

**ГОУ «ТАДЖИКСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМ. АБУАЛИ ИБНИ СИНО»**

УДК: 616.12-616.594.15

На правах рукописи

Зоирова Нурия Подабоновна

**Эффективность 1-хлорметилсилатрана в комплексном лечении гнездной
алопеции (экспериментальное и клиническое исследование)**

**Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

по специальности

14.01.10 – Кожные и венерические заболевания

**Научный руководитель:
д.м.н., доцент
Саидзода Б.И.**

Душанбе – 2025

СОДЕРЖАНИЕ

| | |
|---|----|
| Перечень сокращений, условных обозначений | 5 |
| Введение | 6 |
| Общая характеристика работы | 10 |
| ГЛАВА 1. Эпидемиология, факторы риска, клинические проявления и методы лечения гнездной алопеции (обзор литературы). | 15 |
| 1.1. Частота возникновения гнездной алопеции в последние годы | 15 |
| 1.2. Факторы приводящий к риску развития и особенности клиники гнездной алопеции | 19 |
| 1.3. Современные методы лечения и профилактики гнездной алопеции | 31 |
| ГЛАВА 2. Материалы и методы исследования | 41 |
| 2.1. Экспериментальное исследование, включает в себя эффективность разработанной методы исследование на рост шерсти экспериментальных животных (морских свинок и кроликов) в лабораторных условиях. | 41 |
| 2.1.1. Метод лабораторных исследований у экспериментальных животных | 41 |
| 2.1.2. Влияние мивала на рост шерсти морских свинок. | 44 |
| 2.1.3. Изучение влияния 1-(хлорметил)силатрана и тимогара на рост шерсти морских свинок | 48 |
| 2.1.4. Влияние совместного применения мивала и тимоцина на рост шерсти морских свинок | 49 |
| 2.1.5. Изучение влияния мивала и тимофера на рост шерсти у кроликов | 49 |
| 2.2. Клиническое исследование пациентов с гнездной алопеции (частота, этиопатогенез, клиническое течения, диагностики и лечения). | 50 |
| 2.2.1. Клинические особенности пациентов с гнездной алопецией | 50 |
| 2.2.2. Методы лабораторных исследований | 51 |
| 2.2.3. Методы лечения гнездной алопеции | 53 |

| | |
|--|------------|
| ГЛАВА 3. Результаты исследований данной работы | 59 |
| 3.1. Результаты исследований у экспериментальных животных | 59 |
| 3.1.1. Влияние силатранов на рост шерсти морских свинок | 59 |
| 3.1.2. Влияние совместного применения мивала и тимогара на рост шерсти морских свинок | 63 |
| 3.1.3. Влияние совместного применения мивала и тимоцина на рост шерсти морских свинок | 66 |
| 3.1.4. Влияние силатрана и тимофера на рост шерсти у кроликов при экспериментальном авитаминозе | 69 |
| ГЛАВА 4. Результаты клинико-иммунологических исследований у больных гнездой алопеции | 75 |
| 4.1. Частота, факторы развития и клиническое течение гнездой алопеции | 75 |
| 4.1.1. Факторы развития гнездой алопеции у обследованных больных | 77 |
| 4.1.2. Клинические проявления гнездой алопеции у обследованных пациентов | 81 |
| 4.2 Результаты иммунологических анализов | 95 |
| 4.2.1. Показателей клеточного и гуморального иммунитета и провоспалительных и противовоспалительных цитокинов у пациентов с гнездой алопеции | 95 |
| ГЛАВА 5. Результаты лечения пациентов с гнездой алопецией | 107 |
| 5.1. Результаты лечения больных гнездой алопецией с использованием традиционных методов | 108 |
| 5.2. Результаты лечения больных гнездой алопецией традиционных методов с использованием крема мивала | 113 |
| 5.3. Результаты лечения больных гнездой алопецией с использованием тимогара и мази, содержащей 1-(хлорметил)силатран | 118 |
| 5.4. Результаты лечения больных гнездой алопецией с применением | 122 |

| | |
|--|-----|
| иммуностимулятора тимоцина и крема мивала | |
| ГЛАВА 6. Обзор результатов исследования | 130 |
| Выводы | 148 |
| Рекомендации по практическому применению результатов исследования | 150 |
| Список литературы | 151 |
| Публикации по теме диссертации | 172 |

Перечень сокращений, условных обозначений

ВАК – Высшая аттестационная комиссия

ГА – гнездная алопеция

ГКС – глюкокортикостероиды

ГЦКВБ – Городской центр кожных и венерических болезней

ИЛ – интерлейкин

МФ – макрофаг

нм – нанометр (10^{-9} м)

НИИ – научно-исследовательский институт

ФАЛ – фагоцитарная активность лейкоцитов

ФНО- α (TNF) – фактор некроза опухолей

ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы

CD – обозначение клеточного маркера – поверхностной
дифференцировочной лейкоцитарной молекулы

CD3 – поверхностный маркер Т-лимфоцитов

CD4 – поверхностный маркер Т-хелперов

CD8 – поверхностный маркер Т-супрессоров

CD20 – поверхностный маркер В-лимфоцитов

HLA-DR – молекула главного комплекса гистосовместимости II класс

IgA – иммуноглобулины класса А

IgG – иммуноглобулины класса G

IgM – иммуноглобулины класса M

INF- γ – интерферон-гамма

Th-1 клетки – субпопуляция лимфоцитов (хелперов 1 типа) – стимулируют клеточный иммунитет, продуцируют провоспалительные цитокины (ИНФ-ос, INF- γ , ИЛ-2, ИЛ-1, ФНО- α)

Th-2 клетки – субпопуляция лимфоцитов (хелперов 2 типа) – стимулируют гуморальный иммунитет, продуцируют противовоспалительные цитокины (ИЛ-4, ИЛ-10).

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы диссертации. Выпадение волос (алопеция) представляет собой широко распространенное дерматологическое состояние, существенно влияющее на психологическое благополучие и общее качество жизни пациентов. В структуре трихологических заболеваний доминирующее положение занимает нерубцовая алопеция, составляющая свыше 80% всех случаев потери волос. Примечательно, что данная форма заболевания диагностируется у значительной части населения: около 30-40% лиц не достигших пятидесятилетнего возраста сталкиваются с этой проблемой [Солнышкина А.Н., 2015; Валиев А.А., 2015; Болотная Л.А., 2017; Juarez-Rendon et.al. 2017].

Клиническое течение алопеции характеризуется переменным прогнозом: спонтанное выздоровление наблюдается у 34-50% пациентов в течение первого года заболевания. При этом прогностически неблагоприятным признаком является прогрессирование мелкоочаговой формы в тотальную алопецию, что отмечается у 5-10% больных, или в универсальную форму с полной потерей волосяного покрова на голове и теле, встречающуюся в 1-2% случаев. Благоприятный прогноз наблюдается при ограниченных и мелкоочаговых формах заболевания, где ремиссия в течение года достигается у 80% пациентов. Напротив, вероятность излечения при тотальной и универсальной формах не превышает 10%.

Особую тревогу вызывает тенденция к увеличению заболеваемости гнездовой алопеции (ГА), характеризующаяся ростом числа тяжелых, терапевтически резистентных форм с частыми рецидивами [Кукушкина М.В., 2022; Shapiro J., 2013; Fricke A., 2015]. Показательна статистика по городу Душанбе, где за последнее десятилетие частота ГА возросла в 1,5 раза, достигнув 5% всех дерматологических заболеваний, с преобладанием молодых пациентов (78,3%) [Касымов А.О., 2019].

Этиология алопеции остается предметом научных дискуссий, однако преобладающая концепция, поддерживаемая ведущими исследователями,

указывает на аутоиммунный характер заболевания [Гончарова Э.В., 2019; Балтабаев А.М., 2020; Sarifakioglu E. et al., 2012]. В научном сообществе продолжается дискуссия относительно характера нарушений клеточного и гуморального иммунитета при ГА, а также роли различных про- и противовоспалительных цитокинов в патогенезе заболевания [Сербина И.М., 2014; Suarez-Farinas M. et al., 2015; Pratt C., 2017; Taabara K., 2019].

Современная медицина до сих пор не располагает универсально эффективными методами лечения ГА [Дерматология, 2017; Vano-Galvan S. et al., 2017; Wu S.Z. et al., 2018; Crowley E.L. et al., 2019]. Терапевтическая стратегия при ГА базируется на применении комплекса лекарственных средств, направленных на коррекцию основных патогенетических механизмов заболевания. Ключевыми компонентами терапии являются препараты, обеспечивающие иммуномодулирующий эффект, оптимизацию микроциркуляции, нормализацию тканевого метаболизма и восстановление антиоксидантного статуса организма [Порпленко А.В., 2016; Цимбаленко Т.В., 2018; Касымов А.О., 2021; Barton V.R. et al., 2022].

Актуальность темы связана с высоким спросом на эффективные и безопасные методы лечения алопеции, поскольку существующие терапевтические подходы не всегда дают желаемые результаты и могут сопровождаться побочными эффектами. Современные препараты для лечения алопеции, такие как миноксидил или финастерид, имеют ограниченную эффективность, особенно на поздних стадиях заболевания, а также могут вызывать побочные эффекты. На данный момент не существует универсального и высокоэффективного средства, которое бы обеспечивало долгосрочные результаты при лечении различных форм алопеции. В последние годы исследования в области дерматологии и трихологии все больше сосредоточены на разработке новых терапевтических средств. Применение комбинированной терапии с использованием препаратов, таких как 1-хлорметилсилатран, тимогар и тимоцин, может открыть новые возможности для лечения алопеции. Однако исследований по совместному применению

указанных и иммуномодулирующих препаратов на эффективность лечения алопеции до настоящего времени не проводилось.

Сочетание экспериментальных и клинических методов исследования позволит более глубоко изучить механизмы действия препаратов, их взаимодействие и эффективность в реальных условиях лечения. Экспериментальные данные могут помочь в объяснении биологических механизмов, а клинические данные позволят оценить практическую значимость лечения. Результаты исследования подтвердят эффективность совместного применения этих препаратов, это может стать основой для разработки новых методов лечения алопеции и других заболеваний, связанных с нарушением роста волос. Если исследование подтвердит высокую клиническую эффективность и безопасность комбинированного применения 1-хлорметилсилатрана, тимогара и тимоцина, это может привести к разработке новых протоколов лечения алопеции, которые будут более эффективными и безопасными для пациентов. Хотя существует ряд препаратов, применяемых для лечения алопеции, комбинированное применение этих конкретных веществ в научной литературе не получило достаточного внимания, что делает исследование уникальным и обещающим.

Глубокое изучение больных, страдающих ГА, проживающих в Таджикистане до настоящего времени, не проводилось. Таким образом, тема исследования является актуальной, так как предлагает новые подходы к решению распространенной проблемы, которая имеет значительный медицинский и социальный аспект.

Все вышеизложенное обуславливает необходимость проведения исследований по разработке оптимальных схем применения иммуномодулирующих препаратов тимогара и тимоцина, разработанных в Таджикистане, в комбинации с 1-хлорметилсилатраном при лечении гнездной алопеции.

Степень научной разработанности изучаемой проблемы. Гнездная алопеция является достаточно распространенным заболеванием и трудно

подается лечением. Указанное выше свидетельствует, что продолжается разработка новых и совершенствование существующих средств и методов лечения больных ГА. В своих исследованиях мы впервые в дерматологической практике использовали раствор для наружного применения 1-хлорметилсилатраном и иммуномодулирующих препаратов тимогара и тимоцина. В литературе имеются единичные публикации об успешном использовании иммуномодулирующих препаратов тимогара и тимоцина при лечении кожных больных [Муниева С.Х. и соавт., 2018; Касымов А.О. и соавт., 2021; Бозоров С.С., 2023]. Работ по определению эффективности указанных препаратов при ГА в доступной литературе мы не нашли, как и исследований по изучению её распространенности, причин возникновения, этиологии и патогенеза в Республике Таджикистан. Несмотря на множество научных работ по данной теме, остаются неразрешёнными вопросы этиопатогенеза, диагностики и лечения ГА. Вышеизложенное предопределило актуальность настоящего исследования и послужило основанием для его проведения.

Связь исследования с программами (проектами) и научной тематикой. Диссертационная работа соответствует 3 пункту Постановления Правительства Республики Таджикистан от 26 сентября 2020 г., № 503 «О приоритетных направлениях научных и научно-технических исследований в Республике Таджикистана на 2021-2025 годы» и выполнена в рамках реализации национальной программы «О перспективах профилактики и контроля неинфекционных заболеваний и травматизма в Республике Таджикистан на 2013-2023 годы» (утверждена Постановлением Правительства Республики Таджикистан от 3 декабря 2012 года, за №676), а также в рамках выполнения научно-исследовательской работы кафедры дерматовенерологии ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» «Распространенность, особенности клинического течения хронических дерматозов и косметических дефектов кожи, оптимизация терапии» (срок выполнения 2018-2022 гг., ГР № 0118TJ00858).

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Цель исследования: Целью исследования является оценка клинической эффективности, безопасности и механизмов действия нового подхода к лечению алопеции с применением комбинированной терапии, включающей 1-хлорметилсилатран, тимогар и тимоцин.

Задачи исследования:

1. Изучить на экспериментальных животных эффективность мази 1-хлорметилсилатрана для стимуляции роста волос;
2. Изучить на экспериментальных животных эффективность совместного применения иммуномодулирующих препаратов и мази 1-хлорметилсилатрана для стимулирования роста волос;
3. Изучить особенности клинико-иммунологической характеристики ГА у больных;
4. Оценить эффективность комбинированной терапии с использованием 1-хлорметилсилатрана, тимогара и тимоцина в лечении гнездной алопеции.

Объект исследования. В исследовании приняли участие 120 пациентов (75 мужчин и 45 женщины, средний возраст $34 \pm 2,4$ лет), поступивших в Городскую клиническую больницу кожных болезней г. Душанбе в период с 2018 по 2022 год, а также 105 экспериментальных животных (60 морских свинок и 45 кроликов).

Предмет исследования. Предметом исследования являлось изучение эффективности препаратов на экспериментальных животных и клинико-иммунологических особенностей у больных с гнездной алопецией, а также разработка комплексной терапии с учётом выявленных нарушений.

Научная новизна исследования. Комплексное исследование гнездной алопеции среди взрослого населения Душанбе позволило впервые в Таджикистане установить эпидемиологические закономерности, идентифицировать факторы риска и охарактеризовать клинико-иммунологические особенности заболевания. Эпидемиологический анализ

показал значительное увеличение распространенности патологии в структуре дерматозов за последнее десятилетие - в 1,5 раза, достигнув 5%. Демографический профиль пациентов характеризуется преобладанием лиц моложе 30 лет с более высокой обращаемостью среди мужского населения.

Этиопатогенетический анализ выявил ключевые факторы риска развития заболевания, включающие нервно-психические стрессы, острые респираторные вирусные инфекции, обострения хронических инфекционных процессов, наследственную предрасположенность и черепно-мозговые травмы. Особого внимания заслуживает тот факт, что 22,3% случаев характеризуются тяжелым течением, при этом наследственная форма заболевания, составляющая 8,5% случаев, демонстрирует двукратное превышение частоты тяжелых форм по сравнению с ненаследственными случаями.

Впервые продемонстрирована высокая клинико-иммунологическая эффективность применения иммуномодулирующих препаратов совместно с 1-хлорметилсилатраном для лечения пациентов с различными степенями тяжести заболевания. Также доказана большая эффективность этого сочетания (в 1,7 раза выше, чем при использовании традиционных средств) при лечении больных с I и II степенью тяжести гнездной алопеции. Это сочетание препаратов соответствует современным стандартам терапии в России, США и Европе. Разработан новый алгоритм лечения гнездной алопеции.

Теоретическая и научно-практическая значимость исследования заключается в оптимизации лечения больных гнездной алопецией. В ходе работы разработаны оптимальные схемы применения тимогара и тимоцина в сочетании с 1-хлорметилсилатраном для терапии этого заболевания. Выявлено, что состояние иммунологических нарушений, характерных для пациентов, а также длительность лечения влияют на субъективные, объективные и иммунологические показатели. Предложенная методика комплексного лечения гнездной алопеции, ориентированная на коррекцию этиопатогенетических и иммунологических процессов, значительно повышает эффективность терапии.

Положения, выносимые на защиту:

1. Положительное воздействие 1-хлорметилсилатрана и его сочетания с иммуномодуляторами на рост шерсти у лабораторных животных (морских свинок).
2. В течение последнего десятилетия наблюдается рост числа обращений пациентов с гнездой алопецией за медицинской помощью в городской клинической больнице кожных болезней города Душанбе.
3. В результате клинических наблюдений идентифицирован комплекс этиологических факторов, предрасполагающих к развитию гнездой алопеции. Ключевыми триггерами заболевания выступают психоэмоциональный стресс, перенесенные острые респираторные вирусные инфекции, персистирующие очаги хронической инфекции, генетическая предрасположенность, а также травматические повреждения головного мозга.
4. Патогенетические механизмы заболевания характеризуются выраженными иммунологическими нарушениями, степень которых демонстрирует четкую корреляцию с тяжестью, стадией и длительностью патологического процесса. Особого внимания заслуживает нарушение цитокинового баланса с формированием дисрегуляторных изменений в системе про- и противовоспалительных медиаторов, что сопровождается супрессией клеточного звена иммунитета при одновременной активации гуморальных иммунных механизмов.
5. Комплексная терапия гнездой алопеции с использованием 1-хлорметилсилатрана и иммуномодуляторов тимогара и тимоцина значительно повышает эффективность лечения и способствует нормализации нарушенных иммунологических показателей.

Степень достоверности результатов. Полученные результаты подтверждаются достоверностью данных, достаточным объемом материалов исследования, статистической обработкой результатов и публикациями. Выводы и рекомендации основаны на научном анализе полученных данных.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности.

Диссертация соответствует паспорту ВАК при Президенте Республики Таджикистан по специальности 14.01.10 – Кожные и венерические заболевания, подпункту 3.2 "Эпидемиология, патогенез и статистика гнездной алопеции в изменяющихся условиях жизни", а также подпунктам 3.4 "Совершенствование диагностики с использованием современных инструментальных, клинических, иммунологических, лабораторных, функциональных и других методов исследования" и 3.5 "Оптимизация методов профилактики и лечения гнездной алопеции".

Личный вклад соискателя ученой степени в исследование. Автором проведен обзор 190 научных источников, выполнен полный сбор клинических и лабораторных данных, включая экспериментальное исследование на 105 животных (морских свинок и кроликах) и лечение 120 пациентов с гнездной алопецией. Экспериментальные исследования животных были проведены совместно с сотрудниками ГУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной медицины» ТГМУ им. Абуали ибни Сино. Анализ показателей иммунной системы был выполнен автором в сотрудничестве с сотрудниками лаборатории иммунологии Национального диагностического центра Республики Таджикистан. Также была проведена работа по формированию базы данных и ее статистическому анализу. Автором самостоятельно разработан алгоритм лечения больных гнездной алопецией.

Апробация и реализация результатов диссертации. Основные результаты работы были представлены и обсуждены на следующих конференциях и симпозиумах:

- "Актуальные проблемы теоретической и практической медицины", Республиканский медицинский колледж (Душанбе, 2017, 2018);
- 70-я юбилейная научно-практическая конференция ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» с международным участием «Современная медицина: традиции и инновации» (Душанбе, 2018, 2022, 2023, 2024);

- Республиканская научно-практическая конференция ГОУ ХГМУ (5-я ежегодная) на тему «Актуальные вопросы современной медицины: проблемы и их решение», посвященная 31-й годовщине Государственной Независимости Республики Таджикистан (Душанбе, 2024).

Публикации по теме диссертации. По материалам диссертации опубликовано 15 печатных работ, в том числе 4 статей в журналах, включенных в реестр ВАК при Президенте Республики Таджикистан.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 173 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, четырех глав собственных исследований, обсуждения результатов, выводы, рекомендаций по практическому использованию результатов и списка литературы, включающего 190 источников, из которых 86 на русском языке и 104 на иностранных языках. Работа иллюстрирована 28 таблицами и 9 рисунками.

ГЛАВА 1. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ФАКТОРЫ РИСКА, КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ГНЕЗДНОЙ АЛОПЕЦИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Частота возникновения гнездной алопеции в последние годы

Аутоиммунное поражение волосяных фолликулов - гнездная алопеция (ГА), представляет собой широко распространенное дерматологическое заболевание. Данная патология характеризуется хроническим течением с частыми рецидивами и относится к группе аутоиммунных нарушений. Несмотря на значительный прогресс в изучении данного заболевания, механизмы патогенеза ГА остаются не полностью расшифрованными, что существенно ограничивает возможности терапевтического воздействия. Существующие методы лечения демонстрируют недостаточную эффективность и зачастую не оправдывают ожиданий как врачей, так и пациентов [2, 8, 87, 90, 114, 125, 130, 150].

Распространенность ГА демонстрирует значительную вариабельность в различных популяциях. В США данная патология ежегодно затрагивает приблизительно 4,6 миллиона человек, что составляет 1,84% населения [26, 35, 89, 134, 136, 153, 157]. Масштабные эпидемиологические исследования выявили, что в ряде стран показатель заболеваемости варьирует от 1,7% до 5% населения [10, 20, 88, 137, 138, 152]. При этом популяционная частота ГА, согласно исследованиям, колеблется в диапазоне от 0,03-0,1% до 0,2%, что обусловлено этническими и географическими факторами [22, 26, 44, 85, 145, 159]. В структуре дерматологической патологии, по наблюдениям Т. Фитцпатрика, заболевания волос составляют около 4%. Среди пациентов, обращающихся за медицинской помощью, частота очаговой алопеции варьирует от 3-5% до 8-12% [9, 24, 27, 46, 68, 74, 128, 158]. Существенной особенностью данного заболевания является отсутствие избирательности по возрастному, гендерному признакам и пигментации волос.

Возрастной спектр манифестации гнездной алопеции характеризуется значительной вариабельностью, причем наибольшая частота заболевания

отмечается среди лиц молодого возраста - около 70% пациентов не достигают 30-летнего возраста [9, 34, 72, 99, 105, 119, 122, 136, 146]. Примечательно, что данная патология может манифестировать уже в первые месяцы жизни, включая период новорожденности и ранний детский возраст до 6 лет [24, 41, 58, 73, 101, 108, 132, 142]. Хотя заболеваемость среди детей до 3 лет относительно невысока, в целом педиатрическая популяция демонстрирует более высокую подверженность данной патологии по сравнению со взрослыми, при этом 16,4% случаев дебютируют в подростковом периоде [9, 34, 72, 99, 105, 119, 122, 136, 142, 146, 165, 188].

Анализ возрастной структуры заболеваемости гнездной алопецией демонстрирует преимущественное поражение лиц трудоспособного возраста, составляющих 97% всех пациентов. У подавляющего большинства больных (85,5%) манифестация заболевания происходит в возрасте до 40 лет, тогда как дебют патологии после 40 лет наблюдается примерно у 20% пациентов [7, 38, 79, 114, 120, 127, 167]. Гендерное распределение заболеваемости характеризуется относительной равномерностью, однако в возрастной группе 21-30 лет отмечается некоторое преобладание мужчин [2, 10, 26, 120, 126, 130, 148, 154]. Наследственная предрасположенность к алопеции, подтвержденная личным или семейным анамнезом, выявляется у четверти пациентов. Современные эпидемиологические исследования указывают на тенденцию к увеличению заболеваемости гнездной алопецией среди трудоспособного населения, сопровождающуюся ростом частоты рецидивов и терапевтически резистентных форм [21, 27, 79, 111, 119, 122].

Алопеция, или облысение, является довольно распространенным заболеванием, характеризующимся потерей волос. Она составляет более 80% всех заболеваний волос, затрагивая 30-40% людей до 50 лет [25].

Вопросы этиопатогенеза, диагностики и лечения алопеции до сих пор недостаточно изучены, а терминология остается неоднозначной.

В последние годы наблюдается рост числа пациентов с этим заболеванием [2, 54, 56, 58, 60]. Согласно данным [60], заболевания волос

составляют 8% среди обращений в медицинские и косметологические учреждения. Однако реальная распространенность выше, так как многие пациенты обращаются к врачу только при выраженных эстетических изменениях [54, 58]. Ежедневная потеря волос (до 100 волос) является нормой, но, когда под воздействием различных факторов эта потеря увеличивается (до 1000 волос в день), развивается алопеция [113]. Нарушение биологического ритма роста волос требует не только внешних факторов, но и генетических предрасположенностей [23].

Диффузная алопеция подразделяется на телогеновую и анагеновую. Часто к ней относят и андрогенетическую алопецию, которая отличается от диффузной. При андрогенетической алопеции волосы выпадают в лобной и теменной областях, и ее причиной является повышенный уровень андрогенов или повышенная чувствительность к ним. Также важно нарушение метаболизма андрогенов в тканях организма [23, 65, 76]. В Международной классификации болезней 10-го пересмотра андрогенетическая алопеция выделяется отдельно от других форм выпадения волос.

Патогенез алопеции остается сложным и недостаточно изученным. Этиологические факторы воздействуют на волосы в фазе анагена, когда фолликулы наиболее активны, что приводит к сокращению этой фазы и переходу волос в фазу телогена. Это увеличивает количество волос, находящихся в стадии выпадения. Нарушения метаболизма кератиноцитов в ростковой зоне фолликула приводят к нарушению процесса деления и дифференциации клеток [23, 54]. Процесс миниатюризации волосяных фолликулов обусловлен редукцией дермального сосочка, что связано с дефицитом клеточного компонента, необходимого для поддержания соединительнотканых структур в транзиторных фазах фолликулярного цикла. Данный процесс находится под контролем факторов роста сосудистого эндотелия (VEGF), экспрессируемых в зрелых фолликулах [23].

В клинической практике различают несколько форм алопеции в зависимости от длительности и механизма развития патологического процесса.

Телогеновая алопеция подразделяется на острую форму, характеризующуюся продолжительностью до 6 месяцев с возможностью спонтанного разрешения или регресса на фоне лечения, и хроническую форму, персистирующую более полугода и потенциально сохраняющуюся на протяжении нескольких лет [46, 54]. Особую форму представляет анагеновая алопеция, развивающаяся вследствие токсического воздействия химических агентов или радиационного излучения, характеризующаяся выпадением волос непосредственно в фазе анагена, минуя телогеновую стадию [58, 86].

Причинами диффузной алопеции могут быть инфекции (грипп, малярия, инфекционный мононуклеоз, пневмония, туберкулез, ВИЧ и др.), прием лекарств (ретиноиды, антипаркинсонические средства, β -адреноблокаторы, цитостатики) и дефицит микроэлементов (цинк, железо, хром, селен, витамины) [54, 85, 172, 173]. Также хронические болезни, стрессы, операции и травмы могут способствовать развитию алопеции.

Согласно исследованиям [2], у 40% больных наблюдается повышенный уровень андрогенов в крови.

Метаболизм липидов в волосяных фолликулах важен для образования стержня волоса. Некоторые препараты могут поддерживать этот процесс. Например, 6-O-d глюкозы линолеат, таурин, катехины и глюконат цинка способствуют синтезу специфических цитокератинов [76].

Многие исследования подтверждают связь алопеции с дефицитом микроэлементов. Недостаток цинка замедляет рост волос, дефицит селена и кремния приводит к ломкости и истончению волос, а избыток кремния увеличивает их "волнистость". Дисбаланс меди и марганца может вызывать преждевременное поседение [75, 79, 178]. У детей с алопецией часто наблюдается дефицит железа, марганца, меди, цинка и кальция, а также недостаток селена [56].

Показано, что при алопеции происходят изменения волосяного фолликулы и структуры кожи [5, 47].

Современные научные данные позволяют рассматривать алопецию как патологический процесс аутоиммунной природы [22, 69, 100], ключевым патогенетическим механизмом которого является формирование перифолликулярного воспалительного инфильтрата. Клеточный состав инфильтрата представлен CD8⁺- и CD4⁺-лимфоцитами, макрофагами и клетками Лангерганса.

Иммуногистохимическая картина заболевания демонстрирует стадийность развития патологического процесса, включающего острую, подострую и хроническую фазы. Инициальная стадия характеризуется преобладанием тучных клеток и макрофагов в составе воспалительного инфильтрата с последующим вовлечением лимфоцитов Th-1 и Th-2 подтипов. При хронизации процесса доминирующим клеточным компонентом становятся Th-1-лимфоциты, формирующие перифолликулярные инфильтраты. Иммунопатологический процесс реализуется через взаимодействие Т-клеток с антигенпрезентирующими клетками в перифолликулярной зоне, что сопровождается продукцией интерферона- γ . Данный медиатор ингибирует анагенную фазу роста волос и индуцирует экспрессию HLA-DR антигенов на кератиноцитах, что служит дополнительным подтверждением иммуноопосредованного характера патогенеза алопеции.

1.2. Факторы приводящий к риску развития и особенности клиники гнездной алопеции

Этиопатогенез гнездной алопеции остается предметом научных дискуссий, при этом существенная роль отводится наследственной предрасположенности. Эпидемиологические исследования демонстрируют значительную вариабельность частоты наследственного фактора в развитии ГА - от 10% до 42% [2, 4, 50, 115, 119, 155, 175], причем манифестация заболевания преимущественно приходится на детский возраст [8, 10, 15, 34, 118, 156]. Несмотря на очевидную генетическую детерминированность патологии, специфические гены, непосредственно ответственные за развитие ГА, до настоящего времени не идентифицированы. Особый интерес представляет

гипотеза о локализации дефектного гена в 21-й хромосоме, что коррелирует с повышенной частотой встречаемости ГА у пациентов с синдромом Дауна, достигающей 8,8% [95, 100, 160, 179, 186].

Молекулярно-генетические исследования подтверждают существенную роль комплекса генов HLA (Human Leukocyte Antigens) в формировании наследственной предрасположенности к различным патологическим состояниям. Исследования монозиготных близнецов демонстрируют уровень конкордантности, свидетельствующий о комплексном влиянии как генетических, так и экологических факторов в развитии ГА [22, 66, 113, 144, 161, 174, 183]. Современная концепция рассматривает ГА как мультифакториальное заболевание, патогенез которого определяется взаимодействием генетических детерминант и факторов внешней среды [86].

Психоэмоциональные факторы занимают существенное место в патогенезе гнездной алопеции (ГА), что подтверждается многочисленными клиническими наблюдениями, документирующими манифестацию заболевания после перенесенного психологического стресса [19, 44, 48, 114, 119, 133, 149, 151]. Психологическое тестирование пациентов с ГА по методике Спилбергера выявляет комплекс нарушений, включающий ипохондрические проявления, дезадаптацию в социально-психологической сфере, когнитивный дефицит и умеренно выраженную реактивную тревожность, причем выраженность данных нарушений прогрессирует с увеличением длительности заболевания [5, 36, 42, 83, 127].

Хотя психоэмоциональный стресс не рассматривается большинством исследователей как ведущий этиопатогенетический фактор ГА, его роль как триггерного механизма в инициации и рецидивировании заболевания признается значительной [5, 96, 123, 128, 182]. Формирование порочного круга патологических изменений обусловлено тем, что резистентность к терапии и прогрессирующее течение ГА провоцируют развитие невротических расстройств различной степени выраженности, снижение работоспособности,

социальную изоляцию и депрессивные состояния, что, в свою очередь, усугубляет течение основного заболевания [44, 47, 114, 118, 119].

Нейротрофическая теория развития гнездной алопеции (ГА) основывается на комплексных нарушениях церебральной гемодинамики и нейрональной регуляции. Исследования сторонников данной концепции выявили многокомпонентные изменения, включающие дисфункцию церебральных сосудов, вегетативные расстройства, венрикуломегалию, а также нарушения внутричерепного давления вследствие венозной дисциркуляции и изменения артериального кровенаполнения [57, 59, 163, 187].

Морфологические исследования очагов поражения при ГА демонстрируют дистрофические изменения терминальных нервных окончаний в сочетании с структурными нарушениями фолликулярного аппарата и перифолликулярного сосудистого сплетения. Характерным является редукция микроциркуляторного русла, проявляющаяся уменьшением количества артериол, венул и прекапилляров, что приводит к значимым нарушениям локальной микроциркуляции [7, 59, 117].

Инфекционная теория патогенеза гнездной алопеции (ГА) сохраняет свою актуальность в современной научной литературе. Многочисленные клинические исследования демонстрируют ассоциацию развития ГА с наличием хронических очагов инфекции различной локализации, включая полость рта, верхние дыхательные пути и желудочно-кишечный тракт. Особое значение придается роли инфекционной сенсibilизации организма в патогенезе заболевания, обусловленной широким спектром патогенных агентов, включая гельминтов, *Helicobacter pylori*, возбудителей токсоплазмоза, лямблиоза и грибковых инфекций, что приводит к инициации аутоиммунных механизмов [4, 6, 28, 58, 100, 115, 120, 164].

Однако данные о роли различных инфекционных агентов, включая цитомегаловирус, токсоплазму, грибы рода *Candida* и *Helicobacter pylori*, остаются противоречивыми, поскольку ряд исследований не подтверждает их этиологическую значимость [23, 28]. Многие исследователи подчеркивают

необходимость дальнейшего углубленного изучения роли цитомегаловируса в патогенезе ГА [106, 162]. Особый интерес представляют клинические наблюдения, документирующие случаи коморбидности ГА и опоясывающего лишая, а также развития алопеции на фоне проводимой антиретровирусной терапии [27, 29, 45, 62, 103, 126].

Эндокринные нарушения занимают значимое место в патогенезе ГА, что подтверждается многочисленными исследованиями, демонстрирующими снижение уровней различных гормонов у пациентов с данной патологией. Выявленные изменения свидетельствуют о дисфункции гипоталамо-гипофизарной системы, щитовидной железы и коры надпочечников [15, 32, 40, 43, 73, 78, 90, 106].

Патогенетическая роль эндокринных нарушений получила дополнительное подтверждение в результате наблюдений за эффективностью гормональной коррекции: восстановление роста волос в очагах поражения после нормализации эндокринного статуса убедительно демонстрирует вовлеченность гормональных механизмов в развитие заболевания [58, 106]. Обнаруженные структурные изменения в тканях яичек и щитовидной железы у пациентов с ГА служат дополнительным доказательством значимости эндокринных нарушений в этиопатогенезе заболевания [39, 129, 132].

Существенный вклад в понимание патогенеза ГА внесли исследования микроэлементного состава, выявившие значимые изменения концентраций цинка, меди и железа в крови пациентов [49, 51, 53, 54, 55, 70, 99, 135, 171]. Современные исследования все больше внимания уделяют иммунологическим аспектам патогенеза ГА, при этом основные изменения затрагивают преимущественно клеточное звено иммунитета, хотя имеющиеся литературные данные по этому вопросу характеризуются определенной противоречивостью.

Исследования клеточного иммунитета при ГА демонстрируют неоднородные результаты. Ряд исследователей документирует снижение показателей клеточного звена иммунитета, характеризующееся уменьшением популяции CD4⁺ Т-лимфоцитов (Т-хелперов), снижением соотношения

CD4/CD8 и редукцией количества натуральных киллеров (NK-клеток). Примечательно, что выраженность данных изменений коррелирует со стадией заболевания, достигая максимума в прогрессирующей фазе и минимизируясь в стационарной стадии [31, 77, 134, 138, 184, 185].

Однако существуют и альтернативные данные, демонстрирующие противоположную картину: повышение количества CD4+ Т-лимфоцитов при одновременном снижении популяции CD8+ Т-клеток (Т-супрессоров), что приводит к увеличению иммунорегуляторного индекса CD4/CD8 [14, 37, 127, 176]. Несмотря на противоречивость полученных данных, исследователи единодушны в признании ключевой роли нарушений клеточного иммунитета в патогенезе ГА и их корреляции с клинической выраженностью заболевания.

Анализ гуморального звена иммунитета при гнездной алопеции демонстрирует неоднозначные результаты. Большинство исследований не выявляют значимых изменений гуморального иммунитета [66, 93], однако отдельные работы документируют определенные сдвиги, зависящие от формы заболевания. При локальных формах наблюдается повышение уровня IgM при одновременном снижении IgG, тогда как тотальная форма характеризуется повышением концентраций как IgG, так и IgE [66, 77, 92].

Существенным доказательством иммунопатологического характера заболевания служит обнаружение в очагах поражения клеточных инфильтратов, представленных преимущественно (90%) Т-лимфоцитами, с преобладанием субпопуляций CD4+ и CD8+ клеток [55, 68, 134, 170].

Аутоиммунная природа гнездной алопеции подтверждается высокой частотой коморбидности с другими иммунопатологическими состояниями. В 30-40% случаев заболевание сочетается с атопическим дерматитом и другими проявлениями атопии [45, 115, 120, 123, 124, 138, 169], а в 16-20% наблюдений - с различными аутоиммунными заболеваниями [94, 137, 168]. Документирована ассоциация гнездной алопеции с широким спектром аутоиммунных патологий, включая аутоиммунный тиреоидит, системную

красную волчанку, витилиго, пернициозную анемию, болезнь Аддисона, сахарный диабет и язвенный колит [61, 85, 147, 106, 110, 112, 119].

Особого внимания заслуживает повышенный риск развития дерматологических новообразований у пациентов с ГА и коморбидными состояниями при длительной инсоляции [113, 135, 177, 180, 181]. Морфологическое подтверждение аутоиммунного характера заболевания включает обнаружение специфических антител к антигенам волосяного фолликула, выраженную лимфогистиоцитарную инфильтрацию внутри- и околулуковичных зон с повреждением волос в фазе анагена, а также характерное накопление иммунокомпетентных клеток Лангерганса в перibuльбарной области [14, 18, 39, 118, 124, 125, 129].

Современные исследования, посвященные патогенезу очаговой алопеции (ОА), выявили сложный многоуровневый характер поражения различных клеточных структур. В ходе патологического процесса аутоиммунная агрессия направлена не только на клетки волосяного сосочка, но также затрагивает кератиноциты матрикса и коркового слоя корня волоса, эндотелиальные клетки, формирующие капиллярную сеть, а также меланоциты, локализованные в области волосяной луковицы. Этот широкий спектр мишеней свидетельствует о множественности патогенетических механизмов, лежащих в основе заболевания [49, 116].

Патогенетическую основу заболевания составляют наследственно детерминированные клеточно-опосредованные нарушения иммунорегуляции, манифестирующие в детском возрасте [134]. Ключевую роль в развитии патологического процесса играют популяции CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитов, дисбаланс которых приводит к нарушению цитокинового профиля и инициации неспецифического аутоиммунного воспаления [69, 132, 137, 138].

В современной иммунологии тимус рассматривается как центральный орган иммунной системы, осуществляющий не только контроль над развитием и дифференцировкой Т-лимфоцитов [35, 73, 102, 106], но и выполняющий

интегративную функцию в поддержании гомеостаза через координацию нейро-эндокринно-иммунных взаимодействий [63, 96, 104, 105, 121].

Накопленные экспериментальные данные о секреторной активности тимуса позволяют классифицировать его как полноценный эндокринный орган [62, 66, 74, 75, 95, 101, 116, 119]. Совокупность полученных данных свидетельствует о значительном терапевтическом потенциале тимусных пептидов как перспективной группы иммуномодулирующих препаратов [33, 35, 73, 91, 95, 101, 118, 119, 124].

Лекарственные средства на основе иммуноактивных пептидов. Поддержание гомеостаза организма обеспечивается сложной системой межсистемных взаимодействий, в которой иммунная система выступает как ключевой регулятор, тесно интегрированный с нервной системой (включая её вегетативный компонент) и эндокринным аппаратом [37, 55]. Дисфункция иммунной системы может инициировать каскад патологических изменений, затрагивающих различные органы и системы организма.

Клиническая эффективность тимусных гормонов и их пептидных дериватов в качестве иммунокорректирующих агентов документирована при широком спектре патологических состояний и в отношении токсического действия противоопухолевых химиотерапевтических агентов [9, 62, 82, 108, 115].

Синтетический пептидный препарат тимоген, созданный на основе глутамил-триптофана [11, 45, 62, 67], характеризуется высокой аффинностью к рецепторам тимоцитов, что обуславливает инициацию каскада внутриклеточных биоэнергетических процессов.

Геропротекторный потенциал вилона подтверждается его уникальной способностью стимулировать стромальное микроокружение селезенки (включая макрофаги, фибробласты, тучные, эндотелиальные и ретикулярные клетки) у старых животных - эффект, не характерный для других тимомиметиков [90]. Более того, в экспериментах на органотипических

культурах тимуса препарат демонстрирует способность стимулировать рост ткани независимо от возраста животных [90].

Экспериментальные и клинические исследования продемонстрировали, что комбинированное применение лизина и аргинина у лиц пожилого возраста и онкологических пациентов индуцирует повышение продукции тимулина, что сопровождается нормализацией количественных показателей периферических Т-лимфоцитов [101] и модуляцией синтеза ключевых цитокинов - интерферона и ИЛ-6 [118].

Роль цинка в иммунитете. Цинк является эссенциальным микроэлементом, играющим фундаментальную роль в функционировании как клеточного, так и гуморального звеньев иммунной системы, обеспечивая многоуровневую защиту организма от вирусных, бактериальных, паразитарных агентов и неопластических клеток [36, 49, 117, 120, 121]. В контексте иммунной регуляции особое значение имеет способность цинка выступать в качестве конкурентного ингибитора Ca^{+2} , Mg^{+2} -зависимой эндонуклеазы, что определяет его антиапоптотический потенциал [49, 107]. Цинк также является критически важным компонентом биологически активных молекул - тимулина и активной формы TGP [101, 122].

Нарушения цинкового гомеостаза оказывают существенное влияние на функционирование иммунной системы. Дефицит этого микроэлемента приводит к супрессии фагоцитарной активности и нарушению Т-клеточного звена иммунитета, что создает благоприятные условия для развития лимфопролиферативных заболеваний, включая болезнь Ходжкина и другие формы лимфом [36, 49].

Физиологическая роль цинка в иммунной системе реализуется через множественные механизмы. В тимусе этот микроэлемент регулирует процессы развития Т-клеток и оказывает критическое влияние на дифференцировку $CD4^{+}$ -клеток [61], параллельно стимулируя созревание В-лимфоцитов.

Для аутоиммунных патологий, включая ОА, характерно доминирование иммунного ответа по типу Th1. В этом процессе активированные Т-хелперы 1

типа продуцируют широкий спектр провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α), а также молекул, регулирующих иммунные реакции (ИЛ-2, ИНФ- γ). Их комбинированное воздействие способствует хронизации воспаления и разрушению иммунологического гомеостаза [14, 22, 33, 95, 102, 166]. В физиологических условиях избыточная продукция этих медиаторов контролируется противовоспалительными цитокинами (ИЛ-4 и ИЛ-10), секретируемыми CD4⁺ Т-лимфоцитами Th2-типа, которые ингибируют антигенпрезентирующую функцию макрофагов и индуцируют апоптоз натуральных киллеров и Т-лимфоцитов [33]. Современные исследования фокусируются на изучении роли Т-хелперов 17-го типа и взаимосвязи Th17/Th22 в активации ИЛ-23 при ГА [34, 115].

Исследования цитокинового профиля при ГА демонстрируют значительную вариабельность результатов. Многочисленные работы документируют повышение активности различных провоспалительных цитокинов, включая ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИНФ- γ , ИЛ-6 и ИЛ-8 [8, 11, 94, 137, 138], причем в ряде исследований повышение уровней ИЛ-2, ФНО- α и ИНФ- γ наблюдалось исключительно при тотальных и универсальных формах заболевания [16, 143].

Плейотропность цитокинов, особенно выраженная у ИНФ- γ , проявляется в их способности модулировать различные биологические процессы: их активность может повышаться как при развитии иммунологических и воспалительных реакций, так и в процессе восстановления гомеостаза [117]. При ГА наблюдается характерное повышение уровня ИНФ- γ , достигающее максимальных значений в прогрессирующей стадии заболевания, а также при тотальных и универсальных формах [9, 107].

Клиническая манифестация ГА характеризуется преимущественным поражением волосистой части головы, хотя процесс может инициироваться на любом участке кожного покрова [26, 57]. Заболевание дебютирует формированием очага алопеции округлой или овальной формы с тотальным

отсутствием волосяного покрова, который чаще всего обнаруживается случайно самим пациентом, его родственниками или парикмахером.

Характерной особенностью ГА является отсутствие субъективной симптоматики у большинства пациентов. При объективном исследовании кожа в очагах поражения сохраняет нормальную окраску, эластичность и способность собираться в складки, при этом структура волосяных фолликулов остается интактной. Типичным является первоначальное появление единичного округлого или овального очага алопеции с последующим формированием новых очагов в непосредственной близости, которые могут сливаться с образованием обширных зон облысения. Морфологически выпавшие волосы преимущественно сохраняют свою целостность, хотя в некоторых случаях наблюдается их фрагментация [47, 130], формируя характерный "симптом восклицательного знака" [107].

Клиническая классификация ГА основывается на характере и распространенности процесса облысения и включает пять основных форм заболевания: локальную форму, характеризующуюся единичными или множественными очагами поражения; лентовидную форму, проявляющуюся краевым выпадением волос (офиазис); субтотальную форму; тотальную форму и универсальную форму алопеции. [2, 68, 141].

Клиническое течение ГА характеризуется выраженной вариабельностью. Темпоральные характеристики восстановления волосяного покрова в первичных очагах существенно варьируют: у одних пациентов рост волос возобновляется через несколько месяцев, у других - через несколько недель, причем нередко наблюдается одновременное формирование новых очагов алопеции в других областях скальпа.

Примечательной особенностью ГА является селективное поражение пигментированных волос при сохранении седых, что приводит к характерному феномену: при остром начале заболевания у пациентов с частичной седины наблюдается быстрое "поседение" в течение нескольких дней вследствие избирательного выпадения пигментированных волос [57, 119].

Системный характер ГА подтверждается вовлечением в патологический процесс не только волосяных фолликулов, но и других придатков кожи, что документируется наличием ониходистрофических изменений и структурными нарушениями визуально неизменной кожи при гистологическом исследовании. Частота ониходистрофий у пациентов с ГА варьирует в широком диапазоне от 2% до 66% [124, 137]. Временная взаимосвязь между манифестацией ГА и развитием ониходистрофий характеризуется вариабельностью: изменения ногтевых пластин могут совпадать с дебютом заболевания, предшествовать ему или развиваться в более поздние сроки [26, 129]. Морфологический спектр ониходистрофических изменений включает преимущественно продольную и поперечную исчерченность, точечные вдавления и помутнение ногтевых пластин, реже наблюдаются трихонихии с формированием шероховатой поверхности, истончение, ломкость и расслоение дистального края. Статистически значимая ассоциация ($p < 0,05$) выявлена между развитием ониходистрофий и офиазиса у пациентов с atopическим статусом [105]. Наличие ониходистрофических изменений, наряду с наследственной отягощенностью, atopией и офиазисом, рассматривается как неблагоприятный прогностический фактор, ассоциированный с торпидным и рецидивирующим течением заболевания [3, 26, 137, 138].

Клиническое исследование, включавшее 60 пациентов с гнездовой алопецией (ГА), продемонстрировало статистически значимую корреляцию между наличием atopического статуса и повышенной частотой рецидивов заболевания, а также развитием ониходистрофических изменений [105, 139].

Для объективизации оценки тяжести клинического течения ГА разработан широкий спектр диагностических индексов и шкал [2, 82, 120, 141]. В клинической практике стран СНГ наиболее широкое распространение получила классификация И.В. Щуцкого (1988), основанная на оценке распространенности патологического процесса и включающая четыре степени тяжести:

- I степень - характеризуется наличием единичных очагов алопеции диаметром до 5 см

- II степень - диаметр очагов поражения достигает 10 см

- III степень - субтотальная алопеция

- IV степень - тотальная или универсальная форма алопеции [82]

Альтернативная классификация тяжести гнездовой алопеции, предложенная В.П. Адаскевичем с соавторами (2000), основана на количественной оценке площади поражения волосистой части головы и включает три степени тяжести:

- легкая форма - характеризуется отсутствием волосяного покрова на площади до 25% скальпа

- средняя форма - поражение от 25% до 50% площади скальпа

- тяжелая форма - вовлечение более 50% поверхности волосистой части головы [2].

Существенным ограничением существующих классификационных систем является отсутствие критериев оценки экстракраниального выпадения волос и степени поражения ногтевых пластин.

Для стандартизации диагностических подходов при ГА международной группой экспертов-трихологов разработан унифицированный протокол исследования. Данный документ, получивший широкое международное признание, обеспечивает комплексную объективную оценку степени поражения волосяного покрова как на скальпе, так и на других участках кожного покрова, а также позволяет документировать изменения ногтевых пластин и проводить стандартизированную оценку эффективности терапевтических вмешательств. [18, 63, 121, 129].

1.3. Современные методы лечения и профилактики гнездовой алопеции

Терапия гнездовой алопеции остается одной из наиболее сложных проблем современной медицины, что обусловлено отсутствием эффективных методов лечения данного заболевания [26, 30, 33, 97, 98, 130, 137, 140].

Исторический анализ терапевтических подходов к лечению алопеции в XIX и XX веках демонстрирует преобладание методов, направленных на стимуляцию локальной гиперемии и активацию волосяных фолликулов путем местного применения раздражающих веществ. В качестве топических средств использовался широкий спектр активных соединений, включая спиртоэфирные растворы аконита, шпанские мушки, фенол, молочную кислоту, кротонное масло, 10% настойку красного перца, бодягу, репейное масло, 20% раствор скипидара в касторовом масле, а также свежие соки лука, чеснока и редьки. Примечательно, что некоторые из этих средств сохраняют свою актуальность в современной терапевтической практике [2, 57].

Оценка терапевтической эффективности при гнездной алопеции (ГА) представляет особую сложность при III степени тяжести заболевания (субтотальная, тотальная и универсальная формы), характеризующейся выраженной резистентностью к проводимой терапии [130, 131]. В связи с частыми терапевтическими неудачами, рецидивами заболевания и непредсказуемостью спонтанных ремиссий некоторые специалисты рекомендуют использование париков как паллиативного решения [111].

Тем не менее, современная дерматология демонстрирует существенный прогресс в разработке патогенетически обоснованных методов лечения ГА, эффективных как при острых формах заболевания, так и при хроническом и рецидивирующем течении [127, 128]. Патогенетическая терапия гнездной алопеции включает несколько основных групп лекарственных средств и методов лечения. Иммуносупрессивная терапия представлена глюкокортикостероидами, циклоспорином и такролимусом.

Эффективность топических глюкокортикостероидов при гнездной алопеции остается предметом научных дискуссий. Ряд исследований демонстрирует отсутствие значимого терапевтического эффекта данной группы препаратов [137]. Показательным является рандомизированное контролируемое исследование, проведенное Ucak H. et al. (2014), в котором сравнивалась эффективность 0,05% крема клобетазола пропионата у 40 пациентов с гнездной

алопецией и плацебо (вазелин) у 20 пациентов в течение 22-недельного периода наблюдения. Результаты исследования не выявили преимуществ топического глюкокортикостероида перед плацебо [190].

Кроме того, применение топических глюкокортикостероидов сопряжено с риском развития нежелательных явлений, в частности, стероид-индуцированного фолликулита [86, 137].

Комбинированная терапия с использованием топических глюкокортикостероидов II класса (0,05% бетаметазона дипропионат) и миноксидила демонстрирует повышенную терапевтическую эффективность при тяжелых формах гнездной алопеции. Сравнительное исследование различных терапевтических подходов в течение 16-недельного периода показало следующие результаты: комбинация бетаметазона с миноксидилом обеспечила удовлетворительный или хороший терапевтический эффект у 56% пациентов, что существенно превосходило эффективность монотерапии как 0,05% кремом бетаметазона дипропионата (22%), так и 5% миноксидилом (27%). Группа плацебо продемонстрировала наименьшую эффективность - положительная динамика наблюдалась лишь у 13% пациентов [119].

Несмотря на высокую эффективность внутриочаговой терапии глюкокортикостероидами, у небольшого числа пациентов наблюдаются нежелательные явления в виде локальной атрофии кожи и депигментации. В таких случаях показано проведение повторного курса терапии через 4-6 недель. При отсутствии терапевтического эффекта в течение 6 месяцев рекомендуется рассмотреть альтернативные методы лечения [24, 26, 72].

Комбинированное применение внутриочаговых инъекций и топических форм глюкокортикостероидов демонстрирует повышенную терапевтическую эффективность по данным ряда исследований [18, 86, 130, 137].

Исследование Гостроверховой И.П. (2011) продемонстрировало высокую терапевтическую эффективность комбинированного лечения, включающего внутриочаговое введение дипроспана в сочетании с локальной ПУВА-терапией, у 43 пациентов с I, II и III степенями тяжести гнездной алопеции.

Клиническая ремиссия и значительное улучшение были достигнуты у 95,4% пациентов [22].

Системные глюкокортикостероиды, несмотря на их высокую эффективность в лечении гнездной алопеции, вызывают неоднозначную оценку специалистов в связи с широким спектром побочных эффектов [155, 189]. Основным показанием к их назначению является прогрессирующая стадия заболевания. В современной клинической практике используются различные схемы системной глюкокортикостероидной терапии, включая как постоянное применение препаратов, так и пульс-терапию [105, 123, 125, 127, 129].

В современной клинической практике терапевтические стратегии, основанные на комбинации различных методов лечения гнездной алопеции с применением системных глюкокортикостероидов, демонстрируют значительную терапевтическую эффективность. Особого внимания заслуживает апробированный метод ступенчатой терапии, при котором пациентам назначается пероральный прием преднизолона на протяжении шестимесячного периода с последующим переходом на наружную аппликацию 2% раствора миноксидила, продолжительностью 14 недель [105].

Существенный терапевтический эффект был достигнут при использовании интегрированного лечебного подхода. Данная методика включает системное применение преднизолона с начальной суточной дозировкой 40 мг и последующим еженедельным снижением дозы, в сочетании с местным нанесением 5% миноксидила и интрафокальным введением глюкокортикостероидных препаратов [127]. Такой мультимодальный подход позволяет достичь оптимального терапевтического результата путем воздействия на различные патогенетические механизмы заболевания.

Исследование эффективности пульс-терапии метилпреднизолоном в высоких дозах (500 мг/сутки в течение трех последовательных дней) у 218 пациентов с многоочаговой гнездной алопецией продемонстрировало положительные результаты у 147 пациентов (67%), характеризующиеся восстановлением роста более 50% волос. Однако долгосрочное наблюдение

выявило развитие рецидивов у 35% пациентов с первоначально положительным ответом в течение первого года после окончания терапии, с тенденцией к увеличению частоты рецидивов с течением времени [125].

Исследование альтернативного терапевтического подхода продемонстрировало, что пероральное применение преднизолона в еженедельной дозировке 200 мг на протяжении трехмесячного курса привело к частичному восстановлению волосяного покрова у третьей части обследуемых пациентов, с показателем регенерации волос в диапазоне 31-60%. Тем не менее, последующее наблюдение выявило существенную вероятность возврата патологии: четверть пациентов, продемонстрировавших изначальный положительный ответ на терапию, столкнулись с рецидивом заболевания в течение трех месяцев после завершения лечебного курса [135].

Применение системных глюкокортикостероидов в терапии гнездной алопеции, несмотря на документированную клиническую эффективность, требует тщательного мониторинга и взвешенного подхода. Это обусловлено значительным риском возобновления патологического процесса как в период редукции дозировки препаратов, так и после полного прекращения терапевтического курса. Потенциальная возможность развития серьезных осложнений диктует необходимость взвешенного подхода к назначению данного метода лечения [128, 136].

В терапевтический арсенал лечения гнездной алопеции входят специфические иммунодепрессивные препараты - циклоспорин (сандиммун) и такролимус, механизм действия которых основан на селективной модуляции цитокинового профиля и модификации межклеточных взаимодействий лимфоцитов, преимущественно Th1-клеток перифолликулярной зоны. Клинический эффект в виде возобновления роста волос наблюдается через 2-3 месяца после начала терапии [15, 117, 135].

Дитранол (антралин) представляет собой антипсориазический препарат, механизм действия которого основан на подавлении активности клеток Лангерганса, что обеспечивает простую форму топической иммуномодуляции

[109]. В качестве терапии второй линии данный метод рекомендован как взрослым, так и детям с рецидивирующей гнездной алопецией [107, 110].

Терапевтический протокол предусматривает применение антралина в форме 0,2-1% крема или мази с постепенным увеличением экспозиции: 20-30 минут ежедневно в течение первых двух недель, 45 минут в течение последующих двух недель, с дальнейшим увеличением до 1 часа ежедневно. Эффективность терапии прямо коррелирует с концентрацией препарата. Клинический эффект в виде возобновления роста волос наблюдается через 2-3 месяца лечения, при этом при локальной форме гнездной алопеции через шесть месяцев у 20-25% пациентов отмечается удовлетворительное восстановление волосяного покрова [117, 119].

Благоприятный профиль безопасности позволяет использовать антралин в педиатрической практике. Однако терапия может сопровождаться местными нежелательными явлениями, включая воспаление, зуд, шелушение, фолликулиты и регионарную лимфаденопатию. Применение препарата ограничено при локализации очагов на лице и противопоказано при беременности. Следует отметить неэффективность антралина при тяжелых формах гнездной алопеции (тотальной и универсальной) [97, 119].

В современной клинической практике контактная сенсibilизация дифенципроном (ДФЦ) и дибутиловым эфиром скваровой кислоты (SADBE) рассматривается как эффективный и безопасный метод топической иммунотерапии. Особое значение приобрел дифенципрон, который в настоящее время позиционируется как препарат первой линии в лечении тяжелых форм гнездной алопеции (субтотальной и тотальной с потерей более 50% волосяного покрова), а также при терапии крупных единичных очагов, резистентных к стандартному лечению [133, 137, 138].

Масштабное рандомизированное исследование, проведенное Ohlmeier и соавторами (2011) на 142 пациентах, продемонстрировало дифференцированную эффективность дифенципрона в зависимости от тяжести заболевания: полное восстановление роста волос наблюдалось у всех пациентов

с потерей волос менее 50%, у 60% пациентов с потерей волос 75-99%, и у 17% пациентов с тотальной и универсальной формами алопеции. У 28% участников исследования терапия оказалась неэффективной [128].

Спектр побочных эффектов включает локальные реакции (зуд, болезненность, лимфаденопатию вследствие местного воспаления), системные проявления (гриппоподобный синдром, генерализованный контактный дерматит), а также изменение пигментации кожи в местах аппликации [86, 128, 129]. Абсолютными противопоказаниями к применению препарата являются беременность, индивидуальная непереносимость и возраст до 5 лет [69].

Ограниченная доступность ирритантов в ряде стран создает существенные препятствия для проведения топической иммуносупрессивной терапии. Согласно современным представлениям, критериям доказательной медицины при лечении гнездовой алопеции соответствуют только два терапевтических подхода: стимуляция контактного дерматита и внутриочаговое введение глюкокортикостероидов [86, 125, 137].

Терапевтическое применение миноксидила осуществляется путем топического нанесения препарата в форме 2-5% раствора или 1% мази. Наибольшую эффективность демонстрирует 5% раствор: при длительности терапии один год косметически значимое восстановление волосяного покрова наблюдается у 45% пациентов с площадью поражения от 20% до 99% поверхности скальпа [127].

Однако исследование Зонунсанга З. и соавторов (2015) выявило ограниченную эффективность монотерапии 5% миноксидилом: положительный результат был достигнут только у 33,3% пациентов с единичным очагом алопеции, тогда как при множественных очагах терапия оказалась полностью неэффективной [28].

Терапия миноксидилом проводится до достижения клинической ремиссии, при этом первые визуальные признаки восстановления роста волос наблюдаются через 3-4 месяца от начала лечения, а клинически значимое восстановление волосяного покрова достигается через 12-15 месяцев. В

современной клинической практике комбинированное применение миноксидила с глюкокортикостероидами II класса (как системными, так и топическими) или антралином демонстрирует значительное повышение терапевтического эффекта [137]. Клинические наблюдения показали ограниченную результативность миноксидила при тотальной и универсальной формах гнездовой алопеции [120, 127]. Примечательно, что двухпроцентный раствор миноксидила играет ключевую роль в предотвращении рецидивов у пациентов, успешно завершивших шестинедельный курс системной глюкокортикостероидной терапии [105, 138].

В арсенале современных методов лечения гнездовой алопеции существенное место занимают физиотерапевтические подходы. Среди них доминирующую позицию сохраняет фотохимиотерапия (ФХТ, ПУВА-терапия), эволюционировавшая от монотерапевтического применения в 1980-х годах до комбинированного использования с ирритантами и циклоспорином [1, 117, 118]. Параллельно с этим наблюдается активное внедрение инновационных лазерных методик в терапевтическую практику [10, 12, 24, 25, 56, 127]. Данный метод, обладающий выраженным иммуносупрессивным эффектом, представляет собой патогенетически обоснованный подход к лечению гнездовой алопеции [3, 30, 117]. Механизм действия основан на подавлении иммунной агрессии против клеток волосяных луковиц, опосредованной антигенпрезентирующими клетками Лангерганса [4, 26]. Методика включает применение фотосенсибилизаторов фурукумаринового ряда в сочетании с ультрафиолетовым излучением спектра А (УФА) с длиной волны 320-400 нм. Терапевтическая эффективность метода варьирует в пределах 45-65% [1, 30, 116, 117]. Однако широкое клиническое применение ПУВА-терапии ограничено существенными недостатками: риском развития злокачественных новообразований кожи, включая меланому, а также технической сложностью УФ-облучения волосистой части головы [2, 119].

Эксимерный лазер представляет собой инновационный метод светотерапии, основанный на применении узкополосного ультрафиолетового

излучения с длиной волны 308 нм, обеспечивающего таргетное воздействие на патологическую пролиферацию кератиноцитов. Результаты клинических исследований демонстрируют переменную эффективность данного метода в лечении гнездной алопеции: от высокой (более 70%) до умеренной, характеризующейся восстановлением 50-75% волосяного покрова у 61,7% пациентов с единичным очагом поражения и лишь у 16,7% пациентов с множественными очагами [12, 128].

Хлорметина гидрохлорид, изначально разработанный для лечения витилиго, приобрел терапевтическую ценность при гнездной алопеции благодаря способности индуцировать контактный дерматит в очагах поражения при топическом применении.

Несмотря на наличие отдельных публикаций, демонстрирующих терапевтическую эффективность пигментина и хлорметина гидрохлорида при витилиго [32, 48], в доступной литературе отсутствуют исследования, оценивающие их эффективность при гнездной алопеции.

Заключая вышесказанное, следует отметить, что гнездная алопеция остается одной из наиболее распространенных форм нерубцовой алопеции с тенденцией к увеличению заболеваемости. Несмотря на доказанную роль иммунологических механизмов в патогенезе заболевания, результаты исследований, особенно касающиеся роли цитокинового профиля, характеризуются значительной противоречивостью.

Современные методы лечения алопеции демонстрируют недостаточную терапевтическую эффективность, что особенно заметно при манифестации тяжелых форм патологического процесса. Данное обстоятельство диктует необходимость двунаправленного развития терапевтических стратегий: совершенствования существующих протоколов лечения и разработки принципиально новых методологических подходов.

В клинической практике инициальная фаза терапии алопеции базируется на местном применении разнообразных фармацевтических композиций. Арсенал топических средств включает различные галеновые формы: от

традиционных спиртосодержащих препаратов и настойки капсаицина до современных лосьонов, бальзамов, масок и гелевых форм. В качестве адьювантной терапии активно используются физиотерапевтические методики, среди которых особого внимания заслуживают электрофоретическое введение биологически активных соединений и инновационные лазерные технологии, включая лазероплазменную терапию [11, 12, 13, 29, 62, 64, 80, 81].

Системная терапия предусматривает пероральное применение витаминов С, РР и А, группы В (В1, В6, В12), а также длительный прием препаратов цинка. Важным компонентом лечения является использование специализированных поливитаминных комплексов и биологически активных добавок, разработанных с учетом патогенеза алопеции. Современные исследования демонстрируют потенциальную эффективность гомеопатических препаратов в терапии различных форм алопеции [6, 7, 25, 84]. Показательным примером является комплексный гомеопатический препарат Селенцин, эффективность которого при диффузной алопеции подтверждена результатами клинических исследований [6, 7, 27].

В современном арсенале топических средств для лечения алопеции особое место занимает миноксидил [24, 76, 109, 111]. Значительный интерес представляют инновационные препараты на основе 1-хлорметилсилатрана, среди которых выделяются три основные композиции:

Силокаст, содержащий 1-ХМС (3,0-4,0), касторовое масло (31,0-32,0) и димексид (до 100,0); силимидин, включающий 1-хлорметилсилатран (2,85-3,15%), ареспол (1,0-2,0%), триэтаноламин (1,0-2,0%), пропиленгликоль (38,0-40,0%) и димексид (до 100,0) [39]; и мивал, в состав которого входят 1-хлорметилсилатран (3-5%), димексид (2-5%), этиловый спирт (5-15%), подсолнечное масло (10-20%), облепиховое масло (5-10%), лавандовое масло (2-3%) и безводный ланолин [29]. Несмотря на продемонстрированную высокую терапевтическую эффективность данных препаратов, исследования по оптимизации составов на основе 1-хлорметилсилатрана продолжаются [43].

В терапевтический арсенал лечения гнездой алопеции включена низкоинтенсивная лазеротерапия как перспективный метод физиотерапевтического воздействия [30-32].

Современное понимание патогенеза диффузной алопеции базируется на концепции мультифакториального заболевания, в основе которого лежит сложная полигенная система, формирующая наследственную предрасположенность. Экспрессия генетически детерминированной предрасположенности к заболеванию активируется под воздействием множественных триггерных механизмов, модулирующих индивидуальный порог чувствительности организма. Сложность и многогранность патогенетических механизмов, затрагивающих метаболические процессы и функционирование волосяных фолликулов, находит отражение в существовании широкого спектра теоретических концепций, объясняющих развитие патологического процесса. Именно комплексность и многофакторность патогенеза во многом обуславливает наблюдаемую в клинической практике недостаточную эффективность существующих терапевтических стратегий.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В рамках реализации цели исследования и решения поставленных задач была проведена комплексная научная работа, включающая экспериментальные исследования на лабораторных животных, а также эпидемиологический анализ распространенности гнездной алопеции (ГА) в общей структуре дерматологической патологии. Проводимое исследование разделяется на две части:

- 2.1. Экспериментальное исследование, включает в себя эффективность разработанной методики исследования на рост шерсти экспериментальных животных (морских свинок и кроликов) в лабораторных условиях.
- 2.2. Клиническое исследование у больных гнездной алопеции (частота, распространенность, этиопатогенез, клиническое течение, диагностики и лечения).

2.1. Экспериментальное исследование, включает в себя эффективность разработанной методики исследования на рост шерсти экспериментальных животных (морских свинок и кроликов) в лабораторных условиях.

Лабораторные исследования на экспериментальных животных проводились в Центральной научно-исследовательской лаборатории Таджикского государственного медицинского университета имени Абуали ибн Сино. В опыте участвовали 60 морских свинок и 45 кроликов, которые были разделены на три группы экспериментальных животных.

2.1.1. Методы лабораторных исследований у экспериментальных животных.

В эксперименте использовали 105 животных (60 морских свинок и 45 кроликов).

В рамках экспериментального исследования проведено определение количественного содержания общего белка и его фракционного состава в сыворотке крови лабораторных кроликов.

Протокол приготовления реактивов

1. Биуретовый реактив (основной раствор)

Методика приготовления предусматривает следующую последовательность действий: в мерную колбу объемом 100 мл вносят 40 мл 0,2 н раствора гидроксида натрия, в котором растворяют 4,5 г калий-натрий тартрата (сегнетовой соли). Последовательно добавляют 1,5 г сульфата меди и 0,5 г иодида калия. Конечный объем доводят до 100 мл 0,2 н раствором гидроксида натрия.

2. Рабочий раствор биуретового реактива

В мерной колбе объемом 100 мл производят смешивание 20 мл основного биуретового реактива с 80 мл 0,5%-ного раствора иодида калия, приготовленного на 0,2 н растворе гидроксида натрия.

3. Стандартный раствор белка

Готовят путем растворения кристаллического альбумина в изотоническом растворе хлорида натрия до достижения концентрации белка 0,1 г/мл.

Количественное определение общего белка осуществляется в следующей последовательности:

1. В две аналитические пробирки вносят по 0,1 мл исследуемой сыворотки крови, параллельно готовят контрольный образец, помещая в третью пробирку 0,1 мл изотонического раствора хлорида натрия.

2. К подготовленным образцам добавляют по 5 мл рабочего раствора биуретового реактива.

3. Содержимое пробирок подвергают тщательной гомогенизации, избегая формирования пенной фракции.

4. Спектрофотометрическое определение проводят в интервале от 30 до 60 минут после приготовления реакционной смеси, используя фотоколориметр

с кюветой толщиной оптического слоя 10 мм. Измерение осуществляют относительно контрольного образца.

5. Количественную оценку результатов производят с использованием предварительно построенного калибровочного графика.

Методика фракционного анализа белков сыворотки крови экспериментальных животных

Проведение количественного определения общего белка и его фракционного состава в сыворотке крови лабораторных кроликов.

Приготовление буферных растворов

1. Основной фосфатный буфер

В мерной колбе объемом 500 мл производят растворение 33,5 г гидроксида натрия и 226,8 г однозамещенного фосфата калия в 400 мл воды с последующим доведением объема до метки дистиллированной водой.

2. Серия рабочих растворов

Готовят четыре рабочих раствора путем разведения основного фосфатного буфера до 100 мл в мерных колбах в следующих объемах:

- Раствор №1: 92,51 мл
- Раствор №2: 74,91 мл
- Раствор №3: 59,18 мл
- Раствор №4: 48,68 мл

Аналитическая процедура

1. Подготовка проб: В штативе размещают 6 пронумерованных пробирок (0-5). В контрольную пробирку (№0) вносят 10 мл дистиллированной воды, в пробирки 1-4 добавляют по 5 мл соответствующих рабочих растворов.

2. В пробирку №5 последовательно вносят: 0,5 мл сыворотки крови, 0,75 мл дистиллированной воды и 3,75 мл основного фосфатного буфера, тщательно гомогенизируют.

3. Из пробирки №5 производят перенос по 0,5 мл смеси в пробирки 1-4 с последующим тщательным перемешиванием, избегая аэрации. 1 мл этой же смеси переносят в контрольную пробирку.

4. Спектрофотометрическое определение: После 15-минутной инкубации измеряют оптическую плотность (ОП) растворов в пробирках 1-4 относительно контрольной пробы при длине волны 610-640 нм, используя кюветы с толщиной оптического слоя 10 мм.

Расчет результатов

Количественная оценка белковых фракций производится следующим образом:

- Общий белок: ОП пробирки №1
- Альбумины: ОП1 - ОП2
- α -глобулины: ОП2 - ОП3
- β -глобулины: ОП3 - ОП4
- γ -глобулины: ОП4

Процентное содержание каждой фракции рассчитывается относительно суммы всех фракций, принимаемой за 100%.

2.1.2. Влияние мивала на рост шерсти морских свинок.

Опыт провели на 3 группах морских свинок ($n = 10$), всего 30 морских свинок.

Силатраны. Весьма перспективными препаратами для широкого применения при лечении ОА являются силатраны – кремнийорганические соединения, проявившие биологическую активность широкого спектра в различных экспериментах, что объясняется огромным значением кремния для нормального функционирования живого организма.

Организм человека содержит до 2,1 г кремния, наибольшее количество которого отмечено в соединительной ткани, железах, легких, зубной эмали, ногтях, волосах, шерсти [18]. В соединительной ткани кремний связан с полисахаридами между волокнами ткани связями Si-O, в коже – с аминокруппами белков [71].

При прекращении поступления кремния в организм наблюдаются отставание в росте, нарушение структуры костей, выпадение шерсти у животных и перьев у птиц [15, 72], исчезающие при добавлении кремния в

рацион. С нарушениями обмена кремния связаны амилоидозы, гематурия, гепатит, гипо- и гипертонии, дизентерия, катаракта, злокачественное малокровие, почечная недостаточность, хронический панкреатит, ревматизм, язва желудка, ряд кожных заболеваний и т.д. [50, 110].

Как видно, значение кремния для организма велико. Но, к сожалению, многие стороны данного вопроса требуют своего решения. Многие препараты, полученные из так называемых кремниевых растений - экстракты хвощей, тысячелистника и др. применяются для лечения заболеваний верхних дыхательных путей, воспаления десен и кожи, а также в качестве мочегонных средств [59, 68]. В настоящее время изучены различные реакции, протекающие с сохранением и расщеплением силатранового остова [77].

К настоящему времени токсические свойства силатранов изучены достаточно подробно [14, 18] и показано, что их токсичность определяется природой заместителя у атома кремния. Избирательной видовой токсичностью обладает 1-(4-хлорфенил) силатран, который в 100 раз более токсичен для воробьев и мышей, чем для обезьян [97, 98, 99]. Токсичность 1-органосилатранов меняется в широких пределах при введении в углеводородный радикал различных функциональных групп. Токсичными в большинстве случаев являются сернистые производные 1-алкилсилатранов [19-21]. Высокотоксичными являются 1-(тиоцианатоалкил) силатраны [52]. 1-Арилсилатраны, несмотря на высокую токсичность для теплокровных, обладают слабым бактериостатическим действием [16, 41, 53, 114].

Существенно повышали тромбиновое время 1-этокси- и 1-(хлорметил) силатраны и их 3,7,10-триметилзамещенные в количествах 1-5 мг/мл [72]. Предполагается, что в процессах окисления и метаболизма соединения кремния изменяют поверхностный потенциал клеток [18, 42, 123].

Вследствие стимулирования силатранами созревания соединительной стромы, в опухолях у животных обнаруживались микронекрозы, дистрофически измененные опухолевые клетки и начиналось развитие коллагена [4, 34, 57, 78, 80]. Введение 1-(хлорметил) силатрана увеличивало

активность клеточных элементов и волокнистых структур кожи [74]. 1-Хлорметилсилатран является высокоэффективным регулятором функциональной активности соединительной ткани [40], оказывает положительное влияние на увеличение мышечной ткани у сельскохозяйственных животных [89] и входит в состав таких препаратов, как силокаст и силимидин [39] и крем-мивал [29], показавшие хорошую эффективность при терапии гнездной алопеции. Анализ доступной научной литературы выявил ограниченное количество исследований, посвященных применению пигментина и хлорметина гидрохлорида в терапии витилиго [32, 48].

Изложенные данные позволяют заключить, что силатраны вследствие наличия иммуностимулирующих свойств и положительного влияния на функции клеточных и волокнистых структур кожи могут оказаться перспективными при лечении кожных заболеваний, в том числе и ОА.

Приготовление мазей.

Готовили мази следующего состава:

- мивал 2%, парафин – 10%, вазелин – 88% (2%-ная мазь мивала);
- мивал 5%, парафин 10%, вазелин 85% (5%-ная мазь мивала);
- мивал 10%, парафин 10%, вазелин 80% (10%-ная мазь мивала).

Субстанция 1-(хлорметил) силатрана была изготовлена и любезно представлена нам сотрудниками лаборатории №9 (зав. – профессор, доктор химических наук, лауреат Государственной премии РФ В.М. Дьяков) Федерального Государственного Унитарного предприятия Государственного научного центра РФ «Государственного научно-исследовательского института химии и технологии элементоорганических соединений», (директор – член-корреспондент РАН – Е.А.Чернышов). Мазь готовилась “ex tempore”. Втирания мази проводились 5 дней в неделю на протяжении 3 месяцев.

Животных подбирали одного возраста, упитанности, клинически здоровых и свободных от кожных заболеваний. Содержали всех морских свинок в стандартных условиях.

В начале опытов у всех животных проводили аутоконтрольные (фоновые) исследования, а затем формировали группы фармакологического эксперимента.

Для взятия образцов пользовались алюминиевой пластинкой, в центре которой вырезан квадрат со стороной 10 мм, которую плотно накладывали на правую сторону туловища, все волоски осторожно вытаскивали в полый квадрат, состригали и помещали в бюксы с эфиром для обезжиривания и удаления грязи. После очистки шерсть высушивали, тщательно взвешивали на лабораторных весах, после чего отбирали её 1/4 либо 1/5 часть (по массе), в которой подсчитывали количество шерстинок и определяли их среднюю длину. Толщину отдельных волосков оценивали микроскопически с помощью окуляр-микрометра на микроскопе МБС-9. Зная массу и число шерстинок в части, определяли их число на площади 1 см² (густота шерстного покрова).

Облысение у животных моделировали втиранием в кожу 2% эпилиновой мази один раз в два дня в течение 2 недель.

Всех животных разделили на группы:

- эталон (интактные морские свинки, не получавшие препаратов, шерсть которых восстанавливалась самостоятельно);
- контроль (животные, получавшие лечение плацебо – мазевую основу – ланолин и вазелин в соотношении 1:1);
- опыт 1 (животные, получавшие лечение 2% мазью мивала)
- опыт 2 (морские свинки, получавшие лечение 5% мазью мивала);
- опыт 3 (животные, получавшие лечение 10% мазью мивала).

Дополнительным контролем, исключающим местно-раздражающее действие препарата, а также позволяющее оценить динамику структуры кожи, служило гистологическое исследование кожи морских свинок, получавших мивал. После окончания эксперимента методом биопсии взяли образцы, которые обезжирили и заключили в парафин. Делали срезы толщиной до 25 микрометров и окрашивали либо гематоксилином, либо по Ван – Гизону.

Статистическую обработку данных проводили методом Стьюдента.

В контрольной серии экспериментов на 6 морских свинок установили основные параметры шерстного покрова:

Срок самостоятельного восстановления выстриженного волосяного покрова составил 2 – 2,5 мес. Этот показатель и определил общий срок наблюдения за всеми животными.

2.1.3. Изучение влияния 1-(хлорметил) силатрана и тимогара на рост шерсти морских свинок

Эксперимент проводился на трех группах морских свинок ($n = 10$), всего 30 животных. В первой группе животным применяли 1-(хлорметил) силатран наружно в виде 1%-ной мази на вазелиновой основе в сочетании с тимогаром, который вводили внутримышечно в виде 0,01%-ного водного раствора в дозе 1 мкг/кг один раз в сутки в течение 10 дней. Во второй группе животным применяли только 1%-ную мазь мивала наружно. Животные третьей группы (контрольной) не получали никаких препаратов.

За морскими свинками в течение 2,5 мес. вели клиническое наблюдение, учитывая общее состояние животных, состояние и длину шерстного покрова, привес.

Для взятия образцов пользовались алюминиевой пластинкой, в центре которой вырезан квадрат со стороной 10 мм, которую плотно накладывали на правую сторону туловища, все волоски осторожно вытаскивали в полый квадрат, состригали и помещали в бюксы с эфиром для обезжиривания и удаления грязи. После очистки шерсть высушивали, тщательно взвешивали на лабораторных весах, после чего отбирали её 1/4 либо 1/5 часть (по массе), в которой подсчитывали количество шерстинок и определяли их среднюю длину. Толщину отдельных волосков оценивали микроскопически с помощью окуляр-микрометра на микроскопе МБС-9. Зная массу и число шерстинок в части, определяли их число на площади 1 см² (густота шерстного покрова).

Для обнаружения возможного неблагоприятного влияния препаратов на организм каждые 15 дней в крови животных определяли содержание

эритроцитов, лейкоцитов, общего белка и гемоглобина по общепринятым в лабораторной диагностике методикам.

2.1.4. Влияние совместного применения мивала и тимоцина на рост шерсти морских свинок

Опыт провели на 3 группах морских свинок ($n = 10$), всего 30 морских свинок. 1-я группа экспериментальных животных применяли наружно 1-(хлорметил) силатран (на вазелиновой основе 1%-ной мази) совместно с тимоцином, который вводили внутримышечно в виде 0,0157%-ного водного раствора в дозе 157 мкг/кг 1 раз в сутки в течение 10 дней. Во второй группы животным применяли только наружно 1%-ную мазь мивала. Контрольные или 3-ей группы животные препараты не получали.

Ход эксперимента был таким же, как и при применении тимогара. За морскими свинками в течение 2,5 мес. вели клиническое наблюдение, учитывая общее состояние животных, состояние и длину шерстного покрова, привес. Для обнаружения возможного неблагоприятного влияния препаратов на организм каждые 15 дней в крови животных определяли содержание эритроцитов, лейкоцитов, общего белка и гемоглобина по общепринятым в лабораторной диагностике методикам.

2.1.5. Изучение влияния мивала и тимофера на рост шерсти у кроликов

Эксперимент был проведен на трех группах кроликов ($n=10$), всего 45 животных, у которых перед применением препаратов было определено содержание общего белка и белковых фракций в сыворотке крови.

Перед применением препаратов на спину кроликов плотно накладывали пластинку с вырезанным квадратом площадью 2,89 см², все волоски осторожно вытаскивали в полый квадрат, состригали и помещали в бюксы с эфиром для обезжиривания и удаления грязи. После очистки шерсть высушивали, тщательно взвешивали на лабораторных весах, после чего отбирали её 1/4 либо 1/5 часть (по массе), в которой подсчитывали количество шерстинок и определяли их среднюю длину. Зная массу и число шерстинок в части, определяли их число на площади 1 см² (густота шерстного покрова).

У животных был вызван авитаминоз с использованием безвитаминого рациона. Наличие авитаминоза было подтверждено результатами биохимического анализа крови.

2.2. Клиническое исследование пациентов с гнездой алопеции (частота, этиопатогенез, клиническое течения, диагностики и лечения).

2.2.1. Клинические особенности пациентов с гнездой алопецией

В рамках реализации исследовательских задач проведен комплексный анализ распространенности гнездой алопеции (ГА) в структуре дерматологической патологии среди первичных пациентов городской клинической больницы кожных болезней (ГКБКБ) г. Душанбе. Исследование базировалось на ретроспективном анализе статистической документации за 2018-2022 гг. в сравнении с периодом 2013-2017 гг.

Клиническое исследование охватило 120 пациентов с верифицированным диагнозом ГА (L 63-63.2 по МКБ-10), получавших лечение как в стационарных, так и амбулаторных условиях. Гендерное распределение характеризовалось преобладанием мужчин (75 человек, 62,5%) над женщинами (45 человек, 37,5%) с соотношением 1,7:1. Возрастной диапазон пациентов составил 16-48 лет, при этом длительность заболевания варьировала от нескольких недель до 5 и более лет, с преобладанием случаев давностью до 1 года.

Стратификация по степени тяжести выявила следующее распределение: легкая форма - 53 пациента (44,2%), средняя - 40 пациентов (33,3%), тяжелая - 27 пациентов (22,5%). По стадиям заболевания: прогрессирующая стадия диагностирована у 58 пациентов (48,3%), стационарная - у 41 (34,2%), регрессивная - у 21 (51,7%). У значительной части пациентов идентифицированы факторы риска (74 человека, 61,7%) и сопутствующие заболевания (93 человека, 77,5%).

Анамнестический анализ показал, что большинство пациентов до обращения в клинику получали различные виды терапии, включая методы как традиционной, так и альтернативной медицины. Однако предшествующее

лечение характеризовалось либо недостаточной эффективностью, либо временным терапевтическим эффектом с последующим рецидивированием в течение нескольких недель или месяцев.

2.2.2. Методы лабораторных исследований

Диагностический алгоритм включал следующие обязательные компоненты:

- Клинический анализ крови и общий анализ мочи
- Серологическая диагностика (антитела к *Treponema pallidum*, маркеры гепатитов В, С и ВИЧ)
- Паразитологическое исследование кала
- УЗИ органов брюшной полости и щитовидной железы

Иммунологический профиль оценивался по следующим параметрам:

1. Количественная оценка лимфоцитов периферической крови:

- Абсолютное и относительное содержание
- Субпопуляционный состав Т-лимфоцитов (CD3, CD19, CD4, CD8)

2. Гуморальный иммунитет:

- Сывороточные иммуноглобулины классов А, М, G
- Циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК)

3. Фагоцитарная система:

- Активность нейтрофильных лейкоцитов
- Фагоцитарное число

Методы лабораторной диагностики

- Иммунофлуоресцентный анализ с применением моно- и поликлональных антител (определение CD3, CD4, CD8, CD20-лимфоцитов)
- Иммуноферментный анализ (количественное определение иммуноглобулинов А, М, G)
- Преципитация полиэтиленгликолем (определение ЦИК)
- Метод Н.А. Park (1972) для оценки фагоцитарной активности
- Иммуноферментный анализ для определения цитокинового профиля (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α , ИЛ-4, ИЛ-10)

В качестве контроля использованы данные иммунологического обследования 30 здоровых добровольцев в возрасте 18-30 лет.

При наличии клинических показаний осуществлялись консультации профильных специалистов (инфекционист, невропатолог, эндокринолог и другие).

Для объективной оценки тяжести гнездовой алопеции (ГА) применялась комплексная система анализа, основанная на детальном исследовании состояния волосяного покрова как на скальпе, так и на других участках кожного покрова. В качестве основного инструмента оценки использовалась международная стандартизированная методика SBN [Olsen E., et al., 2004], позволяющая провести количественную оценку площади алопеции в области скальпа (S – Scalp) и тела (B – Body).

В соответствии с методологией SBN, волосистая часть головы подразделяется на четыре анатомические зоны: две латеральные (правая и левая), вертикальную (макушечную) и окципитальную (затылочную) области.

При анализе волосистой части головы (100% общей площади) выделяются следующие анатомические зоны:

- Латеральные области (правая и левая) - по 18% каждая
- Вертикальная (макушечная) область - 40%
- Окципитальная (затылочная) область - 24%

Каждая анатомическая зона подразделяется на 4 сегмента для детальной оценки. В каждом сегменте производится визуальная оценка процента потери волос с последующим суммированием данных для определения общего показателя алопеции на скальпе.

Оценка поражения скальпа (S0-S5)

- S0 - интактный волосяной покров
- S1 - алопеция менее 25% площади
- S2 - алопеция 25-49% площади
- S3 - алопеция 50-74% площади
- S4 - алопеция 75-99% площади

- S5 - тотальная алопеция скальпа
Оценка поражения волосяного покрова тела (B0-B2)
- B0 - отсутствие поражения
- B1 - частичная алопеция
- B2 - универсальная алопеция

2.2.3. Методы лечения гнездной алопеции

В исследование были включены 120 пациентов с различными формами гнездной алопеции (ГА), проходивших курс терапии как в амбулаторных, так и в стационарных условиях. С целью определения терапевтической эффективности различных методов лечения был осуществлен комплексный сравнительный анализ. Исследуемая когорта пациентов была стратифицирована на четыре группы (включая контрольную), сопоставимые по длительности заболевания и степени его тяжести.

Контрольная группа состояла из 27 пациентов с различными клиническими формами ГА. Распределение пациентов по степени тяжести заболевания было следующим: очаговая форма (легкая степень) наблюдалась у 13 пациентов (48,1%), субтотальная форма (средняя степень) - у 10 пациентов (37,1%), тотальная форма (тяжелая степень) была диагностирована у 4 пациентов (14,8%). Пациентам контрольной группы назначалась стандартная терапевтическая схема, включающая комплекс витаминов группы В, препараты никотиновой кислоты, минеральные добавки (содержащие медь, железо и цинк), а также физиотерапевтические процедуры в виде ультрафиолетового облучения, ионофореза и дарсонвализации.

Терапевтическая стратегия основывалась на комплексном применении препаратов с доказанной эффективностью при гнездной алопеции (ГА). Схема системной терапии включала несколько ключевых компонентов с различной продолжительностью курсов.

В качестве базисной терапии применялись препараты, направленные на улучшение микроциркуляции и метаболических процессов. Пентоксифиллин (Трентал) назначался в режиме трехкратного приема (1 таблетка после приема

пищи) с месячным интервалом между курсами. Коррекция минерального обмена осуществлялась посредством длительного (3 месяца) приема препарата цинка (Цинктерал, по 1 таблетке дважды в день после еды) в сочетании с месячным курсом препарата железа (Феррум-лек, с однократным приемом в день).

Для нормализации нейровегетативного статуса использовались седативные фитопрепараты (экстракт валерианы либо пустырник форте) в режиме 2-3-кратного приема на протяжении месяца, а также адаптоген растительного происхождения - экстракт элеутерококка (20-25 капель трижды в день, курс 3 месяца).

Местная терапия предусматривала дифференцированное применение раздражающих и противовоспалительных средств: утром проводилось втирание настойки стручкового перца, вечером - аппликации 0,05% мази клобетазола. Продолжительность местной терапии составляла 3 месяца.

Во 2-ю группу вошли 30 пациентов, из которых 13 (43,3%) страдали очаговой (лёгкой) формой ГА, 10 (33,4%) – субтотальной, и 7 (23,3%) – тотальной формами заболевания. Эти пациенты, помимо традиционного лечения, получали местную терапию с использованием мази, содержащей 1-(хлорметил)силатран.

Лечение включало наружное применение аналогичной первой группе терапии в области поражения. Дополнительно, пациенты использовали 1% мазь мивал на вазелиновой основе, которую рекомендовали ежедневно втирать в очаги на коже головы в течение 3 недель. Пациенты с длительностью заболевания от 1 месяца до 1 года проходили 5-6 курсов лечения (22 человека, 73,3%). Пациенты с заболеванием продолжительностью от 1 года до 2 лет получали 7-8 курсов лечения (6 человек, 20%). Пациенты с давностью заболевания от 2 до 5 лет прошли 9-10 курсов лечения (3 человека, 6,7%).

В рамках исследования была сформирована третья терапевтическая группа, включающая 32 пациента с различными клиническими формами ГА. Распределение по формам заболевания характеризовалось следующим образом:

очаговая форма наблюдалась у 14 пациентов (43,7%), субтотальная - у 10 (31,3%), тотальная форма была диагностирована у 8 пациентов (25,0%).

Терапевтическая тактика для данной когорты пациентов включала комплексный подход, сочетающий базисную терапию с инновационными методами лечения. В качестве специфической терапии применялась комбинация иммуномодулятора тимогара (внутримышечные инъекции) и топического средства на основе 1-(хлорметил)силатрана. Протокол применения предусматривал ежедневные аппликации мази и курсовое введение тимогара (10 инъекций с межкурсовым интервалом 25 дней).

Длительность терапевтического воздействия определялась продолжительностью заболевания. Наиболее многочисленную подгруппу (20 пациентов, 62,5%) составили больные с анамнезом заболевания до 1 года, которым проводилось 6-7 курсов лечения. Пациенты с длительностью ГА от 1 до 2 лет (7 человек, 21,9%) получали 8-9 курсов, тогда как при хроническом течении заболевания (3-5 лет) терапевтическое воздействие было максимальным - 10-11 курсов (5 пациентов, 15,6%).

В 4-ю группу вошли 31 пациент, из которых 13 (41,9%) страдали очаговой (лёгкой) формой ГА, 10 (32,3%) – субтотальной (средней тяжести), и 8 (25,8%) – тотальной (тяжёлой) формой заболевания. Эти пациенты прошли комбинированное лечение, включающее традиционную терапию, 1% мазь мивал и иммуностимулятор тимоцин. Мазь наносили ежедневно, один раз в день, а тимоцин вводили 2 раза в неделю, курсом по 10 инъекций. Пациенты с длительностью заболевания от 1 месяца до 1 года получали 3-4 курса лечения (20 человек, 64,5%). Пациенты с давностью заболевания от 1 года до 2 лет проходили 5-6 курсов лечения (7 человек, 22,6%). Пациенты с заболеванием длительностью от 2 до 5 лет получали 7-8 курсов лечения (4 человека, 12,9%).

Общая длительность комплекса лечения составляла в среднем 3 месяца.

Мониторинг эффективности проводимой терапии осуществлялся на основании комплексной оценки клинических и иммунологических параметров. Иммунологический мониторинг включал количественное определение

основных субпопуляций лимфоцитов: Т- и В-лимфоцитов, а также их регуляторных субпопуляций (Т-хелперов и Т-супрессоров).

Лечебная тактика предусматривала преимущественно амбулаторное ведение пациентов. При этом для отдельных клинических форм ГА (субтотальная, лентовидная и многоочаговая) был разработан двухэтапный протокол терапии: начальная фаза в условиях стационара (продолжительностью 2-3 недели) с последующим переходом на амбулаторное наблюдение и лечение.

Особое внимание уделялось пациентам с коморбидными состояниями, терапевтическая стратегия для которых разрабатывалась на основе междисциплинарного подхода с привлечением профильных специалистов и включала необходимую корригирующую терапию.

Эффективность проводимой терапии оценивалась в краткосрочной и долгосрочной перспективе. Непосредственные результаты лечения анализировались через 3-4 месяца от начала терапевтического воздействия, в то время как отдаленные результаты отслеживались на протяжении двухлетнего периода наблюдения.

Комплексная оценка терапевтической эффективности базировалась на детальном анализе морфологических изменений в очагах поражения. Основными критериями положительной динамики служили следующие параметры: регенерация фолликулярного аппарата, инициация роста пушковых волос с последующей их трансформацией в пигментированные (стержневые) волосы. У пациентов с прогрессирующей стадией заболевания дополнительным благоприятным признаком считалось исчезновение зоны "расшатанных" волос, характерной для активной фазы патологического процесса.

Для стандартизации оценки терапевтической эффективности была разработана многоуровневая система критериев непосредственных результатов лечения, включающая как клинические, так и лабораторные параметры:

1. Категория "положительные результаты" характеризовалась полной клинической ремиссией, что подтверждалось восстановлением

пигментированного волосяного покрова на всех пораженных участках (скальп, лицо и другие зоны), стабилизацией патологического процесса (отсутствие новых очагов) и нормализацией иммунологического статуса.

2. В категории "удовлетворительные результаты" терапии выделяются следующие градации эффективности лечения:

- критерии значительного улучшения включают комплексную оценку следующих параметров: восстановление волосяного покрова, охватывающее свыше 75% пораженной области, с формированием гетерогенного волосяного покрова (включая пигментированные, депигментированные и пушковые волосы), прекращение прогрессирования патологического процесса (что подтверждается элиминацией зоны нестабильных волос) в сочетании с благоприятной динамикой иммунологического профиля;

- при умеренном улучшении наблюдается регенерация волосяного покрова в диапазоне 50-74% от исходной площади поражения, характеризующаяся полиморфным типом роста волос, сопровождающаяся нормализацией иммунологических показателей.

3. Случаи с восстановлением 25-49% площади очагов алопеции квалифицируются как "незначительное улучшение" и относятся к минимальному терапевтическому ответу

4. Отсутствие терапевтического эффекта констатировалось при минимальной положительной динамике (менее 25%) или отрицательной динамике клинико-лабораторных показателей, включая появление новых очагов алопеции.

Эффективность терапевтического воздействия в долгосрочной перспективе анализировалась на основании двухлетнего диспансерного наблюдения с оценкой ключевых параметров: длительность достигнутой ремиссии и частота рецидивирования патологического процесса.

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с использованием современных методов вариационной статистики на базе программного комплекса «Statistica 6.10 for Windows» [StatSoft Inc., США]. В

рамках статистического анализа производился расчет основных параметрических показателей: средних арифметических величин (M) и их стандартных отклонений (SD). Для верификации межгрупповых различий количественных показателей применялся t-критерий Стьюдента. При интерпретации результатов статистически значимыми признавались различия при уровне значимости $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ ДАННОЙ РАБОТЫ

3.1. Результаты исследований у экспериментальных животных

3.1.1. Влияние силатранов на рост шерсти морских свинок

Как указывалось в обзоре литературы, на основе 1-хлорметилсилатрана разработаны препараты силокаст (1-ХМС 3,0-4,0, касторового масла 31,0-32,0, димексида до 100,0.), силимидин (1-Хлорметилсилатран - 2,85-3,15%, ареспол - 1,0-2,0%, триэтаноламин - 1,0-2,0%, пропиленгликоль - 38,0-40,0%, димексид - до 100,0) [39] и мивал (1-хлорметилсилатран (Мивал) 3-5%, димексид 2-5%, спирт этиловый 5-15%, масло подсолнечное 10-20%, масло облепиховое 5-10%, масло лавандовое 2-3%, ланолин безводный остальное) [29], проявившие высокую эффективность при лечении алопеции.

На первом этапе наших исследований было необходимо изучить пилотропную активность самого 1-хлорметилсилатрана. Для этого готовили мази силатрана на вазелиновой основе с содержанием действующего вещества 2, 5 и 10%.

Влияние мивала на рост шерсти лабораторных животных предварительно изучили на морских свинках с учётом сезона эксперимента. Животные подбирали одного возраста, одинаковой упитанности, клинически здоровых и свободных от кожных заболеваний. Содержали всех морских свинок в стандартных условиях.

Выбор вида животных определялся высоким сходством проницаемости кожи человека и морской свинки. Однако, принимая во внимание, что шерстный покров морских свинок весьма значительно отличается от волосяного покрова человека, в начале опытов у всех животных проводили аутоконтрольные (фоновые) исследования, а затем формировали группы фармакологического эксперимента.

Для взятия образцов пользовались алюминиевой пластинкой, в центре которой вырезан квадрат со стороной 10 мм, которую плотно накладывали на правую сторону туловища, все волоски осторожно вытаскивали в полый

квадрат, состригали и помещали в бюксы с эфиром для обезжиривания и удаления грязи. После очистки шерсть высушивали, тщательно взвешивали на лабораторных весах, после чего отбирали её 1/4 либо 1/5 часть (по массе), в которой подсчитывали количество шерстинок и определяли их среднюю длину. Толщину отдельных волосков оценивали микроскопически с помощью окуляр-микрометра на микроскопе МБС-9. Зная массу и число шерстинок в части, определяли их число на площади 1 см² (густота шерстного покрова).

Облысение у животных моделировали втиранием в кожу 2% эпилиновой мази один раз в два дня в течение 2 недель.

Всех животных разделили на группы:

- эталон (интактные морские свинки, не получавшие препаратов, шерсть которых восстанавливалась самостоятельно);
- контроль (животные, получавшие лечение плацебо – мазевую основу – ланолин и вазелин в соотношении 1:1);
- опыт 1 (животные, получавшие лечение 2% мазью мивала)
- опыт 2 (морские свинки, получавшие лечение 5% мазью мивала);
- опыт 3 (животные, получавшие лечение 10% мазью мивала).

Мазь готовилась “ex tempore”. Втирания мази проводились 5 дней в неделю на протяжении 3 месяцев.

Дополнительным контролем, исключающим местно-раздражающее действие препарата, а также позволяющее оценить динамику структуры кожи, служило гистологическое исследование кожи морских свинок, получавших мивал. После окончания эксперимента методом биопсии взяли образцы, которые обезжирили и заключили в парафин. Делали срезы толщиной до 25 микрометров и окрашивали либо гематоксилином, либо по Ван – Гизону.

Статистическую обработку данных проводили методом Стьюдента.

В контрольной серии экспериментов на 6 морских свинках установили основные параметры шерстного покрова: - число волос на 1 см² = 353±22,4;

- средняя длина волос, мм = 28,0±4,0; - толщина волос, мкм = 63,0±5,3.

Срок самостоятельного восстановления выстриженного волосяного покрова составил 2 – 2,5 мес. Этот показатель и определил общий срок наблюдения за всеми животными.

В первой серии опытов изучили действие 2% мази мивала, наружное применение которой в указанной концентрации оказывает заметное пилотропное действие, выражающееся в увеличении количества волос на 1 см² площади эпилированного участка кожи морских свинок. Остальные показатели густоты шерстяного покрова изменялись в пределах статистической тенденции (таблица 3.2).

Таблица 3.2. – Влияние 2% мази мивала на густоту шерстного покрова у морских свинок на эпилированном участке кожи

| | Плацебо | Мивал 2% | Δ (разница, %) |
|----------------------------------|----------|----------|----------------|
| Число волос на 1 см ² | 371±23,2 | 466±28,2 | 25,6 |
| Длина волос, мм | 29,7±4,5 | 36,6±4,8 | 21,2 |
| Толщина волос, мкм | 68,1±6,2 | 71,5±5,1 | 5 |

Примечание: * различие достоверно при $p < 0,05$ по сравнению с плацебо.

В следующей серии опытов исследовали действие 5% (мази) мивала и установили, что при наружном применении 1-(хлорметил) силатрана происходят отчётливые изменения шерстного покрова (таблица 3.3).

Таблица 3.3. – Влияние 5% мази мивала на густоту шерстного покрова у морских свинок на эпилированном участке кожи

| | Плацебо | Мивал 5% | Δ (разница, %) |
|----------------------------------|----------|----------|----------------|
| Число волос на 1 см ² | 371±23,2 | 607±28 | 63,6* |
| Длина волос, мм | 29,7±4,5 | 39,2±5,1 | 32 |
| Толщина волос, мкм | 68,1±6,2 | 77,3±6,9 | 13,5 |

Примечание: * различие достоверно при $p < 0,05$ по сравнению с плацебо.

В заключительной серии опытов изучили действия 10% (мази) мивала, так же выявили изменения шерстяного покрова при наружном применении 1-(хлорметил) силатрана (таблица 3.4).

Таблица 3.4. – Влияние 10 % мази мивала на густоту шерстного покрова у морских свинок на эпилированном участке кожи

| | Плацебо | Мивал 10% | Δ (разница, %) |
|----------------------------------|----------|-----------|----------------|
| Число волос на 1 см ² | 371±23,2 | 534±15 | 43,9* |
| Длина волос, мм | 29,7±4,5 | 35,7±4,9 | 20,2 |
| Толщина волос, мкм | 68,1±6,2 | 72,5±6,5 | 6,5 |

Примечание: * различие достоверно при $p < 0,05$ по сравнению с плацебо.

Сравнительный анализ дозовых эффектов мивала показал, что наиболее эффективной концентрацией препарата является 5%. При таком содержании вещества все исследованные показатели густоты шерстного покрова морских свинок выражены наиболее отчетливо. Мазь, содержащая 2% 1-(хлорметил)силатрана оказывала меньший пилотропный эффект, равно как и 10% мазь. При оценке числа волос на 1 см² различие эффективности 5% мази мивала достоверно не только по сравнению с плацебо, но и по сравнению с препаратом в других исследованных концентрациях.

Вместе с тем необходимо отметить, что рост шерсти начинался раньше (в среднем на 1,5 сут) у животных, которым втирали 5% мазь мивала. При этом шерсть вначале появлялась в виде нескольких расположенных на некотором расстоянии друг от друга пучков шерстинок. Однако через 5 – 7 дней «прогалины» между пучками зарастали, и к концу 5-ой недели весь участок кожи покрывался нормальным шерстным покровом. К началу 7-ой недели участок кожи, на котором изучалось действие 1-(хлорметил)силатрана, было трудно отличить от остального шерстного покрова.

При гистологическом исследовании срезов кожи морских свинок, получавших мивал, со стороны эпидермиса не обнаружено резко выраженных морфологических изменений. Однако в собственно дерме наблюдали некоторые изменения клеточной формулы соединительной ткани, в частности, доминирующее положение в срезах клеток занимали фибробласты.

Структура вновь образовавшихся волос не отличалась от структуры прежних (старых) волос. Однако выявлено, что применение мивала приводило к появлению в перифолликулярном пространстве вблизи с основным (старым) волосяным фолликулом одного или двух новых зачатков.

Определение густоты шерстного покрова морских свинок (число шерстинок, их длина и толщина) позволяют изучать лишь качество шерсти. Они не отражают тканевых изменений, происходящих под влиянием мивала. В этом плане, микроструктурные изменения соединительной ткани, обнаруженные нами в проведенных опытах, являются дополнительным

аргументом, свидетельствующим о качественных сдвигах в соединительнотканых структурах кожи под влиянием мивала.

Таким образом, результаты проведенных нами экспериментов позволяют заключить, что мазь 1-(хлорметил) силатрана в изученных концентрациях обладает выраженным пилотропным действием, однако наиболее эффективна 5% мазь.

3.1.2. Влияние совместного применения мивала и тимогара на рост шерсти морских свинок

Во второй серии экспериментов изучено влияние совместного применения 1-(хлорметил)-силатрана и тимогара на рост шерсти у морских свинок.

Экспериментальное исследование проводилось на морских свинках, рандомизированных на три группы по 10 животных в каждой ($n = 10$). Дизайн исследования предусматривал различные схемы фармакологического воздействия: в первой группе осуществлялась монотерапия 1-(хлорметил) силатраном в форме 1%-ной мази на вазелиновой основе для наружного применения; во второй группе применялась комбинированная терапия, включающая местное нанесение аналогичной мази в сочетании с парентеральным введением тимогара (0,01%-ный водный раствор, внутримышечно, в дозе 1 мкг/кг, ежедневно на протяжении 10 дней). Третья группа служила контролем и не подвергалась фармакологическим воздействиям.

Для взятия образцов пользовались алюминиевой пластинкой, в центре которой вырезан квадрат со стороной 10 мм, которую плотно накладывали на правую сторону туловища, все волоски осторожно вытаскивали в полый квадрат, состригали и помещали в бюксы с эфиром для обезжиривания и удаления грязи. После очистки шерсть высушивали, тщательно взвешивали на лабораторных весах, после чего отбирали её 1/4 либо 1/5 часть (по массе), в которой подсчитывали количество шерстинок и определяли их среднюю длину. Толщину отдельных волосков оценивали микроскопически с помощью окуляр-

микрометра на микроскопе МБС-9. Зная массу и число шерстинок в части, определяли их число на площади 1 см² (густота шерстного покрова).

За морскими свинками в течение 2,5 мес. вели клиническое наблюдение, учитывая общее состояние животных, состояние и длину шерстного покрова, привес. Для обнаружения возможного неблагоприятного влияния препаратов на организм каждые 15 дней в крови животных определяли содержание эритроцитов, лейкоцитов, общего белка и гемоглобина по общепринятым в лабораторной диагностике методикам.

Результаты исследований показали, что основные параметры шерстного покрова у контрольных животных были следующими:

- число волос на 1 см² = 353±22,4;
- средняя длина волос, мм = 28,0±4,0;
- толщина волос, мкм = 63,0±5,3.

Срок самостоятельного восстановления выстриженного волосяного покрова составил 2 – 2,5 мес. Этот показатель и определил общий срок наблюдений за всеми животными.

Результаты, полученные в обеих (опытных) группах животных (таблица 3.5), показали, что при этом происходят (проведении лечения описанными выше способами, по описанным выше схемам) отчетливые изменения шерстного покрова.

Таблица 3.5. – Показатели шерстного покрова морских свинок после применения препаратов

| | Группа | | | | Контроль |
|--|----------|----------------|-----------------------|----------------|----------|
| | 1-я | | 2-я | | |
| | Мивал 1% | разница, %* | Мивал 1% и тимогар | разница, %* | |
| Число волос на 1 см² | 459±24,8 | 23,09 | 594±32 | 40,57 | 353±22,4 |
| Длина волос, мм | 35,9±4,1 | 23,67 | 40,1±4,9 | 32,91 | 27,4±3,4 |
| Толщина волос, мкм | 70,9±5,3 | 4,23 | 76,5±7,1 | 10,98 | 67,9±5,8 |

Примечание: * различие достоверно при p < 0,05 по сравнению с плацебо.

Сравнительный анализ полученных результатов показывает положительное влияние применяемых методов, но лучшие результаты

получены от совместного использования 1-(хлорметил)силатрана и тимогара (вторая группа). Необходимо отметить, что рост шерсти в этой группе начинался раньше (в среднем на 1,5 сут). Шерсть вначале появлялась в виде нескольких расположенных на некотором расстоянии друг от друга пучков шерстинок. Однако через 5 – 7 дней «прогалины» между пучками зарастали, и к концу 5-ой недели весь участок кожи покрывался нормальным шерстным покровом. К началу 7-ой недели участок кожи, на котором изучалось действие 1-(хлорметил)силатрана, было трудно отличить от остального шерстного покрова.

При гистологическом исследовании срезов кожи морских свинок, получавших мивал, со стороны эпидермиса не обнаружено резко выраженных морфологических изменений. Однако в собственно дерме наблюдали некоторые изменения клеточной формулы соединительной ткани, в частности, доминирующее положение в срезах клеток занимали фибробласты.

Структура вновь образовавшихся волос не отличалась от структуры прежних (старых) волос. Однако выявлено, что применение мивала приводило к появлению в перифолликулярном пространстве вблизи с основным (старым) волосяным фолликулом одного или двух новых зачатков.

Лучшие показатели крови отмечаются в второй группе животных, где использовалась комбинация 1-(хлорметил) силатран с тимогаром (таблица 3.6).

Таблица 3.6. – Показатели привеса и общих анализов крови у наблюдаемых животных

| Группа | Привес, г (%) | Эритроциты, 10^6 /мл | Лейкоциты, тыс./мл | Общий белок, г% | Гемоглобин, г% |
|-----------------|---------------|------------------------|--------------------|-----------------|----------------|
| 1-я | 22,1±0,38 | 5,7±0,1 | 10,9±0,17 | 6,0±0,16 | 13,5±0,1 |
| 2-я | 23,2±2,3 | 5,7±0,13 | 11,7±0,25 | 6,4±0,12 | 14,9±0,2 |
| Контроль | 20,1±1,8 | 5,4±0,19 | 8,7±0,21 | 6,0±0,10 | 12,8±0,1 |
| Норма | – | 4,5 – 6,0 | 7,0 – 13,0 | 5,6 – 6,5 | 12,0 – 16,0 |

Согласно полученным данным в группах опытных животных, применение только мивала увеличивает густоту шерстного покрова в 1,23 раза, длину волоса – в 1,24 раза, толщину – в 1,04 раза, применение тимогара и мивала

увеличивает соответствующие показатели в 1,4, 1,33 и 1,11 раза соответственно. Добавление тимогара привело к повышению указанных показателей в 1,14, 1,07 и 1,07 раза по сравнению с применением только мивала.

Таким образом, 1-(хлорметил)силатран и тимогар оказали благоприятное действие на рост шерстного покрова у морских свинок. Наиболее оптимальным является совместное применение 1-(хлорметил)силатрана и тимогара, которые в указанных дозах не оказывают отрицательного влияния на организм животных.

3.1.3. Влияние совместного применения мивала и тимоцина на рост шерсти морских свинок

Во второй серии экспериментов изучено влияние совместного применения 1-(хлорметил)-силатрана и тимоцина на рост шерсти у морских свинок.

Экспериментальное исследование было выполнено на трех группах морских свинок с равным количеством животных в каждой группе (n = 10). Терапевтическое воздействие во второй экспериментальной группе осуществлялось посредством комплексного подхода, сочетающего два метода введения лекарственных препаратов. Локальная терапия проводилась путем аппликаций 1%-ной мази 1-(хлорметил)силатрана, приготовленной на вазелиновой основе. Параллельно осуществлялось системное введение тимоцина путем внутримышечных инъекций 0,0157%-ного водного раствора в суточной дозировке 157 мкг/кг массы тела. Курс терапии составил 10 дней с ежедневным введением препаратов. Третья группа служила контролем и не подвергалась фармакологическим воздействиям.

Ход эксперимента был таким же, как и при применении тимогара.

За морскими свинками в течение 2,5 мес. вели клиническое наблюдение, учитывая общее состояние животных, состояние и длину шерстного покрова, привес. Также каждые 15 дней в крови животных определяли содержание

эритроцитов, лейкоцитов, общего белка и гемоглобина по общепринятым в лабораторной диагностике методикам.

Результаты исследований показали следующие основные параметры шерстного покрова у контрольных животных: - число волос на 1 см² = 362±27,6; - средняя длина волос, мм = 29,0±4,6; - толщина волос, мкм = 64,2±8,1.

Срок самостоятельного восстановления выстриженного волосяного покрова составил 2 – 2,5 мес, что и определило общий срок наблюдений за животными.

Результаты, полученные в опытных группах животных (таблица 3.7), показали, что при этом происходят отчетливые изменения шерстного покрова.

Таблица 3.7. – Показатели шерстного покрова морских свинок после применения препаратов

| | Группа | | | | Контроль |
|--|----------|----------------|-----------------------|----------------|----------|
| | 1-я | | 2-я | | |
| | Мивал 1% | разница, %* | Мивал 1% и тимоцин | разница, %* | |
| Число волос на 1 см² | 453±25,1 | 25,1 | 608±32 | 67,96 | 362±27,6 |
| Длина волос, мм | 34,9±4,1 | 20,3 | 41,1±4,9 | 41,72 | 29,0±4,6 |
| Толщина волос, мкм | 67,9±5,3 | 5,76 | 78,5±7,1 | 22,27 | 64,2±8,1 |

Примечание: * различие достоверно при $p < 0,05$ по сравнению с плацебо.

Сравнительный анализ полученных результатов показывает положительное влияние применяемых методов, но лучшие результаты получены от совместного использования 1-(хлорметил)силатрана и тимоцина (вторая группа). Необходимо отметить, что рост шерсти в этой группе начинался раньше (в среднем на 1,5 сут). Шерсть вначале появлялась в виде нескольких расположенных на некотором расстоянии друг от друга пучков шерстинок. Однако через 5 – 7 дней «прогалины» между пучками зарастали, и к концу 5-ой недели весь участок кожи покрывался нормальным шерстным покровом. К началу 7-ой недели участок кожи, на котором изучалось действие

1-(хлорметил)силатрана, было трудно отличить от остального шерстного покрова.

Гистологическое исследование срезов кожи морских свинок, получавших мивал не выявило выраженных морфологических изменений со стороны эпидермиса. Однако в собственно дерме доминирующее положение в срезах клеток занимали фибробласты, что свидетельствовало о некоторых изменениях клеточной формулы соединительной ткани. Старые и новые волосы не отличались по структуре. Однако выявлено, что применение мивала приводило к появлению в перифолликулярном пространстве вблизи с основным (старым) волосяным фолликулом одного или двух новых зачатков.

Лучшие показатели крови отмечаются в второй группе животных, которым совместно применяли 1-(хлорметил) силатран и тимоцин (табл. 3.8).

Таблица 3.8. – Результаты анализов крови опытных и контрольных животных

| Группа | Привес, г (%) | Эритроциты, 10 ⁶ /мл | Лейкоциты, тыс./мл | Общий белок, г% | Гемоглобин, г% |
|-----------------|---------------|------------------------------------|-----------------------|--------------------|-------------------|
| 1-я | 22,8±0,56 | 5,67±0,3 | 11,1±0,25 | 6,2±0,27 | 13,7±0,24 |
| 2-я | 24,3±1,9 | 5,7±0,13 | 11,7±0,25 | 6,4±0,12 | 14,9±0,2 |
| Контроль | 20,8±1,7 | 5,5±0,27 | 8,65±0,23 | 6,1±0,14 | 12,85±0,23 |
| Норма | – | 4,5 – 6,0 | 7,0 – 13,0 | 5,6 – 6,5 | 12,0 – 16,0 |

Результаты экспериментов показали, что применение мивала способствовало увеличению густоты шерстного покрова в 1,25 раза, длины волоса – в 1,2 раза, толщины волоса – в 1,05 раза. Совместное применение тимоцина и мивала способствовало увеличению этих показателей в 1,68, 1,42 и 1,22 раза соответственно. Совместное применение тимоцина и мивала оказалось эффективнее мивала по этим же показателям в 1,34; 1,18 и 1,16 раза.

Применение тимоцина по сравнению с применением тимогара увеличивало количество волос в 1,18 раза, длины волоса – в 1,1 раза, толщины – в 1,08 раза.

Таким образом, 1-(хлорметил)силатран и тимоцин оказали благоприятное действие на рост шерстного покрова у морских свинок. Наиболее оптимальным является совместное применение 1-(хлорметил)силатрана и тимоцина, которые в указанных дозах не оказывают отрицательного влияния на организм животных.

3.1.4. Влияние силатрана и тимофера на рост шерсти у кроликов при экспериментальном авитаминозе

Учитывая значимую роль железodefицитных состояний в патогенезе алопеции и необходимость витаминотерапии в стандартных схемах лечения, представляется актуальным изучение терапевтической эффективности новых фармакологических подходов. Настоящее экспериментальное исследование направлено на изучение терапевтической эффективности двух схем лечения у лабораторных животных с индуцированным авитаминозом: монотерапии 1-(хлорметил)силатраном и его комбинированного применения с инновационным железосодержащим иммуномодулятором тимофер, проходящим стадию клинических испытаний. Основными параметрами оценки эффективности служили биохимические показатели крови и интенсивность регенерации шерстного покрова экспериментальных животных. Методология исследования базировалась на формировании трех эквивалентных экспериментальных групп, каждая из которых включала 15 кроликов ($n = 15$). Динамическая оценка протеинового спектра крови, включающая анализ как общего белка, так и отдельных белковых фракций сыворотки, осуществлялась в три этапа: перед инициацией терапевтического воздействия, на седьмые сутки и через два месяца после начала лечения.

Перед применением препаратов на спину кроликов плотно накладывали пластинку с вырезанным квадратом площадью $2,89 \text{ см}^2$, все волоски осторожно вытаскивали в полый квадрат, состригали и помещали в бюксы с эфиром для обезжиривания и удаления грязи. После очистки шерсть высушивали, тщательно взвешивали на лабораторных весах, после чего отбирали её $1/4$ либо $1/5$ часть (по массе), в которой подсчитывали количество шерстинок и

определяли их среднюю длину. Зная массу и число шерстинок в части, определяли их число на площади 1 см² (густота шерстного покрова).

Моделирование авитаминозного состояния у экспериментальных животных осуществлялось посредством их содержания на безвитаминовой диете. Развитие авитаминоза было верифицировано на основании результатов биохимического исследования крови.

Исходная оценка протеинового спектра крови экспериментальных животных всех групп выявила характерные изменения: при сохранении уровня общего белка сыворотки в пределах референсных значений наблюдался дисбаланс белковых фракций, характеризующийся гипоальбуминемией в сочетании с повышением содержания α -, β - и γ -глобулинов.

Экспериментальное исследование включало дифференцированные протоколы фармакологического воздействия для каждой группы животных. В первой экспериментальной группе применялся комплексный терапевтический подход, сочетающий системное и локальное введение препаратов. Системная терапия осуществлялась посредством внутримышечных инъекций водного раствора тимофера (0,0148%) в объеме 1 мл на протяжении десятидневного курса. Параллельно проводилась местная терапия путем аппликаций 1%-ной мази 1-(хлорметил)силатрана на вазелиновой основе, которую ежедневно втирали в предварительно подготовленные (выстриженные) участки кожного покрова в течение того же периода.

Для оценки эффективности монотерапии каждым из исследуемых препаратов были сформированы вторая и третья экспериментальные группы. Животные второй группы получали исключительно тимофер, тогда как в третьей группе применялась только топическая форма 1-(хлорметил)силатрана. В обоих случаях соблюдались идентичные схемы дозирования и длительность курса, установленные в протоколе исследования. На протяжении всего эксперимента животные содержались в стандартизированных условиях при температуре 35-40°C с обеспечением стандартного рациона питания.

Инициация фармакологического воздействия сопровождалась модуляцией белоксинтетической функции, что отражалось в динамике биохимических показателей крови экспериментальных животных. В течение последующего двухмесячного периода наблюдения отмечалась постепенная нормализация исследуемых параметров.

Сравнительный анализ протеинового спектра крови через 2 месяца после завершения терапии выявил различную степень нормализации показателей в зависимости от схемы лечения. В первой группе наблюдалась нормализация уровней альбуминов и α -глобулинов при сохранении умеренной гипергаммаглобулинемии и снижении β -глобулинов относительно референсных значений. Во второй группе отмечалась нормализация содержания альбуминов и β -глобулинов на фоне персистирующей гипергаммаглобулинемии и умеренного снижения α -глобулинов. В обеих группах уровень общего белка оставался в пределах физиологической нормы.

Анализ биохимических показателей в третьей экспериментальной группе выявил минимальную терапевтическую эффективность: несмотря на поддержание нормального уровня общего белка, в протеиновом спектре сыворотки крови сохранялись значимые отклонения всех фракций от референсных значений. Сравнительная оценка результатов исследования убедительно продемонстрировала преимущество терапевтических схем, включающих иммуномодулирующие препараты, в отношении нормализации биохимического профиля крови экспериментальных животных (таблица 3.9).

Таблица 3.9. – Содержание белка и его фракций в сыворотке крови животных

| Группа | Срок исследования | Альбумины, % | Глобулины, % | | | Общий белок, г/л |
|--------------|-------------------|--------------|--------------|------------|------------|------------------|
| | | | α- | β- | γ- | |
| 1 | до применения | 3,21±0,18 | 29,4±0,21 | 15,86±0,14 | 51,5±0,32 | 70,9±0,19 |
| | через 7 дн. | 15,02±0,34 | 1,88±0,03 | 12,44±0,12 | 65,96±0,33 | 70,9±0,19 |
| | через 2 мес. | 58,9±0,45 | 14,63±0,24 | 6,45±0,10 | 20,03±0,34 | 72,3±0,18 |
| 2 | до применения | 18,2±0,24 | 22,12±0,13 | 19,8±0,43 | 39,8±0,27 | 74,0±0,23 |
| | через 7 дн. | 10,1±0,22 | 15,86±0,17 | 12,18±0,12 | 61,8±0,09 | 74,0±0,23 |
| | через 2 мес. | 65,97±0,78 | 13,46±0,31 | 7,14±0,22 | 13,45±0,13 | 61,8±0,94 |
| 3 | до применения | 16,08±0,11 | 10,3±0,09 | 14,03±0,22 | 59,65±0,31 | 74,0±0,56 |
| | через 7 дн. | 19,74±0,27 | 9,38±0,24 | 4,21±0,13 | 66,6±0,23 | 74,0±1,5 |
| | через 2 мес. | 45,8±0,44 | 5,47±0,12 | 16,42±0,15 | 32,29±0,55 | 64,7±0,21 |
| Норма | | 55 – 65 | 8 – 12 | ? | 17 – 23 | 60 – 82 |

Оценка динамики роста шерстного покрова через два месяца после начала терапии выявила различия между экспериментальными группами. Максимальные показатели длины шерсти в зоне выстригания были зарегистрированы в первой группе ($3\pm 0,3$ см), несколько меньшие значения наблюдались во второй группе ($2,8\pm 0,25$ см), минимальный прирост отмечался в третьей группе ($2,5\pm 0,32$ см). Дальнейший мониторинг длины шерстного покрова в исследуемых зонах не выявил прогрессирования роста.

Таким образом, полученные данные указывают на более выраженные положительные изменения в биохимических показателях и состоянии шерсти у животных 1-й и 2-й групп.

Применение тимофера и мивала способствовало лучшему в 1,2 раза росту шерсти, применение только тимофера – в 1,12 раза по сравнению с мивалом.

Полученные результаты свидетельствуют о более благоприятном изменении в изученных биохимических показателях и состоянии волос у животных, которым применяли тимофер, причем лучшие результаты были получены при комбинации тимофера и мивала.

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТ КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ У БОЛЬНЫХ С ГНЕЗДНОЙ АЛОПЕЦИЕЙ

4.1. Частота, факторы развития и клиническое течение гнездной алопеции

Для оценки распространенности гнездной алопеции в структуре дерматологической патологии было проведено ретроспективное исследование на базе двух медицинских учреждений Республики Таджикистан в период с 2018 по 2022 год. Анализ эпидемиологических показателей основывался на данных первичной обращаемости пациентов из различных регионов страны в ГУ "Городская клиническая больница кожных болезней" города Душанбе и Ассоциацию дерматовенерологов и косметологов Республики Таджикистан. Частота встречаемости гнездной алопеции среди кожных заболеваний у пациентов, впервые обратившихся в ГКБКБ города Душанбе в период с 2018 по 2022 годы, представлена в таблице 4.1.

Таблица 4.1. – Заболеваемость гнездной алопецией среди населения г. Душанбе в 2018-2022 годах по данным обращаемости в ГКБКБ.

| № | Показатель | Всего | Мужчины | Женщины |
|---|---------------------------------------|----------------|---------------|---------------|
| 1 | Больные, впервые обратившиеся в ГКБКБ | 18 027 (100%) | 9 496 (52,7%) | 8 531 (47,3%) |
| | из них с ГА | 584 (3,2%) | 328 (3,5%) | 256 (3,0%) |
| 2 | Дети (1 – 14 лет) | 5 524 (30,6%) | 2 973 (31,3%) | 2 551 (29,9%) |
| | из них с ГА | 183 (3,3%) | 96 (3,2%) | 87 (3,4%) |
| 3 | Взрослые (15 лет и старше) | 12 503 (69,4%) | 6 523 (68,7%) | 5 980 (70,1%) |
| | из них с ГА | 413 (3,3%) | 234 (3,6%) | 179 (3,0%) |
| 4 | 15 – 20 лет | 2215 (12,3%) | 1212 (12,8%) | 1003 (11,7%) |
| | из них с ГА | 142 (6,4%) | 80 (6,6%) | 62 (6,2%) |
| 5 | 21 – 30 лет | 3775 (20,9%) | 1956 (20,6%) | 1819 (21,3%) |
| | из них с ГА | 128 (3,4%) | 81 (4,1%) | 47 (2,6%) |
| 6 | 31 – 40 лет | 5260 (29,2%) | 2749 (28,9%) | 2511 (29,4%) |
| | из них с ГА | 126 (2,4%) | 71 (2,6%) | 55 (2,2%) |
| 7 | Старше 40 лет | 1253 (6,9%) | 606 (6,4%) | 647 (7,7%) |
| | из них с ГА | 17 (1,4%) | 9 (1,5) | 8 (1,2) |

Анализ обращаемости в специализированные дерматологические учреждения города Душанбе в период 2018-2022 гг. показал следующую

эпидемиологическую картину: общее количество пациентов с дерматологической патологией составило 18 027 человек, что соответствует 2% от среднего населения города (900 100 человек) за исследуемый период.

Максимальная частота встречаемости ГА зарегистрирована среди лиц 15-20 лет, где показатель достигает 6,4% в общей структуре дерматологических заболеваний. Примечательно, что данный уровень заболеваемости превосходит аналогичные показатели в группах 21-30 и 31-40 лет (в 1,1 и 1,2 раза соответственно), а также демонстрирует более чем восьмикратное (8,3 раза) превышение по сравнению с когортой пациентов старше 40 лет.

Анализ гендерного распределения показал устойчивое преобладание мужского пола как среди детей (превышение на 5% в возрастной группе 1-14 лет), так и среди взрослых (преобладание на 13,4% в группе старше 15 лет), при этом общая доля ГА в структуре дерматозов оставалась сопоставимой между педиатрической (до 15 лет) и взрослой популяциями. Интересно отметить, что возрастные группы 21-30 и 31-40 лет характеризовались сходной распространенностью заболевания, однако их показатели в 7,5 раз превышали уровень заболеваемости, наблюдаемый в группе пациентов старше 40 лет.

Социальная структура обследованных пациентов с гнездной алопеции в 2018-2022 гг. приведена в таблице 4.2.

Таблица 4.2. – Социальная структура пациентов с гнездной алопеции в 2018-2022 гг.

| № | Контингент | абс | % | муж | % | жен | % |
|---|----------------------|-----|------|-----|------|-----|-----|
| 1 | Военнослужащие | 30 | 7,3 | 21 | 5,1 | 9 | 2,2 |
| 2 | Времена неработающие | 83 | 20,1 | 48 | 11,6 | 35 | 8,5 |
| 3 | Домохозяйки | 34 | 8,2 | - | - | 34 | 8,2 |
| 4 | Студенты | 92 | 22,3 | 56 | 13,6 | 36 | 8,7 |
| 5 | Служащие | 68 | 16,4 | 42 | 10,2 | 26 | 6,3 |

| Продолжение таблицы 4.2 | | | | | | | |
|--------------------------------|------------------------|------------|------------|------------|-------------|------------|-------------|
| 6 | Предприниматели | 83 | 20,1 | 49 | 11,7 | 34 | 8,2 |
| 7 | Учащиеся | 23 | 5,6 | 18 | 4,4 | 5 | 1,2 |
| Всего | | 413 | 100 | 234 | 56,7 | 179 | 43,3 |

Анализ социальной структуры пациентов с гнездной алопецией, обратившихся в ГКББ в период 2018-2022 гг., выявил следующее распределение: наибольшую долю составили студенты (22,3%), далее следовали две равные группы - предприниматели и лица без постоянной занятости (по 20,1%). Минимальные показатели обращаемости зарегистрированы среди военнослужащих (7,3%) и домохозяек (5,6%). Примечательно, что категория безработных преимущественно представлена сезонными трудовыми мигрантами.

Эпидемиологический анализ заболеваемости гнездной алопецией в городе Душанбе демонстрирует тенденцию к росту, с преобладанием в социальных группах студентов, предпринимателей и лиц с нерегулярной занятостью. Несмотря на отсутствие гендерных различий в частоте заболевания, отмечается более высокая обращаемость за медицинской помощью среди мужчин. Возрастная структура заболеваемости характеризуется преобладанием лиц моложе 30 лет независимо от пола.

4.1.1. Факторы развития гнездной алопеции у обследованных больных

В период с 2018 по 2022 годы под нашим наблюдением находились 120 пациентов с различными клиническими формами алопеции. В исследовании учитывались такие факторы, как пол, возраст, место жительства, профессия, сезон, клинические формы заболевания и длительность болезни. Информация о поле и месте жительства пациентов была использована в анализе.

Анализ анамнестических данных в исследуемой когорте (n=120) позволил идентифицировать потенциальные триггерные факторы развития гнездной алопеции у 74 пациентов (61,6%). Среди этиологических факторов

доминирующее положение занимают нервно-психические потрясения, существенно превалируя над другими причинными факторами.

Хронологический анализ манифестации заболевания показал, что у 38 пациентов (31,7%) развитие первичных очагов алопеции и последующих рецидивов наблюдалось в интервале от нескольких дней до 2-3 месяцев после перенесенного психоэмоционального стресса различной природы (включая неблагоприятные материально-бытовые условия, профессиональные и семейные конфликты, утрату близких, миграционные процессы). Гендерный анализ выявил статистически значимые различия в частоте стресс-индуцированных форм заболевания: среди мужчин данный этиологический фактор регистрировался в 1,5 раза чаще по сравнению с женщинами (27 (36,0%) из 75 мужчин против 11 (24,4%) из 45 женщин, $p < 0,02$) (рисунок 4.1).

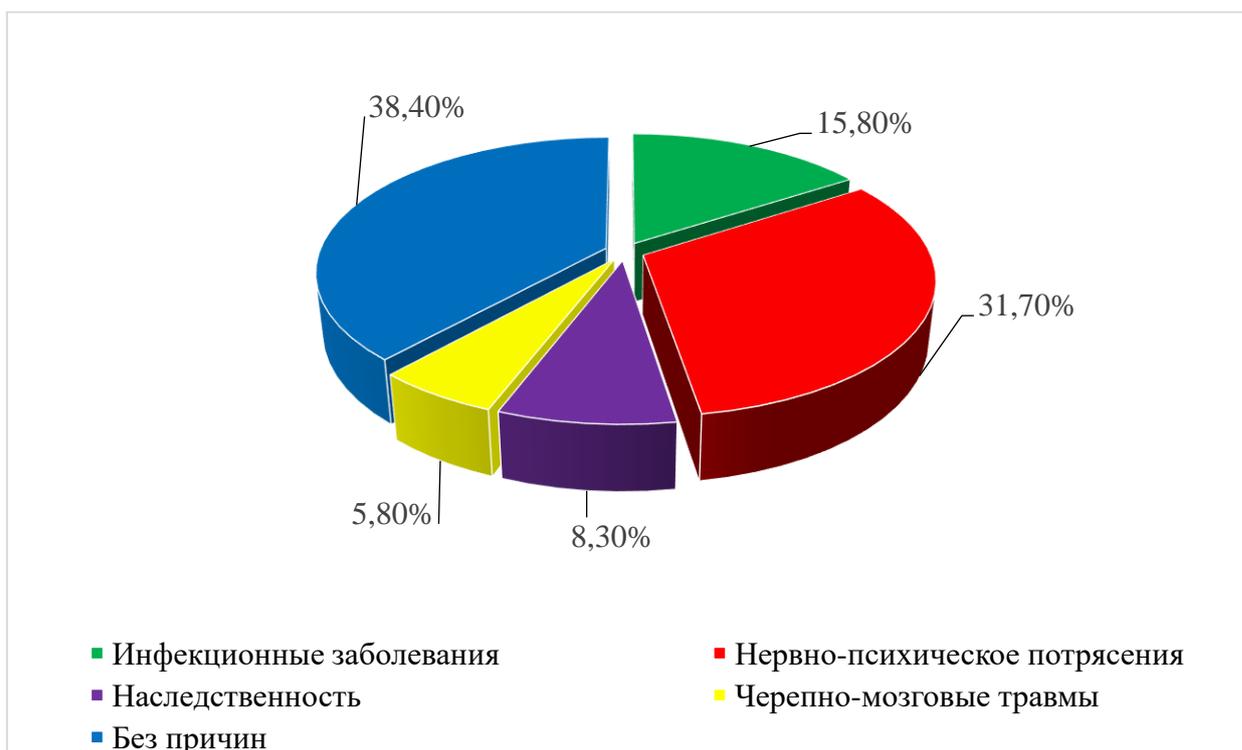


Рисунок 4.1. – Пусковые факторы развития гнездовой алопеции у пациентов

Анализ этиологических факторов выявил инфекционный триггер развития заболевания у 19 пациентов (15,8%), включая 11 мужчин (15,5%) и 8 женщин (16,3%). В данной группе манифестация гнездовой алопеции

ассоциировалась с перенесенными ОРВИ, обострением хронических инфекционных и соматических заболеваний.

В исследуемой популяции наследственная предрасположенность к гнездной алопеции была выявлена у десяти обследованных (8,3% от общей выборки), при этом наблюдалось значительное превалирование пациентов мужского пола (соотношение мужчины: женщины составило 7:3). Детальное изучение семейного анамнеза в данной когорте выявило гетерогенное распределение случаев заболевания среди родственников: доминировала передача по родительской линии (6 случаев), реже встречалось наличие патологии у братьев (3 случая) и сестер (1 случай).

Отдельного внимания заслуживает группа пациентов (7 человек, 5,8%), у которых манифестация заболевания была ассоциирована с экзогенными факторами - черепно-мозговой травмой или проведением общей анестезии в ходе хирургических вмешательств. В данной подгруппе также отмечалось преобладание лиц мужского пола с соотношением 5:2. Значительная часть пациентов (46 человек, 38,4%, с соотношением мужчин и женщин 25:21) не отмечала связи алопеции с какими-либо провоцирующими факторами. У подавляющего большинства обследованных (93 пациента, 77,5%) выявлена сопутствующая соматическая патология (таблица 4.3).

Таблица 4.3. – Сопутствующие заболевания у пациентов с гнездной алопеции

| Сопутствующее заболевание | Кол-во больных | % |
|---|----------------|------|
| Очаги хронической инфекции | 39 | 32,5 |
| Заболевания желудочно-кишечного тракта | 34 | 28,3 |
| Кожные заболевания | 33 | 27,5 |
| Заболевания эндокринной системы | 32 | 26,7 |
| Вегетососудистая дистония | 23 | 19,2 |
| Глистная инвазия | 22 | 18,3 |
| Заболевания сердечно-сосудистой системы | 7 | 5,8 |

Анализ коморбидной патологии у пациентов с гнездной алопецией выявил следующую структуру сопутствующих заболеваний. Лидирующие позиции занимают очаги хронической инфекции различной локализации (32,5%, n=39), включая хронические воспалительные процессы ЛОР-органов, респираторного тракта, мочеполовой системы. На втором месте по частоте встречаемости находятся заболевания желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы (28,3%, n=34), при этом их патогенетическая связь с развитием и рецидивированием алопеции не установлена.

Дерматологическая коморбидность документирована у 27,5% пациентов (n=33), с преобладанием атопического дерматита (n=19), витилиго (n=9) и псориаза (n=5). При этом распределение по степени тяжести гнездной алопеции в данной группе было следующим: легкая степень (очаговая форма) - 16,1%, средняя степень (субтотальная форма) - 23,8%, тяжелая степень (тотальная форма) - 24,3%.

Эндокринная патология выявлена у 26,7% пациентов (n=32), с доминированием заболеваний щитовидной железы (21,7%, n=26) над сахарным диабетом (5,0%, n=6). Вегетососудистая дистония, глистные инвазии и сердечно-сосудистые заболевания встречались с частотой 19,2% (n=23), 18,3% (n=22) и 5,8% (n=7) соответственно, при этом их влияние на течение гнездной алопеции не достигало статистической значимости ($p>0,05$).

Анализ множественной коморбидности показал следующее распределение: три сопутствующих заболевания имели 28 пациентов, два - 45, одно - 20. Анализ факторов риска в исследуемой популяции выявил значительную распространенность поведенческих факторов: более трети пациентов (35,8%, n=43) имели различные вредные привычки, включая употребление алкоголя, насвая и табакокурение.

Проведенное исследование позволило идентифицировать основные триггерные механизмы, инициирующие развитие гнездной алопеции. К ним относятся воздействие психоэмоционального стресса, перенесенные острые

респираторные вирусные инфекции, а также эпизоды обострения хронических инфекционных заболеваний.

4.1.2. Клинические проявления гнездной алопеции у обследованных пациентов.

Клиническая картина гнездной алопеции характеризуется полиморфизмом проявлений с возможностью формирования как солитарных, так и множественных очагов потери волосяного покрова. Патогномоничным симптомом заболевания является внезапно возникающая алопеция с формированием округлых или овоидных очагов облысения различного диаметра (от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров) в области скальпа или других участков тела. Характерной особенностью является отсутствие патологических изменений кожного покрова в зоне алопеции: кожа сохраняет нормальную структуру, без признаков воспалительной реакции, эритемы или десквамации. Течение заболевания может приобретать рецидивирующий характер с чередованием периодов обострения и ремиссии. В некоторых случаях выпадение волос в очагах происходит постепенно, и с прогрессированием заболевания может развиться тотальная алопеция, при которой волосы выпадают по всей поверхности головы. У некоторых пациентов также наблюдаются изменения в ногтевой пластине, такие как точечные вдавления, линии или расслоение ногтей.

В зависимости от интенсивности и распространенности заболевания выделяются различные формы гнездной алопеции: очаговая (легкая), субтотальная (средняя) и тотальная (тяжелая).

Под нашим наблюдением находились 120 пациентов с с возрасти от 16 до 48 лет, жителей города и село который обращались в Государственное учреждение «Городская клиническая больница кожных болезней» города Душанбе и Ассоциация дерматовенерологов и косметологов Республики Таджикистан. В исследовании учитывались пол, возраст, место жительства, профессия, сезон, клинические формы заболевания и длительность болезни.

Сведения о поле и месте жительства обратившихся в 2018 – 2022 гг. больных представлены в таблице 4.4.

Таблица 4.4. – Распределение пациентов с гнездной алопецией по полу и месту жительства

| Год | Кол-во больных | Пол | | Место жительства | |
|--------------|----------------|-----------|-----------|------------------|-----------|
| | | мужчины | женщины | город | село |
| 2018 | 8 | 5 | 3 | 7 | 1 |
| 2019 | 10 | 6 | 4 | 7 | 3 |
| 2020 | 21 | 12 | 9 | 16 | 5 |
| 2021 | 32 | 20 | 12 | 24 | 8 |
| 2022 | 49 | 32 | 17 | 33 | 16 |
| Итого | 120 | 75 | 45 | 87 | 33 |

Не зависимо от пола и места жительства уровень обращаемости пациентов имел тенденцию к росту, что, возможно, связано как с увеличением случаев заболеваемости гнездным облысением, так и рейтингом ГУ «Городская клиническая больница кожных болезней» города Душанбе и Ассоциации дерматовенерологов и косметологов Республики Таджикистан. Мужчины не зависимо от места жительства болели чаще женщин почти в 1,7 раза (75 против 45), а сельские жители (в 2,6 раза) реже городских (33 против 87).

Возрастная характеристика обратившихся больных гнездной алопеции приведена в таблице 4.5.

Таблица 4.5. – Распределение больных гнездной алопеции по возрасту

| Год | Возраст, лет | | | | | | Итого |
|--------------|--------------|-----------|-----------|-----------|-----------|---------------|------------|
| | 16 – 20 | 21 – 25 | 26 – 30 | 31 – 35 | 36 – 40 | старше 40 лет | |
| 2018 | 1 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 8 |
| 2019 | 2 | 4 | 1 | 1 | 1 | 1 | 10 |
| 2020 | 5 | 8 | 5 | 1 | 1 | 1 | 21 |
| 2021 | 7 | 9 | 7 | 5 | 2 | 2 | 32 |
| 2022 | 11 | 11 | 9 | 9 | 5 | 4 | 49 |
| Итого | 26 | 34 | 24 | 17 | 10 | 9 | 120 |

Половозрастная характеристика наблюдаемых пациентов отражена в таблице 4.6.

Таблица 4.6. – Распределение пациентов с гнездовой алопецией по возрастным группам и полу

| № | Возраст (в годах) | Число наблюдений | | | | Всего, % |
|--------------|----------------------|------------------|-------|---------|-------|------------|
| | | Мужчины | | Женщины | | |
| | | n | % | n | % | |
| 1 | 16-20 | 16 | 13,3% | 10 | 8,3% | 26 (21,7%) |
| 2 | 21-25 | 21 | 17,5% | 13 | 10,8% | 34 (28,3%) |
| 3 | 26-30 | 15 | 12,5% | 9 | 7,5% | 24 (20,0%) |
| 4 | 31-35 | 9 | 7,5% | 8 | 6,7% | 17 (14,2%) |
| 5 | 36-40 | 8 | 6,7% | 2 | 1,7% | 10 (8,3%) |
| 6 | Старше 40 | 6 | 5,0% | 3 | 2,5% | 9 (7,5%) |
| Итого | | 75 | 62,5% | 45 | 37,5% | 120 (100%) |

Возрастной анализ обращаемости пациентов с гнездовой алопецией выявил отчетливое преобладание лиц молодого возраста. Максимальная частота заболевания зарегистрирована в двух возрастных когортах: подростковый период (16-20 лет) и период максимальной сексуальной активности (21-30 лет), суммарно составивших 70,0% (84 пациента) от общей выборки со средним возрастом $22,6 \pm 1,8$ лет. В указанных возрастных группах отмечалось значительное превалирование лиц мужского пола. Общий возрастной диапазон исследуемой популяции составил 16-48 лет при среднем возрасте $27,8 \pm 1,7$ лет, с незначительными гендерными различиями (мужчины - $26,6 \pm 1,6$ лет, женщины - $28,4 \pm 1,8$ лет). Анализ гендерных особенностей обращаемости выявил существенное (на 70%) преобладание мужчин в возрастной группе до 30 лет, в то время как в старшей возрастной группе (после 35 лет) гендерные различия нивелировались.

Таблица 4.7 показывает зависимость обращений пациентов в зависимости от сезона года.

Таблица 4.7. – Обращаемость пациентов по поводу гнездовой алопеции в зависимости от сезона года.

| Год | Сезон года | | | | Итого |
|-------------|------------|------|-------|------|-----------|
| | осень | зима | весна | лето | |
| 2018 | 1 | 1 | 3 | 3 | 8 |
| 2019 | 5 | 2 | 3 | - | 10 |
| 2020 | 2 | 8 | 7 | 4 | 21 |
| 2021 | 15 | 9 | 7 | 1 | 32 |

| Продолжение таблицы 4,7 | | | | | |
|-------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|------------|
| 2022 | 10 | 11 | 19 | 9 | 49 |
| Итого | 33 (27,5%) | 31 (25,8%) | 39 (32,5%) | 17 (14,2%) | 120 |

Как показано в таблице 4.7, наибольший уровень обращаемости был зафиксирован весной (32,5%), что, вероятно, связано с воздействием нескольких факторов, влияющих на распространенность заболевания.

Анализ социальной стратификации обследованной популяции пациентов выявил относительно равномерное распределение между различными социальными группами, с долевым участием от 20,8% до 26,7%. Исключение составили военнослужащие, представленность которых была существенно ниже - в среднем в 4 раза меньше по сравнению с другими социальными категориями (таблица 4.8).

Таблица 4.8. – Социальная структура обследованных пациентов.

| № | Социальное происхождение | Количество больных | % |
|--------------|---------------------------|--------------------|------|
| 1 | Служащие, предприниматели | 32 | 26,7 |
| 2 | Домохозяйки | 29 | 24,2 |
| 3 | Учащиеся, студенты | 28 | 23,3 |
| 4 | Временно не работающие | 24 | 20,8 |
| 5 | Военнослужащие | 7 | 5,8 |
| Всего | | 120 | 100 |

У больных наблюдали разные клинические варианты гнездовой алопеции как волосистой части головы, так и бороды, усов (таблица 4.9).

Таблица 4.9. – Клинические формы гнездовой алопеции

| Год | Алопеция | | | Всего |
|--------------|-----------|----------------|----------------------------------|------------|
| | очаговая | много-очаговая | очаговое выпадение бороды и усов | |
| 2018 | 3 | 1 | 4 | 8 |
| 2019 | 4 | 2 | 4 | 10 |
| 2020 | 10 | 4 | 7 | 21 |
| 2021 | 15 | 8 | 9 | 32 |
| 2022 | 21 | 12 | 16 | 49 |
| Итого | 53 | 27 | 40 | 120 |

Топографический анализ инициальных очагов алопеции продемонстрировал преимущественное поражение волосистой части головы,

при этом наиболее часто патологический процесс дебютировал в височно-теменной области (64,7% случаев). Реже наблюдалось первичное вовлечение затылочной (23,2%) и лобной (12,1%) областей. В отношении поражения андрогензависимых зон лица установлено, что у преобладающего большинства пациентов (76,5%) наблюдалось изолированное выпадение волос в области бороды и усов, тогда как у остальных (23,5%) отмечалось сочетанное поражение скальпа.

Хронологическая стратификация длительности заболевания в обследованной популяции выявила следующее распределение: наибольшее число пациентов (n=68) имело продолжительность заболевания до 6 месяцев, у 20 пациентов длительность патологического процесса не превышала одного месяца, 16 человек страдали заболеванием до года, 10 пациентов - до пяти лет, и лишь у 6 обследованных длительность заболевания превышала пятилетний рубеж (рисунок 4.2).

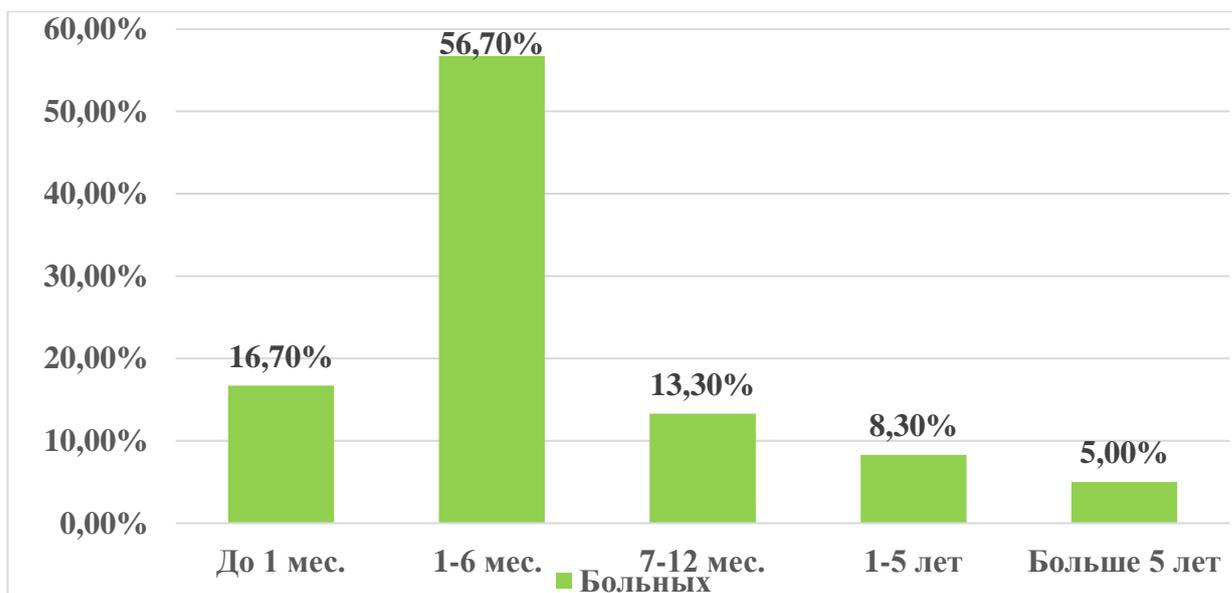


Рисунок 4.2. – Длительность заболевания у обследованных пациентов

Примечательно, что у преобладающего большинства пациентов (80,0%) продолжительность заболевания не превышала одного года, при среднем значении $0,9 \pm 0,3$ года. В исследуемой когорте были представлены различные клинические формы гнездной алопеции (рисунок 4.3).



Рисунок 4.3. – Частота встречаемости клинических форм ГА среди исследуемых пациентов

Анализ клинических форм гнездной алопеции в исследуемой популяции, представленный на рисунке 4.3, демонстрирует следующее распределение: очаговая (локальная) форма диагностирована у 53 пациентов (44,2%), субтотальная форма - у 40 пациентов (33,3%), тотальная (распространенная или универсальная) форма - у 27 пациентов (22,5%). При этом количественная характеристика очагов поражения варьировала в диапазоне от 1 до 14. (рисунок 4.4).

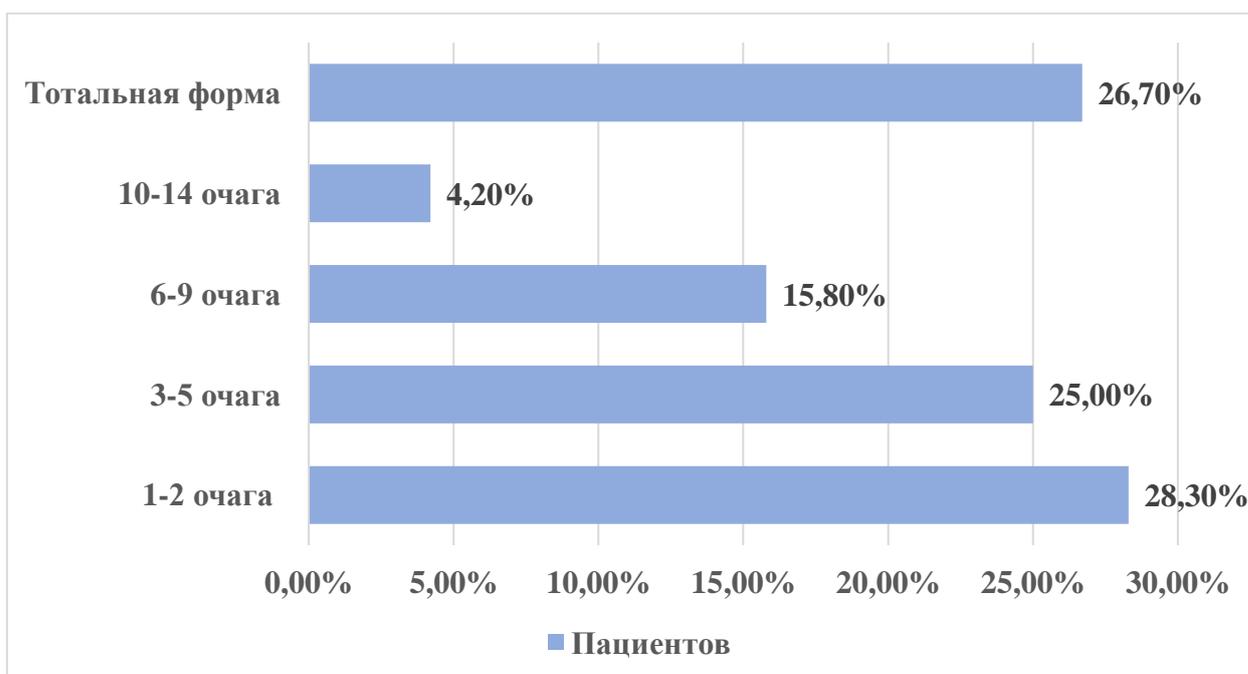


Рисунок 4.4. – Распределение пациентов с ГА в зависимости от общего числа очагов поражения

Как показано на рисунке 4.4, у большинства больных (28,3%, n = 34) было 1-2 очага облысения. По 3-5 очагов наблюдались у 30 пациентов (25,0%), 6-9 очагов – у 19 (15,8%), а 10-14 и более очагов – у 5 пациентов (4,2%). У 32 больных (26,7%) была диагностирована тотальная или универсальная форма гнездовой алопеции. В рамках клинического исследования была применена общепринятая система градации тяжести гнездовой алопеции, основанная на количественной оценке площади поражения скальпа. Для объективизации тяжести патологического процесса все пациенты были распределены на три клинические группы.

Первая степень тяжести, классифицируемая как относительно легкая форма заболевания, характеризовалась ограниченным поражением волосистой части головы с вовлечением не более четверти (до 25%) площади скальпа. При второй степени тяжести, соответствующей среднетяжелому течению заболевания, площадь алопеции варьировала в диапазоне от 25% до 50% поверхности головы. Наиболее тяжелое течение патологического процесса (третья степень) диагностировалось в случаях, когда зона облысения охватывала более половины (свыше 50%) площади волосистой части головы.

Распределение пациентов согласно шкале SBN (таблица 4.10) позволило провести стратификацию клинических вариантов заболевания по группам тяжести. В первую группу были включены пациенты с клиническими вариантами S1B0N0 - S1B0N1, во вторую группу - пациенты с вариантами S2B0N0 - S2B1N1, в третью группу - пациенты с наиболее тяжелыми формами заболевания, характеризующимися вариантами от S3B0N0 до S5B2N1.

Таблица 4.10. – Характеристика клинических форм ГА согласно шкале, SBN среди наблюдаемых пациентов

| Клиническая форма ГА (SBN) | Мужчины | Женщины | Всего |
|--|------------|------------|------------|
| | абс (%) | абс (%) | абс (%) |
| S ₁ B ₀ N ₀ | 28 (23,3%) | 19 (15,8%) | 47 (39,2%) |

| Продолжение таблицы 4.10 | | | |
|---|------------|------------|------------|
| S₁B₁N₀ | 2 (1,7%) | 2 (1,7) | 4 (3,3%) |
| S₁B₀N₁ | 1 (0,8%) | 1 (0,8%) | 2 (1,7%) |
| S₂B₀N₀ | 16 (13,3%) | 9 (7,5%) | 21 (17,5%) |
| S₂B₁N₀ | 5 (4,2%) | 4 (3,3%) | 14 (11,6%) |
| S₂B₀N₁ | 1 (0,8%) | 2 (1,7%) | 3 (2,5%) |
| S₂B₁N₁ | 2 (1,7%) | 1 (0,8%) | 2 (1,7%) |
| S₃B₀N₀ | 4 (3,3%) | 2 (1,7%) | 6 (5,0%) |
| S₃B₁N₀ | 3 (2,5%) | 2 (1,7%) | 5 (4,2%) |
| S₃B₀N₁ | 2 (1,7%) | 2 (1,7%) | 4 (3,3%) |
| S₃B₁N₁ | 3 (2,5%) | 1 (0,8%) | 4 (3,3%) |
| S_{4a}B₁N₁ | 3 (2,5%) | - | 3 (2,5%) |
| S₅B₀N₁ | 3 (2,5%) | - | 3 (2,5%) |
| S₅B₂N₁ | 2 (1,7%) | - | 2 (1,7%) |
| Всего | 75 (62,5%) | 45 (37,5%) | 120 (100%) |

Таким образом, распределение пациентов по степени тяжести гнездовой алопеции выглядело следующим образом. Как показано в таблице 4.10, наибольшее количество пациентов (44,2%; n = 53) относится к первой группе с клиническими вариантами S₁B₀N₀ - S₁B₀N₁. Далее, пациенты с вариантами S₂B₀N₀ - S₂B₁N₁ составляют вторую группу (33,3%; n = 40), а с вариантами S₃B₀N₀ - S₅B₂N₁ – третью группу (22,5%; n = 27).

Гендерный анализ распределения пациентов по степени тяжести гнездовой алопеции, представленный на рисунке 4.5, выявил существенные различия. При тяжелой форме заболевания отмечалось значительное преобладание мужчин (16,7%, n=20) над женщинами (5,8%, n=7) с соотношением 2,8:1. Аналогичная тенденция наблюдалась при средней и легкой формах заболевания: при средней форме соотношение мужчин (20,0%, n=24) к женщинам (13,3%, n=16) составило 1,5:1, при легкой форме - мужчины (25,8%, n=31) преобладали над женщинами (18,3%, n=22) в соотношении 1,3:1.

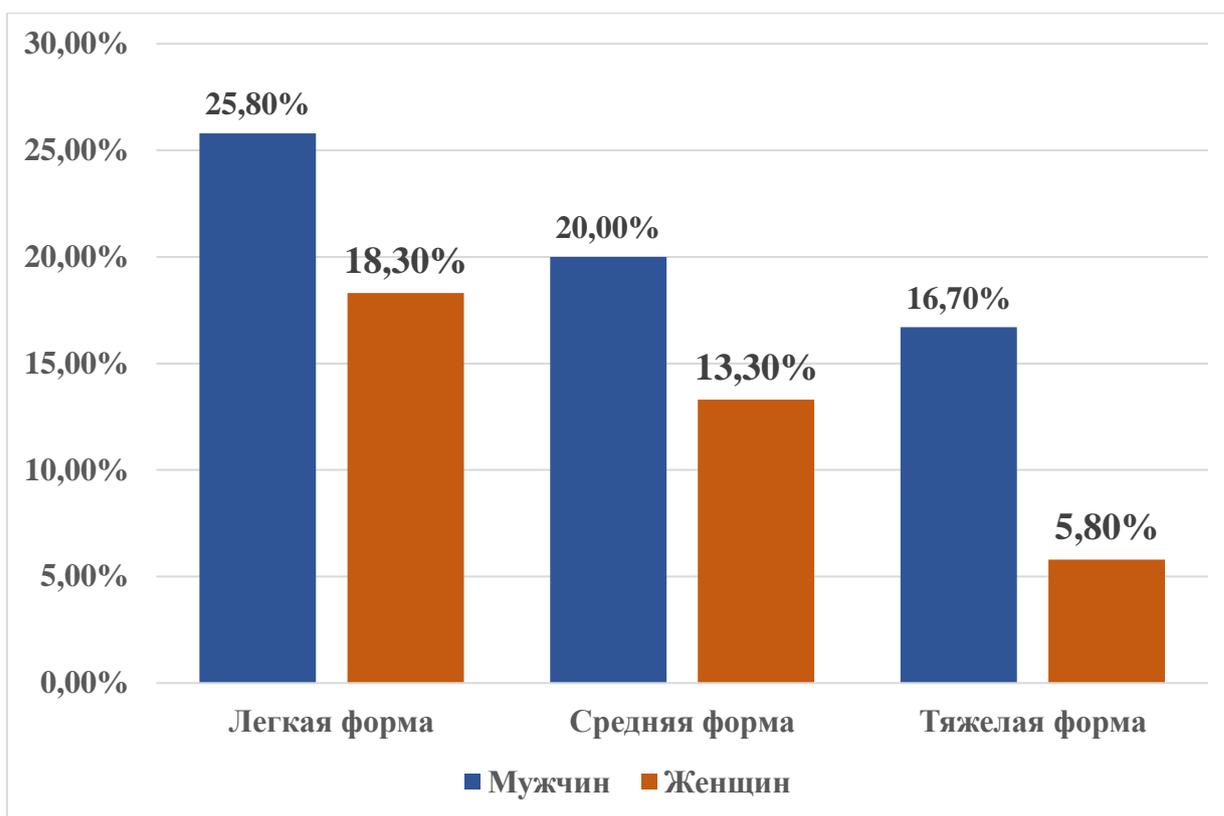


Рисунок 4.5. – Частота клинических форм гнездовой алопеции в зависимости от пола

Детальный анализ пациентов с тяжелой степенью заболевания (площадь алопеции 51-100% скальпа) выявил следующее распределение: поражение 51-75% площади скальпа наблюдалось у 19 пациентов (14 мужчин и 5 женщин), субтотальная алопеция (75-95%) - у 5 пациентов (4 мужчины и 1 женщина), тотальная или универсальная форма с полным отсутствием волосяного покрова (96-100%) - у 3 пациентов (2 мужчины и 1 женщина). (рисунок 4.5).

Анализ стадийности заболевания, представленный в таблице 4.11, выявил преобладание прогрессирующей стадии гнездовой алопеции (48,3%, n=58), с характерным гендерным распределением: 37 мужчин и 21 женщина. Стационарная стадия дерматоза диагностирована у 34,2% пациентов (n=41; 26 мужчин и 16 женщин), регрессивная - у 17,5% (n=21; 13 мужчин и 8 женщин).

Таблица 4.11. – Распределение пациентов по стадиям и степени тяжести гнездной алопеции

| Стадия | Степень тяжести ГА | | | | | | Всего | |
|-----------------|--------------------|------------|-----------|------------|-----------|------------|------------|------------|
| | Легкая | | Средняя | | Тяжелая | | | |
| | абс | % | абс | % | абс | % | абс | % |
| Прогрессирующая | 21 | 39,6 | 19 | 47,5 | 18 | 66,7 | 58 | 48,3 |
| Стационарная | 21 | 39,6 | 12 | 30,0 | 8 | 29,6 | 41 | 34,2 |
| Регрессивная | 11 | 20,8 | 9 | 22,5 | 1 | 3,7 | 21 | 17,5 |
| Всего | 53 | 100 | 40 | 100 | 27 | 100 | 120 | 100 |

Корреляционный анализ между степенью тяжести заболевания и стадией процесса выявил следующие закономерности. При тяжелой форме заболевания доминировала прогрессирующая стадия (66,7%, n=18), реже встречалась стационарная стадия (29,6%, n=8), и лишь в единичном случае (3,7%) наблюдалась регрессивная стадия. У пациентов со средней степенью тяжести также преобладала прогрессирующая стадия (47,5%, n=19), при меньшей частоте стационарной (30,0%, n=12) и регрессивной (22,5%, n=9) стадий. При легкой форме заболевания отмечалось равное распределение между прогрессирующей и стационарной стадиями при существенно меньшей частоте регрессивной стадии (таблица 4.11).

Морфологическое исследование очагов поражения при локальной форме гнездной алопеции в изученной популяции пациентов выявило характерную клиническую картину. Доминирующим паттерном являлись дискретные очаги алопеции с преимущественно циркулярной конфигурацией, реже встречались участки овоидной формы. У некоторых пациентов наблюдалась тенденция к слиянию отдельных очагов с формированием обширных зон облысения. Дерматологическое исследование очагов поражения выявило следующие особенности: кожа в зоне алопеции сохраняла гладкую текстуру без признаков атрофических изменений, при этом у большинства пациентов цвет кожи оставался нормальным, у меньшей части приобретал оттенок слоновой кости. Характерной особенностью

являлось сохранение пустых устьев волосяных фолликулов, особенно выраженное по периферии очагов. В ряде случаев наблюдалось незначительное западение кожи в зоне алопеции. У пациентов с субъективной симптоматикой объективно определялась слабовыраженная эритема в зонах поражения.

Морфометрический анализ очагов поражения при легкой форме гнездной алопеции (n=53) выявил преобладание пациентов с единичными очагами (41 случай), среди которых доминировали формы с 1-2 очагами (29 пациентов) диаметром 2-6 см. Множественные очаги наблюдались у 12 пациентов: 3-4 очага у 8 пациентов и 5 очагов у 4 пациентов, с диаметром поражения 1-4 см.

При средней степени тяжести заболевания (n=40) превалировала многоочаговая форма (31 случай) над лентовидной (8 случаев). Многоочаговая форма характеризовалась вариабельным количеством очагов (от 3 до 16) с диффузным распределением по волосистой части головы. При этом наблюдалась обратная корреляция между количеством и размером очагов: при 3-7 очагах их диаметр составлял 5-10 см, при 8 и более очагах - 3-8 см. У 6 пациентов с многоочаговой формой отмечалась краевая локализация очагов диаметром 5-6 см.

Качественная характеристика очагов поражения выявила следующее распределение: тотальное отсутствие волос наблюдалось у 81,7% пациентов, выраженное поредение - у 11,7%, сохранение участков с нормальным волосяным покровом в центральной зоне очагов - у 6,6%.

При изучении клинической картины лентовидной формы гнездной алопеции в группе из восьми пациентов (n=8) было установлено специфическое расположение обширных очагов выпадения волос в периферических зонах скальпа. Топографический анализ позволил выделить три основных паттерна распространения патологического процесса: наиболее часто встречалось лентообразное поражение, простирающееся от затылочной области к ушным раковинам (4 наблюдения), реже диагностировался

классический офиазис с распространением до височных областей (3 пациента), и в одном случае был зарегистрирован инвертированный офиазис с локализацией в лобно-теменной зоне. Морфометрический анализ очагов поражения выявил две основные группы: пациенты с солитарными крупными очагами (n=7) размером от 10x15 см до 15x20 см, и пациенты с комбинированным поражением (n=4), характеризующимся наличием одного крупного очага (8x12 см - 13x15 см) в сочетании с 2-4 округлыми очагами диаметром 3-5 см.

В ходе клинического исследования субтотальная форма гнездовой алопеции была верифицирована у сорока пациентов, характеризующихся наличием распространенных очагов потери волосяного покрова. Количественный анализ площади поражения позволил стратифицировать пациентов на две неравнозначные группы: доминирующую, включающую 38 пациентов, с площадью поражения от четверти до половины поверхности скальпа (25-50%), и малочисленную группу из двух пациентов (n=2), у которых патологический процесс охватывал более обширные участки волосистой части головы (50-75% и более). Временная динамика потери волос варьировала от острого течения (3-6 недель) до хронического процесса (несколько месяцев-лет).

Экстраскальпарные проявления заболевания характеризовались следующими особенностями: у 23 пациентов мужского пола (19,2%) наблюдалось поражение области бороды и/или усов с формированием 1-5 очагов размером 2x3 - 4x7 см. При этом у 15 пациентов диагностирована субтотальная форма, у 4 - лентовидная, и у 4 - многоочаговая форма основного заболевания. При анализе экстраскальпарных проявлений гнездовой алопеции было установлено вовлечение в патологический процесс волосяного покрова бровей у десяти пациентов, что составило 8,3% от общей выборки. В данной подгруппе наблюдалось преобладание лиц мужского пола (6 мужчин и 4 женщины), при этом шесть пациентов имели субтотальную форму заболевания, а четверо страдали многоочаговой формой ГА.

Особого внимания заслуживает группа пациентов с поражением ресничного края век, включающая четырех больных с тяжелым течением заболевания, среди которых также отмечалось превалирование мужского пола (3 мужчины и 1 женщина). Клиническая картина в этих случаях варьировала от выраженного поредения до полного отсутствия ресниц.

Анализ экстракальпарных проявлений гнездной алопеции выявил вовлечение кожи туловища, конечностей, аногенитальной области и подмышечных впадин у 42 пациентов (35,0%). Распределение частоты поражения демонстрировало четкую корреляцию с тяжестью основного заболевания: при легкой форме - 5,7% (3 из 53 пациентов), при средней степени тяжести - 37,5% (15 из 40 пациентов), при тяжелой форме - 81,5% (22 из 27 пациентов). Морфологические характеристики поражения также варьировали в зависимости от степени тяжести заболевания. При легкой форме наблюдались единичные очаги в пубо-абдоминальной области размером 3x3 см и 4x5 см. Средняя степень тяжести характеризовалась множественными очагами (от 3 до 5) с полисегментарным распределением, включая области груди, спины, конечностей и лобковой зоны. При тяжелой форме заболевания отмечался полиморфизм поражения с переменным количеством и площадью очагов, характеризующихся как частичным поредением, так и тотальным отсутствием волосяного покрова.

В исследуемой когорте тотальная форма гнездной алопеции диагностирована у 5 пациентов молодого возраста (17-20 лет), с незначительным преобладанием лиц мужского пола (3 мужчины, 2 женщины). Клиническая картина характеризовалась полным отсутствием волосяного покрова на волосистой части головы и лице. Анализ состояния бровей и ресниц выявил два варианта поражения с равной частотой встречаемости: тотальное отсутствие (2 случая) и сохранение единичных волос (2 случая).

Клинико-морфологический анализ прогрессирующей стадии гнездной алопеции (n=58) выявил характерный комплекс признаков активности

патологического процесса. Основными проявлениями служили появление новых и увеличение размеров существующих очагов облысения. Объективизация прогрессирования осуществлялась с помощью тракционной пробы, демонстрировавшей легкую эпиляцию дистрофически измененных и расщепленных волос в перифокальной зоне шириной 0,5-2,0 см. Патогномоничным признаком активности процесса являлось наличие по периферии очагов обломанных волос с характерным булавовидным утолщением дистального конца - симптом восклицательного знака.

В группе из 41 пациента было проведено детальное исследование стационарной стадии гнездовой алопеции, характеризующейся стойкой стабилизацией патологического процесса. Основными клиническими маркерами данной стадии являлись два ключевых признака: прекращение появления новых очагов облысения и отсутствие тенденции к расширению существующих зон поражения.

Верификация стационарной стадии заболевания базировалась на комплексе объективных диагностических критериев, включающих: элиминацию феномена "расшатанных волос", появление характерных коротких обломанных волос по периферическому краю очагов алопеции, а также отсутствие рецидивов заболевания на протяжении многомесячного периода динамического наблюдения.

При регрессивной стадии заболевания (n=21) наблюдалась отчетливая тенденция к восстановлению волосяного покрова, характеризующаяся появлением пушковых депигментированных волос с последующим их утолщением и пигментацией, преимущественно в центральной зоне очагов, а также частичным восстановлением терминальных волос.

Обобщенный анализ клинического материала демонстрирует преобладание в исследуемой популяции пациентов с легкой степенью тяжести и прогрессирующей стадией заболевания, при меньшей представленности тяжелых форм и случаев с признаками регрессии.

4.2 Результаты иммунологических анализов

4.2.1. Показателей клеточного и гуморального иммунитета и провоспалительных и противовоспалительных цитокинов у пациентов с гнездной алопеции

Сравнительный анализ иммунологических показателей у пациентов с гнездной алопецией и здоровых доноров выявил существенные нарушения иммунного статуса, затрагивающие 6 из 13 исследованных параметров (таблица 4.12).

Таблица 4.12. – Уровень иммунологических показателей, провоспалительных и противовоспалительных цитокинов у пациентов с гнездной алопеции

| Показатель | Контрольная группа (n = 30) | Больные (n = 120) | p |
|-----------------------------------|-----------------------------|-------------------|--------|
| Лимфоциты, 10 ⁹ / л | 2,31 ± 0,12 | 2,18 ± 0,09 | > 0,1 |
| Лимфоциты, % | 30,2 ± 1,5 | 28,3 ± 1,2 | > 0,1 |
| CD ₃ (Т-лимфоциты), % | 67,7 ± 2,7 | 61,8 ± 1,8 | > 0,1 |
| CD ₄ (Т-хелперы), % | 43,3 ± 1,8 | 36,3 ± 1,3 | <0,01 |
| CD ₈ (Т-цитотокс.), % | 23,4 ± 1,3 | 20,3 ± 1,2 | > 0,1 |
| CD ₄ / CD ₈ | 1,85 ± 0,13 | 1,79 ± 0,12 | > 0,1 |
| CD ₂₀ (В-лимф.), % | 14,7 ± 1,0 | 17,3 ± 1,2 | > 0,1 |
| IgA, г/л | 2,08 ± 0,15 | 2,49 ± 0,11 | <0,05 |
| IgM, г/л | 1,73 ± 0,13 | 2,32 ± 0,10 | <0,01 |
| IgG, г/л | 11,3 ± 0,9 | 15,2 ± 1,1 | <0,01 |
| ЦИК, г/л | 2,36 ± 0,17 | 3,29 ± 0,12 | <0,001 |
| ФАЛ, % | 74,4 ± 4,8 | 54,2 ± 4,0 | <0,01 |
| ФЧ | 7,2 ± 0,6 | 6,4 ± 0,5 | > 0,1 |
| ФНО-α | 8,45 ± 0,52 | 14,77 ± 0,83 | <0,001 |
| ИЛ-1β | 1,88 ± 0,15 | 3,15 ± 0,23 | <0,001 |
| ИЛ-6 | 2,86 ± 0,18 | 4,38 ± 0,29 | <0,001 |
| ИЛ-8 | 3,46 ± 0,22 | 6,76 ± 0,37 | <0,001 |
| ИЛ-4 | 12,48 ± 0,72 | 10,37 ± 0,59 | <0,05 |
| ИЛ-10 | 7,33 ± 0,46 | 5,38 ± 0,32 | <0,01 |

p – достоверность различия к данным контрольной группы

Иммунологическое исследование выявило существенные нарушения клеточного звена иммунитета у пациентов с гнездной алопецией. Наиболее значимые изменения затронули популяцию CD4-лимфоцитов, количество которых продемонстрировало статистически достоверное снижение на 20% ($p < 0,01$). Параллельно наблюдалась тенденция к уменьшению численности CD3- и CD8-лимфоцитов (на 9% и 14% соответственно), а также регистрировалось снижение общего количества лимфоцитов на 7% как в абсолютных, так и в относительных значениях. Исследование врожденного иммунитета продемонстрировало выраженное нарушение неспецифической резистентности организма, что проявлялось значительным снижением фагоцитарной активности нейтрофильных гранулоцитов (на 37%, $p < 0,01$). Выявленные изменения указывают на существенную компрометацию механизмов врожденной иммунной защиты у пациентов с данной патологией.

Анализ цитокинового профиля у пациентов с гнездной алопецией, дополняющий данные таблицы 4.12, выявил значимый дисбаланс про- и противовоспалительных медиаторов. Документирована статистически значимая ($p < 0,001$) гиперпродукция провоспалительных цитокинов на фоне существенного снижения ($p < 0,02-0,01$) противовоспалительных медиаторов относительно контрольной группы. Количественный анализ провоспалительных цитокинов выявил следующие изменения относительно контроля: повышение ФНО- α в 1,8 раза (+75%), ИЛ-1 β в 1,7 раза (+68%), ИЛ-6 в 1,5 раза (+53%) и ИЛ-8 в 2 раза (+95%). Параллельно наблюдалось снижение противовоспалительных медиаторов: ИЛ-10 в 1,4 раза (-36%) и ИЛ-4 в 1,2 раза (-20%). Частотный анализ выявленных нарушений продемонстрировал повышение уровня провоспалительных цитокинов у значительной части пациентов: ФНО- α - 67,7%, ИЛ-8 - 66,1%, ИЛ-1 β - 56,9%, ИЛ-6 - 55,6%. Снижение противовоспалительных медиаторов зарегистрировано примерно у половины пациентов: ИЛ-4 - 51,5%, ИЛ-10 - 50,6%.

Исследование гуморального звена иммунной системы продемонстрировало статистически достоверное повышение продукции иммуноглобулинов всех основных классов. Наиболее выраженные изменения затронули уровни IgG и IgM, показавшие увеличение на 34% ($p < 0,01$) и 32% ($p < 0,01$) соответственно, в то время как концентрация IgA возросла на 18% ($p < 0,05$). Параллельно наблюдалось значительное повышение уровня циркулирующих иммунных комплексов - на 38% относительно референсных значений ($p < 0,001$).

В ходе исследования была установлена четкая взаимосвязь между выраженностью иммунологических нарушений и клиническими характеристиками заболевания, включая его продолжительность, тяжесть течения и активность патологического процесса. Данные наблюдения согласуются с результатами ранее опубликованных исследований [10, 14, 39, 142], демонстрирующих корреляцию между изменениями цитокинового профиля и основными клиническими параметрами заболевания. Для дальнейшей валидации выявленных закономерностей было проведено углубленное изучение иммунологических показателей и цитокинового статуса с учетом хронологической динамики патологического процесса (таблиц 4.13).

Таблица 4.13. – Показатели иммунного статуса у наблюдаемых пациентов с ГА в зависимости от её продолжительности

| Исследуемый параметр | Группа контроля | Продолжительность патологии | |
|----------------------|-----------------|-----------------------------|--------------------------|
| | | Не более 6 месяцев (n = 88) | Свыше 6 месяцев (n = 32) |
| Лимфоциты, $10^9/л$ | $2,31 \pm 0,12$ | $2,25 \pm 0,13$ | $2,11 \pm 0,11$ |
| Лимфоциты, % | $30,2 \pm 1,5$ | $29,6 \pm 1,5$ | $27,5 \pm 1,5$ |
| CD3, % | $67,7 \pm 2,7$ | $64,4 \pm 2,2$ | $60,3 \pm 2,2^1$ |
| CD4, % | $43,3 \pm 1,8$ | $37,7 \pm 1,8^1$ | $35,4 \pm 1,5^3$ |
| CD8, % | $23,4 \pm 1,3$ | $22,6 \pm 1,6$ | $19,3 \pm 1,3^1$ |
| CD4 / CD8 | $1,85 \pm 0,13$ | $1,68 \pm 0,13$ | $1,85 \pm 0,11$ |
| CD20, % | $14,7 \pm 1,0$ | $15,7 \pm 1,4$ | $18,2 \pm 1,2^1$ |
| IgA, г/л | $2,08 \pm 0,15$ | $2,33 \pm 0,13$ | $2,57 \pm 0,12^2$ |

| Продолжение таблицы 4.13 | | | |
|---------------------------------|--------------|---------------------------|------------------------------|
| IgM, г/л | 1,73 ± 0,13 | 2,16 ± 0,13 ¹ | 2,41 ± 0,13 ³ |
| IgG, г/л | 11,3 ± 0,9 | 14,5 ± 1,2 ¹ | 16,4 ± 1,1 ³ |
| ЦИК, г/л | 2,36 ± 0,17 | 2,95 ± 0,15 ² | 3,45 ± 0,14 ⁴⁽¹⁾ |
| ФАЛ, % | 74,4 ± 4,8 | 58,4 ± 4,3 ² | 51,8 ± 4,4 ³ |
| ФЧ | 7,2 ± 0,6 | 6,7 ± 0,7 | 6,2 ± 0,4 |
| ФНО-α | 8,45 ± 0,52 | 12,22 ± 0,88 ⁴ | 16,03 ± 0,94 ⁴⁽³⁾ |
| ИЛ-1β | 1,88 ± 0,15 | 2,63 ± 0,24 ² | 3,43 ± 0,27 ⁴⁽¹⁾ |
| ИЛ-6 | 2,86 ± 0,18 | 3,67 ± 0,34 ¹ | 4,73 ± 0,34 ⁴⁽²⁾ |
| ИЛ-8 | 3,46 ± 0,22 | 5,28 ± 0,42 ³ | 7,53 ± 0,44 ⁴⁽³⁾ |
| ИЛ-4 | 12,48 ± 0,72 | 11,42 ± 0,61 | 9,79 ± 0,62 ² |
| ИЛ-10 | 7,33 ± 0,46 | 6,08 ± 0,35 ¹ | 4,96 ± 0,35 ⁴⁽²⁾ |

Примечание: 1, 2, 3, 4 – достоверность различия к показателям контрольной группы: 1 – p < 0,05; 2 – p < 0,02; 3 – p < 0,01; 4 – p < 0,001; (1) – достоверность различия между данными групп – p < 0,05. Цитокин - ¹ – p < 0,05, ² – p < 0,02, ³ – p < 0,01, ⁴ – p < 0,001; достоверность различия между данными групп: ⁽¹⁾ – p < 0,05, ⁽²⁾ – p < 0,02, ⁽³⁾ – p < 0,01

Анализ иммунологических показателей у пациентов с длительностью гнездной алопеции до 6 месяцев (средняя продолжительность 4,5 ± 0,7 мес.) выявил комплексные нарушения иммунного статуса. В клеточном звене иммунитета зарегистрировано достоверное снижение популяции CD4-лимфоцитов (p<0,05) и угнетение фагоцитарной активности нейтрофилов (ФАЛ, p<0,02). Параллельно наблюдалась активация гуморального звена иммунитета, характеризующаяся повышением сывороточных концентраций IgM (p<0,05), IgG (p<0,05) и циркулирующих иммунных комплексов (p<0,02).

Анализ иммунологических показателей у пациентов с длительностью гнездной алопеции более 6 месяцев (средняя продолжительность 2,4 ± 0,6 лет) выявил прогрессирующее усугубление иммунных нарушений. В отличие от пациентов с меньшей длительностью заболевания, у которых отмечались значимые изменения (p<0,02-0,05) в 5 из 13 исследованных параметров, при хронизации процесса количество измененных показателей увеличилось до 9. Углубление иммунологического дисбаланса характеризовалось нарастающей супрессией клеточного звена иммунитета с параллельной активацией гуморальных механизмов. Документировано достоверное снижение всего спектра Т-клеточных маркеров: CD4-, CD3-, CD8-лимфоцитов (p<0,05), сопровождающееся угнетением фагоцитарной активности. Активация

гуморального звена иммунитета проявлялась повышением CD20-лимфоцитов и всех классов иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG), а также циркулирующих иммунных комплексов. При этом уровень ЦИК демонстрировал статистически значимое повышение ($p < 0,05$) по сравнению с группой пациентов с меньшей длительностью заболевания, тогда как остальные показатели имели аналогичную тенденцию без достижения уровня статистической значимости.

Анализ цитокинового профиля у пациентов с длительностью гнездовой алопеции до 6 месяцев выявил дисбаланс про- и противовоспалительных медиаторов. Зарегистрировано повышение уровня провоспалительных цитокинов: ИЛ-6 (+28%), ИЛ-1 β (+40%), ФНО- α (+45%), ИЛ-8 (+53%), на фоне снижения противовоспалительного ИЛ-10 на 21%.

При хронизации процесса (длительность более 6 месяцев) наблюдалось прогрессирующее углубление цитокинового дисбаланса. Зафиксировано более выраженное повышение провоспалительных медиаторов: ФНО- α в 1,9 раза, ИЛ-1 β в 1,8 раза, ИЛ-6 в 1,6 раза, ИЛ-8 в 2,2 раза. Параллельно отмечено усугубление дефицита противовоспалительных цитокинов: снижение ИЛ-10 в 1,5 раза и ИЛ-4 в 1,3 раза.

Статистически значимые различия в уровнях всех исследованных цитокинов (за исключением ИЛ-4) между группами пациентов с различной длительностью заболевания верифицируют зависимость цитокинового дисбаланса от продолжительности патологического процесса (таблица 4.14).

Таблица 4.14. – Уровень иммунологических показателей и цитокинов у пациентов в зависимости от степени тяжести гнездовой алопеции

| Показатель | Контрольная группа (n = 30) | Степень тяжести ГА | | |
|--------------------------------|--------------------------------|--------------------|---------------------|-------------------------|
| | | Легкая (n = 53) | Средняя (n = 40) | Тяжелая (n = 27) |
| Лимфоциты, 10 ⁹ / л | 2,31 ± 0,12 | 2,26 ± 0,10 | 2,18 ± 0,11 | 2,07 ± 0,12 |
| Лимфоциты, % | 30,2 ± 1,5 | 29,5 ± 1,4 | 28,5 ± 1,3 | 26,8 ± 1,7 |
| CD3, % | 67,7 ± 2,7 | 63,7 ± 2,3 | 62,3 ± 2,2 | 58,9 ± 2,3 ² |

| Продолжение таблицы 4.14 | | | | |
|-----------------------------------|--------------|--------------------------|---------------------------|------------------------------|
| CD ₄ , % | 43,3 ± 1,8 | 38,5 ± 1,5 ¹ | 36,8 ± 1,5 ² | 33,4 ± 1,6 ⁴⁽¹⁾ |
| CD ₈ , % | 23,4 ± 1,3 | 22,4 ± 1,5 | 19,4 ± 1,3 ¹ | 18,1 ± 1,4 ² |
| CD ₄ / CD ₈ | 1,85 ± 0,13 | 1,87 ± 0,13 | 1,93 ± 0,13 | 1,94 ± 0,13 |
| CD ₂₀ (В-лимф.), % | 14,7 ± 1,0 | 15,6 ± 1,4 | 17,4 ± 1,3 | 18,8 ± 1,3 ¹ |
| IgA, г/л | 2,08 ± 0,15 | 2,24 ± 0,15 | 2,55 ± 0,14 ¹ | 2,75 ± 0,14 ³⁽¹⁾ |
| IgM, г/л | 1,73 ± 0,13 | 2,16 ± 0,15 ¹ | 2,28 ± 0,14 ² | 2,61 ± 0,14 ⁴⁽¹⁾ |
| IgG, г/л | 11,3 ± 0,9 | 14,7 ± 1,2 ¹ | 15,7 ± 1,2 ² | 17,6 ± 1,3 ⁴ |
| ЦИК, г/л | 2,36 ± 0,17 | 2,93 ± 0,14 ² | 3,29 ± 0,14 ³ | 3,72 ± 0,16 ⁴⁽³⁾ |
| ФАЛ, % | 74,4 ± 4,8 | 58,3 ± 4,2 ¹ | 52,8 ± 4,4 ² | 50,6 ± 4,8 ³ |
| ФЧ | 7,2 ± 0,6 | 7,1 ± 0,5 | 6,4 ± 0,5 | 5,6 ± 0,5 ¹ |
| ФНО-α | 8,45 ± 0,52 | 11,96 ± 0,89* | 15,19 ± 0,90 ² | 17,59 ± 0,83 ⁴⁽¹⁾ |
| ИЛ-1β | 1,88 ± 0,15 | 2,32 ± 0,22 | 3,12 ± 0,25 ³ | 4,30 ± 0,31 ⁴⁽³⁾ |
| ИЛ-6 | 2,86 ± 0,18 | 3,50 ± 0,29 | 4,47 ± 0,33 ¹ | 5,32 ± 0,35 ⁴ |
| ИЛ-8 | 3,46 ± 0,22 | 5,31 ± 0,37** | 7,09 ± 0,42 ¹ | 8,12 ± 0,46 ³ |
| ИЛ-4 | 12,48 ± 0,72 | 12,04 ± 0,63 | 10,15 ± 0,61 ¹ | 8,21 ± 0,64 ⁴⁽¹⁾ |
| ИЛ-10 | 7,33 ± 0,46 | 6,25 ± 0,32* | 5,34 ± 0,26 ¹ | 4,31 ± 0,24 ⁴⁽²⁾ |

Примечание: достоверность различия к данным контрольной группы: ¹ – $p < 0,05$; ² – $p < 0,02$; ³ – $p < 0,01$; ⁴ – $p < 0,001$; достоверность различия к данным больных с легким течением ГА: ⁽¹⁾ – $p < 0,05$, ⁽³⁾ – $p < 0,01$. Цитокины * – $p < 0,01$, ** – $p < 0,001$; достоверность различия к данным больных с легким течением ГА: ¹ – $p < 0,05$, ² – $p < 0,02$, ⁴ – $p < 0,001$; достоверность различия данных больных с тяжелым и средним течением ГА: ⁽¹⁾ – $p < 0,05$, ⁽²⁾ – $p < 0,02$.

Анализ данных, представленных в таблице 4.14, демонстрирует прогрессирующее усугубление иммунологических нарушений по мере нарастания тяжести гнездовой алопеции. Выявлена четкая корреляция между степенью тяжести заболевания и количеством измененных иммунологических параметров: при легком течении - 8 из 19 показателей, при средней степени тяжести - 13, при тяжелом течении - 16. Наиболее выраженные изменения зарегистрированы в клеточном звене иммунитета, с характерной стадийностью нарушений. При легком течении документировано изолированное снижение CD4-хелперных лимфоцитов ($p < 0,05$). Средняя степень тяжести характеризовалась более выраженной супрессией CD4-лимфоцитов ($p < 0,02$) в сочетании со снижением CD8-

популяции ($p < 0,05$). Тяжелое течение заболевания сопровождалось генерализованной депрессией Т-клеточного звена: снижение CD3 ($p < 0,02$), CD4 ($p < 0,001$) и CD8 ($p < 0,02$) лимфоцитов.

Углубленное исследование иммунологического статуса выявило прямую зависимость между тяжестью заболевания и масштабом иммунологических нарушений. У пациентов с легким течением заболевания были зарегистрированы отклонения четырех иммунологических параметров, включая изменения уровней IgM, IgG, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) и показателей фагоцитарной активности лейкоцитов (ФАЛ). При среднетяжелом течении спектр нарушений расширялся до пяти параметров за счет присоединения изменений концентрации IgA. Наиболее обширный комплекс иммунологических нарушений наблюдался при тяжелых формах заболевания, где помимо вышеуказанных показателей отмечались изменения фагоцитарного числа (ФЧ) и уровня CD20-лимфоцитов.

Межгрупповой сравнительный анализ продемонстрировал значимые различия иммунологического профиля у пациентов с тяжелым течением заболевания по сравнению с легкими формами. Ключевыми отличиями являлись статистически достоверное снижение популяции CD4-лимфоцитов ($p < 0,05$), сочетающееся с существенным повышением концентраций IgA, IgM и уровня циркулирующих иммунных комплексов ($p < 0,05-0,01$).

Анализ цитокинового профиля выявил зависимость степени нарушений от тяжести заболевания. При тяжелой и средней степени тяжести гнездной алопеции документированы изменения всего спектра исследованных цитокинов, в то время как при легкой форме отмечались нарушения большинства показателей относительно контрольной группы. При легком течении заболевания зарегистрировано умеренное повышение провоспалительных цитокинов: ФНО- α в 1,4 раза (+42%), ИЛ-8 в 1,5 раза (+53%), на фоне незначительного снижения противовоспалительного ИЛ-10 в 1,2 раза (-18%). Нарастание тяжести заболевания сопровождалось

прогрессирующим углублением цитокинового дисбаланса. При средней степени тяжести уровень ФНО- α повышался в 1,8 раза (+80%), при тяжелом течении - в 2 раза (+108%). Аналогичная динамика наблюдалась для ИЛ-1 β : повышение в 1,6 раза (+65%) и 2,3 раза (+229%) соответственно; ИЛ-6: в 1,6 раза (+56%) и 1,9 раза (+86%); ИЛ-8: в 2 раза (+205%) и 2,3 раза (+234%). Параллельно регистрировалось прогрессирующее снижение противовоспалительных медиаторов: ИЛ-10 в 1,4 раза (-37%) при средней и в 1,7 раза (-70%) при тяжелой степени; ИЛ-4 - в 1,2 раза (-23%) и 1,5 раза (-52%) соответственно.

Сравнительный анализ цитокинового профиля выявил статистически значимые различия между группами пациентов с различной степенью тяжести заболевания. У пациентов со средней и тяжелой формами документировано достоверное повышение всех провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8) относительно группы с легким течением ($p < 0,05$ – $< 0,001$). При этом уровни ФНО- α и ИЛ-1 β при тяжелом течении значимо превышали показатели группы средней тяжести ($p < 0,05$ – $< 0,001$). Противовоспалительные медиаторы демонстрировали противоположную динамику: содержание ИЛ-4 и ИЛ-10 при средней степени тяжести было достоверно ниже показателей группы с легким течением, а при тяжелой форме регистрировались минимальные значения, значимо отличающиеся от обеих групп сравнения.

Выявленные закономерности свидетельствуют о наличии четкой корреляции между тяжестью клинических проявлений и степенью цитокинового дисбаланса: прямая зависимость для провоспалительных и обратная для противовоспалительных медиаторов. Степень выраженности алопеции прямо пропорциональна уровню провоспалительных цитокинов и обратно пропорциональна содержанию противовоспалительных медиаторов.

Уровень клеточных и гуморальных иммунных показателей у пациентов с гнездовой алопецией зависел от стадии заболевания, а также была

установлена связь между уровнем цитокинов в сыворотке крови и стадией болезни (таблица 4.15).

Таблица 4.15. – Иммунологические показатели и уровень цитокинов у пациентов с различными стадиями гнездной алопеции

| Показатель | Контрольная группа (n = 30) | Стадии ГА (n = 130) | | |
|--------------------------------|-----------------------------|------------------------------|---------------------------|----------------------------|
| | | Прогресс. (n = 58) | Стационар. (n = 41) | Регресс. (n = 21) |
| Лимфоциты, 10 ⁹ / л | 2,31 ± 0,12 | 2,09 ± 0,12 | 2,16 ± 0,12 | 2,29 ± 0,14 |
| Лимфоциты, % | 30,2 ± 1,5 | 27,3 ± 1,4 | 28,1 ± 1,5 | 29,9 ± 1,6 |
| CD3, % | 67,7 ± 2,7 | 59,8 ± 2,1 ¹⁽¹⁾ | 61,3 ± 2,2 | 66,9 ± 2,4 |
| CD4, % | 43,3 ± 1,8 | 34,7 ± 1,5 ³ | 36,8 ± 1,6 ² | 38,1 ± 1,7 ¹ |
| CD8, % | 23,4 ± 1,3 | 19,1 ± 1,4 ¹ | 20,4 ± 1,5 | 21,5 ± 1,6 |
| CD4 / CD8 | 1,85 ± 0,13 | 1,85 ± 0,13 | 1,83 ± 0,14 | 1,83 ± 0,15 |
| CD20 (В-лимф.), % | 14,7 ± 1,0 | 18,6 ± 1,2 ¹⁽¹⁾ | 17,3 ± 1,3 | 14,9 ± 1,4 |
| IgA, г/л | 2,08 ± 0,15 | 2,62 ± 0,12 ² | 2,49 ± 0,13 | 2,22 ± 0,15 |
| IgM, г/л | 1,73 ± 0,13 | 2,57 ± 0,11 ⁴⁽³⁾ | 2,36 ± 0,12 ³ | 1,82 ± 0,13 |
| IgG, г/л | 11,3 ± 0,9 | 16,7 ± 1,2 ³ | 15,1 ± 1,3 ² | 14,5 ± 1,4 ¹ |
| ЦИК, г/л | 2,36 ± 0,17 | 3,51 ± 0,15 ⁴⁽²⁾ | 3,15 ± 0,15 ³ | 2,96 ± 0,16 ² |
| ФАЛ, % | 74,4 ± 4,8 | 51,4 ± 4,3 ³ | 54,8 ± 4,4 ² | 57,7 ± 4,5 ¹ |
| ФЧ | 7,2 ± 0,6 | 5,6 ± 0,4 ¹ | 6,7 ± 0,5 | 7,4 ± 0,6 |
| ФНО-α | 8,45 ± 0,52 | 16,94 ± 0,85 ⁴⁽¹⁾ | 14,35 ± 0,88 ¹ | 11,33 ± 0,92 ^{**} |
| ИЛ-1β | 1,88 ± 0,15 | 4,03 ± 0,28 ⁴⁽³⁾ | 2,88 ± 0,23 ³ | 1,91 ± 0,17 |
| ИЛ-6 | 2,86 ± 0,18 | 5,07 ± 0,32 ³⁽¹⁾ | 4,06 ± 0,32 | 3,53 ± 0,25 [*] |
| ИЛ-8 | 3,46 ± 0,22 | 7,85 ± 0,45 ⁴ | 6,90 ± 0,41 ⁴ | 4,54 ± 0,39 [*] |
| ИЛ-4 | 12,48 ± 0,72 | 9,46 ± 0,62 ² | 10,44 ± 0,61 | 11,95 ± 0,63 |
| ИЛ-10 | 7,33 ± 0,46 | 4,45 ± 0,26 ⁴⁽¹⁾ | 5,46 ± 0,31 ³ | 6,94 ± 0,34 |

Примечание: достоверность различия к данным контрольной группы: ¹ – p < 0,05, ² – p < 0,02, ³ – p < 0,01, ⁴ – p < 0,001; достоверность различия к данным больных с регрессивной стадией ГА: ⁽¹⁾ – p < 0,05, ⁽²⁾ – p < 0,02, ⁽³⁾ – p < 0,01. Цитокины * – p < 0,05, ** – p < 0,02; достоверность различия к данным больных с регрессирующей стадией ГА: ¹ – p < 0,05, ² – p < 0,02, ³ – p < 0,01, ⁴ – p < 0,001; достоверность различия между данными больных с прогрессирующей и стационарной стадиями ГА: ⁽¹⁾ – p < 0,05, ⁽³⁾ – p < 0,01.

Анализ иммунологических показателей выявил различную степень нарушений в зависимости от стадии заболевания. При прогрессирующей

стадии документированы наиболее выраженные изменения, характеризующиеся генерализованной супрессией клеточного звена (снижение CD3, CD4, CD8-лимфоцитов, ФАЛ и ФЧ) в сочетании с активацией гуморального иммунитета (повышение CD20-лимфоцитов, IgA, IgM, IgG и ЦИК) ($p < 0,05$ – $< 0,001$).

При анализе иммунологического профиля в стационарной стадии заболевания было выявлено умеренное количество нарушений, затрагивающих пять ключевых параметров иммунной системы. Наблюдалась статистически значимая редукция популяции CD4-лимфоцитов и показателей фагоцитарной активности лейкоцитов ($p < 0,02$), которая сочеталась с повышением концентрации иммуноглобулинов классов M и G ($p < 0,01$ и $p < 0,02$ соответственно), а также уровня циркулирующих иммунных комплексов ($p < 0,01$).

В регрессивной стадии заболевания отмечалась тенденция к нормализации иммунологических показателей, при этом сохранялись лишь минимальные отклонения в виде сниженных значений CD4-лимфоцитов и фагоцитарной активности лейкоцитов, сопровождающиеся умеренным повышением уровня IgG и циркулирующих иммунных комплексов ($p < 0,05$ - $< 0,02$).

Сравнительный анализ иммунологических параметров между пациентами в прогрессирующей и регрессивной стадиях заболевания выявил статистически значимые различия. В прогрессирующей стадии документировано достоверное снижение CD3-лимфоцитов в сочетании с повышением CD20-лимфоцитов, IgM и ЦИК ($p < 0,05$ - $< 0,01$).

Анализ иммунологических показателей не выявил гендерных и возрастных различий: все исследованные параметры демонстрировали сопоставимые значения независимо от пола и возраста пациентов.

Оценка цитокинового профиля продемонстрировала наличие нарушений при всех стадиях заболевания, с максимальной выраженностью

изменений при прогрессирующей и стационарной стадиях, и относительно меньшей степенью отклонений в регрессивной стадии.

Анализ цитокинового профиля выявил значимые различия в зависимости от стадии заболевания. В прогрессирующей и стационарной стадиях зарегистрировано существенное повышение уровня провоспалительных цитокинов относительно регрессивной стадии. При прогрессирующей стадии отмечено повышение ФНО- α в 1,5 раза (+50%), ИЛ-1 β в 2,1 раза (+110%), ИЛ-6 в 1,4 раза (+44%), ИЛ-8 в 1,7 раза (+73%). В стационарной стадии наблюдалось менее выраженное повышение: ФНО- α в 1,3 раза (+27%), ИЛ-1 β в 1,5 раза (+51%), ИЛ-8 в 1,5 раза (+52%). Противовоспалительные цитокины демонстрировали обратную динамику: снижение ИЛ-10 при прогрессирующей стадии в 1,6 раза (-56%), при стационарной - в 1,3 раза (-27%). Уровень ИЛ-4 был снижен только в прогрессирующей стадии - в 1,4 раза (-44%).

Прогрессирующая стадия гнездной алопеции характеризуется выраженными нарушениями иммунологического статуса фолликулярного аппарата, что подтверждается статистически значимым повышением уровней провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6; $p < 0,05$ – $< 0,01$) на фоне снижения противовоспалительного ИЛ-10 ($p < 0,05$) относительно показателей стационарной стадии.

При регрессивной стадии наблюдается восстановление функциональной активности фолликулярного аппарата, сопровождающееся нормализацией баланса цитокинов: восстановление уровней ИЛ-1 β , ИЛ-4 и ИЛ-10 до референсных значений, с тенденцией к нормализации показателей ФНО- α , ИЛ-6 и ИЛ-8.

Анализ цитокинового профиля не выявил статистически значимых различий в зависимости от пола и возраста пациентов.

Комплексная оценка иммунологического статуса пациентов с гнездной алопецией выявила характерный паттерн нарушений: супрессию клеточного звена иммунитета и неспецифических защитных факторов на фоне активации

гуморального иммунитета. Выраженность данных изменений демонстрирует прямую корреляцию с распространенностью процесса, тяжестью течения, стадией и длительностью заболевания.

Результаты исследования продемонстрировали, что наиболее выраженные нарушения иммунологического гомеостаза регистрируются у пациентов с тяжелыми и распространенными формами патологического процесса, особенно на фоне длительного течения заболевания и в стадии прогрессирования. Данные нарушения характеризуются комплексной дисрегуляцией иммунного ответа, включающей три ключевых компонента: супрессию клеточного звена иммунитета, патологическую активацию гуморальных механизмов и существенный дисбаланс цитокинового профиля.

ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ГНЕЗДНОЙ АЛОПЕЦИЕЙ

Для оценки сравнительной эффективности различных методов лечения гнездной алопеции была сформирована группа пациентов, которые были разделены на четыре терапевтические группы. При формировании групп особое внимание уделялось обеспечению сопоставимого представительства различных клинических форм заболевания в каждой группе для минимизации систематической ошибки выборки.

Базовая терапевтическая схема, применявшаяся в контрольной группе (n=27), включала комплекс традиционных методов лечения: витаминотерапию (группа В), никотиновую кислоту, минеральную поддержку (Cu, Fe, Zn), а также физиотерапевтические процедуры - ультрафиолетовое облучение, ионофорез и дарсонвализацию. Анализ распределения клинических форм заболевания в контрольной группе продемонстрировал преобладание очаговой формы гнездной алопеции (n=13), при несколько меньшей частоте субтотальной формы (n=10) и минимальном количестве случаев тотальной алопеции (n=4). Вторая терапевтическая группа, включавшая 30 пациентов, получала модифицированный протокол лечения с дополнительным применением топической формы препарата Мивал в виде крема. Стратификация пациентов данной группы по клиническим формам заболевания показала сходное с контрольной группой распределение очаговой (n=13) и субтотальной (n=10) форм, однако отмечалось большее количество случаев тотальной алопеции (n=7). Третья группа пациентов (n=32) получала комбинированную терапию, включающую базовое лечение в сочетании с тимогаром и аппликациями мази на основе 1-(хлорметил)силатрана. Структура группы по формам заболевания: очаговая (n=14), субтотальная (n=10) и тотальная (n=8). В четвертой группе (n=31) традиционная терапия была модифицирована путем включения иммуностимулятора тимоцина и топического применения мази с

1-(хлорметил)силатраном. Распределение форм заболевания: очаговая (n=13), субтотальная (n=10) и тотальная (n=8).

Оценка терапевтической эффективности проводилась на основании комплексного анализа клинических проявлений и иммунологических параметров.

5.1. Результаты лечения больных гнездой алопецией с использованием традиционных методов

В рамках клинического исследования была сформирована контрольная группа, включающая 27 пациентов с верифицированным диагнозом гнездой алопеции различной степени выраженности. При распределении пациентов по степени тяжести патологического процесса было установлено преобладание легких форм заболевания, которые были диагностированы у 13 пациентов, что составило 43,3% от общей численности группы. Средняя степень тяжести была диагностирована у 10 пациентов (37,1%), в то время как тяжелая форма наблюдалась у 4 больных (14,8%).

При оценке стадий заболевания выявлено преобладание прогрессирующей стадии, которая была диагностирована у 12 пациентов. Стационарная стадия отмечалась у 10 больных, тогда как регрессивная наблюдалась лишь у 5 человек. Детальный анализ соотношения стадий и степени тяжести продемонстрировал следующую картину: среди пациентов с прогрессирующей стадией равное количество (по 5 человек) имели легкую и среднюю степень тяжести, 4 пациента - тяжелую форму заболевания. Стационарная стадия была характерна преимущественно для пациентов с легкой степенью заболевания (4 человека), реже встречалась при средней степени (3 пациента) и наиболее редко - при тяжелой форме (1 больной). Примечательно, что регрессивная стадия наблюдалась только у пациентов с легкой (3 человека) и средней (2 человека) степенью тяжести, полностью отсутствуя в группе с тяжелой формой заболевания.

Дальнейшая оценка эффективности традиционных методов лечения представлена в графическом виде на рисунке 5.1.

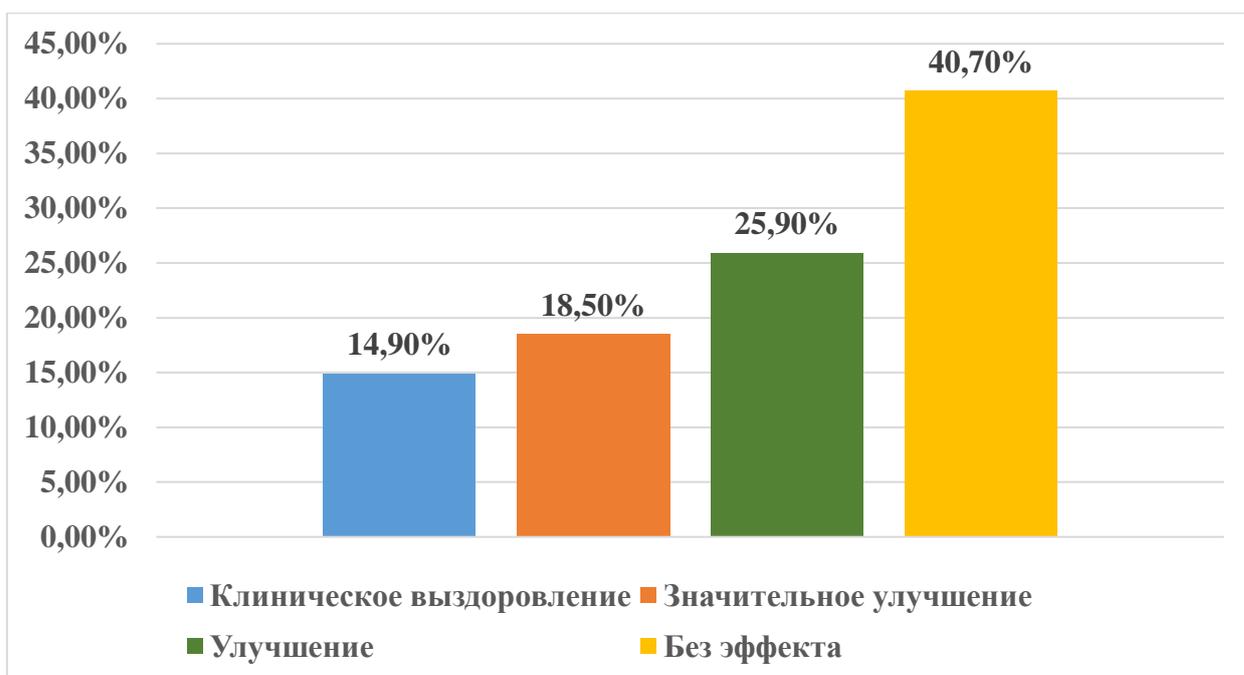


Рисунок 5.1. – Результаты лечения больных гнездной алопеции традиционными методами

В целом, положительная динамика была зафиксирована у трети больных (33,4%), причем полное клиническое выздоровление наступило у 14,9%, а существенное улучшение состояния отмечалось у 18,5% пациентов. Четверть участников исследования (25,9%) продемонстрировала удовлетворительный ответ на терапию, тогда как у значительной части больных (40,7%) лечение оказалось малоэффективным.

Проведенный анализ результатов терапии выявил существенную зависимость клинической эффективности от степени тяжести гнездной алопеции (ГА). У пациентов с легкой формой заболевания были получены наиболее оптимистичные результаты: суммарная доля положительных терапевтических исходов достигла 69,3%, при этом полная ремиссия была зарегистрирована у 38,6% пациентов, а значительное улучшение - у 30,7%. У оставшихся пациентов данной группы (30,7%) был достигнут удовлетворительный терапевтический эффект. Существенно менее благоприятные результаты наблюдались в группе пациентов со среднетяжелым течением заболевания. В данной когорте положительный терапевтический ответ был зарегистрирован только у 10,0% пациентов,

удовлетворительные результаты продемонстрировали 30,0% больных, а в большинстве случаев (60,0%) проводимая терапия оказалась неэффективной. Особенно показательно, что при тяжелых формах заболевания традиционные терапевтические подходы не привели к значимому клиническому улучшению.

Анализ терапевтической эффективности традиционного лечения выявил существенные различия в зависимости от стадии заболевания. При регрессивной стадии терапия продемонстрировала максимальную результативность: все пациенты (100%) достигли положительного эффекта, причем у 80,0% наблюдалось полное клиническое выздоровление, а у 20,0% - значительное улучшение состояния. Анализ терапевтической эффективности в стационарной стадии заболевания продемонстрировал умеренную результативность лечебных мероприятий. У пятой части пациентов (20%) был достигнут отличный терапевтический эффект, у 30% наблюдались хорошие результаты лечения, еще 20% продемонстрировали удовлетворительный ответ на терапию. Однако у оставшихся 30% пациентов проводимое лечение не привело к значимому клиническому улучшению. Наиболее низкие показатели терапевтической эффективности были зарегистрированы в группе пациентов с прогрессирующей стадией заболевания. В данной когорте не было зафиксировано случаев отличного или хорошего терапевтического ответа, удовлетворительные результаты были достигнуты лишь у трети пациентов (33,3%), тогда как у преобладающего большинства (66,7%) проводимая терапия оказалась неэффективной.

Исследование динамики восстановления волосяного покрова показало, что реактивация фолликулярного аппарата, характеризующаяся визуально заметным набуханием устьев волосяных фолликулов, наблюдалась у 62,5% пациентов ($n = 16$). Средний период до начала этих изменений составил $5,3 \pm 0,6$ недели после инициации терапии, а первые признаки роста волос фиксировались через $8,3 \pm 1,0$ недели. При этом временные параметры

существенно варьировали в зависимости от стадии заболевания: при регрессивной стадии реактивация фолликулов наступала через $3,4 \pm 0,5$ недели, а рост волос - через $4,7 \pm 0,8$ недели; при стационарной стадии эти показатели составили $5,6 \pm 0,7$ и $8,7 \pm 1,4$ недели соответственно; при прогрессирующей стадии процессы восстановления были наиболее замедленными - $7,2 \pm 1,1$ недели до реактивации фолликулов и $11,1 \pm 1,7$ недели до начала роста волос.

В процессе анализа динамики восстановления волосяного покрова у пациентов первой группы выявлены два основных паттерна регенерации. У преобладающего большинства пациентов (81,5%) наблюдался классический тип восстановления, характеризующийся первоначальным появлением депигментированных пушковых волос в центральной зоне очагов алопеции. По мере прогрессирования терапии отмечалась центробежная экспансия зоны роста, сопровождающаяся постепенным утолщением волосяных стержней и восстановлением их пигментации. Механическая прочность новых волос подтверждалась их устойчивостью к тракционной пробе.

Альтернативный паттерн регенерации, зафиксированный у 18,5% пациентов, характеризовался гетерогенным восстановлением волосяного покрова. В очагах алопеции наблюдался симультанный рост как пушковых, так и частично или полностью пигментированных волос. Процесс утолщения волосяных стержней в этой группе демонстрировал более медленную динамику.

Анализ динамики стабилизации волосяных фолликулов у пациентов в прогрессирующей стадии заболевания продемонстрировал постепенное уменьшение количества случаев с зоной расшатанных волос. По результатам наблюдений, спустя 2 месяца терапии число пациентов с нестабильными фолликулами сократилось до 10 человек, а при завершении курса лечения этот показатель снизился до 8 пациентов, что указывает на положительную динамику с коэффициентом снижения в 1,25 и 1,5 раза соответственно.

Для комплексной оценки терапевтической эффективности были проведены иммунологические исследования, детальные результаты которых представлены в таблице 5.1.

Таблица 5.1. - Динамика изменения показателей иммунологического статуса в группе больных с традиционным лечением

| Показатель | Контрольная группа | До лечения | После лечения |
|------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| Лимфоциты, $\times 10^9 / л$ | $2,31 \pm 0,12$ | $2,19 \pm 0,16$ | $2,15 \pm 0,15$ |
| Лимфоциты, % | $30,2 \pm 1,5$ | $28,8 \pm 1,6$ | $27,9 \pm 1,5$ |
| CD3 (Т-лимфоциты), % | $67,7 \pm 2,7$ | $62,3 \pm 2,4$ | $63,8 \pm 2,2$ |
| CD4 (Т-хелперы), % | $43,3 \pm 1,8$ | $37,7 \pm 1,8^1$ | $38,2 \pm 1,7^1$ |
| CD8 (Т-супрессоры), % | $23,4 \pm 1,3$ | $21,3 \pm 1,5$ | $22,2 \pm 1,6$ |
| CD4 / CD8 | $1,85 \pm 0,13$ | $1,77 \pm 0,15$ | $1,73 \pm 0,14$ |
| CD20 (В-лимфоциты), % | $14,7 \pm 1,0$ | $16,9 \pm 1,3$ | $17,4 \pm 1,4$ |
| IgA, г/л | $2,08 \pm 0,15$ | $2,43 \pm 0,17^1$ | $2,48 \pm 0,15$ |
| IgM, г/л | $1,73 \pm 0,13$ | $2,27 \pm 0,14^2$ | $2,08 \pm 0,13$ |
| IgG, г/л | $11,3 \pm 0,9$ | $15,3 \pm 1,2^2$ | $14,6 \pm 1,1^1$ |
| ЦИК, г/л | $2,36 \pm 0,17$ | $3,32 \pm 0,16^3$ | $2,97 \pm 0,15^2$ |
| ФАЛ, % | $74,4 \pm 4,8$ | $53,8 \pm 4,4^3$ | $57,6 \pm 4,6^2$ |
| ФЧ | $7,2 \pm 0,6$ | $6,4 \pm 0,5$ | $6,6 \pm 0,5$ |
| ФНО- α , пг/мл | $8,45 \pm 0,52$ | $14,26 \pm 0,88^4$ | $12,45 \pm 0,83^3$ |
| ИЛ-1 β , пг/мл | $1,88 \pm 0,15$ | $3,21 \pm 0,25^4$ | $2,76 \pm 0,22^3$ |
| ИЛ-6, пг/мл | $2,86 \pm 0,18$ | $4,27 \pm 0,33^3$ | $3,94 \pm 0,29^3$ |
| ИЛ-8, пг/мл | $3,46 \pm 0,22$ | $6,54 \pm 0,40^4$ | $5,83 \pm 0,37^4$ |
| ИЛ-4, пг/мл | $12,48 \pm 0,72$ | $10,48 \pm 0,64^1$ | $10,93 > 0,1 0,63$ |
| ИЛ-10, пг/мл | $7,33 \pm 0,46$ | $5,43 \pm 0,36^3$ | $5,86 \pm 0,38^2$ |

Примечание: достоверность различия к показателям контрольной группы: ¹ – $p < 0,05$, ² – $p < 0,02$, ³ – $p < 0,01$, ⁴ – $p < 0,001$; достоверность различия к данным до лечения: ⁽³⁾ – $p < 0,01$

Оценка иммунологического статуса пациентов с ГА после проведения курса традиционной терапии продемонстрировала недостаточную эффективность применяемых методов лечения в отношении коррекции иммунологических нарушений. Как видно, из 12 исследованных параметров

иммунной системы положительная динамика с достижением референсных значений была зарегистрирована только для двух показателей - иммуноглобулинов классов А и М.

При детальном изучении взаимосвязи между клиническими результатами и иммунологическим статусом обнаружена четкая корреляция. У десяти пациентов, продемонстрировавших положительный ответ на терапию, отмечалась нормализация девяти из двенадцати измененных показателей, причем особенно важным является восстановление уровня CD4-лимфоцитов. Напротив, у семнадцати пациентов с отсутствием терапевтического эффекта иммунологические показатели оставались на патологическом уровне.

Полученные результаты свидетельствуют о недостаточной эффективности стандартных методов лечения гнездной алопеции, которая составила всего 37,1%.

5.2. Результаты лечения больных гнездной алопецией традиционных методов с использованием крема мивала

Анализ клинического материала второй исследуемой группы, включающей 30 пациентов, выявил следующее распределение по степени тяжести гнездной алопеции: легкая форма заболевания диагностирована у 13 пациентов (43,3%), средняя степень тяжести - у 10 больных (33,4%), а тяжелая форма наблюдалась у 7 человек (23,3%). При оценке стадийности патологического процесса установлено преобладание прогрессирующей стадии, которая была зафиксирована у 16 пациентов. При анализе распределения стадий заболевания в исследуемой популяции было установлено, что стационарная стадия ГА наблюдалась у 9 пациентов, тогда как регрессивная стадия была диагностирована у 5 больных. Распределение пациентов по степени тяжести заболевания позволила выявить следующие закономерности распределения стадий патологического процесса. В подгруппе с легкой формой ГА (n=13) преобладала прогрессирующая стадия, зарегистрированная у 6 пациентов, в то время как стационарная и

регрессивная стадии отмечались у 4 и 3 больных соответственно. Среди пациентов со среднетяжелым течением заболевания (n=10) также доминировала прогрессирующая стадия (5 случаев), при этом стационарная стадия была диагностирована у 3 пациентов, а регрессивная - у 2. Наиболее неблагоприятное распределение наблюдалось в группе с тяжелой формой ГА (n=7), где значительно превалировала прогрессирующая стадия (5 пациентов), стационарная стадия была выявлена лишь у 2 больных, а случаи регрессивной стадии отсутствовали.

Анализ терапевтической эффективности крема Мивала продемонстрировал значимые клинические результаты. Согласно данным рисунка 8, у преобладающего большинства пациентов - 18 человек (63,3%) - был достигнут положительный терапевтический эффект. Удовлетворительный результат наблюдался у 6 пациентов (20,0%), в то время как неудовлетворительный исход терапии был отмечен у 5 больных (16,7%) (рисунок 5.2).



Рисунок 5.2. – Результаты лечения больных гнездной алопеции с применением крем мивала

Исследование корреляции между эффективностью лечения и клиническими характеристиками заболевания выявило четкую зависимость результатов от тяжести и стадии патологического процесса. Анализ терапевтической эффективности в группе пациентов с легкой степенью гнездной алопеции продемонстрировал исключительно благоприятные результаты лечения. У преобладающего большинства пациентов (8 человек, 61,5%) было достигнуто полное клиническое выздоровление, а у оставшихся пяти больных (38,5%) зарегистрировано значительное улучшение клинической картины. При оценке результатов лечения пациентов со среднетяжелым течением заболевания была выявлена более сдержанная терапевтическая динамика. Полная клиническая ремиссия была достигнута лишь у десятой части пациентов (10,0%), значительное улучшение состояния наблюдалось у 30,0% больных. У половины пациентов данной группы (50,0%) было зарегистрировано умеренное улучшение, тогда как минимальный терапевтический эффект отмечался у 10,0% обследованных. В группе пациентов с тяжелой формой заболевания (n=6), получавших терапию кремом Мивала, удовлетворительный терапевтический эффект был достигнут лишь у 28,6% случаев.

Оценка терапевтической эффективности в когорте пациентов с прогрессирующей стадией заболевания (n=16) позволила выявить гетерогенный характер клинического ответа на проводимое лечение. У преобладающего большинства пациентов (81,3%) была зарегистрирована положительная динамика различной степени выраженности: полная клиническая ремиссия была достигнута у 2 пациентов (12,5%), существенное улучшение клинической картины наблюдалось у пяти больных (31,3%), а умеренный терапевтический эффект был зафиксирован в 6 случаях (37,5%). Отсутствие значимого ответа на проводимую терапию отмечалось у 3 пациентов, что составило 18,7% от общего числа наблюдений в данной группе.

Анализ терапевтической эффективности в группе пациентов со стационарной стадией заболевания (n=9) выявил равномерное распределение клинических исходов. Полная клиническая ремиссия была достигнута у 2 пациентов (22,2%), аналогичная доля больных (22,2%) продемонстрировала умеренный положительный эффект, и у такого же числа пациентов (22,2%) терапия оказалась неэффективной. Наибольшую подгруппу составили пациенты со значимым улучшением состояния - 3 человека (33,4%).

Наиболее впечатляющие результаты были зарегистрированы в группе пациентов с регрессирующей стадией заболевания (n=5), где у подавляющего большинства больных (4 пациента, 80,0%) было достигнуто полное клиническое выздоровление, а у оставшегося пациента (20,0%) наблюдалось существенное улучшение клинической картины. Характер восстановления волосяного покрова проявлялся преимущественно ростом пушковых волос (76,7% случаев), реже наблюдался смешанный тип восстановления (23,3%).

Динамика иммунологических параметров до и после применения крема мивала отражена в таблице 5.2.

Таблица 5.2. – Изменения иммунологических показателей у пациентов в процессе лечения кремом мивала

| Показатель | Контрольная группа | До лечения | После лечения |
|-----------------------------------|--------------------|-------------------|-------------------|
| Лимфоциты, $\times 10^9 / л$ | $2,31 \pm 0,12$ | $2,21 \pm 0,15$ | $2,18 \pm 0,13$ |
| Лимфоциты, % | $30,2 \pm 1,5$ | $27,7 \pm 1,6$ | $28,4 \pm 1,6$ |
| CD ₃ (Т-лимфоциты), % | $67,7 \pm 2,7$ | $62,6 \pm 2,2$ | $64,3 \pm 2,3$ |
| CD ₄ (Т-хелперы), % | $43,3 \pm 1,8$ | $37,4 \pm 1,7^2$ | $38,5 \pm 1,6^1$ |
| CD ₈ (Т-супрессоры), % | $23,4 \pm 1,3$ | $20,6 \pm 1,6$ | $21,7 \pm 1,5$ |
| CD ₄ / CD ₈ | $1,85 \pm 0,13$ | $1,77 \pm 0,13$ | $1,78 \pm 0,12$ |
| CD ₂₀ (В-лимфоциты), % | $14,7 \pm 1,0$ | $17,6 \pm 1,3$ | $16,4 \pm 1,2$ |
| IgA, г/л | $2,08 \pm 0,15$ | $2,49 \pm 0,15^1$ | $2,38 \pm 0,14$ |
| IgM, г/л | $1,73 \pm 0,13$ | $2,22 \pm 0,14^2$ | $2,02 \pm 0,13$ |
| IgG, г/л | $11,3 \pm 0,9$ | $15,7 \pm 1,2^3$ | $14,2 \pm 1,1^1$ |
| ЦИК, г/л | $2,36 \pm 0,17$ | $3,19 \pm 0,15^3$ | $2,84 \pm 0,14^1$ |

| Продолжение таблицы 5.2 | | | |
|--------------------------------|--------------|---------------------------|------------------------------|
| ФАЛ, % | 74,4 ± 4,8 | 55,7 ± 4,5 ³ | 61,5 ± 4,6 ¹ |
| ФЧ | 7,2 ± 0,6 | 6,8 ± 0,5 | 6,9 ± 0,5 |
| ФНО-α, пг/мл | 8,45 ± 0,52 | 14,43 ± 0,86 ⁴ | 10,37 ± 0,66 ²⁽³⁾ |
| ИЛ-1β, пг/мл | 1,88 ± 0,15 | 2,96 ± 0,24 ³ | 2,32 ± 0,20 |
| ИЛ-6, пг/мл | 2,86 ± 0,18 | 4,18 ± 0,32 ³ | 3,52 ± 0,25 ¹ |
| ИЛ-8, пг/мл | 3,46 ± 0,22 | 6,61 ± 0,39 ⁴ | 4,84 ± 0,32 ³⁽³⁾ |
| ИЛ-4, пг/мл | 12,48 ± 0,72 | 10,41 ± 0,63 ¹ | 11,74 ± 0,66 |
| ИЛ-10, пг/мл | 7,33 ± 0,46 | 5,44 ± 0,35 ³ | 6,03 ± 0,40 ¹ |

Примечание: достоверность различия к показателям контрольной группы: ¹ – p < 0,05, ² – p < 0,02, ³ – p < 0,01, ⁴ – p < 0,001; достоверность различия к данным до лечения: ⁽³⁾ – p < 0,01.

Анализ результатов монотерапии кремом Мивала выявил значительные изменения в иммунологическом статусе пациентов. Исследование продемонстрировало полную нормализацию четырех ключевых показателей: IgA, IgM, ИЛ-1β и ИЛ-4. Параллельно наблюдалась позитивная динамика в отношении других иммунологических маркеров, включая CD4, IgG, ЦИК, ФАЛ, а также провоспалительных и противовоспалительных цитокинов (ФНО-α, ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-10).

Проведенное исследование иммунологического статуса пациентов выявило четкую корреляцию между клиническим эффектом терапии и динамикой иммунологических показателей. У пациентов с положительным терапевтическим ответом наблюдалось восстановление всех исследуемых параметров иммунной системы до референсных значений. В то же время, в группах с удовлетворительным и неудовлетворительным клиническим эффектом сохранялась дисрегуляция ряда иммунологических показателей.

Проведенное сравнительное исследование различных терапевтических стратегий позволило установить значительное преимущество крема Мивала над стандартными методами лечения, что подтверждается достижением высокого показателя клинической эффективности, составившего 63,3% случаев положительного терапевтического ответа.

5.3. Результаты лечения больных гнездой алопецией с использованием тимогара и мази, содержащей 1-(хлорметил)силатран.

Третья экспериментальная группа включала 32 пациента с различными формами гнездой алопеции. Анализ распределения по степени тяжести заболевания показал следующую картину: легкая форма была диагностирована у 14 пациентов (43,7%), средняя степень тяжести наблюдалась у 10 человек (31,3%), а тяжелая форма была выявлена у 8 больных (25,0%).

При оценке стадий заболевания установлено, что прогрессирующая стадия доминировала и наблюдалась у 16 пациентов, причем распределение внутри этой группы было следующим: 6 случаев с легкой формой, 5 - со средней и 5 - с тяжелой. Стационарная стадия была диагностирована у 11 больных (5 с легкой формой, 3 со средней и 3 с тяжелой), в то время как регрессивная стадия отмечалась у 5 пациентов (3 с легкой и 2 со средней формами, при отсутствии случаев с тяжелой формой).

Анализ эффективности комбинированного применения тимогара в сочетании с мазевой формой 1-(хлорметил)силатрана в терапии гнездой алопеции представлен на рисунке 5.3.

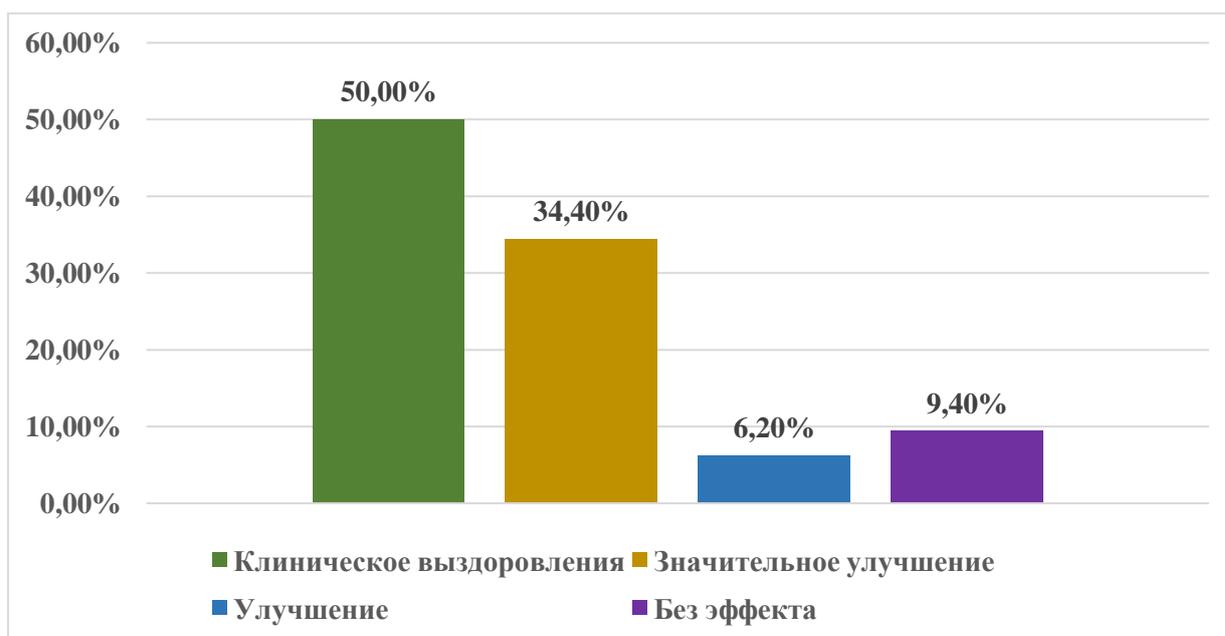


Рисунок 5.3. – Результаты комплексного лечения больных гнездой алопецией

Полученные данные свидетельствуют о высокой терапевтической эффективности данного комплексного подхода к лечению, демонстрирующего хорошие клинические результаты в коррекции патологического процесса (рисунок 5.3). Анализ результатов показал, что полная клиническая ремиссия была достигнута у половины пациентов (50,0%), в то время как существенное улучшение состояния наблюдалось у 34,4% больных. Умеренное улучшение было отмечено у 6,2% участников исследования. Неэффективность терапии наблюдалась лишь у 9,4% пациентов, причем исключительно в группе с тяжелым течением заболевания.

Исследование выявило четкую корреляцию между степенью тяжести заболевания и терапевтической эффективностью. Примечательно, что комбинированное лечение продемонстрировало стопроцентную результативность у пациентов с легкой и средней степенью тяжести патологического процесса. В подгруппе пациентов с легким течением дерматоза наблюдались исключительно благоприятные результаты: у подавляющего большинства больных (85,7%) было достигнуто полное клиническое выздоровление, тогда как у оставшихся пациентов (14,3%) зарегистрировано значительное улучшение клинической картины. Среди пациентов со среднетяжелым течением заболевания также преобладали положительные терапевтические исходы, однако их соотношение было менее оптимистичным: полная клиническая ремиссия наблюдалась у 60% больных, а значительное улучшение состояния было достигнуто у 40% пациентов данной подгруппы.

Анализ терапевтической эффективности у пациентов с тяжелым течением заболевания продемонстрировал следующие результаты: полное клиническое выздоровление и значительное улучшение наблюдались в равных долях – по 25% случаев (2 пациента), что в совокупности составило 50% положительного ответа на лечение. У одного пациента (12,5%)

отмечалось умеренное улучшение, тогда как в 37,5% случаев (3 пациента) терапия оказалась неэффективной.

Учитывая резистентность тяжелых форм заболевания к стандартным методам лечения, достижение положительного терапевтического эффекта у 50% пациентов свидетельствует о клинической целесообразности применения комбинированного подхода.

При стратификации результатов по стадиям заболевания выявлены следующие закономерности: в группе пациентов с прогрессирующей стадией гнездной алопеции полное клиническое выздоровление зафиксировано в 43,7% случаев, значительное улучшение – в 37,6%, умеренное улучшение – в 6,2%, отсутствие эффекта – в 12,5%. Стационарная стадия характеризовалась более благоприятным прогнозом: 45,4%, 36,4% и 18,1% пациентов достигли полного выздоровления, значительного и умеренного улучшения соответственно, при отсутствии случаев неэффективности терапии. Наилучшие результаты продемонстрированы в группе с регрессирующей стадией: 80% пациентов достигли полного выздоровления, 20% – значительного улучшения.

Морфологическая характеристика восстановления волосяного покрова распределилась следующим образом: у 40,6% пациентов (13 человек) наблюдался пушковый тип роста волос, у 59,4% (19 человек) – смешанный тип. Динамика иммунологических показателей в процессе лечения представлена в таблице 5.3.

Таблица 5.3. – Динамика изменения показателей иммунологического статуса в группе пациентов с комплексной терапией

| Показатель | Контрольная Группа | До лечения | После лечения |
|------------------------------|-----------------------|------------------|------------------|
| Лимфоциты, $\times 10^9 / л$ | $2,31 \pm 0,12$ | $2,1 \pm 0,11$ | $2,2 \pm 0,12$ |
| Лимфоциты, % | $30,2 \pm 1,5$ | $29,3 \pm 1,7$ | $29,7 \pm 1,7$ |
| CD3(Т-лимфоциты), % | $67,7 \pm 2,7$ | $60,8 \pm 2,1^1$ | $63,7 \pm 2,2$ |
| CD4 (Т-хелперы), % | $43,3 \pm 1,8$ | $34,8 \pm 1,6^3$ | $37,9 \pm 1,7^1$ |

| Продолжение таблицы 5.3 | | | |
|--------------------------------|--------------|---------------------------|------------------------------|
| CD8 (Т-цитотокс.), % | 23,4 ± 1,3 | 19,4 ± 1,5 ¹ | 21,7 ± 1,6 |
| CD4 / CD8 | 1,85 ± 0,13 | 1,85 ± 0,14 | 1,76 ± 0,13 |
| CD20 (В-лимф.), % | 14,7 ± 1,0 | 16,9 ± 1,2 | 15,8 ± 1,1 |
| IgA, г/л | 2,08 ± 0,15 | 2,58 ± 0,16 ¹ | 2,33 ± 0,15 |
| IgM, г/л | 1,73 ± 0,13 | 2,20 ± 0,12 ³ | 1,96 ± 0,11 |
| IgG, г/л | 11,3 ± 0,9 | 14,6 ± 1,1 ² | 13,2 ± 1,0 |
| ЦИК, г/л | 2,36 ± 0,17 | 3,46 ± 0,16 ⁴ | 2,88 ± 0,15 ¹ |
| ФАЛ, % | 74,4 ± 4,8 | 50,8 ± 4,3 ³ | 63,4 ± 4,6 |
| ФЧ | 7,2 ± 0,6 | 6,0 ± 0,5 | 6,6 ± 0,6 |
| ФНО-α, пг/мл | 8,45 ± 0,52 | 15,61 ± 0,91 ⁴ | 10,37 ± 0,73 ¹⁽⁴⁾ |
| ИЛ-1β, пг/мл | 1,88 ± 0,15 | 3,50 ± 0,27 ⁴ | 2,33 ± 0,21 |
| ИЛ-6, пг/мл | 2,86 ± 0,18 | 4,68 ± 0,35 ⁴ | 3,34 ± 0,25 |
| ИЛ-8, пг/мл | 3,46 ± 0,22 | 7,06 ± 0,41 ⁴ | 4,35 ± 0,33 ¹⁽⁴⁾ |
| ИЛ-4, пг/мл | 12,48 ± 0,72 | 10,15 ± 0,61 ² | 11,76 ± 0,65 |
| ИЛ-10, пг/мл | 7,33 ± 0,46 | 5,18 ± 0,34 ³ | 6,45 ± 0,38 |

Примечание: достоверность различия к показателям контрольной группы: ¹ – p < 0,05, ² – p < 0,02, ³ – p < 0,01, ⁴ – p < 0,001; достоверность различия к данным до лечения: ⁽⁴⁾ – p < 0,001

Комплексный анализ иммунологического статуса пациентов с гнездной алопецией до начала терапии выявил существенные отклонения в 73,7% исследованных параметров (14 из 19 показателей). Иммунологический дисбаланс характеризовался двунаправленными изменениями: депрессией клеточного звена иммунитета в виде снижения субпопуляций CD3, CD4 и CD8-лимфоцитов, угнетением функциональной активности лейкоцитов (ФАЛ) и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10), наряду с гиперактивацией гуморального звена, проявляющейся повышением иммуноглобулинов всех классов (IgA, IgM, IgG), циркулирующих иммунных комплексов и провоспалительных цитокинов (ФНО-α, ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8).

Применение комплексной терапии с включением тимогара и мази с 1-(хлорметил) силатраном продемонстрировало выраженный иммуномодулирующий эффект, что подтверждается нормализацией 71,4%

измененных показателей (10 из 14). В частности, достигнута нормализация уровней CD3 и CD8-лимфоцитов, иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG), функциональной активности лейкоцитов и ключевых цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-4, ИЛ-10). Остальные иммунологические параметры также продемонстрировали положительную динамику, что в совокупности свидетельствует о высокой клинико-иммунологической эффективности предложенного метода терапии в сравнении с традиционными подходами к лечению гнездной алопеции.

5.4. Результаты лечения больных гнездной алопецией с применением иммуностимулятора тимоцина и крема мивала.

В 4-ю группу входили 31 пациент, у 13 (41,9%) из которых была выявлена легкая форма гнездной алопеции, у 10 (32,3%) – средняя и у 8 (25,8%) – тяжелая. Прогрессирующая стадия заболевания наблюдалась у 15 пациентов (6 с легкой, 5 со средней и 5 с тяжелой формой), стационарная – у 11 (4, 3 и 3 соответственно), регрессивная – у 5 (3, 2 и 0).

Результаты лечения пациентов с гнездной алопецией, которые получали тимоцин и мазь с 1-(хлорметил) силатраном, представлены на рисунке 5.4.

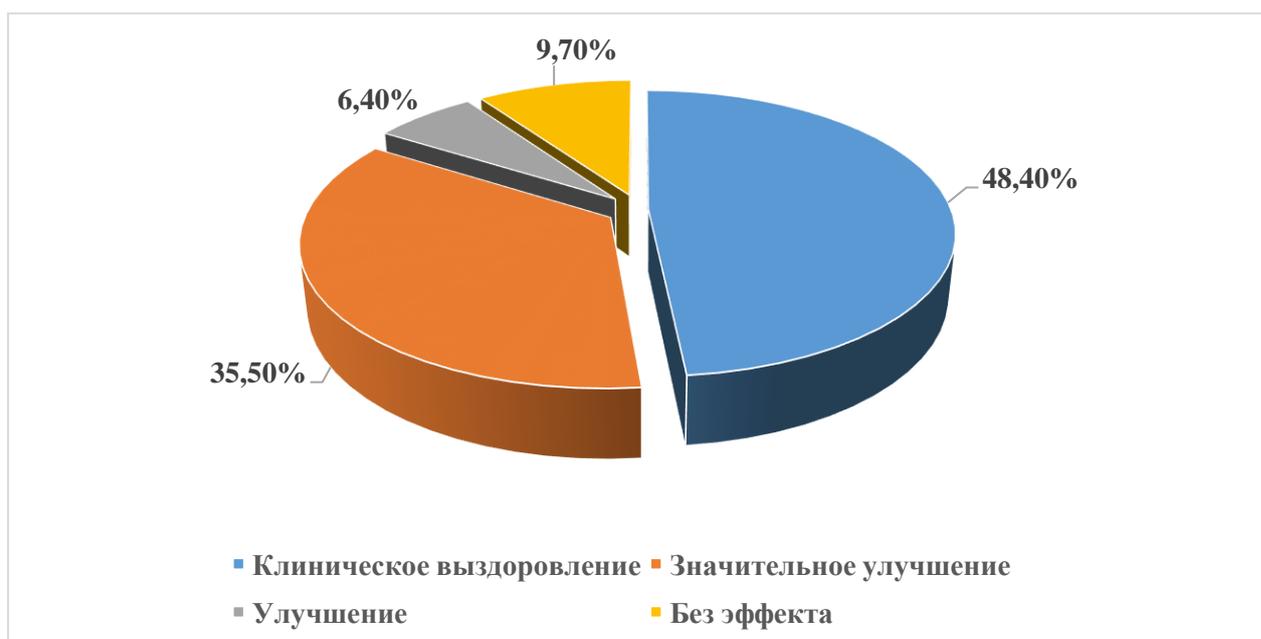


Рисунок 5.4. – Результаты комбинированного лечения больных гнездной алопецией

Анализ результатов комбинированной терапии, представленный на рисунке 10, свидетельствует о дифференцированной эффективности лечения в зависимости от исходной тяжести патологического процесса. Наиболее благоприятные исходы наблюдались у пациентов с легким течением заболевания, где полное клиническое выздоровление достигнуто в 83,9% случаев, а значительное улучшение – в 16,1%. При средней степени тяжести дерматоза отмечено равномерное распределение положительных результатов: по 50% случаев полного выздоровления и значительного улучшения соответственно.

Комплексный анализ результатов применения комбинированной терапии продемонстрировал высокую клиническую эффективность данного подхода. У преобладающего большинства пациентов (90,3%) была зарегистрирована положительная динамика различной степени выраженности: почти половина больных (48,4%) достигла полного клинического выздоровления, значительное улучшение состояния наблюдалось у 35,5% пациентов, а умеренный терапевтический эффект был отмечен в 6,4% случаев. Особого внимания заслуживает тот факт, что неэффективность терапии была зарегистрирована лишь у незначительной части пациентов (9,7%), при этом все случаи отсутствия терапевтического ответа были ограничены группой с тяжелым течением патологического процесса. Стоит отметить, что у всех пациентов с легкой и средней степенью тяжести патологического процесса достигнуты положительные результаты лечения.

Оценка результатов лечения в группе пациентов с тяжелым течением заболевания выявила симметричное распределение терапевтических исходов. Половина пациентов (50%, n=4) продемонстрировала положительный ответ на терапию, при этом случаи полного клинического выздоровления и значительного улучшения состояния распределились в равных пропорциях, составив по 25% от общего числа наблюдений в данной подгруппе. Среди оставшихся пациентов также наблюдалось равномерное распределение

исходов: у 2 больных (25%) было зарегистрировано умеренное улучшение клинической картины, тогда как у других 2 пациентов (25%) проводимая терапия не привела к значимому терапевтическому эффекту.

Учитывая известную резистентность тяжелых форм гнездной алопеции к терапевтическим воздействиям, достижение положительного результата у половины пациентов свидетельствует о клинической эффективности применяемого комбинированного подхода.

Дифференцированная оценка терапевтической эффективности в зависимости от стадии заболевания продемонстрировала наиболее благоприятные результаты при регрессирующей стадии: 80% пациентов достигли полного клинического выздоровления, 20% – значительного улучшения. При стационарной стадии наблюдалось следующее распределение исходов: клиническое выздоровление – 45,4%, значительное улучшение – 36,4%, умеренное улучшение – 18,1%, при отсутствии случаев неэффективности терапии. Анализ терапевтической эффективности в группе пациентов с прогрессирующей стадией заболевания продемонстрировал преобладание положительных клинических исходов. Большинство пациентов (80%) продемонстрировали выраженный терапевтический ответ, при этом случаи полного клинического выздоровления и значительного улучшения состояния распределились в равных пропорциях, составив по 40% от общего числа наблюдений. У оставшихся пациентов наблюдались менее благоприятные результаты: умеренное улучшение клинической картины было зарегистрировано у 6,7% больных, а в 13,3% случаев значимого терапевтического эффекта достичь не удалось. Морфологическая характеристика восстановления волосяного покрова характеризовалась преобладанием смешанного типа роста волос (18 пациентов, 58,1%) над пушковым типом (13 пациентов, 41,9%).

Эффективность комбинированного лечения также была оценена на основе изменений иммунологических показателей у пациентов, и результаты представлены в таблице 5.4.

Таблица 5.4. – Динамика изменения показателей иммунологического статуса в группе пациентов с комбинированного терапией

| Показатель | Контрольная Группа | До лечения | После лечения |
|------------------------------|-----------------------|--------------------|------------------------|
| Лимфоциты, $\times 10^9 / л$ | $2,31 \pm 0,12$ | $2,1 \pm 0,11$ | $2,2 \pm 0,12$ |
| Лимфоциты, % | $30,2 \pm 1,5$ | $29,3 \pm 1,7$ | $29,7 \pm 1,7$ |
| CD3(Т-лимфоциты), % | $67,7 \pm 2,7$ | $60,8 \pm 2,1^1$ | $63,7 \pm 2,2$ |
| CD4 (Т-хелперы), % | $43,3 \pm 1,8$ | $34,8 \pm 1,6^3$ | $37,9 \pm 1,7^1$ |
| CD8 (Т-цитотокс.), % | $23,4 \pm 1,3$ | $19,4 \pm 1,5^1$ | $21,7 \pm 1,6$ |
| CD4 / CD8 | $1,85 \pm 0,13$ | $1,85 \pm 0,14$ | $1,76 \pm 0,13$ |
| CD20 (В-лимф.), % | $14,7 \pm 1,0$ | $16,9 \pm 1,2$ | $15,8 \pm 1,1$ |
| IgA, г/л | $2,08 \pm 0,15$ | $2,58 \pm 0,16^1$ | $2,33 \pm 0,15$ |
| IgM, г/л | $1,73 \pm 0,13$ | $2,20 \pm 0,12^3$ | $1,96 \pm 0,11$ |
| IgG, г/л | $11,3 \pm 0,9$ | $14,6 \pm 1,1^2$ | $13,2 \pm 1,0$ |
| ЦИК, г/л | $2,36 \pm 0,17$ | $3,46 \pm 0,16^4$ | $2,88 \pm 0,15^1$ |
| ФАЛ, % | $74,4 \pm 4,8$ | $50,8 \pm 4,3^3$ | $63,4 \pm 4,6$ |
| ФЧ | $7,2 \pm 0,6$ | $6,0 \pm 0,5$ | $6,6 \pm 0,6$ |
| ФНО- α , пг/мл | $8,45 \pm 0,52$ | $15,61 \pm 0,91^4$ | $10,37 \pm 0,73^{(4)}$ |
| ИЛ-1 β , пг/мл | $1,88 \pm 0,15$ | $3,50 \pm 0,27^4$ | $2,33 \pm 0,21$ |
| ИЛ-6, пг/мл | $2,86 \pm 0,18$ | $4,68 \pm 0,35^4$ | $3,34 \pm 0,25$ |
| ИЛ-8, пг/мл | $3,46 \pm 0,22$ | $7,06 \pm 0,41^4$ | $4,35 \pm 0,33^{(4)}$ |
| ИЛ-4, пг/мл | $12,48 \pm 0,72$ | $10,15 \pm 0,61^2$ | $11,76 \pm 0,65$ |
| ИЛ-10, пг/мл | $7,33 \pm 0,46$ | $5,18 \pm 0,34^3$ | $6,45 \pm 0,38$ |

Примечание: достоверность различия к показателям контрольной группы: ¹ – $p < 0,05$, ² – $p < 0,02$, ³ – $p < 0,01$, ⁴ – $p < 0,001$; достоверность различия к данным до лечения: ⁽⁴⁾ – $p < 0,001$

Углубленное исследование иммунологического статуса пациентов с гнездной алопецией, результаты которого отражены в таблице 5.4, выявило значительные отклонения большинства изученных параметров - 14 из 19 показателей (73,7%) демонстрировали патологические изменения. Выявленные нарушения характеризовались биполярным характером иммунологического дисбаланса. С одной стороны, наблюдалось угнетение клеточного компонента иммунной системы, что проявлялось депрессией основных субпопуляций Т-лимфоцитов (CD3, CD4, CD8), снижением функциональной активности лейкоцитарного звена (ФАЛ), а также редукцией продукции противовоспалительных медиаторов - интерлейкинов 4 и 10 (ИЛ-4, ИЛ-10). Параллельно регистрировалась патологическая

активация гуморального звена иммунитета, характеризующаяся повышением уровней всех классов иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG), увеличением концентрации циркулирующих иммунных комплексов и гиперпродукцией провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8).

Применение комплексной терапевтической стратегии привело к нормализации 71,4% измененных показателей (10 из 14), включая уровни CD3 и CD8-лимфоцитов, иммуноглобулинов трех классов (IgA, IgM, IgG), функциональную активность лейкоцитов и ключевые цитокины (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-4, ИЛ-10). Примечательно, что оставшиеся иммунологические параметры также продемонстрировали отчетливую тенденцию к нормализации.

Проведенный сравнительный анализ терапевтических стратегий при гнездной алопеции продемонстрировал статистически значимое превосходство комплексных методов лечения над традиционными подходами. Особую эффективность показала комбинированная терапия с применением тимогара и мази с 1-(хлорметил)силатраном, что подтверждается как клиническими, так и иммунологическими параметрами.

В ходе исследования установлено, что интегративные терапевтические подходы, реализованные в группах 3 и 4 (включающие комбинацию тимогара, мази с 1-(хлорметил)силатраном, тимоцина и крема Мивала), обеспечивают достоверно более высокую результативность в краткосрочной перспективе. Суммарная доля пациентов, достигших клинического выздоровления и значительного улучшения, составила 84,4% в группе 3 и 83,9% в группе 4, что существенно превосходит показатели традиционной терапии (группа 1, 33,4%, $P < 0,01$) и монотерапии кремом Мивала (группа 2, 63,3%, $P < 0,02$).

Проведенное сравнительное исследование методов лечения гнездной алопеции позволило установить корреляцию между тяжестью заболевания и эффективностью различных терапевтических подходов. У пациентов с легким течением патологического процесса наблюдалась максимальная

результативность инновационных методов лечения: как комбинированная терапия и комплексное лечение, так и монотерапия кремом Мивала продемонстрировали абсолютную эффективность (100% положительных исходов), существенно превосходя результаты традиционного лечения, эффективность которого составила 70,4%. При анализе результатов лечения пациентов со среднетяжелым течением заболевания было установлено, что комбинированный и комплексный терапевтические подходы сохраняли свою максимальную эффективность (100%). Монотерапия кремом Мивала, хотя и продемонстрировала более скромные результаты (46,7%), значительно превзошла традиционные методы лечения, показав преимущество в 5,5 и 2,5 раза соответственно. При тяжелой форме только комплексное и комбинированное лечение обеспечили положительный результат (50%), в то время как альтернативные методы оказались неэффективны.

Полученные данные подтверждают, что сочетанное лечение с кремом Мивала оказалось более эффективным и безопасным (в 1,6 раза, $p < 0,02$), чем традиционные методы, и по эффективности не уступает (различия статистически незначимы) широко применяемому в последние годы в России, США и странах Европы кортикостероидному препарату дипроспану для лечения лёгких форм гнездовой алопеции.

Сравнительная оценка непосредственных результатов терапии убедительно демонстрирует превосходство комплексного и комбинированного методов лечения гнездовой алопеции над альтернативными терапевтическими подходами. Эффективность данных стратегий подтверждается как количественным преобладанием положительных клинических исходов, так и более выраженной коррекцией иммунологических нарушений, лежащих в основе патогенеза заболевания.

Катамнестическое исследование охватило двухлетний период наблюдения за пациентами, достигшими положительных результатов лечения. Программа диспансерного наблюдения включала многокомпонентный комплекс профилактических мероприятий,

реализуемый междисциплинарной командой специалистов. Ключевыми направлениями профилактической работы являлись: элиминация очагов хронической инфекции под контролем профильных специалистов (включая стоматолога, оториноларинголога и нефролога), терапевтическая коррекция коморбидной патологии с привлечением эндокринолога, гастроэнтеролога, невролога и других профильных специалистов, а также превентивные мероприятия в отношении респираторных и иных вирусно-бактериальных инфекций. Оценка эффективности диспансерного наблюдения базировалась на сравнительном анализе ключевых клинических параметров до и после терапии, включая продолжительность клинической ремиссии дерматоза, частоту возникновения рецидивов и длительность межрецидивного периода.

Анализ двухлетнего периода наблюдения выявил статистически значимое преимущество комплексной терапии в отношении стойкости достигнутого терапевтического эффекта. На протяжении всего периода динамического наблюдения в группе комплексной терапии регистрировалась достоверно более высокая частота стойкой ремиссии по сравнению как с группой стандартного лечения ($p < 0,02$), так и с когортой пациентов, получавших монотерапию кремом Мивала ($p < 0,05$). Дополнительным подтверждением эффективности служит статистически значимое снижение частоты рецидивов в группе комплексного и комбинированного лечения относительно групп традиционной терапии ($p < 0,01$) и лечения кремом Мивала ($p < 0,02$) в течение двухлетнего периода наблюдения.

Анализ частоты рецидивов в период диспансерного наблюдения выявил следующее распределение: в группе традиционной терапии (1-я группа) зарегистрировано 12 рецидивов с различной частотой встречаемости (один пациент с 4 рецидивами, два пациента с 3 рецидивами, два пациента с 1 рецидивом). В группе монотерапии кремом Мивала отмечено 14 случаев обострения (один пациент с 4 рецидивами, три пациента с 2 рецидивами, четыре пациента с 1 рецидивом). Группы комплексного и комбинированного лечения характеризовались меньшим количеством рецидивов (по 10

случаев): в группе комплексной терапии - четыре пациента с 2 рецидивами и два пациента с 1 рецидивом; в группе комбинированного лечения - два пациента с 3 рецидивами и два пациента с 2 рецидивами. Этиологический анализ рецидивов показал преобладание идиопатических случаев во всех группах, хотя часть пациентов ассоциировала обострения с психоэмоциональным стрессом или декомпенсацией коморбидных состояний.

Анализ продолжительности межрецидивных интервалов выявил статистически значимое ($p < 0,01$) увеличение длительности ремиссии исключительно в группах комплексного и комбинированного лечения относительно исходных показателей, тогда как в остальных терапевтических группах значимых изменений не зафиксировано.

Проведенное клиническое исследование продемонстрировало значительную терапевтическую эффективность инновационных методов лечения гнездной алопеции, основанных на комплексном и комбинированном применении современных лекарственных препаратов. В протоколы лечения были включены тимогар, мазевая форма 1-(хлорметил)силатрана, иммуностимулятор тимоцин и крем Мивал, при этом высокая результативность данных терапевтических подходов была подтверждена как при краткосрочном, так и при долгосрочном наблюдении за пациентами. Особого внимания заслуживает группа пациентов, получавших комбинированную терапию мазью с 1-(хлорметил)силатраном в сочетании с иммуномодулятором тимогаром. В данной когорте был зарегистрирован максимальный терапевтический эффект, что нашло отражение в более полной нормализации параметров иммунологического статуса и, как следствие, способствовало формированию более длительной и устойчивой клинической ремиссии.

ГЛАВА 6. ОБЗОР РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

На основе 1-хлорметилсилатрана разработаны препараты силокаст и мивал, проявившие высокую эффективность при лечении алопеции. В их состав кроме 1-ХМС входят из фармакологически активных компонентов димексид (диметилсульфоксид), облепиховое и лавандовое масла [29, 39]

На первом этапе наших исследований была изучена пилотропная активность самого 1-хлорметилсилатрана при использовании мазей силатрана на инертной вазелиновой основе с содержанием действующего вещества 2, 5 и 10%.

Эти эксперименты были проведены на морских свинках. Выбор вида животных определялся высоким сходством проницаемости кожи человека и морской свинки. Однако, принимая во внимание, что шерстный покров морских свинок по плотности весьма значительно отличается от волосяного покрова человека, первоначально проводили фоновые исследования, а затем формировали группы фармакологического эксперимента. При этом определяли частоту шерстного покрова, длину и толщину шерстинок.

Облысение у животных моделировали втиранием в кожу 2% эпилиновой мази один раз в два дня в течение 2 недель.

Втирания мази проводились 5 дней в неделю на протяжении 3 месяцев.

Дополнительным контролем, исключаяющим местно-раздражающее действие препарата, а также позволяющее оценить динамику структуры кожи, служило гистологическое исследование кожи морских свинок, получавших мивал.

В контрольной серии экспериментов были установлены основные параметры шерстного покрова: густота, средняя длина волоса и толщина волоса.

Срок наблюдения за животными составлял 2-2,5 месяца, которые составляли время самостоятельного восстановления, выстриженного шерстного покрова.

Результаты исследования показали, что 2%-ная мазь мивала увеличивала густоту шерстного покрова на 25,6%, длину волоса – на 21,2%, толщину – на 5%. Причем различия в длине и толщине волоса не были статистически достоверными.

5% мазь мивала увеличивала густоту шерстного покрова на 63,6%, длину волоса – на 32%, толщину волоса – на 13,5%. В этом случае также различия в длине и толщине волоса не были статистически достоверными.

10% мазь мивала увеличивала густоту шерстного покрова на 43,9%, длину волоса – на 20,2%, толщину волоса – на 6,5%.

Сравнительный анализ дозовых эффектов мивала показал, что наиболее эффективной концентрацией препарата является 5%. При применении этой мази все исследованные показатели густоты шерстного покрова морских свинок выражены наиболее отчетливо, причем различие эффективности 5% мази мивала достоверно не только по сравнению с плацебо, но и по сравнению с препаратом в других исследованных концентрациях. Мази, содержащие 2 и 10% 1-(хлорметил)силатрана оказывали меньший пилотропный эффект.

Вместе с тем необходимо отметить, что у животных, которым втирали 5% мазь мивала, рост шерсти начинался раньше 1,5 сут. При этом шерсть вначале появлялась в виде нескольких расположенных на некотором расстоянии друг от друга пучков шерстинок. Однако через 5 – 7 дней «прогалины» между пучками зарастали, и к концу 5-ой недели весь участок кожи покрывался нормальным шерстным покровом. К началу 7-ой недели участок кожи, на котором изучалось действие 1-(хлорметил)силатрана, было трудно отличить от остального шерстного покрова.

Гистологическое исследование срезов кожи морских свинок, получавших мивал, не обнаружило резко выраженных морфологических изменений со стороны эпидермиса, однако в собственно дерме доминирующее положение в срезах клеток занимали фибробласты.

Структура вновь образовавшихся волос не отличалась от структуры прежних волос. Однако выявлено, что применение мивала приводило к появлению в перифолликулярном пространстве вблизи с основным (старым) волосяным фолликулом одного или двух новых зачатков.

Определение густоты шерстного покрова морских свинок (число шерстинок, их длина и толщина) позволяет определить лишь качество шерсти, но не тканевых изменений, происходящих под влиянием мивала. В этом плане, обнаруженные микроструктурные изменения соединительной ткани свидетельствуют о качественных сдвигах в соединительнотканых структурах кожи под влиянием мивала.

Таким образом, результаты проведенных нами экспериментов позволяют заключить, что мазь 1-(хлорметил)силатрана в изученных концентрациях обладает выраженным пилотропным действием, однако наиболее эффективна 5% мазь.

Во второй серии экспериментов на 3 группах морских свинок изучено влияние тимогара на пилотропную активность 1-(хлорметил)-силатрана.

В первой экспериментальной группе был реализован комбинированный терапевтический подход, сочетающий два метода введения лекарственных препаратов. Локальная терапия осуществлялась путем аппликаций 1%-ной мази 1-(хлорметил)силатрана, приготовленной на вазелиновой основе. Параллельно проводилось системное введение тимогара посредством внутримышечных инъекций 0,01%-ного водного раствора в суточной дозировке 1 мкг/кг массы тела. Продолжительность терапевтического курса составила 10 дней с ежедневным введением препаратов. Животным второй группы проводилась монотерапия мазью 1-хлорметилсилатрана. Третья группа служила контролем и не получала фармакологического лечения.

Параметры шерстного покрова морских свинок определяли также, как в предыдущем эксперименте.

Результаты, полученные в опытных группах животных, показали, что применение только мивала увеличивает густоту шерстного покрова в 1,23

раза, длину волоса – в 1,24 раза, толщину – в 1,04 раза, применение тимогара и мивала увеличивает соответствующие показатели в 1,4; 1,33 и 1,11 раза соответственно. Добавление тимогара привело к повышению указанных показателей в 1,14; 1,07 и 1,07 раза по сравнению с применением только мивала.

Необходимо отметить, что, как и в предыдущем эксперименте, рост шерсти в опытных группах начинался раньше (в среднем на 1,5 сут). Шерсть вначале появлялась в виде нескольких расположенных на некотором расстоянии друг от друга пучков шерстинок. Однако через 5 – 7 дней «прогалины» между пучками зарастали, и к концу 5-ой недели весь участок кожи покрывался нормальным шерстным покровом. К началу 7-ой недели участок кожи, на котором изучалось действие 1-(хлорметил)силатрана, было трудно отличить от остального шерстного покрова.

Как и в предыдущем исследовании гистологическое исследование показало, что в дерме доминирующее положение в срезах клеток занимали фибробласты.

Применение мивала и тимогара приводило к появлению в перифолликулярном пространстве вблизи с основным (старым) волосяным фолликулом одного или двух новых зачатков. Клинические и биохимические показатели крови у животных всех групп находились в пределах нормы, но в тех группах, в которых применяли тимогар и 1-хлорметилсилатран они были ближе к средним показателям.

Таким образом, 1-(хлорметил)силатран оказывает благоприятное действие на рост шерстного покрова у морских свинок. Добавление тимогара в терапию 1-хлорметилсилатраном способствует значительному повышению показателей роста шерсти у морских свинок и не оказывает отрицательного влияния на их организм.

В третьей серии экспериментов изучено влияние совместного применения 1-(хлорметил)силатрана и тимоцина на рост шерсти у морских свинок.

Результаты экспериментов показали, что применение мивала способствовало увеличению густоты шерстного покрова в 1,25 раза, длины волоса – в 1,2 раза, толщины волоса – в 1,05 раза. Совместное применение тимоцина и мивала способствовало увеличению этих показателей в 1,68, 1,42 и 1,22 раза соответственно. Совместное применение тимоцина и мивала оказалось эффективнее мивала по этим же показателям в 1,34; 1,18 и 1,16 раза.

Применение тимоцина по сравнению с применением тимогара увеличивало количество волос в 1,18 раза, длины волоса – в 1,1 раза, толщины – в 1,08 раза.

Лучшие биохимические показатели также были в той группе животных, в которой применяли тимоцин.

Таким образом, 1-(хлорметил)силатран и иммуномодулирующие препараты тимогар и тимоцин оказывают благоприятное действие на рост шерстного покрова у морских свинок. Наиболее оптимальным является совместное применение 1-(хлорметил)силатрана и тимоцина.

Учитывая роль железодефицитных состояний и гиповитаминоза в патогенезе алопеции, было проведено экспериментальное исследование на модели авитаминоза у кроликов, индуцированного безвитаминой диетой. В рамках исследования изучалось влияние монотерапии 1-(хлорметил)силатраном и его комбинации с железосодержащим иммуномодулятором тимофер (находящимся на стадии клинических испытаний) на биохимические параметры крови и динамику роста шерстного покрова.

Исходное биохимическое исследование сыворотки крови экспериментальных животных выявило характерные признаки авитаминоза, проявляющиеся в дисбалансе белкового спектра. При сохранении концентрации общего белка в пределах физиологической нормы наблюдалось снижение фракции альбуминов на фоне повышенного содержания α -, β - и γ -глобулиновых фракций.

Начало терапии индуцировала модификацию метаболических процессов, затрагивающих преимущественно белковый обмен. В течение последующего двухмесячного периода наблюдения была зарегистрирована постепенная нормализация биохимических параметров крови, свидетельствующая о восстановлении физиологического баланса белкового метаболизма.

Оценка биохимических показателей крови через два месяца после завершения терапии выявила различную степень нормализации белкового спектра в зависимости от схемы лечения. Анализ протеинового спектра в группе комбинированной терапии (тимофер в сочетании с мивалом) выявил частичную нормализацию белкового профиля: концентрации альбуминов и γ -глобулинов достигли референсных значений, а уровень общего белка сохранялся в физиологическом диапазоне. Однако наблюдались остаточные отклонения в виде умеренной элевации α -глобулиновой фракции и снижения концентрации β -глобулинов ниже нормативных показателей. При оценке эффективности монотерапии тимофером была выявлена иная картина биохимических изменений: на фоне нормализации уровней альбуминов и β -глобулинов, а также стабильного содержания общего белка в пределах физиологической нормы, сохранялись патологические отклонения в виде повышенной концентрации α -глобулинов и умеренного дефицита γ -глобулиновой фракции. В группе монотерапии мивалом наблюдалась наименьшая эффективность: при нормальном уровне общего белка остальные показатели протеинограммы оставались измененными, что подтверждает преимущество иммуномодулирующей терапии в нормализации биохимического профиля крови. Применение тимофера и мивала способствовало лучшему в 1,2 раза росту шерсти, применение только тимофера – в 1,12 раза по сравнению с мивалом.

Полученные результаты свидетельствуют о более благоприятном изменении в изученных биохимических показателях и состоянии волос у

животных, которым применяли тимофер, причем лучшие результаты были получены при комбинации тимофера и мивала.

Результаты экспериментальных исследований и тот факт, что препараты тимогар и тимоцин были зарегистрированы в Республике Таджикистан, позволили изучить эффективность их применения при лечении алопеции у людей.

Влияние тимогара и мивала на эффективность лечения алопеции было изучено на 120 пациентах. Независимо от пола и места жительства, уровень обращаемости пациентов имел тенденцию к росту, что, вероятно, связано с увеличением случаев заболеваемости гнездовой алопецией, а также с репутацией ГУ «Городская клиническая больница кожных болезней» г. Душанбе и Ассоциации дерматовенерологов и косметологов Республики Таджикистан. Мужчины заболевали чаще женщин почти в 1,7 раза, а сельские жители (в 2,7 раза) реже городских (33 против 87).

Пациенты, обращавшиеся по поводу выпадения волос, представляли различные возрастные группы. Наибольшее количество обращений приходилось на подростковый возраст (16–20 лет) – 23 человека (21,7%) и сексуально активный возраст (21–30 лет) – 58 человек (48,3%), что составило 84 пациента (70,0%), средний возраст которых был $22,6 \pm 1,8$ лет. Относительно высокий уровень обращаемости наблюдался весной (32,5%), что, вероятно, связано с рядом факторов, влияющих на распространенность заболевания.

У пациентов наблюдались различные клинические варианты гнездовой алопеции, как в области волосистой части головы, так и на бороде и усах. Чаще очаговое выпадение волос начиналось с волосистой части головы: в 64,7% случаев – с височно-теменных областей, в 23,2% – с затылочной, в 12,1% – с лобной. Изолированное выпадение волос на бороде и усах встречалось у 76,5% пациентов, в то время как у 23,5% оно сочеталось с очаговым выпадением волос на голове. Анализ этиологических факторов развития алопеции выявил следующее распределение: более половины

пациентов (54,4%) не смогли идентифицировать конкретную причину заболевания, тогда как 26,2% связывали начало патологического процесса с перенесенным стрессом, а 19,4% - с предшествующей инфекцией.

Результаты наших исследований подтверждают данные других авторов [Касымов А.О., 2019; Антонова С.Б. и соавт., 2020; Бозоров С.С., 2022], в работах которых показана основная роль нервного стресса и перенесенной инфекции или обострения хронических очагов инфекции среди причин, способствовавших развитию/обострению ГА у детей и взрослых больных. Так, в работе Касымова А.О. (2019) [40] выявлено, что нервный стресс, перенесенная инфекция или обострения хронических очагов инфекции среди факторов риска ГА составили соответственно 31,5% и 15,4%, что примерно одинаково с результатами наших исследований. В то же время, отсутствие факторов риска ГА в указанной работе показали меньше больных (39,2%), чем в нашей работе.

Хронологический анализ исследуемой популяции (n=120) выявил значительное преобладание пациентов с длительностью заболевания менее одного года, составивших 73,3% от общего числа наблюдений (88 пациентов). Стратификация по продолжительности патологического процесса позволила выделить следующие группы. Наиболее многочисленную группу составили пациенты с подострым течением заболевания до 6 месяцев (68 человек), далее следовала группа с острым течением до 1 месяца (20 пациентов). У 16 больных длительность заболевания варьировала от 6 месяцев до 1 года. Хроническое течение патологического процесса было зарегистрировано у меньшего числа пациентов: 10 случаев с продолжительностью от 1 года до 5 лет и 6 наблюдений со сверхдлительным течением более 5 лет.

В исследуемой когорте (n=120) распределение клинических форм гнездной алопеции характеризовалось следующим образом: очаговая или локальная форма диагностирована у 53 пациентов (44,2%), субтотальная форма - у 40 (33,3%), тотальная (распространенная или универсальная)

форма - у 27 (22,5%). Анализ количественного распределения очагов алопеции выявил превалирование пациентов с минимальным количеством очагов: 1-2 очага наблюдались у 34 пациентов (28,3%), 3-5 очагов - у 30 (25,0%), 6-9 очагов - у 19 (15,8%), множественные очаги (10 и более) - у 5 (4,2%). Тотальная или универсальная форма заболевания верифицирована у 32 пациентов (26,7%).

Стратификация пациентов проводилась на основании общепринятых критериев оценки тяжести гнездной алопеции, где ключевым параметром служила площадь поражения скальпа. В соответствии с данным критерием сформированы три группы: легкая форма заболевания (I степень тяжести) с площадью облысения до 25%, средняя степень тяжести (II степень) с поражением 25-50% поверхности, и тяжелая форма (III степень) с вовлечением более 50% площади скальпа. Распределение пациентов по группам продемонстрировало преобладание легких форм заболевания: 44,2% (n=53) составили пациенты первой группы с клиническими вариантами S1B0N0-S1B0N1, 33,3% (n=40) - пациенты второй группы с вариантами S2B0N0-S2B1N1, и 22,5% (n=29) - пациенты третьей группы с вариантами S3B0N0-S5B2N1. Тяжелая форма гнездной алопеции встречалась у мужчин почти в 2,8 раза чаще, чем у женщин: у 20 мужчин (16,7%) и 7 женщин (5,8%). Средняя степень тяжести наблюдалась у 20% мужчин (n = 24) и 13,3% женщин (n = 16), то есть в 1,5 раза чаще среди мужчин. Легкая форма была у 25,8% мужчин (n = 31) и 18,3% женщин (n = 22), что на 1,3 раза чаще встречается у мужчин.

По стадиям заболевания большинство пациентов (48,3%; n = 58, из которых 37 мужчин и 21 женщина) находились на прогрессирующей стадии гнездной алопеции. У 41 пациента (34,2%; 26 мужчин и 16 женщин) была стационарная стадия, а у 21 пациента (17,5%; 13 мужчин и 8 женщин) – регрессивная стадия.

Морфологический анализ очагов поражения при локальной форме гнездной алопеции выявил преобладание изолированных участков облысения

с преимущественно округлой, реже овальной конфигурацией, хотя у части пациентов отмечались обширные сливные очаги. Детальное исследование пациентов с легкой формой заболевания (41 из 53) продемонстрировало превалирование солитарных очагов поражения, причем у 29 пациентов наблюдались 1-2 очага диаметром 2-6 см. Качественная характеристика алопеции выявила следующее распределение: тотальное отсутствие волосяного покрова в очагах поражения зафиксировано у 81,7% пациентов, выраженное истончение волос - у 11,7%, сохранение участков с неизменным волосяным покровом в центральной зоне очагов - у 6,6% обследованных.

В исследуемой когорте субтотальная форма гнездовой алопеции верифицирована у 40 пациентов с распространенными очагами алопеции, при этом у преобладающего большинства (38 пациентов) площадь поражения варьировала в пределах 25-50% поверхности скальпа, тогда как у 2 пациентов отмечалось более обширное поражение (50-75% и более). Темпоральная характеристика прогрессирования заболевания демонстрировала значительную вариабельность: от подострого течения (3-6 недель) у части пациентов до хронического процесса длительностью от нескольких месяцев до нескольких лет у большинства обследованных.

Анализ случаев тотальной алопеции, характеризующейся полным отсутствием волосяного покрова на скальпе и лице, включал 5 пациентов молодого возраста (17-20 лет), среди которых преобладали лица мужского пола (3 мужчины, 2 женщины). У двух пациентов наблюдалась универсальная форма с тотальным отсутствием бровей и ресниц, тогда как у других двух пациентов сохранялись резидуальные волосы в области бровей и ресниц.

Анализ клинического материала по стадиям течения заболевания выявил следующее распределение: прогрессирующая стадия верифицирована у 58 пациентов, стационарная - у 41, регрессивная - у 21 пациента.

Полученные данные демонстрируют преобладание прогрессирующей стадии и легкой степени тяжести заболевания в исследуемой когорте, в то время как тяжелые формы и регрессивная стадия встречались значительно реже.

Комплексная оценка иммунологического статуса пациентов с гнездовой алопецией включала анализ параметров клеточного и гуморального иммунитета, а также цитокинового профиля с учетом про- и противовоспалительных медиаторов. Выраженность иммунологических нарушений демонстрировала четкую корреляцию с длительностью, тяжестью и активностью патологического процесса. Сравнительный анализ выявил прогрессирование иммунологического дисбаланса с увеличением продолжительности заболевания: у пациентов с анамнезом до 6 месяцев отмечались существенные изменения ($p < 0,02 - 0,05$) в 5 из 13 исследованных параметров, тогда как при длительности заболевания более 6 месяцев количество измененных показателей возрастало до 9. Характер иммунологических нарушений проявлялся генерализованной супрессией клеточного звена иммунитета, включая снижение CD4-лимфоцитов, статистически значимое ($p < 0,05$) уменьшение популяций CD3- и CD8-лимфоцитов, а также угнетение фагоцитарной активности. Параллельно наблюдалась активация гуморального звена с повышением уровней CD20-лимфоцитов, иммуноглобулинов классов А, М, G и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), причем различия в концентрации ЦИК достигали статистической значимости ($p < 0,05$) при сравнении групп с различной длительностью заболевания, а остальные показатели демонстрировали аналогичную динамику.

Выявленные нами у больных ГА низкие цифры содержания показателей клеточного иммунитета (CD4 и CD8-лимфоциты), преимущественно Т-хелперных лимфоцитов (CD4), больше выраженные в прогрессирующей стадии болезни и менее – в стационарной, уменьшение иммунорегуляторного индекса (CD4 / CD8), подтверждают данные других

исследователей [Гаджигороева А.Г., 2014; Касымов А.О., 2019; Tembhe M.K., et al., 2013; Guo, H et al., 2015], которые также определили нарушения в клеточном иммунитете у больных ГА. Так, Касымов А.О., (2019) [40] в своей работе установил, что в крови у больных ГА цифры содержания CD4-лимфоцитов снижаются в зависимости от тяжести ГА, у больных с тяжелым течением дерматоза отмечается низкий уровень всех 3 показателей клеточного иммунитета (CD3, CD4 и CD8-лимфоцитов).

Анализ цитокинового профиля у пациентов с длительностью заболевания до 6 месяцев выявил дисбаланс про- и противовоспалительных медиаторов. Наиболее выраженная активация наблюдалась в отношении провоспалительных цитокинов: максимальное повышение продемонстрировал ИЛ-8 (на 53%), за ним следовали ФНО- α (на 45%), ИЛ-1 β (на 40%) и ИЛ-6 (на 28%). Параллельно отмечалось угнетение противовоспалительного звена, что проявлялось снижением уровня ИЛ-10 на 21%.

Прогрессирование заболевания сопровождалось дальнейшим нарастанием цитокинового дисбаланса. У пациентов с длительностью патологического процесса более 6 месяцев зафиксировано более выраженное повышение провоспалительных медиаторов: ИЛ-8 превышал референсные значения в 2,2 раза, ФНО- α - в 1,9 раза, ИЛ-1 β - в 1,8 раза, ИЛ-6 - в 1,6 раза. Одновременно наблюдалось углубление дефицита противовоспалительных цитокинов: концентрация ИЛ-10 была снижена в 1,5 раза, ИЛ-4 - в 1,3 раза относительно нормы.

Комплексная оценка иммунологического статуса выявила прогрессирующее нарастание количества измененных параметров с увеличением тяжести заболевания: при легком течении отмечались отклонения 5 из 13 исследованных показателей, при средней степени тяжести - 7 показателей, при тяжелом течении - 10 показателей. Наиболее чувствительным индикатором тяжести патологического процесса оказалось состояние клеточного звена иммунитета, демонстрируя стадийность

нарушений: при легкой форме заболевания регистрировалось изолированное снижение популяции CD4 хелперных лимфоцитов ($p < 0,05$), при средней степени тяжести наблюдалось сочетанное угнетение CD4 ($p < 0,02$) и CD8 лимфоцитов ($p < 0,05$), тогда как тяжелое течение характеризовалось генерализованной супрессией всех исследованных субпопуляций лимфоцитов - CD3 ($p < 0,02$), CD4 ($p < 0,001$) и CD8 ($p < 0,02$).

Исследование гуморального иммунитета выявило прямую корреляцию между тяжестью заболевания и масштабом иммунологических нарушений. У пациентов с легким течением патологического процесса наблюдались отклонения четырех параметров иммунной системы: уровней IgM, IgG, ЦИК и показателей фагоцитарной активности лейкоцитов. При среднетяжелом течении заболевания спектр нарушений расширялся до пяти показателей за счет присоединения изменений концентрации IgA, сохраняя при этом отклонения всех параметров, характерных для легкой формы. Максимальные изменения регистрировались при тяжелых формах заболевания, где помимо вышеуказанных показателей отмечались нарушения фагоцитарного числа и уровня CD20-лимфоцитов, доводя общее число измененных параметров до 7. Сравнительный анализ между группами выявил более глубокие иммунологические нарушения при тяжелых формах заболевания, что подтверждалось статистически значимым снижением популяции CD4-лимфоцитов ($p < 0,05$) в сочетании с повышением уровней IgA, IgM и циркулирующих иммунных комплексов ($p < 0,05-0,01$) относительно показателей при легких формах патологического процесса.

Исследование цитокинового профиля продемонстрировало градиентное нарастание провоспалительных медиаторов с увеличением тяжести патологического процесса. При легком течении заболевания наблюдалось умеренное повышение уровней ФНО- α и ИЛ-8 (в 1,4 раза или на 42% и в 1,5 раза или на 53% соответственно), сопровождавшееся снижением противовоспалительного ИЛ-10 в 1,2 раза (на 18%). Прогрессирование заболевания сопровождалось дальнейшим нарастанием

уровня ФНО- α : при среднетяжелом течении его концентрация превышала контрольные значения в 1,8 раза (на 80%), достигая максимальных значений при тяжелых формах патологического процесса, где наблюдалось двукратное превышение нормативных показателей (увеличение на 108%).

Сравнительный анализ выявил достоверно более высокие уровни провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8) при средней и тяжелой степени заболевания относительно легкого течения ($p < 0,05$ – $< 0,001$), с дополнительным повышением ФНО- α и ИЛ-1 β при тяжелой форме по сравнению со средней степенью тяжести ($p < 0,05$ – $< 0,001$). Параллельно наблюдалось прогрессирующее снижение противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10), наиболее выраженное при тяжелом течении заболевания.

Данные наших исследований примерно одинаковы с результатами работ других авторов, которые у больных ГА также выявили повышение уровня провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ФНО – α , ИЛ-8 [Касымов А.О., 2019; Tembhre M.K., et al.. 2013] и снижение концентрации ИЛ-4 и ИЛ-10 [Сербина, И.М., 2014; Касымов А.О., 2019; Suarez-Farinas, M. et al.. 2015 и др.]

Полученные данные демонстрируют наличие прямой корреляции между выраженностью алопеции и уровнем провоспалительных цитокинов при обратной зависимости с концентрацией противовоспалительных медиаторов, что может служить потенциальным маркером тяжести заболевания.

Комплексный анализ иммунологического статуса пациентов с гнездовой алопецией выявил характерный паттерн нарушений, включающий супрессию клеточного звена иммунитета и неспецифических защитных механизмов при одновременной активации гуморального иммунитета. Выраженность обнаруженных иммунологических сдвигов демонстрировала четкую корреляцию с клиническими характеристиками заболевания, включая его

распространенность, степень тяжести, стадию развития и продолжительность патологического процесса.

Анализ иммунологического профиля пациентов с гнездной алопецией выявил комплексные нарушения иммунного гомеостаза, характеризующиеся триадой изменений: депрессией клеточного звена иммунитета, гиперактивацией гуморальных механизмов и нарушением цитокинового баланса с преобладанием провоспалительного компонента. Степень выраженности данных иммунологических сдвигов демонстрирует прямую корреляцию с тяжестью и распространенностью патологического процесса, достигая максимальных значений при прогрессирующей стадии заболевания и длительном течении патологического процесса.

Для оценки эффективности различных терапевтических подходов была проведена рандомизация пациентов на четыре группы исследования. Базисная терапия, применявшаяся во всех группах, включала комплексное воздействие с использованием витаминов группы В, никотиновой кислоты, эссенциальных микроэлементов (медь, железо, цинк), а также физиотерапевтических методов: ультрафиолетового облучения, ионофореза и дарсонвализации. В первой группе пациенты получали только традиционные средства, во второй группе – традиционные средства в сочетании с кремом мивала, в третьей – в сочетании с тимогаром и мазью 1-хлорметилсилатрана, а в четвертой – в сочетании с иммуностимулятором тимоцин и кремом мивала.

Эффективность лечения оценивалась как по клиническим, так и по иммунологическим показателям.

В первой группе положительный результат лечения традиционными средствами был зафиксирован у 33,4% пациентов, из которых 14,9% достигли клинического выздоровления, а 18,5% – значительного улучшения. Удовлетворительные результаты наблюдались у 25,9%, а неудовлетворительные – у 40,7%. Изучение динамики иммунологического статуса в процессе лечения выявило существенные различия между группами

пациентов с различным терапевтическим ответом. В когорте с положительным клиническим эффектом (n=10) к завершению терапевтического курса наблюдалось восстановление большинства иммунологических параметров: 9 из 12 исходно измененных показателей (75%) достигли референсных значений, включая нормализацию популяции CD4-лимфоцитов. Контрастная картина наблюдалась в группе пациентов с отсутствием терапевтического эффекта (17 человек), где все исследуемые иммунологические показатели сохраняли патологические отклонения от нормативных значений на протяжении всего периода наблюдения. Таким образом, эффективность традиционного лечения гнездной алопеции была невысокой и составила 37,1%.

Анализ терапевтической эффективности крема мивала во второй группе исследования выявил следующее распределение результатов: положительный эффект достигнут у 63,3% пациентов, удовлетворительный - у 20,0%, неудовлетворительный - у 16,7%. Иммунологический мониторинг продемонстрировал нормализацию четырех ключевых показателей (IgA, IgM, ИЛ-1 β , ИЛ-4) на фоне положительной динамики других параметров иммунного статуса, включая CD4, IgG, ЦИК, ФАЛ, ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-10. Примечательно, что у пациентов с положительным терапевтическим ответом наблюдалась полная нормализация всех измененных показателей, тогда как при удовлетворительных и неудовлетворительных результатах сохранялись отдельные иммунологические нарушения. В сравнительном аспекте крем мивала продемонстрировал превосходство над традиционной терапией, обеспечив положительный эффект в 63,3% случаев.

В третьей группе был отмечен высокий уровень клинической и иммунологической эффективности комплексного лечения. У 50,0% пациентов удалось достичь клинического выздоровления, у 34,4% – значительного улучшения, а у 6,2% – улучшения. Лечение оказалось неэффективным только у 9,4% пациентов с тяжелыми формами гнездной алопеции. Исходная оценка иммунологического статуса пациентов выявила

отклонения в 73,7% исследованных параметров (14 из 19 показателей), характеризующиеся двунаправленными изменениями. Исследование иммунологического статуса выявило биполярный характер нарушений иммунной системы. Наблюдалась выраженная депрессия клеточного иммунитета, характеризующаяся снижением основных субпопуляций Т-лимфоцитов (CD3, CD4, CD8), редукцией фагоцитарной активности лейкоцитов (ФАЛ), а также уменьшением продукции противовоспалительных медиаторов - интерлейкинов 4 и 10 (ИЛ-4, ИЛ-10). Параллельно регистрировалась патологическая активация гуморального компонента иммунной системы, проявляющаяся повышением концентрации всех классов иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG), увеличением уровня циркулирующих иммунных комплексов и гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, включая фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α), интерлейкины 1 β , 6 и 8 (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8).

Применение комплексной терапии с включением тимогара и мази 1-хлорметилсилатрана продемонстрировало выраженный иммуномодулирующий эффект, что подтверждается нормализацией 71,4% измененных показателей (10 из 14). В частности, достигнута нормализация уровней CD3 и CD8-лимфоцитов, иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG), функциональной активности лейкоцитов и ключевых цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-4, ИЛ-10), при положительной динамике остальных параметров, что свидетельствует о преимуществах данного терапевтического подхода.

Анализ результатов комбинированной терапии в четвертой группе исследования продемонстрировал высокую терапевтическую эффективность: клиническое выздоровление достигнуто у 48,4% пациентов, значительное улучшение - у 35,5%, умеренное улучшение - у 6,4% больных. Отсутствие терапевтического эффекта наблюдалось лишь у 9,7% пациентов, причем исключительно при тяжелой форме заболевания.

Иммунологический мониторинг выявил существенную положительную динамику: достигнута нормализация 10 ключевых параметров иммунного

статуса, включая популяции CD3 и CD8-лимфоцитов, иммуноглобулины (IgA, IgM, IgG), показатели фагоцитарной активности лейкоцитов и цитокиновый профиль (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-4, ИЛ-10), при наличии тенденции к улучшению остальных измененных показателей. Полученные результаты убедительно демонстрируют преимущества комбинированной терапии с применением тимогара и мази с 1-(хлорметил)силатраном над альтернативными методами лечения.

Оценка терапевтической эффективности различных методов лечения гнездной алопеции выявила достоверное превосходство интегративных подходов над монотерапией. Комплексное и комбинированное лечение, реализованное в группах 3 и 4 с применением тимогара, мази с 1-(хлорметил)силатраном, тимоцина и крема Мивала, продемонстрировало значимо более высокую результативность в краткосрочной перспективе. Суммарная доля пациентов, достигших клинического выздоровления и значительного улучшения, составила 84,4% в группе 3 и 83,9% в группе 4, что статистически достоверно превосходит показатели как традиционной терапии (33,4%, группа 1, $p < 0,01$), так и монотерапии кремом Мивала (63,3%, группа 2, $p < 0,02$).

Таким образом, анализ непосредственных результатов лечения показал явное преимущество комплексного и комбинированного методов лечения гнездной алопеции по сравнению с другими подходами. Положительные клинические результаты были достигнуты у значительно большего числа пациентов. Комплексная и комбинированная терапия оказали гораздо более эффективное влияние на иммунологические нарушения, характерные для этого заболевания.

Катамнестическое наблюдение выявило различную частоту и характер рецидивирования в исследуемых группах. В группе традиционной терапии (первая группа) зарегистрировано 12 рецидивов с неравномерным распределением: один пациент с 4 рецидивами, два пациента с 3 рецидивами и два пациента с единичным рецидивом. Во второй группе отмечено

максимальное число обострений - 14 случаев (один пациент с 4 рецидивами, три пациента с 2 рецидивами, четыре пациента с единичным рецидивом). Группы комплексной и комбинированной терапии характеризовались меньшей частотой рецидивирования (по 10 случаев): в третьей группе - четыре пациента с 2 рецидивами и два пациента с единичным рецидивом, в четвертой группе - два пациента с 3 рецидивами и два пациента с 2 рецидивами.

Результаты исследования показали, что комплексное и комбинированное лечение, включающее тимогар, мазь с 1-(хлорметил)силатраном и иммуностимулятор тимоцин с кремом Мивала, является эффективным методом лечения больных гнездной алопецией как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе. Наилучшие результаты были достигнуты в группе, использовавшей как мазь с 1-(хлорметил)силатраном, так и иммуномодулирующий препарат тимогар, что, вероятно, связано с более полноценной нормализацией иммунологических показателей, что способствовало более полному излечению пациентов.

Выводы

1. Установлено, что 2%, 5% и 10%-ные мази 1-(хлорметил)силатрана на вазелиновой основе обладают выраженным пилотропным действием, при этом наиболее эффективной является 5% мазь [12-А, 14-А, 15-А].
2. Применение мивала способствовало увеличению густоты шерстного покрова в 1,25 раза, длины волос в 1,2 раза и толщины волос в 1,05 раза. Совместное использование тимоцина и мивала привело к увеличению этих показателей в 1,68; 1,42 и 1,22 раза соответственно [14-А, 15-А].
3. Применение тимоцина по сравнению с тимогаром способствовало увеличению количества волос в 1,18 раза, длины волос в 1,1 раза и толщины волос в 1,08 раза [14-А, 15-А].
4. При легком течении патологического процесса наблюдалась избирательная супрессия CD4-лимфоцитов в сочетании со снижением фагоцитарной активности лимфоцитов (ФАЛ). Прогрессирование заболевания до средней степени тяжести характеризовалось присоединением дефицита CD8-лимфоцитов при сохранении ранее выявленных нарушений. Тяжелое течение сопровождалось генерализованной супрессией клеточного звена с достоверным снижением всех ключевых популяций лимфоцитов (CD3, CD4, CD8). Исследование иммунного статуса выявило значительную активацию гуморального звена иммунной системы, что подтверждалось повышением сывороточных концентраций всех основных классов иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG), сопровождающимся увеличением уровня ЦИК [1-А, 3-А, 5-А, 6-А, 10-А].
5. Корреляционный анализ продемонстрировал статистически значимую взаимосвязь между степенью тяжести патологического процесса и профилем цитокинов. При этом была установлена прямая корреляция с уровнями провоспалительных медиаторов (ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8) и обратная зависимость с концентрацией противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10) [2-А, 4-А, 8-А, 9-А, 11-А].

6. Эффективность комплексного [тимогар, мазь с 1-(хлорметил)силатраном] и комбинированного [тимоцин и крем мивал] методов лечения гнездной алопеции составила 84,4% и 83,9% соответственно: клиническое выздоровление - 50,0% и 48,4%, значительное улучшение – 34,4% и 35,5%. Эти результаты в 2,5 раза ($p < 0,01$) превосходят показатели традиционной терапии и в 1,3 раза ($p < 0,05$) – монотерапии кремом мивала. Под влиянием комплексного и комбинированного методов лечения нормализовалось большинство измененных иммунологических показателей у пациентов с гнездной алопецией [1-А, 3-А, 4-А, 7-А, 10-А, 13-А].

Рекомендации по практическому применению результатов исследования

1. Для лечения больных гнездой алопецией (ГА) рекомендуется использовать разработанный комплексный и комбинированный метод терапии, включающий тимогар, мазь с 1-(хлорметил)силатраном, иммуностимулятор тимочин и крем мивала.
2. Для пациентов с легкой и среднетяжелой формами ГА (I и II степени), а также в случаях наличия противопоказаний или отказа пациента от использования топических препаратов, оптимальным является применение модифицированной схемы терапии с включением крема мивала.
3. Мониторинг эффективности терапии рекомендуется осуществлять на основании динамического контроля цитокинового профиля с определением уровней как провоспалительных (ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8), так и противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-10) медиаторов в сыворотке крови.
4. Рекомендации для специалистов первичного звена здравоохранения:
 - с целью предупреждения развития тяжелых (III степень) и резистентных форм ГА необходима ранняя диагностика заболевания с последующим лечением пациентов I и II степени тяжести при участии дерматовенеролога;
 - профилактика рецидивов ГА должна включать превентивные меры в отношении ОРВИ и других инфекционных заболеваний, санацию очагов хронической инфекции, а также междисциплинарное ведение пациентов с коморбидной патологией
5. Учитывая возрастающую распространенность различных форм алопеции, недостаточную изученность этиопатогенетических механизмов заболевания и необходимость совершенствования терапевтических подходов, целесообразно создание специализированных трихологических центров в Душанбе и областных центрах республики.

Список литературы

1. Алтаева, А.А. Исследование содержания макро- и микроэлементов в волосах при алопециях [Текст] /А.А. Алтаева, С.А. Рустембекова //Трихология. - 2017. - № 1. - С. 46-53.
2. Арифов, С.С. Гнездная алопеция - актуальная проблема дерматокосметологии [Текст] / С.С. Арифов, Ф.В. Азимова, А.А. Якубов //Дерматовенерология и эстетическая медицина. - 2015. - № 1 – С. 60-65.
3. Ассоциация витилиго с другими аутоиммунными заболеваниями кожи [Текст]/О.В. Жукова [и др.] // Клиническая дерматология и венерология. - 2022. - Т. 21, № 6. - С. 792-797.
4. Бабошина, Н.В. Исследование микроциркуляции крови у детей 8 и 10 лет с использованием дыхательной пробы [Текст] / Н.В. Бабошина // Вестник РГМУ. – 2016. -№3. – С. 56-62.
5. Балтабаев, А.М. Значение кишечных паразитов в патогенезе гнездной алопеции /А.М. Балтабаев// Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета. - 2017. - Т. 17, № 3. - С. 91-95.
6. Балтабаев, А.М. Сопутствующая патология у пациентов с гнездной алопецией [Текст]/ А.М. Балтабаев, М.А. Балтабаев// Российский журнал кожных и венерических болезней. - 2020. - Т. 23, № 6. - С. 414-421.
7. Бозоров, С.С. Ҳолати микроциркуляцсия ҳангоми хлоазма ва алопетсияи лонавӣ [Матн] /С.С. Бозоров, М.Х. Мирзоева, К.М. Мухамадиева// Авҷи Зухал. -2020. - №2. - С. 27-32. [2-А].
8. Бозоров, С.С. Сравнительная оценка показателей местного кровотока при различных формах гнездной алопеции у детей [Текст] /С.С. Бозоров // Наука и инновация. - 2020. - № 4. - С. 273-279. [3-А].
9. Бозоров, С.С. Особенности клинического течения, патогенеза и терапии гнездной алопеции у детей: дисс. ... канд.мед.наук / С.С. Бозоров. Душанбе, 2023. -168с.

- 10.Бозоров С.С. Факторы, влияющие на развитие гнездной алопеции у детей (обзор литературы) [Текст] / С.С. Бозоров // Здоровохранение Таджикистана. - 2022. - №1. – С. 108-115.
- 11.Болотная, Л. А. Болезни волос [Текст] / Л.А. Болотная, Е.И. Сариян //Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини. – 2017. – № 1. – С. 31-38.
- 12.Бучаева, З.К. Динамика ряда показателей у больных очаговой алопецией после применения лазероплазмолотерапии [Текст] /З.К. Бучаева, П.М. Алиева // Голова и шея. -2019. – № 2. – С. 28-32. 146
- 13.Бучаева, З.К. Лазерные и клеточные технологии в лечении больных очаговой алопецией [Текст] / З.К. Бучаева, П.М. Алиева// Медицинский алфавит. Дерматология. – 2020. - № 6. - С. 52-54.
- 14.Бучаева, З.К. Применение комбинированных лазерных технологий в лечении больных очаговой алопецией [Текст] / З.К. Бучаева, П.М. Алиева // Физиотерапевт. – 2015. – №1. – С. 30-37.
- 15.Быкова, Ю.Н. Применение тромбоцитарной аутоплазмы в терапии сложного случая гнездной алопеции [Текст] / Ю.Н. Быкова// Трихология. - 2018. - № 1-2. - С. 102-107.
- 16.Варга, Р. Тиреоидный статус у детей и подростков с алопецией [Текст] / Р. Варга, О.В. Щетинина // Forcipe. – 2019. – Т. 2. – С. 72-73.
- 17.Влияние верапамиловой мази на очаговую алопецию [Текст] / Ф.З. Исмаилова [и др.] // Молодой ученый. – 2016. – №23.– С. 144-147.
- 18.Влияние витамина D3 и экидистерона на свободнорадикальное окисление липидов [Текст] /А.И. Кузьменко [и др.] // Биохимия. - 2017. –Т. 69, № 6. - С. 712 – 715.
- 19.Влияние уровня витамина D на клинику гнездной алопеции [Текст] / М. Мухаммад [и др.] // Трихология. - 2016. - № 2. - С. 44-47.
- 20.Возианова, С.В. Перспективы изучения влияния метаболического синдрома на возникновение и течение гнездной алопеции [Текст] /С. В.

- Возианова, И. И. Гордая //Дерматология ва венерология. – 2017. – №4.- С. 39-41.
- 21.Выпадение волос (алопеция) у детей: этиология, эпидемиология, особенности клинического течения, дифференциальная диагностика [Текст] / С.Б. Антонова [и др.] // Педиатрия. - 2020. –Т. 99, № 6. - С. 149-154.
- 22.Гаджигороева, А.Г. Лечение локальных форм гнездной алопеции с учетом патогенетических особенностей развития заболевания [Текст] /А.Г. Гаджигороева // Врач. - 2017. - № 2. - С. 35-38. 147
- 23.Гаджигороева, А.Г. Клиническая трихология / А.Г. Гаджигороева // – М.: Практическая медицина, 2014. – 184 с.
- 24.Гончарова, Э.В. Тотальная алопеция при аутоиммунном тиреоидите, пути решения [Текст] / Э.В. Гончарова // Научный журнал «Студенческий». – 2019. - № 11. – С. 42-48.
- 25.Дамарад, А.Л. Генетические и врожденные синдромы, ассоциированные с потерей волос у детей: причины, клиническая картина [Текст] /А.Л. Дамарад, А. А. Дубовик // Дерматовенерология. Косметология. – 2016. – № 1. – С. 43-59.
- 26.Дамарад, А.Л. Существующие стратегии лечения гнездной алопеции (Alopecia areata) у детей [Текст] / А.Л. Дамарад // Дерматовенерология. Косметология. – 2017. – Т. 3, № 4. – С. 426-437.
- 27.Дерматовенерология. Национальное руководство / Ю.К. Скрипкин [и др.]. – М.: ГЭОТАР, 2017. – 895 с.
- 28.Дерматовенерология Фицпатрика / Л.А. Голдсмит [и др.], Перевод с англ. под общей редакцией Н.Н. Потеев и А.Н. Львова. – М.: Панфилова, 2015. – 1168 с.
- 29.Жучков, М.В. Кожные проявления целиакии: что нужно знать практикующему врачу-гастроэнтерологу? [Текст] / М.В.Жучков, С.Н.Котляров // Consilium medicum. - 2017. –Т. 19, № 8. - С. 45-51.

30. Зоирова, Н. П. Комбинированный метод лечения больных алопецией [Текст] / Н.П. Зоирова, Б.И. Саидов, Д.Х. Абдиева // Вестник Академии медицинских наук Таджикистана. – 2018. – Т. 8, № 3. – С. 313-318.
31. Зонунсанга, З.Е. Исследование эффективности эксимерного лазера, триамцинолона и миноксидила при очаговой алопеции / З.Е. Зонунсанга // Трихология. – 2015. – №2. – С. 54-57.
32. Каймурзина, А.Ш. Опыт применения локальной ПУВА-терапии при многоочаговой алопеции / А.Ш. Каймурзина, И.В. Цибиногина // Бюллетень медицинской интернет-конференции. – 2014. – №4. – С. 278.
33. Калинин, С.Ю. Гнездная алопеция как клиническое проявление аутоиммунного воспаления на фоне дефицита витамина D [Текст] / С.Ю. Калинин, Л.О. Ворслов, Р.А. Терушкин // Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение. – 2020. – Т. 9, № 2 (33). - С.99-105.
34. Касымов, А.О. Оценка эффективности разных методов лечения гнездной алопеции [Текст] / А.О. Касымов, О.И. Касымов // Медицинский вестник Национальной академии наук Таджикистана. - 2021. - Т. 11, № 4. - С. 54-61. 148
35. Касымов А.О. Распространённость гнездной алопеции и эффективность различных методов её лечения / А.О. Касымов, А.А. Ахмедов, О.И. Касымов // Здоровоохранение Таджикистана. – 2014. – №1. – С. 49-55.
36. Касымов А.О. Активность некоторых цитокинов у больных гнездной алопецией / А.О. Касымов // Вестник педагогического университета. – 2015. – №2. – С. 170-174.
37. Касымов А.О. Иммунологические нарушения у больных гнездной алопецией / А.О. Касымов // Здоровоохранение Таджикистана. – 2015. – №2. – С. 18-22.

38. Касымов А.О. Исследование эффективности разных методов лечения больных гнездой алопецией / А.О. Касымов, А.А. Ахмедов, О.И. Касымов // *Здравоохранение Таджикистана*. – 2016. – №2. – С. 26-31.
39. Касымов А.О. Клинико-иммунологические нарушения у больных гнездой алопецией / А.О. Касымов, О.И. Касымов // *Вестник последипломого образования в сфере здравоохранения*. – 2017. – №1. – С. 27-32.
40. Касымов, А.О. Эпидемиология, факторы риска, клинико-иммунологические особенности и оптимизация лечения больных гнездой алопецией в Республике Таджикистан (на примере г. Душанбе): дисс. ... канд.мед.наук [Текст] / А.О. Касымов. Душанбе, 2019. -138с.
41. Касымов, О.И. Пигментин при лечении витилиго / О.И. Касымов, Х. Раззоков, Н. Урунова // *Сб. матер. ежег. XIX науч.-практ. конф. ТИППМК*. – Душанбе, 2014. – С. 107-8.
42. Коваленко, К.А. Гнездная алопеция: особенности манифестации, эпидемиологии и течения в детской популяции [Текст] / К.А. Коваленко, Д.В. Козлова // *Forcipe*. - 2022. - Т. 5, № 3. - С. 249-250.
43. Кондрахина, И.Н. Оценка качества жизни больных гнездой и андрогенетической алопецией [Текст] / И.Н. Кондрахина, А.Н. Мареева // *Вестник дерматологии и венерологии*. - 2015. - № 5. - С. 53-58.
44. Корнишева, В.Г. Значение витамина D в иммунной системе и патогенезе аутоиммунных процессов кожи (обзор) [Текст] / В.Г. Корнишева, К.С. Кукушкина // *Проблемы медицинской микологии*. – 2018. - Т.20, №3.- С.15-20.
45. Корнишева, В.Г. Уровень концентрации 25-гидроксикальциферола у пациентов с гнездой алопецией [Текст] / В.Г. Корнишева, К.С. Кукушкина, М.В. Якубовская // XII научно-практическая конференция дерматовенерологов и косметологов. – Санкт-Петербург, 2018. – С. 67-68.

46. Кукушкина, К.С. Дефицит витамина D у больных гнездой алопецией и атопическим дерматитом [Текст] / К.С. Кукушкина, В.Г. Корнишева, К.И. Разнатовский // Проблемы медицинской микологии. - 2022. - Т. 24, № 4. - С. 77- 81. 149
47. Курако, И.А. Влияние уровня витамина D на клинику гнездой алопеции [Текст] / И. А. Курако, К. Л. Войнилов // Молодежь, наука, медицина. – 2017. - С. 558-559.
48. Мареева, А.Н. Болезнь Никольского – редкая форма гнездой алопеции [Текст] / А.Н. Мареева, И.Н. Кондрохина // Вестник дерматологии и венерологии. – 2015. – №5. – С. 97-101.
49. Мареева, А.Н. Психоэмоциональное состояние у больных нерубцовой алопецией (гнездой, андрогенетической) [Текст] / А.Н. Мареева, И.Н. Кондрохина // Вестник дерматологии и венерологии. – 2015. – №6. – С. 50-56.
50. Математическая модель нарушений микроэлементного статуса при гнездой алопеции [Текст] / Т. В. Николаева [и др.] // Оренбургский медицинский вестник. – 2018. – Т. 6, № 3. – С. 32-37.
51. Морфологическая характеристика эпидермиса и дермы при диффузной, андрогенетической и гнездой алопециях [Текст] / С. Л. Кашутин [и др.] // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2018. – Т. 21, № 2. – С. 106-109.
52. Москвин, С.В. Лазерная терапия алопеции: методы, подходы и нерешенные проблемы [Текст] / С.В. Москвин // Трихология. – 2018. – № 3-4. – С. 54-67.
53. Муниева, С.Х. Клинико-иммунологическая эффективность пигментина в лечении больных витилиго [Текст] / С.Х. Муниева, У.А. Таджибаев, Х. Раззоков // Материалы 26-й науч.-практ. конф. ИПОСЗ РТ. – Душанбе, 2018. – С. 88-90
54. Николаева, Т. В. Микроэлементный статус пациентов с очаговыми формами гнездой алопеции [Текст] /Т.В. Николаева // Российский

- журнал кожных и венерических болезней. – 2016. – Т. 19, № 3. – С. 148-151.
55. Николаева, Т.В. Особенности микроэлементного статуса, определяющие гетерогенность пациентов с гнездовой алопецией [Текст] / Т.В. Николаева // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2014. – №9. – С. 70-73.
56. Николаева, Т.В. Цинк-зависимые факторы в регуляции цикла фолликула волоса [Текст] / Т.В. Николаева, Н.П. Сетко, Л.Г. Воронина // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2014. – №9. – С. 74.
57. Новиков, К. А. Применение иммуномодулирующих свойств эксимерного лазера 308 нм в терапии гнездовой алопеции [Текст] / К.А. Новиков, О.Б. Тамразова, Г.Э. Баграмова // Иммунопатология, Аллергология, Инфектология. – 2017. – № 1. – С. 46-51.
58. Оценка состояния перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы при железодефицитной анемии у детей с соматической патологией [Текст] / Э.Ф. Амирова [и др.] // Дневник казанской медицинской школы. - 2018. - Т.3. - С.115-121.
59. Патогенетические и терапевтические аспекты гнездовой алопеции у детей [Текст] / А.А. Валиев [и др.] // Молодой ученый. - 2015. - №20. - С. 117-120. 150
60. Пац, Н.В. Результаты применения нового способа лечения очаговой алопеции, обусловленной дисмикроелементозом, у детей и подростков [Текст] / Н.В. Пац // Журнал ГрГМУ. – 2018. - № 4. - С.100-103.
61. Перспективные направления лечения тяжелых форм Alopecia Areata [Текст] / С. И. Артемьева [и др.] // Dermatovenereology. – 2019. - № 3.- С.19-28.
62. Показатели антиоксидантной активности и перекисного окисления липидов у больных гнездовой алопецией [Текст] / Т. В. Николаева [и др.] // Оренбургский медицинский вестник. – 2017. – № 1(17). -С. 29-33.

63. Порпленко, А.В. Возможности озонотерапии в лечении гнездной алопеции [Текст] / А.В. Порпленко, А.С. Черновол // Торсуевские чтения: Сборник научно-практических работ. – Донецк, 2016. - Выпуск 11. - С. 55-59.
64. Применение препарата Мидокалма в комплексном лечении некоторых хронических дерматозов [Текст] / В.П. Адашкевич [и др.] // Журнал Рецепт. – 2016. - № 3. – С. 44-46.
65. Радецкая, Л.И. Методы физиотерапии при выпадении волос у детей [Текст] / Л. И. Радецкая, О.М. Конова, Р.М. Гаджиева // Научно-практический и информационный журнал. – 2015. –№ 1. - С. 6-11.
66. Результаты многоцентрового открытого рандомизированного сравнительного исследования по изучению преимуществ, эффективности и переносимости лечения выпадения волос у женщин с использованием моно- и комбинированной терапии препаратами для роста волос [Текст] / А.Г. Гаджигорова [и др.] // Клиническая дерматология и венерология. – 2020. - Т. 19, № 4. - С. 570-576.
67. Результаты репликативного анализа ассоциаций полиморфных маркеров генов, ассоциированных с гнездной алопецией [Текст] / Т. В. Николаева [и др.] // Современные проблемы науки и образования. — 2016. — № 6. – С. 1-9. 151
68. Сербина, И.М. Иммуноморфологические особенности формирования гнездной алопеции [Текст] / И.М. Сербина // Дерматология та венерология. – 2016. – № 3. – С. 52-60.
69. Сербина, И.М. Оценка степени тяжести гнёздной алопеции [Текст] / И.М. Сербина // Дерматология и венерология. – 2014. – №4. – С. 65-72.
70. Сербина, И.М. Цитокинопосредованные механизмы формирования гнёздной алопеции [Текст] / И.М. Сербина // Научные ведомости. – 2014. – №24. – С. 50-53.
71. Сетко, Н.П. Прогностическая модель формирования заболеваемости гнездной алопецией в зависимости от содержания металлов в объектах

- окружающей среды [Текст] / Н.П. Сетко, Т.В. Николаева, Л.Г. Воронина //Здоровье населения и среда обитания. – 2017. – № 4. - С.14-18.
- 72.Сидоренко, Л.И. Опыт применения подкожного введения озонорислородной газовой смеси и электрофореза магния сульфата в сочетании с витамином В6 в лечении больных очаговой алопецией [Текст] / Л.И. Сидоренко, С.В. Хайченко, И.Г. Макарова //Здравоохранение Дальнего Востока. – 2017. – № 4. – С. 124- 125.
- 73.Снарская, Е.С. Комплексный подход к коррекции нерубцовой алопеции различного генеза [Текст] / Е.С. Снарская // Эффективная фармакотерапия. – 2017. – № 40. – С. 12-18.
- 74.Созаева, Л.С. Новые иммунологические методы диагностики аутоиммунного полиэндокринного синдрома 1-го типа [Текст] / Л.С. Созаева // Проблемы эндокринологии. – 2015. – Т. 61, № 3.- С. 43-46.
- 75.Солнышкина, А.Н. Гнёздная алопеция: клинический случай тотальной формы [Текст] / А.Н. Солнышкина, Е.Д. Соловьёва, Д.С. Муратова // Бюллетень медицинской интернет-конференции. – 2015. – №5. – С. 590.
- 76.Сон, С.У. Композиция для предотвращения или лечения выпадения волос, содержащая белок хемокинового лиганда 1, содержащего с-х-с мотив (CXCL1) [Текст] / С.У Сон., Ч.Х. Сун. // Фед.служба по интеллек.собст. –2020. -27 с.
- 77.Сон, С.У. Фармацевтическая композиция для предотвращения или лечения выпадения волос, содержащая белок-хемокиновоголиганда 1, содержащего с-хс мотив (cxcl1), и миноксидил в качестве активных ингредиентов [Текст] / С.У. Сон, Ч. Х. Сун // Фед. служба по интеллек.собст. – 2019. - 22 с.
- 78.Талыбова, А.М. Комбинированное применение лазеропунктуры и низких доз метотрексата в лечении очаговой алопеции [Текст] / А.М.

- Талыбова, Л.С. Круглова, А.Г. Стенько // Физиотерапевт. – 2016. – №4. – С. 29-35.
79. Тиреоидный статус у детей и подростков с алопецией [Текст] / Н. В. Паршина [и др.] // Медицина: теория и практика. – 2019. – Т. 4. – С. 417-418.
80. Тихоновская, И.В. Патоморфологические проявления гнездовой алопеции [Текст] / И.В. Тихоновская, О.В. Лесничая // Вестник ВГМУ. – 2017. – Т.16, №1. –С. 80-87.
81. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных гнездовой алопецией [Текст]. -М., 2015. - 16 с.
82. Ходжаева, С.М. Оптимизация лечения очаговых алопеций у детей [Текст] / С.М. Ходжаева, Н.Б. Бабабекова // Молодой учёный. – 2017. – №16. – С. 100-102.
83. Цимбаленко, Т.В. Опыт применения комплекса «Компливит Формула роста волос» в качестве биологической активной добавки к пище у мужчин и у женщин с диффузным телогеновым выпадением волос [Текст] / Т.В. Цимбаленко // Косметика и медицина. – 2018. - № 2. - С. 1-7.
84. Шарипов, Р.Х. Пониженный уровень витамина Д как фактор риска развития атопических заболеваний [Текст] / Р.Х. Шарипов, З.Р. Махмудова, И.К. Мамаризаев // Научные исследования. - 2021. - №1. - С. 51-52.
85. Эффективность верапамиловой мази и препарата кальция при лечении очаговой алопеции [Текст] / Исмаилова Ф.З. [и др.] // Молодой ученый. – 2017. – № 5. – С. 76-78.
86. Эффективность комбинированной терапии при очаговой алопеции [Текст] / В.А. Мамиров [и др.] // Вопросы науки и образования. – 2019. – № 31. –С. 52-57.

87. A clinical profile of childhood alopecia areata in a tertiary care hospital in Chennai, India [Text] / N. C. Atluru [et al.] // Indian Journal of Pediatric Dermatology. – 2019. – V. 20, № 4. – P. 320-324.
88. A Clinico-Epidemiological Study of Scalp Hair Loss in Children (0-18 Years) in Kota Region, South-East Rajasthan [Text] / M.K. Sharma [et al.] // Indian J Dermatol. – 2019. – V. 64, № 4. – P. 285-291.
89. A Large Cross-Sectional Survey Study of the Prevalence of Alopecia Areata in the United States [Text] / M. Benigno [et al.] // Clinical, cosmetic and investigational dermatology. – 2020. – V. 13. – P. 259.
90. Alopecia Areata (Khalitya) in Children: Ayurvedic Management [Text] / S. Chaudhary [et al.] // Journal of Ayurvedic and Herbal Medicine. – 2019. – V. 5, № 2. – P. 35-40.
91. Alopecia areata [Text] / C.H. Pratt [et al.] // Nature Rev. Disease Primers. - 2017. - № 16. – P. 1-37.
92. Alopecia areata and overt thyroid diseases: A nationwide population-based study [Text] / T.Y. Han [et al.] // J Dermatol. 2018. – V.45. -№12. – P. 1411-1417. 154
93. Alopecia Areata. Current situation and perspectives [Text] / K.J. Juárez-Rendón [et al.] // Arch Argent Pediatr. - 2017. – V. 1, № 115. – P. 404-411.
94. Alopecia areata: review of epidemiology, clinical features, pathogenesis, and new treatment options [Text] / E. Darwin [et al.] // International journal of trichology. – 2018. – V. 10, № 2. – P. 51-59.
95. Al-Refu, K. Hair Loss in Children, Etiologies, and Treatment [Text] / K. Al-Refu // Hair and Scalp Disorders. – 2017. – P. 255-268.
96. Association among Thyroid Dysfunction, Asthma, Allergic Rhinitis and Eczema in Children with Alopecia Areata [Text] / J. Ghaffari [et al.] // Open Access Maced J Med Sci. – 2017. – V. 5. – P. 305-309.
97. Association Between Vitamin D and Zinc Levels With Alopecia Areata Phenotypes at a Tertiary Care Center [Text] / S.M. Alamoudi [et al.] // Cureus. – 2021. – V.13, № 4. – P. 1-7.

98. Atanaskova Mesinkovska, N. Emerging Unconventional Therapies for Alopecia Areata [Text] / N. Atanaskova Mesinkovska // J Investig Dermatol Symp Proc. – 2018. – V. 19. – P. 32-33.
99. Benefit and risk profile of tofacitinib for the treatment of alopecia areata: a systemic review and meta-analysis [Text] / Guo L. [et al.] // Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. – 2020. – V. 34, № 1. – P. 192-201.
100. Bimbi C. Occlusive treatment enhances efficacy of tacrolimus 0.1% in a pediatric patient with severe alopecia areata: Case report and literature review [Text] / C. Bimbi, G. Kyriakou, U. Wollina // Pediatric Dermatology. – 2020. – V. 38, № 5. – P. 339-340.
101. Borde A. Alopecia areata and the gut—the link opens up for novel therapeutic interventions [Text] / A. Borde, A. Astrand // Expert opinion on therapeutic targets. – 2018. – V. 22, № 6. – P. 503-511.
102. Castelo-Soccio, L. Pediatric dermatology [Text] / L. Castelo-Soccio, P. McMahon // The Journal of clinical and aesthetic dermatology. – 2017. – V. 10, № 3. – P. 8-15.
103. Chelidze, K. Nail changes in alopecia areata: an update and review [Text] / K. Chelidze, S. R. Lipner // International journal of dermatology. – 2018. – V. 57, № 7. – P. 776-783.
104. Chen, C.H. Association between herpes zoster and alopecia areata: a population-based study / C.H. Chen // J Dermatol. 2015; 42: 824–825.
105. Chen, C.H. Follow-up study on the relationship between alopecia areata and risk of autoimmune diseases. / Chen C.H., Wang K.H., Lin H.C., Chung S.D. // J Dermatol. 2015; 43 :228–229.
106. Childhood alopecia areata—data from the National Alopecia Areata Registry [Text] / I. Wohlmuth Wieser [et al.] // Pediatric dermatology. – 2018. – V. 35, № 2. – P. 164- 169.

107. Comorbidities in alopecia areata: A systematic review and meta-analysis [Text] / S. Lee [et al.] // J Am Acad Dermatol. – 2019. - V. 80, №2. – P. 466-477.
108. Comorbidities in pediatric alopecia Areata [Text] / R. Z. Conic [et al.] // Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. – 2020. –V. 34, №12. –P. 2898-2901.
109. Comorbidities of Alopecia Areata in Finland between 1987 and 2016 [Text] / I. Laitinen [et al.] // Acta Derm Venereol. – 2020. –V. 25, № 100. – P. 10-11.
110. Comorbidities of alopecia areata: a population-based cohort study [Text] / A. Egeberg [et al.] // Clinical and Experimental Dermatology. – 2020. -V.46. – P. 342-351.
111. Craiglow, B. G. Tofacitinib for the treatment of alopecia areata in preadolescent children [Text] / B. G. Craiglow, B.A. King // Journal of the American Academy of Dermatology. – 2019. – V. 80, № 2. – P. 568-570.
112. Dainichi, T. Alopecia areata: what’s new in epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and therapeutic options? / Dainichi T, Kabashima K. // J Dermatol Sci. 2017; 86: 3–12.
113. Demographic and Clinical Features of 1,641 Patients with Alopecia Areata, Alopecia Totalis, and Alopecia Universalis: A Single-Center Retrospective Study [Text] / T.K. Uzuncakmak [et al.] // Skin Appendage Disord. – 2021. –V. 7. –P. 8-12.
114. Dermoscopic Findings in 126 Patients with Alopecia Areata: A Cross-Sectional Study [Text] / H. Mahmoudi [et al.] // Int J Trichology. – 2018. – V. 10. –P.118-123.
115. Diaz-Angulo, S. High prevalence of thyroid autoimmunity in patients with alopecia areata and vitiligo: a controlled study / Diaz-Angulo S, Lopez-Hoyos M, Munoz-Cacho P // Australas J Dermatol. 2015; 56: 142–143.

116. Drucker, A.M. Incident alopecia areata and vitiligo in adult women with atopic dermatitis: Nurses' Health Study 2 / Drucker AM, Thompson JM, Li WQ // *Allergy*. 2017; 72 (5): 831–4.
117. Effect of PTPN22, FAS/FASL, IL2RA and CTLA4 genetic polymorphisms on the risk of developing alopecia areata: A systematic review of the literature and metaanalysis [Text] / S.R. Gil-Quiñones [et al.] // *PLoS One*. – 2021. –V. 4, № 16. –P. 84- 99.
118. Efficacy of Oral Vitamin D3 Therapy in Patients Suffering from Diffuse Hair Loss (Telogen Effluvium) [Text] / F. Sattar [et al.] // *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. – 2021. –V. 67. –P. 68-71.
119. Epidemiology of alopecia areata, ophiasis, totalis and universalis: A systematic review and meta-analysis [Text] / H.H. Lee [et al.] // *J Am Acad Dermatol*. - 2019. - V.82, № 3. –P. 675-782.
120. Erpolat, S. 25-hydroxyvitamin D status in patients with alopecia areata [Text] / S. Erpolat, E. Sarifakioglu, A. Ayyildiz // *Advances in Dermatology and Allergology*. – 2017. – V. 34, № 3. – P. 248-252.
121. Evaluation of vitamin D in pediatric alopecia areata: A case–control study of thirty patients in a tertiary care hospital [Text] / H. Siddappa [et al.] // *Indian Journal of Paediatric Dermatology*. – 2019. – V. 20, № 1. – P. 32-35.
122. Fenniche, S. Association of khellin and 308-nm excimer lamp in the treatment of severe alopecia areata in a child [Text] / S. Fenniche, H. Hammami, A. Zaouak // *Journal of Cosmetic and Laser Therapy*. – 2018. – V. 20, № 3. – P. 156-158.
123. Foitzik-Lau, K. Alopecia Areata [Text] / K. Foitzik-Lau // *Harper's Textbook of Pediatric Dermatology*. – 2019. – P. 2139-2146.
124. Fricke, A.C. Epidemiology and burden of alopecia areata: a systematic review / Fricke A.C., Miteva M. // *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2015; 8: 397–403.

125. Guo, H. The Role of Lymphocytes in the Development and Treatment of Alopecia Areata / Guo H., Cheng Y, Shapiro J. // Expert review of clinical immunology. 2015; 11(12):1335-1351. doi:0.1586/1744666X.2015.1085306
126. Gupta, A. K. Treating alopecia areata: current practices versus new directions [Text] / A.K. Gupta, J. Carviel, W. Abramovits // American journal of clinical dermatology. – 2017. – V. 18, № 1. – P. 67-75.
127. Guttman-Yassky, E. Extensive alopecia areata is reversed by IL-12/IL-23p40 cytokine antagonism / Guttman-Yassky E, Ungar B, Noda S // J Allergy Clin Immunol. 2016; 137 (1): 301-4.
128. High-dose pulsed corticosteroid therapy combined with methotrexate for severe alopecia areata of childhood [Text] / J.H. Chong [et al.] // Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. – 2017. – V. 31, № 11. – P. 476-477. 159
129. Increased Alopecia Areata Risk in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and the Impact of Methylphenidate Use: A Nationwide Population-Based Cohort Study [Text] / H.Y. Ho [et al.] // International Journal of Environmental Research and Public Health. – 2021. – V. 18, №. 3. – P. 1286-1293.
130. Influence of climate factors on pediatric alopecia areata flares in Philadelphia, Pennsylvania [Text] / E.A. George [et al.] // Sci Rep. – 2021. – V. 11. –P. 210-234.
131. Koilonychia in a Patient with Alopecia Areata [Text] / N. Litaïem [et al.] // J Clin Aesthet Dermatol. – 2021. –V. 14, № 2. –P. 42-43.
132. Kurtipek, G.S. The frequency of autoimmune thyroid disease in alopecia areata and vitiligo patients / Kurtipek GS, Cihan FG, Demirbas SE, // Biomed Res Int. 2015; 2015 Article ID 435947, 435944.
133. Liu, L.Y. Alopecia areata is associated with impaired health-related quality of life: A survey of affected adults and children and their families [Text] / L.Y. Liu, B.A. King, B.G. Craiglow // J Am Acad Dermatol. -2018. –V.79, № 3. – P. 556-558.

134. Liu, L.Y. Health-related quality of life (HRQoL) among patients with alopecia areata (AA): a systematic review / Liu LY, King BA, Craiglow BG // *J Am Acad Dermatol*. 2016; 75: 806–812.
135. Marahatta, S. Psychological Impact of Alopecia Areata [Text] / S. Marahatta, S. Agrawal, B.R. Adhikari // *Dermatol Res Pract*. – 2020. –V. 24. –P. 887-934.
136. Miller, R. Prevalence of comorbid conditions and sun-induced skin cancers in patients with alopecia areata / Miller R, Conic RZ, Bergfeld W // *J Investig Dermatol Symp Proc*. 2015;17: 61–2.
137. Minokawa, Y. Lifestyle Factors Involved in the Pathogenesis of Alopecia Areata [Text] / Y. Minokawa, Y. Sawada, M. Nakamura // *Int J Mol Sci*. - 2022. – Vol.18, № 23(3). –P. 1038.
138. Mohan, G.C. Association of vitiligo and alopecia areata with atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis / Mohan GC, Silverberg JI. // *JAMA Dermatol*. 2015; 151: 522–528.
139. Montgomery, K. A mixed methods survey of social anxiety, anxiety, depression and wig use in alopecia [Text] / K. Montgomery, C. White, A. Thompson // *BMJ Open*. – 2017. –V. 4, № 7. –P. 154-168.
140. Nail Involvement in Alopecia Areata: A Questionnaire-based Survey on Clinical Signs, Impact on Quality of Life and Review of the Literature [Text] /Y.B. Roest [et al.]//*Acta Derm Venereol*. – 2018. –V. 7, № 98. –P. 212-217.
141. Navarro-Trivino, F.J. Vitamin D and the Skin: A Review for Dermatologists [Text] / F.J. Navarro-Triviño, S. Arias-Santiago, Y. Gilaberte-Calzada // *Actas Dermosifiliogr*. -2019. -V. 110 (4). –P. 262-272.
142. Patient characteristics and disease burden of alopecia areata in the Danish Skin Cohort [Text] / Y.M. Andersen [et al.] // *BMJ Open*. – 2022. – V. 16, №12. –P. 531- 537.

143. Phan, K. Methotrexate in the treatment of paediatric alopecia areata: Retrospective case series and updated meta-analysis [Text] / K. Phan, G. Lee, G. Fischer // *Australas J Dermatol.* - 2020. –V.61. - № 2. – P. 119-124.
144. Polymorphism of FAS and FAS Ligand Genes in Alopecia Areata: A Case-control Study in Egyptian Population [Text] / I. Seleit [et al.] // *Indian J Dermatol.* - 2018. – V. 3. –P. 220-226.
145. Poor long-term outcome of severe alopecia areata in children treated with high dose pulse corticosteroid therapy [Text] / T. Hubiche [et al.] // *Br. J. Dermatol.* -2018. - V. 158. - P. 1136–1137.
146. Potential relationship between the canonical Wnt signalling pathway and expression of the vitamin D receptor in alopecia [Text] / Y.Y. Lim [et al.] // *ClinExpDermatol.* - 2014. –V.39, № 3. – P. 368-375.
147. Pratt, C.H. Alopecia areata / Pratt CH, King LE, Messenger AG // *Nature reviews Disease primers.* 2017; 3:17011. doi:10.1038
148. Predictors of Vitamin D Insufficiency in Children and Adolescents With Alopecia Areata [Text] / R.K. Lim [et al.] // *Cureus.* – 2022. –V. 7, № 4. –P. 229-234.
149. Prevalence and clinical characteristics of alopecia areata at a tertiary care center in Saudi Arabia [Text] / A.A. Alshahrani [et al.]. // *Dermatology research and practice.* – 2020. – V. 2. – P. 10-20.
150. Prevalence of pediatric alopecia areata among 572,617 dermatology patients [Text] / C. C. Caldwell [et al.] // *Journal of the American Academy of Dermatology.* – 2017. – V. 77, № 5. – P. 980-981.
151. Prevalence of scalp disorders and hair loss in children / E. Sarifakioglu [et al.] // *Cutis.* 2012. – V. 90. – P. 225-229.
152. Psychiatric morbidity and quality of life in skin diseases: A comparison of alopecia areata and psoriasis [Text] / S.B. Karia [et al.] // *Ind Psychiatry J.* – 2015. –V. 24, № 2. –P. 125-128.
153. Racial Characteristics of Alopecia Areata in the United States [Text] / Lee H. [et al.] // *J Am Acad Dermatol.* - 2020. – V.83, №4. –P.1064-1070.

154. Rehman, F. Serum Vitamin D levels and Alopecia areata-A hospital based case control study from North-India [Text] / F. Rehman, N. Dogra, M. A. Wani // International journal of trichology. – 2019. – V. 11, № 2. – P. 49-57.
155. Relevance of trichoscopy in the differential diagnosis of alopecia: A cross-sectional study from North India [Text] / M.J.Chiramel [et al.] // Indian J Dermatol Venereol Leprol. – 2016. – V. 82, № 6. –P. 651-658.
156. Rencz, F. Alopecia areata and health-related quality of life: a systematic review and meta-analysis / F. Rencz, D.L. Abrams // Br J Dermatol.- 2016 – V. 10, P. 1111 - 14.
157. Renert-Yuval, Y.E. The Changing Landscape of Alopecia Areata / Y.E. Renert-Yuval, B.C. Guttman-Yassky // The Therapeutic Paradigm // Adv Ther. – 2017 – V. 34, P. 1594–1609
158. Response to ustekinumab in three pediatric patients with alopecia areata [Text] / A. Aleisa [et al.] // Pediatric dermatology. – 2019. – V. 36, № 1. – P. 44-45. 162
159. Role of family history in patchy alopecia areata [Text] / S. Wang [et al.] // Dermatol Online J. – 2018. –V.15, № 24. –P. 4-6.
160. Rustagi, A. S. Thyroid Function Screening in Children With Alopecia Areata [Text] / A. S. Rustagi, N. S. Weiss // JAMA dermatology. – 2018. – V. 154, № 5. – P. 628- 629.
161. Salsberg, J.M.The safety and efficacy of diphencyprone for the treatment of alopecia areata in children [Text] / J.M.Salsberg, J. Donovan // Arch Dermatol. – 2012. - V.148, № 9. – P. 1084–1085.
162. Serum concentrations of selected proinflammatory cytokines in children with alopecia areata [Text] / K. Tabara [et al.] // Advances in Dermatology and Allergology – 2019. – V. 36, № 1. – P. 63-69.
163. Serum Levels of Interleukin-2 in Patients with Alopecia Areata: Relationship with Clinical Type and Duration of the Disease [Text] / E. Kasumagić-Halilovic [et al.] // Skin Appendage Disord. – 2018. –V. 4, № 4. –P. 286-290.

164. Shapiro, J. Current Treatment of Alopecia Areata [Text] / J.Shapiro // Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings. - 2013. – V.16. - P. 42–44.
165. Shedding light on alopecia areata in pediatrics: a retrospective analysis of comorbidities in children in the national alopecia areata registry [Text] / J. Sorrell [et al.] // Pediatric dermatology – 2017. – V. 34, № 5. – P. 271-272.
166. Shreberk-Hassidim, R. A systematic review of pulse steroid therapy for alopecia areata / Shreberk-Hassidim R, Ramot Y, Gilula Z. // J Am Acad Dermatol. 2016; 74 (2): 372–4.
167. Suarez-Farinas, M. Alopecia areata profiling shows TH1, TH2, and IL-23 cytokine activation without parallel TH17/TH22 skewing / Suarez-Farinas M, Ungar B, Noda S. // J Allergy Clin Immunol. 2015; 136 (5):1277–87.
168. Successful treatment of alopecia areata with topical calcipotriol [Text] / D.H. Kim [et al.] // Ann. Dermatol. -2012. - V. 24, №3. - P. 341–344.
169. Suchonwanit, P. Alopecia Areata: An Autoimmune Disease of Multiple Players [Text] / P. Suchonwanit, C. Kositkuljorn, C. Pomsong // Immunotargets Ther. – 2021. –V. 29, -№ 10. –P. 299-312.
170. The Association of Diffuse Alopecia Areata and Psoriasis Vulgaris in a Young Child [Text] / Y. Barbach [et al.] // Madridge J. Dermatol. Res. – 2018. – V. 3, № 2. – P. - 81-82.
171. The role of lymphocytes in the development and treatment of alopecia areata [Text] / H. Guo [et al.] // Expert review of clinical immunology. – 2015. – V. 11, № 12. – P. 1335-1351. 163
172. The role of micronutrients in alopecia areata: a review [Text] / J. M. Thompson [et al.] // American journal of clinical dermatology. – 2017. – V. 18, № 5. – P. 663-679.
173. The role of vitamin D in non-scarring alopecia [Text] / A. Gerkowicz [et al.] // Int. J. Mol. Sci. - 2017. - V. 18, № 12. – P. 1-12.

174. The use of Janus kinase inhibitors in alopecia areata: a review of the literature [Text] / E.L. Crowley [et al.] // Journal of cutaneous medicine and surgery. – 2019. – V. 23, № 3. – P. 289-297.
175. Treatment of an alopecia areata patient with tofacitinib results in regrowth of hair and changes in serum and skin biomarkers [Text] / A. Jabbari [et al.] // Exp.Dermatol. - 2016. –V. 25, № 8. –P. 642-643.
176. Treatment of pediatric alopecia areata with anthralin: A retrospective study of 37 patients [Text] / S. Z. Wu [et al.] // Pediatric dermatology. – 2018. – V. 35, № 6. – P. 817-820.
177. Treatment of pediatric alopecia areata: A systematic review [Text] / V.R. Barton [et al.] // J Am Acad Dermatol. – 2022. –V. 86(6). –P. 1318-1334.
178. Unal, M. Serum vitamin D level is related to disease severity in pediatric alopecia areata [Text] / M. Unal, G. Gonulalan // Journal of cosmetic dermatology. – 2018. – V. 17, № 1. – P. 101-104.
179. Vano-Galvan, S. New Treatments for Hair Loss [Text] / S. Vañó-Galván, F. Camacho // Actas Dermosifiliogr. - 2017. –V. 108(3). –P.221-228.
180. Villasante Fricke, A.C. Epidemiology and burden of alopecia areata: a systematic review [Text] / A.C. Villasante Fricke, M. Miteva // Clin. Cosmet. Investig. Dermatol. - 2015. - № 8. –P. 397 – 403.
181. Vitamin D and risk of cause specific death: Systematic review and meta-analysis of observational cohort and randomised intervention studies [Text] / R. Chowdhury [et al.] // BMJ. – 2014. - V. 348. – P. 1-13.
182. Vitamin D level in alopecia areata [Text] / Y.J. Bhat [et al.] // Indian J. Dermatol. 2017. - V. 62, № 4. - P. 407–410. 164
183. Wang, E. Current Treatment Strategies in Pediatric Alopecia Areata [Text] / E. Wang, S.S. Joyce Lee, M. Tang // Indian J. Dermatol. – 2012. - V. 57, №6. -P. 459– 465.
184. Wolf, J.J. Alopecia areata: factors that impact children and adolescents [Text] / J. J. Wolf, P. Hudson Baker // Journal of Adolescent Research. – 2019. – V. 34, №. 3. – P. 282-301.

185. Wood, Z. A. Peroxiredoxin evolution and the regulation of hydrogen peroxide signaling [Text] / Z.A. Wood, L.B. Poole, P.A. Karplus // Science. — 2013. –V. 300. — P. 650-653.
186. Xing, L. Alopecia areata is driven by cytotoxic T lymphocytes and is reversed by JAK inhibition / Xing L, Dai Z, Jabbari A. // Nat Med. 2014; 20(9):1043–9.
187. Yılmaz, N. Vitamin D concentrations are decreased in patients with alopecia areata [Text] / N. Yılmaz, G. Serarslan, C. Gokce // Vitam Trace Elem. – 2012. - № 1. –P. 105-109.
188. Younis, M. Clinico-Epidemiological Study of Pediatric Hair and Scalp Disorders [Text] / M. Younis, W.A. Mahmoud // The Egyptian Journal of Hospital Medicine. – 2020. – V. 81, № 2. – P. 1462-1469.
189. Yun, D. Alopecia areata treated with hydroxychloroquine: A retrospective study of nine pediatric cases [Text] / D. Yun, N.B. Silverberg, S.L. Stein // Pediatric dermatology. – 2018. – V. 35, № 3. – P.361-365.
190. Zerbinati, N. Topical Immunotherapy of Alopecia Areata: A Large Retrospective Study / N. Zerbinati, C. Esposito, E. D’Este // Dermatol Ther (Heidelb) (2018) 8:101–110.

Публикация по теме диссертации
Статьи в рецензируемых журналах

- [1-А.]. Зоирова Н.П. Лечение алопеции с использованием тимогара [Текст] / П.Т. Зоиров, Б.И. Саидзода, Н.П. Зоирова // Здоровоохранение Таджикистана. 2017. №3. – С. 79-80.
- [2-А.]. Зоирова Н.П. Эффективность лечения гнездной алопеции с использованием иммуномодулятора [Текст] / Б.И. Саидзода, Н.П. Зоирова // Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения. 2019. №1. – С. 71-75.
- [3-А.]. Зоирова Н.П. Пахншави ва самаранокии табобати alopecia areata [Матн] / Б.И. Саидзода, Н.П. Зоирова // Авчи Зухал. 2023. №4. – С. 61-64.
- [4-А.]. Зоирова Н.П. Распространенность и эффективность методов лечения гнездной алопеции [Текст] / Б.И. Саидзода, Н.П. Зоирова // Наука и инновация. 2024. № 3. – С. 65-68.

Статьи и тезисы в журналах и сборниках конференции

- [5-А.]. Зоирова Н.П. «Тимоцин» при лечении псориаза и нейродермита [Текст] / П.Т. Зоиров, А.А. Хусайнов, Х.М. Собиров // Материалы круглого стола «Достижения, перспективы, актуальные проблемы дерматовенерологии», посвященной 25-летию независимости Республики Таджикистан, 11-12 июля 2016. – С. 31-32.
- [6-А.]. Зоирова Н.П. «Тимогар» при лечении псориаза и нейродермита [Текст] / П.Т. Зоиров, А.А. Хусайнов, Х.М. Собиров // Материалы круглого стола «Достижения, перспективы, актуальные проблемы дерматовенерологии», посвященной 25-летию независимости Республики Таджикистан, 11-12 июля 2016. – С. 23-25.
- [7-А.]. Зоирова Н.П. Лечение алопеции с использованием тимогара [Текст] / П.Т. Зоиров // М-лы IX Республиканской научно-практич.конф. на тему «Наука и молодежь» посвященной 26-ти летию независимости республики Таджикистан и году молодежи. Республиканский медицинский колледж. г. Душанбе. 2017. – С. 79-81.

- [8-А.]. Зоирова Н.П. Табобати мўйрези бо истифодаи тимагар [Матн] / Б.И. Саидзода // Авчи Зуҳал. 2018. №1 – С. 35-38.
- [9-А.]. Зоирова Н.П. Иммуномодулятор в лечение гнездной алопеции [Текст] / П.Т. Зоиров // М-лы X Республиканской научно-практич. конференции. Республиканский медицинский колледж. г. Душанбе. 2018. – С. 47-51.
- [10-А.]. Зоирова Н.П. Лечение больных гнездной алопеции [Текст] / П.Т. Зоиров, М.Ф. Хомидов // Материалы 66-ой годичной международной научно-практической конференции ТГМУ им. Абуали ибни Сино. 2018. – С. 138-140.
- [11-А.]. Зоирова Н.П. Лечение больных гнездной алопеции [Текст] / Б.И.Саидзода // Рахмановские чтения. Московской дерматологической школе 150 лет: от истоков до современной дермато-венерологии и косметологии. XXXVI Научно-практическая Конференция с международным участием. Сборник тезисов. 2019. г. Москва. – С. 76-77.
- [12-А.]. Зоирова Н.П. Лечение гнездной алопеции 1 – хлорметилсилатраном и иммуностимулятор тимоцином [Текст] / Б.И. Саидзода, Р.И. Абдурахмонов // Материалы 70 юбилейная научно-практич. конф. ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино. 2022. – С. 85-86.
- [13-А.]. Зоирова Н.П. Распространенность гнездной алопеции и эффективность различных методов её лечения [Текст] / Б.И.Саидзода, Р.И. Абдурахмонов // Материалы 71 годичной научно-практич. конф. ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино. 2023. – С. 508-510.
- [14-А.]. Зоирова Н.П. Эффективность силатрана и тимофера для роста шерсти кроликов (экспериментальное исследование) [Текст] / Б.И. Саидзода, М.М. Ахмедов // Материалы Республиканской научно-практич. конф. ГОУ «Хатлонский медицинский государственный медицинский университет» (V-годичная). 2024. – С. 449-450.
- [15-А.]. Зоирова Н.П. Эффективности мазь мивала и тимоцина на рост шерсти морских свинок (экспериментальное исследование) [Текст] / Б.И. Саидзода, Б.Ш. Гадоев // Материалы 72 годичной научно-практич. конф. ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино. 2024. – С. 276.