±5,88	229,0±7,73	$p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,001$
Лейкоциты (*10 ⁹ /л)	6,8±0,21	5,98±0,15	6,3±0,81	$p_1 > 0,1$ $p_2 > 0,1$
Палочк.лейкоциты (%)	2,4±0,50	3,00±0,24	3,10±0,51	$p_1 > 0,1$ $p_2 > 0,1$
Сегм.лейкоциты (%)	57,7±2,20	51,84±1,17	55,6±2,78	$p_1 > 0,1$ $p_2 > 0,1$
Эозинофилы (%)	2,5±0,40	2,89±0,38	2,45±0,32	$p_1 > 0,1$ $p_2 > 0,1$
Моноциты	7,8±0,90	6,53±0,19	7,33±0,65	$p_1 > 0,1$

(%)				$p_2 > 0,1$
Лимфоциты (%)	$23,7 \pm 2,70$	$35,52 \pm 1,05$	$26,46 \pm 2,15$	$p_1 > 0,1$ $p_2 < 0,01$

p_1 – статистические различия данных после лечения с группой здоровых лиц;

p_2 статистические различия данных после лечения с параметрами до лечения.

После комбинированного лечения у 5 больных со среднетяжелым и тяжелым течением гнездовой алопеции отмечены достоверные изменения со стороны количества тромбоцитов ($p_1 < 0,001$, $p_2 > 0,1$) и лимфоцитов ($p_1 < 0,02$, $p_2 > 0,1$) по сравнению с параметрами здоровых лиц.

Таблица 4.25 - Показатели общего клинического анализа крови у больных со среднетяжелой и тяжелой степенью гнездовой алопеции после комбинированного лечения

Показатели	Здоровые лица (n=20)	Больные до лечения (n=24)	Больные после лечения (n= 5)	P
Hb (г/л)	$132,5 \pm 2,70$	$134,9 \pm 3,21$	$135,6 \pm 3,06$	$p_1 > 0,1$ $p_2 > 0,1$
Эр (* 10^{12} /л)	$4,3 \pm 0,12$	$4,83 \pm 0,11$	$4,52 \pm 0,18$	$p_1 > 0,1$ $p_2 > 0,1$
ЦП	$0,9 \pm 0,04$	$0,88 \pm 0,01$	$0,88 \pm 0,02$	$p_1 > 0,1$ $p_2 > 0,1$
СОЭ	$10,3 \pm 2,50$	$7,5 \pm 0,96$	$8,9 \pm 0,32$	$p_1 > 0,1$ $p_2 > 0,1$
Тромбоциты (* 10^9 /л)	$195,3 \pm 8,50$	$276,7 \pm 10,1$	$254,8 \pm 4,43$	$p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,1$
Лейкоциты (* 10^9 /л)	$6,8 \pm 0,21$	$6,39 \pm 0,34$	$7,00 \pm 0,12$	$p_1 > 0,1$ $p_2 > 0,1$
Палочк. лейкоциты (%)	$2,4 \pm 0,50$	$3,09 \pm 0,44$	$3,14 \pm 0,09$	$p_1 > 0,1$ $p_2 > 0,1$
Сегм. лейкоциты (%)	$57,7 \pm 2,20$	$55,67 \pm 1,55$	$58,3 \pm 1,71$	$p_1 > 0,1$ $p_2 > 0,1$
Эозинофилы (%)	$2,5 \pm 0,40$	$2,17 \pm 0,27$	$2,48 \pm 0,20$	$p_1 > 0,1$ $p_2 > 0,1$
Моноциты (%)	$7,8 \pm 0,90$	$6,29 \pm 0,37$	$7,60 \pm 0,30$	$p_1 > 0,1$ $p_2 < 0,05$

Лимфоциты (%)	23,7±2,70	32,97±1,44	35,7±1,54	p ₁ <0,02 p ₂ >0,1
---------------	-----------	------------	-----------	---

p₁—статистические различия данных после лечения со здоровыми лицами;

p₂. статистические различия данных до лечения с результатами после лечения;

4.6 Оценка клинической эффективности лечения больных гнездовой алопецией в группе с положительными результатами на кишечные паразиты после проведенной антипаразитарной терапии

25 пациентам с положительными результатами ИФА на токсокары, аскариды и лямблии была проведена антигельминтная и антипротозойная терапия препаратом альбендазол из расчета 400 мг/сут, в зависимости от видовой специфичности паразита, рекомендованная клиническим протоколом МЗ КР (Диагностика и лечение паразитарных заболеваний. Клинические протоколы. Бишкек: 2013. Приказ МЗ КР № 343 от 14.06.2013г. с. 6, 22). Перед проведением противопаразитарной терапии пациенты заполнили формы информированного согласия, предупреждались о возможных побочных эффектах лечения и необходимости их сообщения врачу. Длительность лечения токсокароза составила – 10-14 дней; аскаридоза - один день; лямблиоза - 10 дней, с рекомендацией проведения повторного курса лечения через 3-5 недель. После этиологического лечения пациенты находились под клиническим наблюдением на протяжении трех месяцев. Всем пациентам рекомендованы повторные ИФА анализы на гельминты через 3 месяца, однако ввиду возможной длительной циркуляции антител в крови и индивидуальной реактивности иммунной системы, возможна отсроченная негативация серологических показателей. Всем пациентам регулярно проводилась трихоскопия и фотографирование очагов ГА на протяжении нескольких месяцев.

Оценка эффективности проведенной терапии (SALT%) характеризовалась следующими статистически значимыми результатами ($p \leq 0,005$): у пациентов с легкой степенью выпадения – полное восстановление роста волос (более 95%)

наблюдалось у 10 (55,55%) из 18 пациентов. У 5 обследуемых (27,77%) наблюдалось клинически значимое, у 2 (11,1%) - частичное возобновление роста в очагах ГА, у одного - отсутствие эффекта от проведенной терапии. При среднетяжелом течении частичный рост велуса и терминального волоса наблюдался у 2 (66,66%) из 3 пациентов. При ТА/УА динамика возобновления роста отсутствовала или характеризовалась единичным появлением велуса (рост менее 5%) у 3 (75%) больных. У одной пациентки с предшествовавшей токсокарозной инвазией наблюдалось клинически значимое восстановление волос на скальпе до 50%. Данные приведены в таблице 4.26.

В группе пациентов с предшествовавшей токсокарозной инвазией у одного пациента с локальным выпадением наблюдалось клинически значимое восстановление роста волос (рис. 4.13). У пациентки с субтотальным выпадением наблюдалось зарастание площади выпадения на 30% к окончанию третьего месяца. Клиническое значимое восстановление у остальных пациентов с очаговой формой составило: у двоих по 60 и 70%, и у одного - 80%.

Таблица 4.26 - Сравнительная характеристика эффективности лечения больных с различной клинической тяжестью гнездовой алопеции после проведенного антипаразитарного лечения ($p \leq 0,005$)

Клиническая тяжесть	Эффективность				Итого
	нет (менее 5%)	частичная (6-49%)	значима (50-95%)	полная (более 95%)	
Легкая	1	2	5	10	18
Среднетяжелая	1	2	0	0	3
Тяжелая	3	1	0	0	4
N	5	5	5	10	25

Фото пациентки до и после проведения антигельминтной терапии представлено ниже (рис. 4.17).

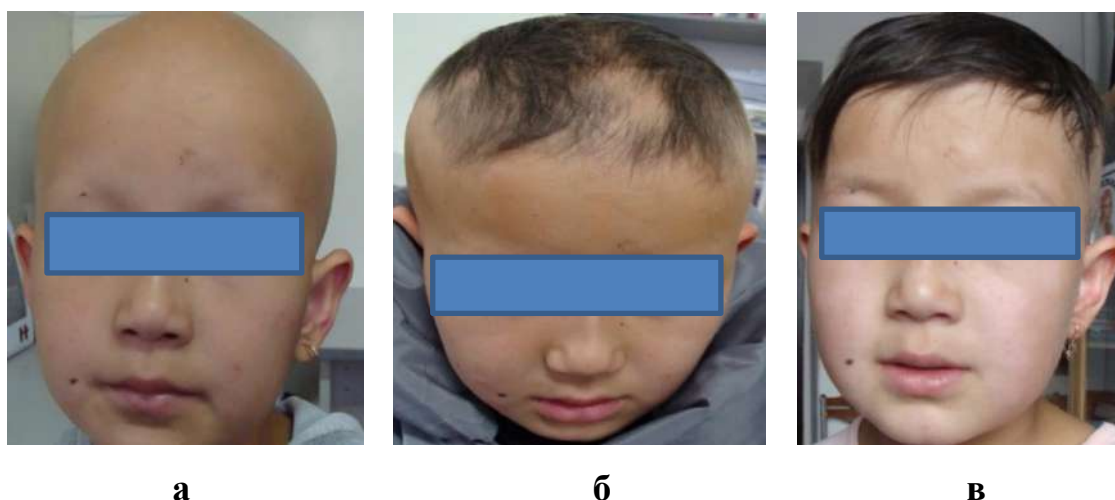


Рис. 4.17. Фотография пациентки К. (а - до лечения, б – через 6 месяцев, в – через 9 месяцев после проведенного лечения).

В группе с положительным ИФА на аскариды у пациентов с локальной формой ГА клиническое восстановление роста наблюдалось у 7 обследованных, как с первым, так повторными эпизодами. У пациентки с субтотальной формой наблюдалось возобновление роста волос в виде веллуса, что сочеталось с одновременным появлением новых очагов по периферии.

У пациентов с выявленной лямблиозной инфекцией и легкой степенью тяжести ГА наблюдались следующие изменения: у одного пациента - полное восстановление волос, у второго - зарастание очага на 80% непигментированным пушковым волосом. Улучшение в виде появления веллуса в очагах алопеции визуализировалось при средней степени тяжести. У 3 обследованных с проявлениями тяжелой степени алопеции изменений не наблюдалось. Проведена сравнительная оценка клинической тяжести течения ГА до и после антигельминтного лечения по шкале оценки эффективности лечения SALT%, представленной в таблице 4.27.

Таблица 4.27 - Сравнительная оценка клинической тяжести гнездовой алопеции у больных до и после антигельминтного лечения по шкале оценки эффективности SALT% ($p \leq 0,001$)

Клиническая тяжесть	SALT до лечения	SALT после	SALT%
Легкая	10,04±6,39	3,34±1,59	77,89±7,73
Среднетяжелая	38,33±10,21	33,5±5,35	13,98±9,07
Тяжелая	92,5±11,35	89,65±7,65	3,55±2,6

При рассмотрении данных таблицы 4.27 отмечается статистически значимое ($p \leq 0,001$) возобновление волос после проведенного противопаразитарного лечения у пациентов с легкой тяжестью течения, где SALT% составил 77,89±7,73. В группе со среднетяжелым течением динамика была менее заметной, что в процентном отношении составило 13,98±9,07. В группе с тяжелым течением ГА процент изменений наблюдался минимальный, что может интерпретироваться как отсутствие значимых изменений, SALT% - 3,55±2,6.

Проведена сравнительная характеристика между группами, получившими стандартную, комплексную и комбинированную терапии, с группой пациентов, получивших антипаразитарную терапию по шкале оценки эффективности лечения SALT% (табл. 4.28).

По данным таблицы 4.28 видно, что процент изменений, согласно оценке эффективности терапии SALT%, у пациентов с легким течением в группе, получившей антигельминтную терапию, результаты значимо лучше результатов стандартной группы (разница составила 26,34 %), и ниже в сравнении с группами комплексной и комбинированной терапии (5,33% и 10,28%).

Таблица 4.28 - Сравнительная характеристика эффективности лечения по SALT% между различными клиническими группами и группой, получившей антипаразитарную терапию

Степень клинической тяжести	1-я (стандартное лечение)	2-я (комплексное лечение)	3-я (комбинированное лечение)	Пациенты, получившие антипаразитарную терапию
Легкая	51,55± 6,66	83,22±4,26	88,17±4,29	77,89±7,72
Среднетяжелая	6,5±4,56	29,23±10,16	33,92±9,74	13,9±8,07
Тяжелая	1,83±1,83 p≤0,001	11,81±5,43 p≤0,001	14,81±13,24 p≤0,001	3,55±2,59 p≤0,001

У больных со среднетяжелым течением результаты лечения были также значимо лучше в сравнении со стандартной группой (13,9% против 6,5%), но отличались от групп, получивших разработанную патогенетическую терапию (29,23% и 33,92%). Пациенты с тяжелым течением ГА, получившими противопаразитарную терапию, характеризовались большим процентом возобновления роста волос в сравнении со стандартной группой (3,55% и 1,83%), однако достоверно ниже по сравнению со 2-й и 3-й группой (11,81% и 14,81%).

Резюме:

Изучение эффективности разработанного комплексного лечения больных показало значимое улучшение и восстановление волос в очагах поражений в 83,22±4,26% случаев у больных с легким течением гнездной алопеции. У больных среднетяжелыми формами наблюдалась меньшая положительная динамика после лечения - 29,23±10,16%, В группе больных без включения вышеуказанных аминокислот результаты составили 6,5±4,56% (p<0,005). При анализе тяжелых форм ГА после лечения во всех клинических группах не наблюдалось значимых изменений.

Проведенное комплексное и комбинированное лечение больных гнездовой алопецией различной степенью тяжести способствовало положительной клинической динамике, что характеризовалось значимым восстановлением роста волос в очагах поражений, подтвержденное оценкой эффективности лечения по шкале SALT%. Следует отметить, что назначение комбинированного лечения в сочетании с наружной терапией давало максимальный эффект при легкой степени тяжести в сравнении со стандартной группой. Согласно SALT%, эффективность терапии при лёгкой степени тяжести в группе, получившей комплексную терапию составила - $83,22 \pm 4,26\%$. В группе пациентов, применявших наружную терапию профессиональных средств линии «Time to Grow» в сочетании с применением аминокислот и УДХК показатель SALT% - $88,17 \pm 4,29\%$ При среднетяжелом течении также наблюдалось клиническое улучшение во 2-й и 3-й группах, где эффективность терапии была сопоставимой - $29,23 \pm 10,16\%$ и $33,92 \pm 9,74\%$.

Сочетанное применение комплексного и комбинированного патогенетического лечения с наружной терапией по протоколу линии «Time to Grow» способствовало улучшению функционального состояния гепатобилиарной системы и уменьшению холестаза, что коррелировало с положительной динамикой - отращиванием волос в очагах поражений. У больных с локальной формой алопеции динамика снижения биохимических показателей была более выраженной, чем в группе больных среднетяжелой и тяжелой формами гнездовой алопеции.

Анализ показателей иммунного статуса после разработанного лечения показал повышение уровня общей популяции Т-лимфоцитов, преимущественно у больных с легкой степенью тяжести ГА, который однако не достиг показателя здоровых лиц. Анализ хелперной функции Т-лимфоцитов позволил выявить, что проведение стандартного лечения у больных среднетяжелой и тяжелой формами алопеции не способствовало восстановлению исходного уровня $CD4^+$ клеток до аналогичного показателя группы здоровых лиц. Уровень содержания Т-хелперов оставался низким, сопоставимым с данными до лечения. У больных

с легкой тяжестью алопеции уровень содержания CD8⁺ клеток имел тенденцию к некоторому понижению. У больных со среднетяжелым и тяжелым течением гнездной алопеции популяция CD3⁺ клеток также не имела тенденцию к восстановлению после различных способов лечения. Количество Т-супрессоров у больных со среднетяжелым и тяжелым течением гнездной алопеции имело тенденцию к восстановлению, сопоставимому с уровнем здоровых добровольцев. Исследование состояния В-клеточного иммунитета не выявило значительных изменений как до, так и после проведенного лечения у большинства обследованных. Содержание в периферической крови НК – клеток было повышенным до лечения как у больных тяжелой, так и легкой степенью тяжести алопеции. После проведения патогенетической терапии у больных с легкой степенью тяжести данный показатель имел тенденцию к достоверному снижению, что не наблюдалось у пациентов с тяжелыми и среднетяжелыми формами дерматоза. Повышенный уровень НК-клеток позволяет думать о развитии аутоиммунного процесса в организме больных. Проведенный анализ гуморального звена иммунитета не выявил особых изменений со стороны концентрации иммуноглобулинов, титр которых имел тенденцию к некоторому повышению у больных с различной клинической тяжестью ГА.

Возобновление роста волос у 20 (80%) пациентов после проведения антипаразитарного лечения позволяет рассматривать гельминтную инвазию как возможный индуктор потери антигенной привилегии ВФ, ввиду присутствия Th2 Т-клеток в типичных очагах ГА. При этом антипаразитарная терапия албендазолом может рассматриваться как фактор восстановления иммунной толерантности, что нуждается в дальнейшем исследовании. Данная гипотеза была представлена в моем докладе (26.11.2016г.) на медицинских семинарах, проводимых под эгидой Медицинского Университета Вены (г. Зальцбург, Австрия), получила одобрение и нуждается в дальнейшем подтверждении. И (http://www.aaf-online.org/php/member_area/hb_online/cds/live/587/main/data/lectures/587_ba/index.html).

ВЫВОДЫ

1. Изучены клинические и трихоскопические особенности течения гнездовой алопеции у лиц, проживающих в Кыргызской Республике. На основании клинического обследования больных установлено преобладание легкой с частой трансформацией в среднетяжелые и тяжелые степени дерматоза, резистентных ко многим стандартным видам терапии.

2. Проведенное исследование выявило изменения функционального состояния гепатобилиарной системы и щитовидной железы у больных, преимущественно со среднетяжелым и тяжелым течением гнездовой алопеции, которые подтверждались при УЗИ обследовании. Изучение параметров иммунного статуса больных различной клинической тяжестью гнездовой алопеции показало наличие дисбаланса со стороны Т-клеточных популяций, что указывало на явления вторичного иммунодефицита.

3. Получены данные о положительном влиянии антипаразитарного лечения на клиническую тяжесть гнездовой алопеции по сравнению с результатами лечения стандартной группы.

4. Разработан патогенетический способ лечения с включением аминокислот L-аргинина, L-карнитина и препарата урсодезоксихолевой кислоты, как самостоятельно, так и в сочетании с комбинированной наружной терапией по протоколу линии «Time to Grow», содержащей смесь 1% бициклических монотерпеновых диолов (камфанедиол и пинодиол). Данные способы позволили оптимизировать лечение пациентов различной клинической тяжестью в неактивную стадию гнездовой алопеции. Это характеризовалось восстановлением роста волос в очагах выпадения и положительной динамикой со стороны биохимических и иммунологических показателей.

5. Дана сравнительная характеристика параметров гепатобилиарной системы, щитовидной железы и иммунного статуса, а также трихоскопических показателей в процессе проведения разработанных и стандартных способов лечения. Результаты научного исследования оформлены в виде патента на изобретение и представлены в виде алгоритма терапии (приложение 1).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью оптимизации лечения больных различной степенью тяжести гнездной алопеции рекомендовано лечение аминокислотами L-аргинином, L-карнитином и препаратом урсодезоксихолевой кислоты в сочетании с наружной терапией по протоколу сертифицированной программы «Time to Grow» после снижения активности воспалительного процесса. Указанная терапия способствовала восстановлению роста волос при различной тяжести гнездной алопеции, что подтверждалось оценкой эффективности терапии по шкале SALT и положительной динамикой со стороны иммунологических и биохимических показателей.

2. Патогенетическую терапию следует проводить после мероприятий, направленных на выявление возможных причин развития гнездной алопеции, в том числе и кишечных паразитов. Данные способы лечения являются дополнительным условием для оптимизации роста волос больных различной клинической тяжестью гнездной алопеции и преодолением рефрактерности к проводимой терапии.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авербах, Е. В. Фотохимиотерапия больных очаговой алопецией. Клинико-иммунологическое, иммуногенетическое исследование [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е. В. Авербах. – М., 1985. – 25 с.
2. Адаскевич, В. П. Алопеция [Текст] / В. П. Адаскевич, О. Д. Мяделец, И. В. Тихоновская. – М. : Медицинская книга ; Нижний Новгород : Издательство НГМА, 2000. – 188 с.
3. Аствацатуров, К. Р. Лечение некоторых форм алопеции внутрикожным введением кортикостероидов при помощи безигольчатого инъектора [Текст] / К. Р. Аствацатуров // Вестник дерматологии. – 1972. – № 3. – С. 74–76.
4. Балтабаев, М. К. Частная дерматология [Текст] / М. К. Балтабаев. – Бишкек:Кыргызско-Российский Славянский Университет, 2013. – 482с.
5. Буеверов, А. О. Возможности клинического применения урсодеззоксихолевой кислоты [Текст] / А. О. Буеверов // Consilium Medicum. – 2005. – Т. 7, № 6. – С. 460–463.
6. Верхогляд, И. В. Иммунологическое обоснование патогенетического применения эксимерного лазера при гнездной алопеции [Текст] : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.11 / И. В. Верхогляд. – М., 2010. – 48 с.
7. Винокуров, И. Н. Гнездное облысение (этиология, патогенез, терапия) [Текст] : автореф. дис. ... д-ра. мед. наук / И. Н. Винокуров. – М., 1969. – 32 с.
8. Винокуров, И. Н. К вопросу об этиологии, патогенезе и лечении гнездного облысения [Текст] / И. Н. Винокуров // Вестник дерматологии и венерологии. – 1971. – № 11. – С. 3–9.
9. Гаджигороева, А. Г. Клиническая трихология [Текст] / А. Г. Гаджигороева. – М. : «Практическая медицина», 2014. – 184 с.
10. Гаджигороева, А. Г. Лечение больных с различными клиническими вариантами гнёздной алопеции с учётом патогенетических особенностей заболевания [Текст] : автореф. дис. ... д-ра. мед. наук : 14.01.10. – М., 2015. – 44 с.

11. Гельминтные инфекции, передаваемые через почву. Информационный бюллетень №366. Май 2014 г. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs366/ru/>
12. Глазырина, Э. В. Нарушение регионарной гемодинамики и транскапиллярного обмена у больных гнездовой алопецией [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук :14.00.11 / Э. В. Глазырина. – М., 1995. – 21 с.
13. Глухенький, Б. Т. Опыт лечения круговидного облысения динитрохлорбензолом [Текст] / Б. Т. Глухенький, Л. Д. Калюжная // I Республиканская конференция дерматовенерологов Калмыцкой АССР : тезисы докладов. – Элиста, 1984. – С. 65–66.
14. Гуревич, М. А. Дефицит оксида азота и поддержание сосудистого гомеостаза : роль мононитратов и проблемы цитопротекции [Текст] / М. А. Гуревич, Н. В. Стуров // Трудный пациент. – 2006. – № 3. – С. 23–29.
15. Диденко, И. В. Иммуноопосредованные аспекты патогенеза гнездовой алопеции и методы их реабилитации [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.36, 14.00.11 / И. В. Диденко. – Ростов-на-Дону, 2006. – 18 с.
16. Журавлева, Л. В. Применение УДХК во внутренней медицине [Текст] / Журавлева, Л. В., Е. М. Кривоносова, Н. А. Лопина // Практикующий лікар. – 2014. – № 4. – С. 27.
17. Изменение гликопротеидов сыворотки крови у больных с различными формами гнездового облысения [Текст] / Р. Г. Гаджиев, М. М. Доватдарова, Г. А. Гусейн-Заде, М. С. Панахин // Вестник дерматологии и венерологии. – 1977. – № 6. – С. 55–59.
18. Изучение аллергологической реактивности больных гнездным облысением [Текст] / Н. Тонкин, Б. Петрунов, Д. Константинова, Е. Станоева // Вестник дерматологии. – 1980. – № 9. – С. 6–10.
19. Исследование местных иммунных механизмов воспаления при гнездовой алопеции с учетом активности заболевания [Текст] / Н. Н. Потекаев, Е. А. Коган, А. Г. Гаджигороева [и др.] // Клиническая дерматология и венерология. – 2010. – № 5. – С. 103–108.

20. Калюжная, Л. Д. Некоторые нейро-гуморальные факторы в патогенезе круговидного облысения [Текст] : дис. ... канд. мед. наук / Л. Д. Калюжная. – Киев, 1968. – 400 с.
21. Корнишева, В. Г. Гнёздная алопеция и хронический кандидоз [Текст] / В. Г. Корнишева, Г. А. Соколова // Вестник дерматологии и венерологии. – 2000. – № 4. – С. 57–59.
22. Кулагин, В. И. Очаговая алопеция [Текст] : учебное пособие для врачей / В. И. Кулагин, А. Б. Яковлев, Г. И. Суколин. – 2-е изд. – М. : Новик, 2013. – 23 с.
23. Кулагин, В. И. Современные особенности клиники, нейроэндокринные, сосудистые, иммунные механизмы патогенеза гнездовой алопеции и дифференцированные методы терапии больных [Текст] : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.11 / В. И. Кулагин. – М, 1992. – 35 с.
24. Мавров, И. И. Основы диагностики и лечения в дерматологии и венерологии [Текст] : руководство для врачей, интернов, студентов / И. И. Мавров, Л. А. Болотная, И. М. Сербина. – Харьков : Факт, 2007. – 792 с.
25. Мазитова, Л. П. Лечение гнездного облысения у детей с учетом их неврологического статуса [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Л. П. Мазитова. – М., 1991. – 15 с.
26. Марзеева, Г. И. К морфологии и гистохимии гнездовой плешивости [Текст] / Г. И. Марзеева, В. Б. Золотаревский // Вестник дерматологии и венерологии. – 1965. – № 11. – С. 8–12.
27. Марзеева, Г. И. К патогенезу гнездовой плешивости. Гистохимические и биохимические исследования в дерматологии [Текст] / Г. И. Марзеева, М. А. Ронкин // Тр. 1-го Моск. Мед. инт-та им. И. М. Сеченова. – М, 1964. – Т.31. – С. 111–121.
28. Никольский, П. В. Area celsi- как трофоневроз кожи [Текст] / П. В. Никольский // Медицинское обозрение. – 1886. – Т.25, № 12. – С. 1081–1093.
29. Об оксиде азота, его влиянии на процессы в коже и использовании в косметике. [Электронный ресурс] Шепель В. С. - М. : ПТК "ТУШЕ ФЛОРА",

2012. - Режим доступа: <http://www.tusheflora.ru/review/publications/2010/nitrogen-oxide/>
30. О программе Time To Grow. [Электронный ресурс] <https://time-to-grow.pro/%D0%BE-time-to-grow/>
31. Особенности системного иммунитета пациентов с прогрессирующей стадией гнездовой алопеции [Текст] / Т. В. Николаева, А. И. Смолягин, Л. Г. Воронина, Н. П. Сетко // Проблемы современной науки и образования. – 2016. – Т. 76, № 34. – С. 105–109.
32. Очаговая алопеция: причины, клинические формы, методы лечения [Текст] / Реферативный обзор статьи С. Bolduc, Н. Lui, J. Shapiro «Alopecia Areata: treatment and medication» по материалам «eMedicine» (Apr 13, 2009) // Клиническая иммунология, инфектология, алергология. - 2009. Т. 8, № 27. <https://kiai.com.ua/ru-issue-article-369/Ochagovaya-alopeciya-prichiny-klinicheskie-formy-metody-lecheniya>
33. Потекаев, Н. Н. Современные представления об этиологии и патогенезе очаговой алопеции [Текст] / Н. Н. Потекаев, Г. П. Терещенко, А. Г. Гаджигороева // Клиническая дерматология и венерология. – 2009. – № 4. – С. 4–12.
34. Потяженко, М. М. Сервисная гепатопротекторная терапия урсодеззоксихолевой кислотой [Текст] / М. М. Потяженко, А. В. Невойт // Здоров'я України. – 2007. – № 18. – С. 68–71.
35. Пурышева, В. В. Обменные, гормональные и функциональные нарушения у больных круговидным облысением и комплексная их терапия [Текст] : дис. ... канд. мед. наук / В. В. Пурышева. – Одесса, 1980. – 206 с.
36. Родин, А. Д. Опыт местносенсибилизирующей терапии ДНХБ больных гнездовой алопецией [Текст] / А. Д. Родин, Т. К. Чучунова, В. И. Русинова // Актуальные вопросы дерматовенерологии : сб. науч. статей. – Астрахань–Москва, 1995. – С. 81–83.

37. 199. Роль дисфункции эндотелия в генезе сердечно-сосудистых заболеваний [Текст] / В. Н. Ельский, Н. Т. Ватутин, Н. В. Калинкина, А. М. Салахова // Журнал АМН України. – 2008. – Т. 14, № 1. – С. 51–62.
38. Российские рекомендации «Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза» [Текст] / Комитет экспертов ВНОК // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2004. – № 2. – 35 с.
39. Рук, А. Даубер Р. Болезни волос и волосистой части головы [Текст] / А. Рук, Р. Даубер ; пер. с англ.: Е. В. Авербах, М. О. Олисовой ; под ред. Ю. К. Скрипкина. – М. : Медицина, 1985. – 528 с.
40. Руководство по детской дерматовенерологии [Текст] / Ю. К. Скрипкин, Ф. А. Зверькова, Г. Я. Шарапова, А. А. Студницин. – Л. : Ленингр. отд-ние, 1983. – 480 с.
41. Рыбакова, М. Л. Материалы к патогенезу и лечению круговидного облысения [Текст] : дис. ... канд. мед. наук / М. Л. Рыбакова. – Свердловск, 1972. – 200 с.
42. Сербина, И. М. Оценка степени тяжести гнездовой алопеции [Текст] / И. М. Сербина // Дерматология та венерология. – 2014. – Т. 66, № 4. – С. 65–71.
43. Скрипкин, Ю. К. Комплексное лечение кортикостероидами и анаболическими гормонами больных с тяжелыми формами гнездовой алопеции [Текст] / Ю. К. Скрипкин, И. Н. Винокуров // Советская медицина. – 1973. – № 2. – С. 121–122.
44. Соотношение процессов апоптоза, пролиферации, неоангиогенеза и клеточной дифференцировки при иммуном воспалении в очагах гнездовой алопеции [Текст] / А. Г. Гаджигорова, Е. А. Коган, Н. Н. Потеев, Г. П. Терещенко // Клиническая дерматология и венерология. – 2010. – № 2. – С. 23–31.
45. Суворова, К. Н. Гнездовая алопеция. Часть 1. Этиология и патогенез [Текст] / К. Н. Суворова, А. Г. Гаджигорова // Вестник дерматологии и венерологии. – 1998. – № 5. – С. 67–73.

46. Суворова, К. Н. Гнездная алопеция. Часть 2. Клиника и диагностика [Текст] / К. Н. Суворова, А. Г. Гаджигороева // Вестник дерматологии и венерологии. – 1998. – № 6. – С. 59–61.
47. Тимошкова, Е. Н. Обмен цинка и меди у больных гнездой плешивостью [Текст] / Е. Н. Тимошкова // Вестник дерматологии и венерологии. – 1984. – № 9. – С. 57–59.
48. Тимошкова, Е. Н. Комплексное лечение больных алопецией препаратами цинка и меди [Текст] / Е. Н. Тимошкова, М. М. Левин, В. А. Лосева // Вестник дерматологии и венерол. – 1986. – № 3. – С. 56–58.
49. Тихоновская, И. В. Клиническая, патоморфологическая характеристика гнездой алопеции и новый метод лечения тяжелых форм заболевания [Текст] / И. В. Тихоновская // Трихологический ежегодник. – М., 2004. – Т.1. – С. 16–17.
50. Тонкин, Н. Патоморфологические исследования при гнездом облысении [Текст] / Н. Тонкин, Е. Попхристова // Вестник дерматологии и венерологии. – 1982. – № 6. – С. 37–41.
51. Фадеенко, Г. Д. Урсодезоксихолевая кислота – только лигепатопротекция? [Текст] / Г. Д. Фадеенко, Я. В. Никифорова // Ліки України. – 2010. – № 139. – С. 46–50.
52. Фомкина, И. Г. Комплексная патогенетическая терапия больных очаговой алопецией с учетом показателей гемостаза и реологии крови [Текст] : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.11 / И. Г. Фомкина. – М., 1997.
53. Шевяков, М. А. Коррекция дисбиоза кишечника: современные подходы [Текст] / М. А. Шевяков // Лечащий врач. – 2007. – № 6. – С. 10–14.
54. Юрасов, В. Д. Круговидное облысение вследствие хронического тонзиллита [Текст] / В. Д. Юрасов // Натуральная фармакология и косметология. – 2005. – № 1. – С. 47.
55. A molecular approach to alopecia areata [Text] / R. B. Jr Skinner, W. H. Light, C. Leonardi [et al.] // J Invest Dermatol. – 1995. – Vol. 104, Suppl 5. – 3S–4S.
56. Activation of cytoprotective prostaglandin synthase-1 by minoxidil as a possible explanation for its hair growth-stimulating effect [Text] / J. F. Michelet, S.

- Commo, N. Billoni [et al.] // *J Invest Dermatol.* – 1997. – Vol. 108, N 2. – P. 205–209.
57. Aghaei, S. An uncontrolled, open label study of sulfasalazine in severe alopecia areata [Text] / S. Aghael // *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* – 2008. – Vol. 74, N 6. – P. 611–613.
58. Alefacept for severe alopecia areata: a randomized, double-blind, placebo-controlled study [Text] / B. E. Strober, K. Menon, A. McMichael [et al.] // *Arch Dermatol.* – 2009. – Vol. 145, N 11. – P. 1262–1266.
59. Al-Mutairi, N. 308-nm excimer laser for the treatment of alopecia areata in children [Text] / N. Al-Mutairi // *Pediatr Dermatol.* – 2009. – Vol. 26, N 5. – P. 547–550.
60. Alopecia areata investigational assessment guidelines. [Text] / E. A. Olsen, M. K. Hordinsky, S. McDonald-Hull [et al.] // *J Am Acad Dermatol.* – 1999. – Vol. 40, N 2. – P. 242–246.
61. Alopecia areata investigational assessment guidelines. Part II [Text] / E. A. Olsen, M. K. Hordinsky, V. H. Price [et al.] // *J Am Acad Dermatol.* – 2004. – Vol. 51, N 3. – P. 440–447.
62. Alopecia areata update : part II. Treatment [Text] / A. Alkhalifah, A. Alsantali, E. Wang [et al.] // *J Am Acad Dermatol.* – 2010. – Vol. 62, N 2. – P. 191–202.
63. Alopecia areata, endocrine function and auto-antibodies in patients 16 years of age or younger [Text] / S. S. Milgraum, A. Mitchell, G. E. Baco, J. E. Rasmussen // *J Am Acad Dermatol.* – 1987. – Vol. 17, N 1. – P. 57–61.
64. Apte, R. S. Local inhibition of natural killer cell activity promotes the progressive growth of intraocular tumors [Text] / R. S. Apte, E. Mayhew, J. Y. Niederkorn // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 1997. – Vol. 38, N 6. – P. 1277–1282.
65. Arduini, A. Carnitine and its acyl esters as secondary antioxidants? [Text] / A. Arduini // *Am Heart J.* – 1992. – Vol. 123, N 6. – P. 1726–1727.
66. Autoimmune hair loss (alopecia areata) transferred by T lymphocytes to human scalp explants on SCID mice [Text] / A. Gilhar, Y. Ullmann, T. Berkutzki [et al.] // *J Clin Invest.* – 1998. – Vol. 101, N 1. – P. 62–67.

67. Autoimmune, atopic, and mental health comorbid conditions associated with alopecia areata in the United States [Text] / K. P. Huang, S. Mullangi, Y. Guo, A. A. Qureshi // *JAMA Dermatol.* – 2013. – Vol. 149, N 7. – P. 789–794.
68. Bakar, O. Is there a role for sulfasalazine in the treatment of alopecia areata? [Text] / O. Bakar, O. J. Gurbuz // *Am Acad Dermatol.* – 2007. – Vol. 57, N 4. – P. 703–706.
69. Berth-Jones, J. Treatment of alopecia totalis with a combination of inosine pranobex and diphencyprone compared to each treatment alone [Text] / J. Berth-Jones, P. E. Hutchinson // *Clin Exp Dermatol.* – 1991. – Vol. 16, N 3. – P. 172–175.
70. Bertolini, M. Alopecia areata as a model for T cell-dependent autoimmune diseases [Text] / M. Bertolini, A. Gilhar, R. Paus // *Exp Dermatol.* – 2012. – Vol. 21, N 6. – P. 477–479.
71. 221. Bicyclic monoterpene diols stimulate release of nitric oxide from skin cells, increase microcirculation, and elevate skin temperature [Text] / D. A. Brown, M. T. Canning, S. L. Nay [et al.] // *Nitric Oxide.* – 2006. – Vol. 15, N 1. – P. 70–76.
72. Böger, R. H. The pharmacodynamics of L-arginine [Text] / R. H. Böger // *J Nutr.* – 2007. – Vol. 137, N 6 Suppl 2. – P. 1650–1655.
73. Bolduc, H. Alopecia Areata: treatment and medication [Text] / C. Bolduc, J. Shapiro // *Dermatol. Therapy.* – 2001. – Vol. 14. P. 306-316.
74. Borel, J. F. Mechanism of action and rationale for cyclosporin A in psoriasis [Text] / J. F. Borel // *Br J Dermatol.* – 1990. – Vol. 122, Suppl 36. – P. 5–12.
75. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of alopecia areata [Text] / A. G. Messenger, J. McKillop, P. Farrant [et al.] // *Br J Dermatol.* – 2012. – Vol. 166, N 5. – P. 916–926.
76. Bruske, K. Zinc and its status in some dermatologic diseases- a statistical assessment [Text] / K. Bruske, K. Salfeld // *Z Hautkr.* – 1987. – Vol. 62, Suppl 1. – P. 125–131.
77. Burton, J. L. A comparison of intralesional triamcinolone hexacetonide and triamcinolone acetonide in alopecia areata [Text] / J. L. Burton, D. Porter // *Br J Dermatol.* – 1971. – Vol. 85, N 272. – P. 3.

78. Burton, J. L. Large doses of glucocorticoid in the treatment of alopecia areata [Text] / J. I. Burton, S. Shuster // *Acta Derm. Venereol.* – 1975. Vol. 55, N 493. – P. 6.
79. Calcitonin gene-related peptide (CGRP) may award relative protection from interferon- γ -induced collapse of human hair follicle immune privilege [Text] / M. Kinori, M. Bertolini, W. Funk [et al.] // *Exp Dermatol.* – 2012. – Vol. 21, N 3. – P. 223–226.
80. Charuwichitratana, S. Randomized double-blind placebo-controlled trial in the treatment of alopecia areata with 0,25% desoximetasone cream [Text] / S. Charuwichitratana, P. Wattanakrai, S. Tanrattanakorn // *Arch Dermatol.* – 2000. – Vol. 136, N 10. – P. 1276–1277.
81. Chittur, S. Inhibition of inflammatory gene expression in keratinocytes using a composition containing carnitine, thioctic acid and saw palmetto extract [Text] / S. Chittur, B. Parr, G. Marcovici // *Evid Based Complement Alternat Med.* – 2011; 2011:985345.
82. Claudy, A. L. PUVA treatment of alopecia areata [Text] / A. L. Claudy, D. Gagnaire // *Arch Dermatol.* – 1983. – Vol. 119, N 12. – P. 975–978.
83. 131. Clobetasol propionate 0.05% under occlusion in the treatment of alopecia totalis /universalis [Text] / A. Tosti, B. M. Piraccini, M. Pazzaglia [et al.] // *J Am Acad Dermatol.* – 2003. – Vol. 49, N 1. – P. 96–98.
84. Collapse and restoration of MHC class-I-dependent immune privilege: exploiting the human hair follicle as a model [Text] / T. Ito, N. Ito, A. Bettermann [et al.] // *Am J Pathol.* – 2004. – Vol. 164, N 2. – P. 623–634.
85. Concordance rate of alopecia areata in identical twins supports both genetic and environmental factors [Text] / T. A. Rodriguez, K. E. Fernandes, K. L. Dresser [et al.] // *J Am Acad Dermatol.* – 2010. – Vol. 62, N 3. – P. 525–527.
86. Cormia, F. E. Circulatory changes in alopecia. Preliminary report with a summary of the cutaneous circulation of the normal scalp [Text] / F. E. Cormia, A. Ernyce // *Arch Dermatol.* – 1961. – Vol. 84, N 5. – P. 772-789.

87. Coronel-Perez, I. M. Latanoprost in the treatment of eyelash alopecia in alopecia areata universalis [Text] / I. M. Coronel-Perez, E. M. Rodriguez-Rey, F. M. Camacho-Martinez // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2010. – Vol. 24, N 4. – P. 481–485.
88. Cutter, F. M. Cephalgic alopecia areata: a syndrome of neuralgiform head pain and hair loss responsive to botulinum A toxin injection [Text] / F. M. Cutter, M. R. Pittelkow // *Cephalalgia.* – 2006. – Vol. 26, N 6. – P. 747–751.
89. Cutting edge: role of macrophage migration inhibitory factor in inhibiting NK cell activity and preserving immune privilege [Text] / R. S. Apte, D. Sinha, E. Mayhew [et al.] // *J Immunol.* – 1998. – Vol. 160, N 12. – P. 5693–5696.
90. CXCL10 produced from hair follicles induces Th1 and Tc1 cell infiltration in the acute phase of alopecia areata followed by sustained Tc1 accumulation in the chronic phase [Text] / T. Ito, H. Hashizume, T. Shimauchi [et al.] // *J Dermatol Sci.* – 2013. – Vol. 69, N 2. – P. 944–949.
91. Cytokines and growth factors influence hair growth in vitro. Possible implications for the pathogenesis and treatment of alopecia areata [Text] / R. Hoffmann, W. Eicheler, A. Huth [et al.] // *Arch Dermatol Res.* – 1996. – Vol. 288, N 3. – P. 153–156.
92. Daman, L. Treatment of alopecia areata with dinitrochlorobenzene [Text] / L. Daman, W. Rosenberg, L. Drake // *Arch Dermatol.* – 1978. – Vol. 114, N 7. – P. 1036–1038.
93. Determination of vascular flow in peladic patches with xenon 133 [Text] / J. Beurey, M. Weber, A. Bertrand [et al.] // *Bull Soc Fr Dermatol Syphiligr.* – 1972. – Vol. 79, N 2. – P. 176–180.
94. Efficacy and safety of a new clobetasol propionate 0,05% foam in alopecia areata: a randomized, double-blind placebo-controlled trial [Text] / A. Tosti, M. Iorizzo, G. L. Botta [et al.] // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2006. – Vol. 20, N 10. – P. 1243–1247.

95. Efficacy of topical sensitizers in the treatment of alopecia areata [Text] / C. K. Rokhsar, J. L. Shupack, J. J. Vafai [et al.] // *J Am Acad Dermatol.* – 1998. – Vol. 39, N 5, Pt 1. – P. 751–761.
96. Ellis, C. N. Sulfasalazine for alopecia areata [Text] / C. N. Ellis, M. F. Brown, J. J. Voorhees // *J Am Acad Dermatol.* – 2002. – Vol. 46, N 4. – P. 541–544.
97. Endothelial dysfunction in hypercholesterolemia is improved by L-arginine administration: possible role of oxidative stress [Text] / H. Kawano, T. Motoyama, N. Hirai [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2002. – Vol. 161, N 2. – P. 375–380.
98. Ercolini, A. M. The role of infections in autoimmune disease [Text] / A. M. Ercolini, S. D. Miller // *Clin Exp Immunol.* – 2009. – Vol. 155, N 1. – P. 1–15.
99. Etanercept does not effectively treat moderate to severe alopecia areata: an open-label study [Text] / B. E. Strober, K. Siu, A. F. Alexis [et al.] // *J Am Acad Dermatol.* – 2005. – Vol. 52, N 6. – P. 1082–1084.
100. Evaluation of oral minoxidil in the treatment of alopecia areata [Text] / V. Fiedler-Weiss, J. Rumsfield, C. Buys [et al.] // *Arch Dermatol.* – 1987. – Vol. 123, N 11. – P. 1488–1490.
101. Expression of vascular endothelial growth factor, apoptosis inhibitors (survivin and p16) and CCL27 in alopecia areata before and after diphenylpyrone treatment: an immunohistochemical study [Text] / O. Simonetti, G. Lucarini, M. L. Bernardini [et al.] // *Br J Dermatol.* – 2004. – Vol. 150, N 5. – P. 940–948.
102. Faghihi, G. The efficacy of latanoprost in the treatment of alopecia areata of eyelashes and eyebrows [Text] / G. Faghihi, F. Andalib, A. Asilian // *Eur J Dermatol.* – 2009. – Vol. 19, N 6. – P. 586–587.
103. Familial aggregation of alopecia areata [Text] / B. Blaumeiser, I. van der Goot, R. Fimmers [et al.] // *J Am Acad Dermatol.* – 2006. – Vol. 54, N 4. – P. 627–632.
104. Fenton, D. A. Topical minoxidil in the treatment of alopecia areata [Text] / D. A. Fenton, J. D. Wilkinson // *Br Med J.* – 1983. – Vol. 287, N 6398. – P. 1015–1017.

105. Fiedler-Weiss, V. C. Topical minoxidil solution (1% and 5%) in the treatment of alopecia areata [Text] / V. C. Fiedler-Weiss // *J Am Acad Dermatol.* – 1987. – Vol. 16, N 3 (Pt 2). – P. 745–748.
106. Fiedler-Weiss, V. C. Evaluation of anthralin in the treatment of alopecia areata [Text] / V. C. Fiedler-Weiss, C. M. Buys // *Arch Dermatol.* – 1987. – Vol. 123, N 11. – P. 1491–1493.
107. Freinkel, R. K. Hair growth and alopecia in hypothyroidism [Text] / R. K. Freinkel N. Freinkel // *Act. Dermatol.* – 1972. – Vol. 106, N 3. – P. 349–352.
108. Gade, VKV. An investigation of vitamin D status in alopecia areata [Text] / VKV. Gade, A. Mony, M. Munisamy, L. Chandrashekar, M. Rajappa // *Clin Exp Med.* – 2018. Vol.10: 10.1007/s10238-018-0511-8.
109. Gelmetti, C. Clinical trial of zinc in treatment of alopecia areata in children [Text] / C. Gelmetti, F. Gianni // *Chron. Dermatol.* – 1982. – Vol. 13, N 4. – P. 409–415.
110. Genome-wide association implicates T-cell and NK-cell activation pathways in alopecia areata [Text] / L. Petukhova, M. Duvic, M. Hordinsky [et al.] // *Nature.* – 2010. – Vol. 466, N 7302. – P. 113–117.
111. Genome-wide pooling approach identifies SPATA5 as a new susceptibility locus for alopecia areata [Text] / L. M. Forstbauer, F. F. Brockschmidt, V. Moskvina [et al.] // *Eur J Hum Gen.* – 2012. – Vol. 20, N 3. – P. 326–332.
112. Ghanizadeh, A. Comorbidity of psychiatric disorders in children and adolescents with alopecia areata in a child and adolescent psychiatry clinical sample [Text] / A. Ghanizadeh // *Int J Dermatol.* – 2008. – Vol. 47, N 11. – P. 1118–1120.
113. Gilhar, A. Alopecia areata [Text] / A. Gilhar, A. Etzioni, R. Paus // *N Engl J Med.* – 2012. – Vol. 366, N 16. – P. 1515–1525.
114. Gilhar, A. Lymphocytes, neuropeptides, and genes involved in alopecia areata [Text] / A. Gilhar, R. Paus, R. S. Kalish // *J Clin Invest.* – 2009. – Vol. 117, N 8. – P. 2019–2027.

115. Goldsmith, L. Summary of alopecia areata research workshop and future research directions [Text] / L. Goldsmith // *J Invest Dermatol.* – 1991. – Vol. 96, N 5. – 98–100S.
116. Happle, R. Antigenic competition as a therapeutic concept for alopecia areata [Text] / R. Happle // *Arch Dermatol Res.* – 1980. – Vol. 267, N 1. – P. 109–114.
117. Happle, R. Dinitrochlorobenzene therapy for alopecia areata [Text] / R. Happle, K. Cebulla, K. Echternacht-Happle // *Arch Dermatol.* – 1978. – Vol. 114, N 11. – P. 1629–1631.
118. Happle, R. Diphencyprone in the treatment of alopecia areata [Text] / R. Happle, B. M. Hausen, L. Wiesner-Menzel // *Acta Derm Venereol* – 1983. – Vol. 63, N 1. – P. 49–52.
119. Healy, E. PUVA treatment for alopecia areata – does it work? A retrospective review of 102 cases [Text] / E. Healy, S. Rogers // *Br J Dermatol.* – 1993. – Vol. 129, N 1. – P. 42–44.
120. Hehir, M. Alopecia areata with DNCB [Text] / M. Hehir, A. du Vivier // *Clin Exp Dermatol.* – 1979. – Vol. 4, N 3. – P. 385–387.
121. Hematological and hepatic effects of vascular epidermal growth factor (VEGF) used to stimulate hair growth in an animal model [Text] / L. A. Gnann, R. F. Castro, L. A. Azzalis [et al.] *BMC Dermatol.* – 2013. – Vol. 13, N 15. doi: 10.1186/1471-5945-13-15.
122. Henderson, C. A. Vitiligo complicating diphencyprone sensitization therapy for alopecia universalis [Text] / C. A. Henderson, A. Lichyshyn // *Br J Dermatol.* – 1995. – Vol. 133, N 3. – P. 496–497.
123. HLA and ICAM-1 expression in alopecia areata in vivo and in vitro: the role of cytokines [Text] / A. J. McDonagh, J. A. Snowden, C. Stierle [et al.] // *Br J Dermatol.* – 1993. – Vol. 129, N 3. – P. 250–256.
124. Ho, V. C. Immunosuppressive agents in Dermatology [Text] / V. C. Ho, D. M. Zloty // *Dermatol Clin.* – 1993. – Vol. 11, N 1. – P. 73–85.
125. Hordinsky, M. K. Overview of alopecia areata [Text] / M. K. Hordinsky // *J Investig Dermatol Symp Proc.* – 2013. – Vol. 16, N 1. – P. 13–15.

126. Hypnosis in refractory alopecia areata significantly improves depression, anxiety, and life quality but not hair regrowth [Text] / R. Willemsen, P. Haentjens, D. Roseeuw, J. Vanderlinden // *J Am Acad Dermatol.* – 2010. – Vol. 62, N 3. – P. 517–518.
127. Ikeda, T. A new classification of alopecia areata [Text] / T. Ikeda // *Dermatologica.* – 1965. – Vol. 131, N 6. – P. 421–445.
128. Inhibitory effects of ursodeoxycholic acid (UDCA) on the induction of nitric oxide synthase (iNOS) in vascular smooth muscle cells (VSMCs) [Text] / J. Ma, T. Nakajima, H. Iida [et al.] // *Eur J Pharmacol.* – 2003. – Vol. 464, N 2–3. – P. 79–86.
129. Innate immune response to viral infection [Text] / S. Koyama, K. J. Ishii, C. Coban, S. Akira // *Cytokine.* – 2008. – Vol. 43, N 3. – P. 336–341.
130. Inosiplex for treatment of alopecia areata: a randomized placebo-controlled study [Text] / S. Georgala, A. C. Katoulis, A. Befon [et al.] // *Acta Derm Venereol.* – 2006. – Vol. 86, N 5. – P. 422–424.
131. Interventions for alopecia areata [Text] / F. M. Delamere, M. M. Sladden, H. M. Dobbins [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2008. – N 2. – CD004413.
132. Investigation of the inflammatory mechanisms in alopecia areata [Text] / E. D. Cetin, E. Savk, M. Uslu [et al.] // *Am J Dermatopathol.* – 2009. – Vol. 31, N 1. – P. 53–60.
133. Joly, P. The use of methotrexate alone or in combination with low doses of oral corticosteroids in the treatment of alopecia totalis or universalis [Text] / P. Joly // *J Am Acad Dermatol.* – 2006. – Vol. 55, N 4. – P. 632–636.
134. Katagiri, K. In vivo levels of IL-4, IL-10, TGFbeta1 and IFN-gamma mRNA of the peripheral blood mononuclear cells in patients with alopecia areata in comparison to those in patients with atopic dermatitis [Text] / K. Katagiri, S. Arakawa, Y. Hatano // *Arch Dermatol Res.* – 2007. – Vol. 298, N 8. – P. 397–401.
135. Kowdley, K. Ursodeoxycholic acid therapy in hepatobiliary disease [Text] / K. V. Kowdley // *Am J Med.* – 2000. – Vol. 108, N 6. – P. 481–486.

136. Kubeyinje, E. P. Intralesional triamcinolone acetonide in alopecia areata amongst 62 Saudi Arabs [Text] / E. P. Kubeyinje // *East Afr Med J.* – 1994. – Vol. 71, N 10. – P. 674–675.
137. Lack of efficacy of topical latanoprost and bimatoprost ophthalmic solutions in promoting eyelash growth in patients with alopecia areata [Text] / I. Roseborough, H. Lee, J. Chwalek [et al.] // *J Am Acad Dermatol.* – 2009. – Vol. 60, N 4. – P. 705–706.
138. Lassus, A. Treatment of alopecia areata with three different PUVA modalities [Text] / A. Lassus, A. Eskelinen, E. Johansson // *Photodermatology.* – 1984. – Vol. 1, N 3. – P. 141–144.
139. L-carnitine-L-tartrate promotes human hair growth in vitro [Text] / K. Foitzik, E. Hoting, T. Förster, P. Pertile, R. Paus // *Exp Dermatol.* – 2007. – Vol. 16, N 11. – P. 936–945.
140. Lesional alopecia areata T lymphocytes downregulate epithelial cell proliferation [Text] / C. Thein, P. Strange, E. R. Hansen, O. Baadsgaard // *Arch Dermatol Res.* – 1997. – Vol. 289, N 7. – P. 384–388.
141. Loss-of-function mutations in the filaggrin gene and alopecia areata: strong risk factor for a severe course of disease in patients comorbid for atopic disease [Text] R. C. Betz, J. Pforr, A. Flaquer [et al.] // *J Invest Dermatol.* – 2007. – Vol. 127, N 11. – P. 2539–2543.
142. Mahamid, M. Association between vitamin D levels and alopecia areata [Text] / M. Mahamid, O. Abu-Elhija, M. Samamra, A. Mahamid, W. Nseir // *Isr Med Assoc.* – 2014; Vol. 16, N 6. – P. 367-70.
143. Maintenance of hair follicle immune privilege is linked to prevention of NK cell attack [Text] / N. Ito, M. Saatoff, H. Hashizume [et al.] // *J Invest Dermatol.* – 2008. – Vol. 128, N 5. – P. 1196–1206.
144. Maizels, R. M. *Toxocara canis*: molecular basis of immune recognition and evasion [Text] / R. M. Maizels // *Vet Parasitol.* – 2013. – Vol. 193, N 4. – P. 365–374.

145. Makino, I. От холеритического препарата до иммуномодулятора: исторический обзор применения урсодезоксихолевой кислоты [Текст] / I. Makino, H. Tanaka // Ліки України. – 2009. – Т. 132, № 6. – С.
146. Maramosi, G. Pathogenesis of alopecia areata and vitiligo [Text] / G. Maramosi, E. Naggy // Dermatol Wochenschr. – 1952. – Vol.126, N 50. – P. 1185–1189.
147. McElwee, K. J. Partial restoration of hair growth in the DEBR model for Alopecia areata after in vivo depletion of CD4+ T cells [Text] / K. J. McElwee, E. M. Spiers, R. F. Oliver // Br J Dermatol. – 1999. – Vol. 140, N 3. – P. 432–437.
148. Messenger, A. G. Minoxidil: mechanisms of action on hair growth [Text] / A. G. Messenger, J. Rundegren // Br J Dermatol. – 2004. – Vol. 150, N 2. – P. 186–194.
149. MHC class I expression in murine skin: developmentally controlled and strikingly restricted intraepithelial expression during hair follicle morphogenesis and cycling, and response to cytokine treatment in vivo [Text] / R. Rückert, U. Hofmann, C. van der Veen [et al.] // J Invest Dermatol. – 1998. – Vol. 111, N 1. – P. 25–30.
150. Minoxidil upregulates the expression of vascular endothelial growth factor in human hair dermal papilla cells [Text] / S. Lachgar, M. Charveron, Y. Gall [et al.] // Br J Dermatol. – 1998. – Vol. 138, N 3. – P. 407–411.
151. Mitchell, A. Alopecia areata: pathogenesis and treatment [Text] / A. Mitchell, E. J. Krull // Am Acad Dermatol. – 1984. – Vol. 11, N 5, Pt 2. – P. 763–765.
152. Mitchell, A. J. Topical photochemotherapy for alopecia areata [Text] / A. J. Mitchell, M. C. Douglass // J Am Acad Dermatol. – 1985. – Vol. 12, N 4. – P. 644–649.
153. Muller, S. A. Alopecia areata: an evaluation of 736 patients [Text] / S. A. Muller, R. K. Winkelmann // Arch Dermatol. – 1963. – Vol. 88, N 2. – P. 290–297.
154. Mussallo-Rauhamaa, H. Element concentrations in serum, erythrocytes, hair and urine of alopecia patients [Text] / H. Mussallo-Rauhamaa, E. L. Lakomaa, V. Kianto // Acta dermatovenerol. – 1986. – Vol. 66, N 2. – С. 103–109.

155. Nelson, D. A. Anthralin therapy for alopecia areata [Text] / D. A. Nelson, R. L. Spielvogel // *Int J Dermatol.* – 1985. – Vol. 24, N 9. – P. 606–607.
156. Neuropeptide control mechanisms in cutaneous biopsy: physiological mechanisms and clinical significance [Text] / E. M. J. Peters, M. Ericson, J. Hosi [et al.] // *Invest Dermatol.* – 2006. – Vol. 126, N 9. – P. 1937–1947.
157. Nitric oxide induces the synthesis of vascular endothelial growth factor by rat vascular smooth muscle cells [Text] / J. Dulak, A. Józkwicz, A. Dembinska-Kiec [et al.] // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2000. – Vol. 20, N 3. – P. 659–666.
158. No correlation between cytomegalovirus and alopecia areata [Text] / A. Tosti, M. La Placa, F. Placucci [et al.] // *J Invest Dermatol.* – 1996. – Vol. 107, N 3. – P. 443.
159. No evidence of cytomegalovirus DNA in alopecia areata [Text] / M. J. García-Hernández, M. J. Torres, J. C. Palomares // *J Invest Dermatol.* – 1998. – Vol. 110, N 2. – P. 185.
160. O’Shea, J. Cytokines and autoimmunity [Text] / J. O’Shea, A. Ma, P. Lipsky // *Nat Rev Immunol.* – 2002. – Vol. 2, N 1. – P. 37–45.
161. Olsen, E. A. Systemic steroids with or without 2% topical minoxidil in the treatment of alopecia areata [Text] / E. A. Olsen, S. C. Carson, E. A. Turney // *Arch Dermatol.* – 1992. – Vol. 128, N 11. – P. 1467–1473.
162. Oral cyclosporine for the treatment of alopecia areata. A clinical and immunohistochemical analysis [Text] / A. K. Gupta, C. N. Ellis, K. D. Cooper [et al.] // *J Am Acad Dermatol.* – 1990. – Vol. 22, N 2 (Pt 1). – P. 242–250.
163. Oral L-arginine supplementation improves endothelial function and ameliorates insulin sensitivity and inflammation in cardiopathic nondiabetic patients after an aortocoronary bypass [Text] / P. Lucotti, L. Monti, E. Setola [et al.] // *Metabolism.* – 2009. – Vol. 58, N 9. – P. 1270–1276.
164. Oral or topical administration of L-arginine changes the expression of TGF and iNOS and results in early wounds healing [Text] / M. S. Jerônimo, A. D. Barros, V. E. Morital // *Acta Cir Bras.* – 2016. – Vol. 31, N 9. – P. 586–596.

165. Paumgarther, G. Ursodeoxycholic acid in cholestatic liver disease: mechanisms of action and therapeutic use revisited [Text] / G. Paumgarther, U. Beuers // *Hepatology*. – 2002. – Vol. 36, N 3. – P. 525–531.
166. Predictive model for immunotherapy of alopecia areata with diphencyprone [Text] / M. C. Wiseman, J. Shapiro, N. MacDonald [et al.] // *Arch Dermatol*. – 2001. – Vol. 137, N 8. – P. 1063–1068.
167. Prevalence of thyroid diseases in patients with alopecia areata [Text] / S. Puavilai, G. Puavilai, S. Charuwichitratana [et al.] // *Int J Dermatol* – 1994. – Vol. 33, N 9. – P. 632–623.
168. Price, V. H. Double-blind, placebo-controlled evaluation of topical minoxidil in extensive alopecia areata [Text] / V. H. Price // *J Am Acad Dermatol*. – 1987. – Vol. 16, N 3, Pt 2. – P. 730–736.
169. Price, V. H. Topical tacrolimus in alopecia areata [Text] / V. H. Price, A. Willey, B. K. Chen // *J Am Acad Dermatol*. – 2005. – Vol. 52, N 1. – P. 138–139.
170. Price, V. Progress in dermatology [Text] / V. Price, E. Khoury // *Bull Dermatol Found*. – 1991. – Vol. 25:1.
171. Profile of 513 patients with alopecia areata: associations of disease subtypes with atopy, autoimmune disease and positive family history [Text] / C. Goh, M. Finkel, P. J. Christos, A. A. Sinha // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. – 2006. – Vol. 20, N 9. – P. 1055–1060.
172. Pulse methylprednisolone therapy for severe alopecia areata: an open prospective study of 45 patients [Text] / A. Friedli, M. P. Labarthe, E. Engelhardt [et al.] // *J Am Acad Dermatol*. – 1998. – Vol. 39, N 4 (Pt 1). – P. 597–602.
173. Pulse of methylprednisolone in alopecia areata [Text] / J. Perriard-Wolfensberger, F. Pasche-Koo, C. Mainetti [et al.] // *Dermatology*. – 1993. – Vol. 187, N 4. – P. 282–285.
174. Rashidi, T. Treatment of persistent alopecia areata with sulfasalazine [Text] / T. Rashidi, A. A. Mahd // *Int J Dermatol*. – 2008. – Vol. 47, N 8. – P. 850–852.
175. Rivlin, R. S. The dermatologist's role in the treatment of obesity [Text] / R. S. Rivlin // *Int. J. Dermatol*. – 1976. – Vol. 15, N 6. – P. 446–449.

176. Rodriguez, T. A. Onset of alopecia areata after Epstein-Barr virus infectious mononucleosis [Text] / T. A. Rodriguez, M. Duvic // *J Am Acad Dermatol.* – 2008. – Vol. 59, N 1. – P. 137–139.
177. Role of cytomegalovirus replication in alopecia areata pathogenesis [Text] / A. Offidani, P. Amerio, M. L. Bernardini [et al.] // *J Cutan Med Surg.* – 2000. – Vol. 4, N 2. – P. 63–65.
178. Role of cytotoxic T cells in chronic alopecia areata [Text] / C. Bodemer, M. Peuchmaur, S. Fraitaig [et al.] // *J Inv Dermatol.* – 2000. – Vol. 114, N 1. – P. 112–116.
179. Rosenberg, E. W. Alopecia areata [Text] / E. W. Rosenberg, L. Drake // *Arch Dermatol.* – 1976. – Vol. 112, N 2. – P. 256.
180. 58. Ross, E. K. Update on primary cicatricial alopecias [Text] / E. K. Ross, E. Tan, J. Shapiro // *J Am Acad Dermatol.* – 2005. – Vol. 53, N 1. – P. 1–37.
181. Ruiz-Doblado, S. Alopecia areata: psychiatric comorbidity and adjustment to illness [Text] / S. Ruiz-Doblado, A. Carrizosa, M. J. García-Hernández // *Int J Dermatol.* – 2003. – Vol. 42, N 6. – P. 434–437.
182. Safavi, K. Prevalence of alopecia areata in the First National Health and Nutrition Examination Survey [Text] / K. Safavi // *Arch Dermatol.* – 1992. – Vol. 128, N 5. – P. 702.
183. Sharma, V. K. Profile of alopecia areata in Northern India [Text] / V. K. Sharma, G. Dawn, B. Kumar // *Int J Dermatol.* – 1996. – Vol. 35, N 1. – P. 22–27.
184. Sharma, V. K. Pulsed administration of corticosteroids in the treatment of alopecia areata [Text] / V. K. Sharma // *Int J Dermatol.* – 1996. – Vol. 35, N 2. – P. 133–136.
185. Sharma, V. K. Twice weekly 5 mg dexamethasone oral pulse in the treatment of extensive alopecia areata [Text] / V. K. Sharma, S. Gupta // *J Dermatol.* – 1999. – Vol. 26, N 9. – P. 562–565.
186. Sonnichsen, N. Zink therapie der alopecia areata [Text] / N. Sonnichsen, C. Reinicke, C. Hermann // *Dermatol Meschr.* – 1984. – Bd. 170, N 7. – S 437-442.

187. Structure and function of cutaneous nerves in alopecia areata [Text] / M. K. Hordinsky, W. Kennedy, G. Wendelschafer-Crabb [et al.] // *J Invest Dermatol.* – 1995. – Vol. 104, 5 Suppl. – 28S–29S.
188. Substance P as an immunomodulatory neuropeptide in a mouse model for autoimmune hair loss (alopecia areata) [Text] / F. Siebenhaar, A. A. Sharov, E. M. Peters [et al.] // *J Invest Dermatol.* – 2007. – Vol. 127, N 6. – P. 1489–1497.
189. Systemic cyclosporine and low-dose prednisone in the treatment of chronic severe alopecia areata: a clinical and immunopathologic evaluation [Text] / J. Shapiro, H. Lui, V. Tron, V. Ho // *J Am Acad Dermatol.* – 1997. – Vol. 36, N 1. – P. 114–117.
190. The human hair follicle immune system: cellular composition and immune privilege [Text] / T. Christoph, S. Müller-Röver, H. Audring [et al.] // *Br J Dermatol.* – 2000. – Vol. 142, N 5. – P. 862–873.
191. The RMA-S lymphoma mutant; consequences of a peptide loading defect on immunological recognition and graft rejection [Text] / H. G. Ljunggren, C. Ohlén, P. Höglund [et al.] // *Int J Cancer Suppl.* – 1991, N 6. – P. 38–44.
192. Tosti, A. Contact urticaria during topical immunotherapy [Text] / A. Tosti, L. Guerra, F. Bardazzi // *Contact Dermatitis.* – 1989. – Vol. 21, N 3. – P. 196–197.
193. Treatment of alopecia areata by anthralin-induced dermatitis [Text] / C. Schmoeckel, I. Weissmann, G. Plewig [et al.] // *Arch Dermatol.* – 1979. – Vol. 115, N 10. – P. 1254–1255.
194. Trueb, R. M. Haare. Praxis der trichologie [Text] / R. M. Trueb. – Darmstadt : Steinkopf Verlag, 2003 – 584 p.
195. Use of the pulsed infrared diode laser (904 nm) in the treatment of alopecia areata [Text] / M. Waiz, A. Z. Saleh, R. Hayani, S. O. Jubory // *J Cosmet Laser Ther.* – 2006. – Vol. 8, N 1. – P. 27–30.
196. Van der Schaar, W. W. An evaluation of PUVA therapy for alopecia areata [Text] / W. W. van der Schaar, J. H. Sillevius Smith // *Dermatologica.* – 1984. – Vol. 168, N 5. – P. 250–252.

197. Vestey, J. P. A trial of 1% minoxidil used topically for severe alopecia areata [Text] / J. P. Vestey, J. A. Savin // *Acta Derm Venereol.* – 1986. – Vol. 66, N 2. – P. 179–180.
198. Videocapillaroscopic pattern of alopecia areata before and after diphenylcyclopropenone treatment [Text] / G. Ganzetti, A. Campanati, O. Simonetti [et al.] // *Int J Immunopathol Pharmacol.* – 2011. – Vol. 24, N 4. – P. 1087–1091.
199. Wahl, S. M. TGF-beta: a mobile purveyor of immune privilege [Text] / S. M. Wahl, J. Wen, N. Moutsopoulos // *Immunol Rev.* – 2006. – Vol. 213. – P. 213–227.
200. Wang, E. Etiopathogenesis of alopecia areata: Why do our patients get it? [Text] / E. Wang, K. J. McElwee // *Dermatol Ther.* – 2011. – Vol. 24, N 3. – P. 337–347.
201. What causes alopecia areata? [Text] / K. J. McElwee, A. Gilhar, D. J. Tobin [et al.] // *Exp Dermatol.* – 2013. – Vol. 22, N 9. – P. 609–626.
202. Yano, K. Control of hair growth and follicle size by VEGF-mediated angiogenesis [Text] / K. Yano, L. F. Brown, M. J. Detmar // *Clin Invest.* – 2001. – Vol. 107, N 4. – P. 409–417.
203. Zachary, I. Signaling transduction mechanisms mediating biological actions of the vascular endothelial growth factor family [Text] / I. Zachary, G. Gliki // *Cardiovasc Res.* – 2001. – Vol. 49, N 3. – P. 568–581.
204. Zaun, H. Alopecia areata, sinvolle diagnostic in der praxis [Text] / H. Zaun // *Akt Dermatol.* – 1976. – Vol. 2, N 3. – P. 105–111.
205. Zhou, X. Effect of L-carnitine and/or L-acetyl-carnitine in nutrition treatment for male infertility: a systematic review [Text] / X. Zhou, F. Liu, S. Zhai // *Asia Pac J Clin Nutr.* – 2007. – Vol. 16, Suppl 1. – P. 383–390.
206. Zlotogorskiy A., Shapiro D. *Trihology.* Kiev: Rodovid; 2013.

Алгоритм терапии гнездной алопеции



УТВЕРЖДАЮ

Директор Республиканского Центра

Дерматологии и Венерологии

к.м.н. Юсупова Д.М.

«13» апреля 2018 г.

(Указать должность руководителя,
его Ф.И.О., подпись, печать)

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

Способ лечения гнездной алопеции

(наименование и вид объекта внедрения)

Комиссия, в составе председателя: Мырзамамытовой А.М.

и членов комиссии: А.М. Бышевская, К.С. Тилляев, А.К. Джапарова

Составили настоящий Акт в том, что результаты инновационной деятельности в виде **способа лечения гнездной алопеции** авторов, д.м.н., проф. Балтабаева М.К., Балтабаева А.М., д.м.н. проф. Ниязова Б.С., Кафедры дерматовенерологии и фтизиатрии КРСУ.

(указать: наименование разработки, Ф.И.О. автора(ов), место работы, должность)

Внедрены в практическую деятельность отделений работы АДО и КВО

(указать: юридический статус, наименование и адрес организации)

Республиканского Центра Дерматологии и Венерологии (г.Бишкек, ул. Л. Толстого, 70) и используются в лечении алопеции.

(указать: технологический прогресс, форму внедрения и полученный результат)

Данный способ лечения основан на комплексной и комбинированной терапии с использованием традиционных методов лечения и включением в лечение больных различными формами гнездной алопеции аминокислот L-аргинин и L-карнитин, урсодезоксихолевой кислоты в рекомендуемых фармакологических дозировках с сочетанием наружных средств для стимуляции роста волос по протоколу линии «Time to Grow». Указанные способы комплексного и комбинированного лечения позволили ускорить наступление клинической ремиссии и восстановление волос в очагах и сократить количество рецидивов. Способ лечения апробирован на 91 пациентах, страдающих различными клиническими формами гнездной алопеции.

Председатель комиссии: А.М. Мырзамамытова

Члены комиссии: А.М. Бышевская

К.С. Тилляев

А.К. Джапарова

УТВЕРЖДАЮ

Директор Центра семейной медицины №10

Абасканов Н.Д.

«13» апреля 2017 г.

(Указать должность руководителя,
его Ф.И.О., подпись, печать)



АКТ ВНЕДРЕНИЯ

Способ лечения гнездной алопеции

(наименование и вид объекта внедрения)

Комиссия, в составе председателя: Тенизбаева А.Т.

и членов комиссии: А.К. Алсеитова, Г.К. Байгазиева, Л.А. Ильясова

Составили настоящий Акт в том, что результаты инновационной деятельности в виде способа лечения гнездной алопеции авторов, д.м.н., проф. Балтабаева М.К., Балтабаева А.М., д.м.н. проф. Ниязова Б.С., Кафедры дерматовенерологии и фтизиатрии КРСУ.

(указать: наименование разработки, Ф.И.О. автора(ов), место работы, должность)

Внедрены в практическую деятельность врачей

(указать: юридический статус, наименование и адрес организации)

Центра семейной медицины №10 (г.Бишкек, ул. Боконбаева, 61) и

используются в лечении алопеции.

(указать: технологический прогресс, форму внедрения и полученный результат)

Данный способ лечения основан на комплексной и комбинированной терапии с использованием традиционных методов лечения и включением в лечение больных различными формами гнездной алопеции аминокислот L-аргинин и L-карнитин, урсодезоксихолевой кислоты в рекомендуемых фармакологических дозировках с сочетанием наружных средств для стимуляции роста волос по протоколу линии «Time to Grow». Указанные способы комплексного и комбинированного лечения позволили ускорить наступление клинической ремиссии и восстановление волос в очагах и сократить количество рецидивов. Способ лечения апробирован на 91 пациентах, страдающих различными клиническими формами гнездной алопеции.

Председатель комиссии: А.Т. Тенизбаева 

Члены комиссии: А.К. Алсеитова 

Г.К. Байгазиева 

Л.А. Ильясова 

УТВЕРЖДАЮ

Директор

ИП Махмутходжаева Г.О.

Медицинский центр «Доверие»

Махмутходжаева Г.О.



«20» марта 2017 г.

Должность руководителя,
его Ф.И.О., подпись, печать)

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

Способ лечения гнездной алопеции

(наименование и вид объекта внедрения)

Комиссия, в составе председателя: к.м.н. Кожоназарова

и членов комиссии: Третьякова О.Ю., Акирова Г.К.

Составили настоящий Акт в том, что результаты инновационной деятельности в виде способа лечения гнездной алопеции авторов, д.м.н., проф. Балтабаева М.К., Балтабаева А.М., д.м.н. проф. Ниязова Б.С., Кафедры дерматовенерологии и фтизиатрии КРСУ.

(указать: наименование разработки, Ф.И.О. автор(ов), место работы, должность)

Внедрены в практическую деятельность врачей

(указать: юридический статус, наименование и адрес организации)

Медицинский центр «Доверие» (ул. Юнусалиева, 173/7) используются в лечении алопеции.

(указать: технологический прогресс, форму внедрения и полученный результат)

Данный способ лечения основан на комплексной и комбинированной терапии с использованием традиционных методов лечения и включением в лечение больных различными формами гнездной алопеции аминокислот L-аргинин и L-карнитин, урсодезоксихолевой кислоты в рекомендуемых фармакологических дозировках с сочетанием наружных средств для стимуляции роста волос по протоколу линии «Time to Grow». Указанные способы комплексного и комбинированного лечения позволили ускорить наступление клинической ремиссии и восстановление волос в очагах и сократить количество рецидивов. Способ лечения апробирован на 91 пациенте, страдающих различными клиническими формами гнездной алопеции.

Председатель комиссии: к.м.н. Кожоназарова Г.К. 

Члены комиссии: О.Ю. Третьякова, 

Г.К. Акирова 

УТВЕРЖДАЮ

Директор
 ЧП Чиншайла
 Межцентр «Надежда»
 к.м.в. Г.С. Чиншайла
 « 30 » сентября 2016 г.
 (Указать должность руководителя
 его Ф.И.О., подпись, печать)

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

Способ лечения алопеции
(наименование и вид объекта внедрения)

Комиссия, в составе председателя: Цой Т.Р.

и членов комиссии: Мусаева Д.Б.
 Сейталиева А.Т.

Составили настоящий Акт в том, что результаты инновационной деятельности в виде **способа лечения алопеции д.м.н. проф. М.К. Балтабаева, и А.М. Балтабаева КРСУ, кафедры дерматовенерологии и фтизиатрии**

(указать: наименование разработки, Ф.И.О. автор(ов), место работы, должность)

Внедрены в лечебную практику Межцентра «Надежда», располагающего по адресу г. Бишкек, улица Усенбаева 52

(указать: юридический статус, наименование и адрес организации)

и используются в лечении различных клинических форм алопеции
(указать: патологический процесс, форму внедрения и полученный результат)

Данный способ лечения основан на комплексной терапии с использованием традиционных методов лечения с дополнительным включением в лечение больных различными форм алопеции I – аргинина и метакартина в стандартных фармакологических дозировках. Данный способ лечения позволил ускорить рост пушковых волос в очагах поредения и способствовал восстановлению волосяного покрова волосистой части головы и на височных участках кожного покрова. Указанный способ позволил удлинить клиническую ремиссию болезни и сократить количество рецидивов.

Способ лечения апробирован на 58 больных, страдающих различными формами алопеции.

Председатель комиссии: Т.Р.Цой

Члены комиссии: Мусаева Д.Б.
 Сейталиева А.Т.