

**ГОУ «ИНСТИТУТ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РТ»**

УДК 616.12; 616.594.15

На правах рукописи

Касымов Аббос Олимджанович

**Эпидемиология, факторы риска, клинико-иммунологические
особенности и оптимизация лечения больных гнездой
алопецией в Республике Таджикистан (на примере г. Душанбе)**

Диссертация

**на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

по специальностям

14.02.03 – общественное здоровье и здравоохранение

14.01.10 – кожные и венерические болезни

Научный руководитель:

**член-корр. АМН РТ, д.м.н.,
профессор Ахмедов А.**

Научный консультант:

к.м.н. Муниева С.Х.

Душанбе – 2019 г.

Оглавление

Список сокращений	3
Введение	4
Общая характеристика работы	7
Глава 1. Эпидемиология, факторы риска, клиника и лечение гнездной алопеции (обзор литературы)	
1.1. Распространенность гнездной алопеции (ГА) в последние годы	10
1.2. Факторы риска развития и клиника ГА.....	11
1.3. Современные подходы к лечению и профилактике ГА.....	21
Глава 2. Материал и методы исследования.	
2.1. Клиническая характеристика больных.....	31
2.2. Методы лабораторных исследований.....	31
2.3. Методы лечения.....	34
Глава 3. Распространенность, особенности клиники, факторы риска развития ГА	
3.1. Распространенность ГА у населения г. Душанбе.....	39
3.2. Факторы риска развития ГА у больных.....	44
3.3. Клиника ГА у обследованных больных	47
Глава 4. Результаты иммунологических исследований.	
4.1. Состояние показателей клеточного и гуморального иммунитета....	62
4.2. Состояние некоторых провоспалительных и противовоспалительных цитокинов сыворотки крови больных ГА.....	68
Глава 5. Оценка эффективности лечения больных ГА	
5.1. Результаты лечения больных ГА традиционными средствами.....	74
5.2. Результаты лечения больных ГА дипроспаном.....	78
5.3. Результаты лечения больных ГА пигментином и хлорметина гидрохлоридом	81
5.4. Результаты комплексного лечения больных ГА дипроспаном, пигментином и хлорметина гидрохлоридом.....	86
5.5. Оценка экономической эффективности комплексного лечения больных ГА.....	97
5.6. Отдаленные результаты лечения больных ГА.....	100
5.7. Алгоритм лечения больных ГА.....	103
Обсуждение результатов	104
Заключение	113
Список литературы	115

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ГА – гнездная алопеция

ГКС – глюкокортикостероиды

ГЦКВБ – городской центр кожных и венерических болезней

ДФЦ – дифенципрон

ИЛ – интерлейкин

ИПОСЗ РТ – институт последипломного образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистан

нм – нанометр (10^9 м)

П – пигментин

ПУВА – сочетанное применение фотосенсибилизаторов группы псораленов с длинноволновым ультрафиолетовым излучением (УФА)

ТГМУ – Таджикский государственный медицинский университет

ФАЛ – фагоцитарная активность лейкоцитов

ФНО- α (TNF) – фактор некроза опухоли

ХГ – хлорметина гидрохлорид

ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы

CD – маркеры мембранных антигенов клеток костномозгового происхождения

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- α , 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. Среди нерубцовых алопеций, на долю которых приходится свыше 80% заболеваний волос, одной из наиболее частой нозологической формой является гнездная алопеция (ГА), популяционная частота которой в разных странах составляет от 0,03-0,1% до 1,7-5% [Дерматология, 2015; Martinez-Mir A. et al., 2007; Dainichi T., 2017]. Удельный её вес среди дерматозов колеблется от 3-5% до 8-12% [Мордовцев В.Н., Мордовцева В.В., 2002; McDonagh A., Messenger A., 2003; Trober B. et al., 2005]. В США ежегодно ГА поражает около 4,5 млн людей [McMichael A., 2007]. Заболевание может начаться в любом возрасте, чаще у лиц трудоспособного возраста, с одинаковой частотой у женщин и мужчин. У 85% больных первые проявления ГА происходят до 40 лет [Tan E. et al., 2002]. В последние годы наблюдается увеличение заболеваемости населения ГА, отмечается высокая частота тяжелых, резистентных к терапии форм [Шарова Н.М., 2004; Shapiro J., 2013; Fricke A., 2015]. У 15-25% больных отмечается полное отсутствие волос на коже головы (тотальная форма), у 2% - на коже головы, туловища и конечностей (универсальная форма) [Романенко Г.И. и соавт., 2009; Дерматология, 2015].

В патогенезе ГА важное значение придается психовегетативным и нейрогуморальным нарушениям, изменениям функции эндокринных желез, наличию очагов хронической инфекции, нарушению всасывательной функции тонкой кишки, снижению содержания цинка и повышению уровня меди в волосах, нарушению микроциркуляции, что отрицательно отражается на качестве жизни больных ГА [Потекаев и соавт., 2009; Олисова и соавт., 2010; Николаева Т.В., 2014; Кондрахина И.Н., Мареева А.Н., 2015; Rencz F, 2016]. В последние годы приоритет получает аутоиммунная природа заболевания, в пользу которой указывают сочетание ГА с аутоиммунными заболеваниями, обнаружение интра- и перифолликулярных лимфоцитарных инфильтратов, наличие у подавляющего большинства больных аутоантител к

волосяным фолликулам, скопление клеток Лангерганса в периферической области [Тихоновская И.В., 2004; Мареева А.Н., Кондрахина И.Н., 2015; Grandolfo M. et al., 2008; Chen, 2015]. Противоречивы данные об изменениях клеточного и гуморального иммунитета у больных ГА, как и сведения о состоянии различных провоспалительных и противовоспалительных цитокинов [Верхогляд И.В., 2010; Сербина И.М., 2014; Arakawa S., Natano Y., 2007; Pratt C., 2017].

Эффективных методов лечения ГА нет [Дерматология, 2017; Harries M.J., et al., 2010; Gilhar M.D. et al., 2012]. Относительно лучшие результаты получены при использовании контактных ирритантов, миноксидила, антицитокиновых препаратов, среди которых чаще всего применяются глюкокортикостероиды (ГКС), циклоспорин, различные виды светолечения (ПУВА- и лазеротерапия) [Гамаюнов Б.Н., 2011; Al Salam F.A et al., 2013; Usak N. et al., 2014]. В настоящее время в России, США и многих странах Европы внутриочаговые инъекции ГКС при относительно легких формах дерматоза, системное их использование и внутриочаговые инъекции у больных с тотальной или универсальной алопецией, а также топическая иммуносупрессивная терапия (стимуляция контактного дерматита) считаются наиболее успешными методами лечения больных ГА [Дерматология Фицпатрика, 2015; Дерматология, 2017; Alkhalifah A., et al., 2010; Zerbinati N., 2018]. По данным литературы, контактные аллергены позволяют добиться косметически приемлемые результаты у 80 - 100% больных с ограниченными формами ГА, однако среди больных с тяжелым течением дерматоза (тотальная и универсальная) - лишь в 17 - 25% случаев, внутриочаговое введение ГКС – только у 62 – 76% пациентов с локальными формами заболевания [Зонунсанга З., 2015; Chang KH et al., 2009; Ohlmeier MS et al., 2012]. Длительная системная терапия ГКС во многих случаях улучшает клиническое течение ГА, однако нередко оказывает побочное действие и осложнение. Кроме этого, у большинства больных после

окончания лечения ГКС или во время их уменьшения, возникают рецидивы ГА [R. Michalowsky, 1999; M. Kurosawa et al., 2006].

Исходя из вышеизложенного, продолжается разработка новых и совершенствование существующих средств и методов лечения больных ГА. В своих исследованиях мы впервые в дерматологической практике стран СНГ использовали раствор для наружного применения хлорметина гидрохлорид и препарат системного воздействия пигментин (оба препарата производства КНР). По рекомендации производителей препараты используются для лечения больных витилиго, а пигментин - и при гнездной алопеции. В литературе имеются единичные публикации об успешном использовании пигментина и хлорметина гидрохлорида при лечении больных витилиго [Касымов О.И. и соавт., 2014; Муниева С.Х. и соавт., 2018]. 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. Вышеизложенное предопределило актуальность настоящего исследования и послужило основанием для его проведения.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Цель работы: изучение распространенности, факторов риска развития, клинико-иммунологических особенностей и оптимизация лечения больных гнездной алопецией.

Задачи исследования:

1. Исследовать динамику заболеваемости ГА среди населения г. Душанбе.
2. Определить факторы риска развития ГА у обследованных больных.
3. Изучить клинико-иммунологические особенности ГА у больных в Таджикистане.
4. Оценить эффективность пигментина и хлорметина гидрохлорид в комплексном лечении больных ГА. Разработать алгоритм терапии больных ГА.

Научная новизна исследований. Впервые в РТ изучены динамика и структура заболеваемости, факторы риска, клинико-иммунологические особенности ГА среди взрослого населения г. Душанбе, разработаны и внедрены новые эффективные методы лечения больных ГА.

Выявлено, что по данным обращаемости в последние 10 лет удельный вес ГА в структуре дерматозов вырос в 1,5 раза, составив 5%. Большинство пациентов ГА были в возрасте до 30 лет. Мужчины за медицинской помощью обращаются чаще, чем женщины.

Установлено, что факторами риска развития ГА являются нервно-психические потрясения, ОРВИ, обострения хронических очагов инфекции, наследственная предрасположенность и черепно-мозговые травмы.

Определено, что в 22,3% случаев отмечаются тяжелые формы заболевания, в 8,5% случаев – наследственно-обусловленные, которые в 2 раза чаще встречаются среди больных с тяжелыми формами заболевания по сравнению с легкими формами.

Установлено, что увеличение концентрации провоспалительных (ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-8) и уменьшение – противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4 и ИЛ-10) сыворотки крови больных ГА развивается на фоне подавления активности клеточного звена иммунитета и зависит от тяжести, стадии и продолжительности заболевания.

Впервые в дерматологической практике в терапии ГА использован топический препарат хлорметина гидрохлорид, который в сочетании с системными средствами пигментин и дипроспан показал высокую клинико-иммунологическую эффективность как непосредственных, так и отдаленных результатов лечения больных всеми тремя степенями тяжести заболевания.

Впервые доказана эффективность совместного использования пигментина и хлорметина гидрохлорид при лечении больных с I и II степенью тяжести ГА, которая оказалась в 1,6 раза выше традиционных средств и равна дипроспану – одному из препаратов выбора в терапии ГА в России, США, Европе.

Разработан новый алгоритм лечения больных ГА.

Основные положения, выносимые на защиту.

1. В последнее десятилетие увеличилась обращаемость больных ГА за медицинской помощью в ГЦКВБ г. Душанбе.
2. Факторами риска развития ГА среди больных г. Душанбе являются нервный стресс, ОРВИ и хронические очаги инфекции, наследственная предрасположенность, черепно-мозговые травмы.
3. Иммунологические нарушения у больных ГА зависят от тяжести, стадии и продолжительности заболевания и определяются дисбалансом провоспалительных и противовоспалительных цитокинов на фоне подавления активности клеточного и повышения – гуморального отделов иммунитета.
4. Комплексное лечение с использованием пигментина, хлорметина гидрохлорид и дипроспана значительно повышает эффективность и снижает стоимость лечения.

Личное участие автора в получении результатов. Автором проведен научный обзор 210 литературных источников, выполнен в полном объеме сбор клинического и лабораторного материала, включая проведение лечения 130 больных ГА. Исследование показателей иммунной системы выполнено соискателем совместно с сотрудниками лаборатории иммунологии (заведующая Рахимова Татьяна Петровна) Национального диагностического центра РТ. Проведено формирование базы данных и ее статистический анализ, самостоятельно разработан алгоритм лечения больных ГА.

Апробация работы. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на XX, XXI и XXII-ой научно-практических конференциях ИПОСЗ РТ (Душанбе 2013, 2014, 2015 гг.), ежегодной научно-практической конференции молодых ученых и студентов ТГМУ им. Абуали ибн Сино (Душанбе, 2016), заседании круглого стола «Достижения, перспективы, актуальные проблемы дерматовенерологии», посвященной 25-летию независимости Республики Таджикистан (Душанбе, 2016), на VII-ом съезде дерматовенерологов Узбекистана (Ташкент, 2017), заседании межкафедрального экспертного совета по терапевтическим и общественным дисциплинам ИПОСЗ РТ (11 декабря 2018 года, протокол № 7 / 1).

Предложен новый эффективный алгоритм лечения больных ГА.

Выявлены клинико-иммунологические особенности разных форм ГА, что имеет практическое значение для дерматологов и семейных врачей.

Определение факторов риска ГА будет способствовать разработке мероприятий по профилактике дерматоза.

Результаты исследования внедрены в практическую деятельность Республиканского, областных, Душанбинского городского центров кожных и венерических болезней, в учебный процесс на кафедрах общественного здоровья и здравоохранения, дерматовенерологии с курсом косметологии ИПОСЗ РТ.

Публикация материалов исследования. По материалам диссертации опубликовано 11 печатных работ, в том числе 5 статей в журналах, рецензируемых ВАК РФ и РФ.

Объём и структура диссертации. Диссертация изложена на 138 страницах компьютерного текста и включает: введение, обзор литературы, 3 главы результатов собственных исследований, заключение и список использованной литературы из 210 источников на русском (83) и иностранном (127) языках. Диссертация иллюстрирована 32 таблицами и 50 рисунками.

Глава 1. Эпидемиология, факторы риска, клиника и лечение гнездной алопеции (обзор литературы)

1.1. Распространенность ГА в последние годы

ГА – одно из наиболее распространённых, часто рецидивирующих хронических аутоиммунных заболеваний, патогенез которого не до конца изучен, а доступные методы терапии нередко разочаровывают [87, 114, 125, 130].

Влияние некоторых дерматозов, среди которых ГА занимает ведущее место, на качество жизни больных часто недооценивается, а иногда они просто рассматриваются как «косметический недуг». Они разрушительно воздействуют на жизнедеятельность пациентов и их самооценку [26, 35, 154].

Эпидемиологическими исследованиями установлено, что в некоторых странах от 1,7 до 5% населения страдает ГА [157, 170]. По данным других исследователей, популяционная частота ГА, в зависимости от этнического происхождения и места проживания, составляет от 0,03-0,1% до 0,2% с риском возникновения хотя бы раз в жизни у 2% населения [44, 85, 202]. Американские исследователи указывают, что ежегодно около 4,6 млн, или 1,84% жителей США, страдают очаговым облысением [160]. По данным Т. Фитцпатрика, от общего числа кожных болезней около 4% приходится на заболевания волос, по данным других авторов – среди обращающихся за помощью только заболеваемость очаговой алопецией составляет от 3-5% до 8-12% [46, 68, 74, 158, 204]. ГА болеют как дети, так и взрослые, с любым цветом волос.

Имеются сведения, что ГА обнаруживается даже у новорожденных и детей до 6 месяцев, в раннем детском возрасте (до 6 лет) [73, 108, 152, 166, 197]. Хотя ГА редко поражает детей до 3 лет, однако дети болеют ГА чаще взрослых, у 16,4% заболевание возникает в подростковом возрасте, около 70% больных моложе 30 лет [72, 99, 119, 182].

По данным некоторых авторов, манифестация ГА у 85,5% пациентов началась в возрасте до 40 лет, только около 20% больных имеют возраст старше 40 лет, 97% больных являются лицами трудоспособного возраста [38, 114, 130, 197]. Мужчины и женщины болеют ГА примерно одинаково, но в одном исследовании, включавшем группу пациентов в возрасте от 21 до 30 лет, мужчины болели чаще [150, 156, 193]. До 25% обращающихся пациентов имеют алопецию в личном или семейном анамнезе. В последние годы, по данным некоторых исследований, наблюдается рост числа больных ГА, преимущественно среди лиц в трудоспособном возрасте, увеличивается частота рецидивирующих, резистентных к терапии форм заболевания [79, 111, 119, 122].

1.2. Факторы риска развития и клиника ГА

В литературе накопилось множество различных теорий возникновения и патогенеза ГА. Многие исследователи относят ГА к наследственно обусловленным заболеваниям. По данным литературы частота генетического варианта ГА варьирует от 10% до 42% [50, 175, 191]. Его дебют у большинства больных начинается в детском возрасте [178]. До настоящего времени генов, достоверно отвечающих за развитие ГА, не выявлено. Некоторые исследователи считают, что дефектный ген при ГА находится в 21 хромосоме, как и при синдроме Дауна, в связи с чем возможность заболеть ГА у больных данным синдромом увеличивается до 8,8% [95, 100].

В наследственной предрасположенности ко многим заболеваниям важная роль отводится генам комплекса HLA (Human Leukocyte Antigens). Показана связь ГА с генами HLA I и II класса (HLA-29, B8, B12, B18, B19 и B27), доказана взаимосвязь с генами HLA II класса, которые делятся на субрегионы DP, DQ, DR и связаны с иммунным ответом [1, 107, 109, 130, 144, 170, 175]. Уровень конкордантности ГА у однояйцовых близнецов говорит в пользу генетической и экзогенной (экологической) теорий [183]. По мнению современных ученых, ГА является мультифакториальным

заболеваниям, при котором происходит взаимодействие внешней среды и генетических механизмов [86].

Психоэмоциональные факторы (стрессы) имеют немаловажное значение в патогенезе ГА. В литературе описано множество случаев, где пациенты связывали начало заболевания с нервным стрессом [19, 44, 114, 119]. Исследования уровня реактивной и личностной тревоги по тестам Спилбергера у больных очаговой алопецией выявили ипохондрическое состояние, снижение внимания, памяти, нарушение социально-психологической адаптации, умеренную реактивную тревожность, ухудшающиеся с давностью заболевания [5, 36, 83, 207]. По мнению многих исследователей, нервные стрессы не играют главную роль в этиопатогенезе ГА, но могут играть роль пускового механизма в её возникновении и рецидивах [5, 96, 173, 184]. Длительное прогрессирующее течение ГА, неэффективность лечения вызывают у части больных различной степени невротические расстройства, психические переживания приводят к снижению их работоспособности, развитию депрессии, самоизоляции, возникновению своеобразного порочного круга, способствующего к ухудшению течения заболевания [44, 154, 180, 186].

Немало сторонников имеет нейротрофическая теория развития ГА. Исследованиями выявлены функциональные расстройства вегетативной нервной системы, нарушения функционального состояния сосудов головного мозга, расширение желудочков мозга, изменение уровня артериального кровонаполнения, повышение внутричерепного давления из-за нарушения венозного оттока [57, 59].

У больных ГА в очагах поражения выявлены дистрофические изменения концевых нервных аппаратов, всех структур фолликула и перифолликулярной сосудистой сети, уменьшено количество мелких артерий, венул, прекапилляров, что приводит к нарушению микроциркуляции [59, 187].

До настоящего времени не потеряла своего значения инфекционная теория происхождения ГА. В литературе имеется много работ, показывающие, что у многих больных возникновению ГА предшествовали рецидивы воспаления в очагах хронических инфекций полости рта, верхних дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта. С середины прошлого столетия появилась теория «очагового сепсиса», согласно которой ГА возникает, вероятно, на почве инфекционной сенсибилизации организма, обусловленной наличием гельминтов, бактерий (хеликобактер), токсоплазмоза, лямблиоза или микотической инфекций с последующим развитием аутоиммунных процессов [4, 6, 58, 153, 200].

Некоторые исследователи придают важное значение в этиологии ГА цитомегаловирусной инфекции [126, 159]. При обследовании 40 больных ГА Беречикидзе Т.Т. и соавт. (2012) определили статистически значимое повышение содержания антител класса IgG к вирусам цитомегаловируса, краснухи, ветряной оспы, опоясывающего лишая [7]. Другие авторы в результате проведенных исследований не выявили значение цитомегаловируса, токсоплазмы, кандидоза, хеликобактериоза в этиологии ГА [23]. По мнению многих исследователей, роль цитомегаловируса при ГА требует доказательств [106, 167]. В литературе приводятся случаи неоднократного сочетания ГА и опоясывающего лишая, немало случаев её возникновения на фоне антиретровирусной терапии [45, 104].

Имеется немало исследований, показывающие развитие ГА после нанесенной физической травмы. Продемонстрировано, что после физического стресса клетками организма больного вырабатываются белки теплового шока (БТШ), которым отводится особая роль в иммунном ответе при ревматоидном артрите, системной красной волчанке и других аутоиммунных заболеваниях, в том числе и при ГА [27, 29, 62, 206].

Работами ряда исследователей у больных ГА выявлены пониженные цифры содержания различных гормонов, что указывает на функциональные нарушения гипоталамо-гипофизарной системы, щитовидной железы, коры

надпочечников [40, 73, 106]. Коррекция эндокринных нарушений приводила к росту волос в очагах поражения, что расценивалось как подтверждение участия эндокринной системы в патогенезе алопеции [58, 106]. Обнаружение у пациентов противоядерных антител к тканям яичек и щитовидной железы доказывает определенное значение эндокринных нарушений при ГА [129, 142].

В литературе имеется немало исследований, в которых обнаружены нарушения обмена веществ, гемореологических процессов, тканевой гипоксии и снижение антиоксидантной защиты у больных ГА [71, 75, 93]. О. Вакру et al. (2014) при обследовании 35 больных ГА выявили нарушения в показателях перекисного окисления липидов и повышение индекса окислительного стресса, которые были больше выражены у пациентов с тяжелыми формами заболевания [93].

Исследованиями выявлены изменения содержания микроэлементов цинка, меди, железа в крови и в волосах больных ГА [51, 52, 99, 153].

В последние десятилетия в патогенезе ГА важная роль отводится иммунным нарушениям. Исследования показывают, что у больных ГА изменения происходят, в основном, в клеточном звене иммунитета, но данные литературы в этом вопросе носят противоречивый характер.

Одни исследователи при всех формах ГА выявили угнетение клеточного иммунитета, преимущественно Т-хелперных лимфоцитов (CD4), уменьшение иммунорегуляторного индекса (CD4 / CD8), уменьшение количества естественных киллеров крови (NK-клеток). Описанные изменения были больше выражены в прогрессирующей стадии болезни и менее – в стационарной [31, 77, 134, 198]. В работах других исследователей, наоборот, выявлено увеличение содержания Т-хелперов (CD4+) и снижение – Т-супрессоров (CD8+), что привело к повышению CD4+ / CD8+ коэффициента [14, 37, 127]. Изменения в клеточном иммунитете авторы объясняют выраженностью потери волос больными ГА.

Гуморальное звено иммунитета во многих работах не претерпевает изменений [66, 93]. Некоторые авторы выявили при относительно легких (локальных) формах ГА увеличение количества IgM, уменьшение содержания IgG, при более тяжелых формах – уровень IgG, наоборот, был высоким, как и IgE [66, 77, 92].

Об участии иммунной системы в патогенезе ГА свидетельствует обнаружение клеточных инфильтратов, состоящих на 90% Т-лимфоцитами, в перифолликулярной области, в основном их CD4 и CD8 субпопуляциями [55, 68, 134].

подавляющее большинство авторов придерживаются мнения об аутоиммунных механизмах патогенеза ГА, на что указывает сочетание ГА в 30-40% случаев с atopическим дерматитом и другими проявлениями atopии, atopическим дерматитом и витилиго [115, 130, 139, 141, 165]. В 16-20% случаев ГА сочетается с аутоиммунными заболеваниями [94, 139]. Описаны сочетание ГА с аутоиммунным тиреоидитом и витилиго, с красной волчанкой, витилиго, пернициозной анемией, болезнью Аддисона, сахарным диабетом, язвенным колитом [61, 85, 147, 106, 130, 112, 149]. Отмечается увеличение заболеваний и опухолей кожи при длительной инсоляции больных ГА с коморбидными состояниями [163]. Выявление антител к обнаруженным в волосяном фолликуле антигенам, избирательность антител к волосяному фолликулу, значительная инфильтрация внутри и окололуковичных зонах, состоящая из лимфоцитов и гистиоцитов, повреждающая волосы в фазе анагена, скопления в перибульбарной зоне иммунокомпетентных клеток Лангерганса являются свойственными для ГА гистологическими процессами, указывающие на аутоиммунный характер заболевания [14, 18, 39, 128, 134, 188, 199].

По-видимому, клетками-мишенями для развития ГА являются не только клетки волосяного сосочка, но и кератиноциты матрикса и коркового вещества корня волоса, клетки эндотелия капиллярной сети и меланоциты волосяной луковицы [49, 116].

Считают, что клеточно-опосредованные дефекты иммунорегуляции, лежащие в основе патогенеза ГА, возникают в детстве и закрепляются по наследству [143]. Они связаны с Т-лимфоцитами (CD8⁺ и CD4⁺), приводящими к изменениям цитокинового баланса и формированию неспецифического аутоиммунного воспаления [132, 207, 209].

Цитокины – небольшие белковые или гликопротеиновые соединения, которые продуцируются лимфоцитами, кератиноцитами и фибробластами, являются медиаторами взаимодействий между клетками иммунной системы, гемопоэза и обладают гормоноподобным и противовоспалительным действием [64]. Иммунные реакции при ГА, как и при других аутоиммунных заболеваниях, проходят при непосредственном участии цитокинов, которые в патофизиологической стадии нарушают механизмы иммунотолерантности компонентов волосяной луковицы [37, 53, 76, 169, 195]. Известно, что основное значение в патогенезе аутоиммунных заболеваний играет иммунный ответ, развивающийся по Th1 (клеточному) типу, с синтезированием субпопуляцией лимфоцитов – хелперов 1 типа провоспалительных (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α) и иммуннорегуляторных (ИЛ-2, ИНФ- γ) цитокинов [14, 22, 33, 95, 102]. В организме здоровых людей их повышенной продукции препятствуют секретируемые Th2 типа CD4⁺ лимфоцитами противовоспалительные цитокины (ИЛ-4 и ИЛ-10), которые подавляют активность макрофагов по выработке ими антигенов и цитокинов, стимулируют апоптоз натуральных киллеров и Т-лимфоцитов [33]. В последние годы изучается роль Т-хелперов 17-го типа и параллели Th17 / Th22 в активации ИЛ-23 при ГА [34, 195].

Многие исследователи отмечают, что у больных ГА формируется дисбаланс в активности цитокинов, однако данные литературы противоречивы. В большинстве работ при ГА определено повышение активности провоспалительных цитокинов ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-2 и ИНФ- γ , или ИЛ-1 β и ФНО- α , или ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- α [8, 11, 94, 138, 146]. В других исследованиях содержание ИЛ-2, ФНО- α и ИНФ- γ было повышено

только при тяжелых формах заболевания (тотальная и универсальная) [16]. Что же касается противовоспалительных цитокинов, то результаты исследований также носят противоречивый характер. В опубликованных работах обнаружен или повышенный, или пониженный, или не отличающийся от нормальных величин уровень ИЛ-4 и ИЛ-10 [8, 16, 41, 90]. У больных с тяжелыми формами ГА обнаружено понижение содержания ИЛ-12 / ИЛ-23p40 [136]. Некоторые исследователи у больных с легкими и тяжелыми формами ГА изменений в содержании цитокинов Th1 и Th2 профиля не выявили [94]. M. Ferran et al. (2011) сообщили о возникновении очагов облысения у 5 пациентов, получавших блокирующие ФНО- α препараты по поводу других заболеваний, что, по мнению авторов, является еще одним свидетельством ведущей значимости иммунологических нарушений в возникновении ГА [118].

Многие цитокины обладают многофункциональностью, что особенно выражено у ИНФ- γ , поэтому в одних случаях их активность возрастает при развитии иммунологических или воспалительных процессов, в других – при восстановлении нарушенного равновесия [173]. Беречикидзе Т.Т., Ломоносов К.М. (2014) и M. Philpott (1996) в своих работах указывают на повышение ИНФ- γ у больных ГА, особенно выраженное в прогрессирующей стадии и тяжелых её формах (тотальной и универсальной) [9, 176].

Характеристика цитокинового профиля имеет важное клиническое и диагностическое значение, поскольку необходима для комплексной оценки патологических процессов и имеет большие перспективы в связи с широким использованием цитокинов в клинической практике. Особенности цитокинового статуса, вероятно, могут быть обусловлены комплексом экологических факторов, воздействующих на человека в данном регионе.

ГА у большинства больных возникает на волосистой части головы, но может начинаться на любом участке тела [26, 57]. Заболевание проявляется появлением очага поражения с полным отсутствием волос округлой или

овальной формы, который случайно обнаруживают родственники, парикмахер или сам больной.

У большинства больных субъективных ощущений нет. Кожа в пределах очага гладкая, легко собирается в складки. Устья волосяных фолликулов сохранены. Первоначально, чаще всего, возникает единичный очаг облысения округлой или овальной формы, в дальнейшем рядом – другие. Некоторые очаги могут сливаться, образуя, нередко, крупные участки алопеции. Выпавшие волосы чаще неповреждены, но могут быть и отломленными [47, 130]. Такие волосы описывают как «симптом восклицательного знака» [174].

В зависимости от выраженности облысения выделяют пять клинических форм ГА: локальная (очаговая, многоочаговая), лентовидная (краевая, офиазис), субтотальная, тотальная и универсальная [2, 68].

Локальная форма характеризуется единичными очагами алопеции округлой или овальной формы, размерами от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров. Многоочаговая ГА – имеется несколько очагов с отсутствием волос на площади до 50% скальпа. К разновидностям многоочаговой формы ГА относится сетчатая алопеция (точечная, псевдосифилитическая) - мелкие очаги облысения, напоминающие сеть. Краевая, когда очаги локализуются на периферических участках волосистой части головы с переходом на гладкую кожу (если очаги располагаются в затылочной или височно-затылочной области, то говорят об офиазе – офиазис Цельса, если в лобно-теменной зоне, то сифазо - обратный офиаз). Наличие сохранившихся небольших участков с волосами на скальпе характерно для субтотальной формы ГА, о тотальной алопеции (ТА) говорят при полном отсутствии волос по всей поверхности волосистой части головы, универсальная (злокачественная) алопеция (УА) характеризуется полным отсутствием волос по всему кожному покрову [67]. Уменьшение плотности волос на всей поверхности волосистой части головы - диффузная алопеция. Встречается стригущая алопеция (болезнь Никольского), когда в лобно-

теменной области появляются участки с обломанными волосами на расстоянии 1-1,5 см от поверхности кожи [42, 43, 49]. В последнее годы описаны случаи alopecia incognita, когда отмечается локализованное истончение волос скальпа без очагов выпадения [172].

Выделяют 3 стадии заболевания: прогрессивную, стационарную и регрессивную. При прогрессирующей стадии появляются новые участки отсутствия волос и увеличиваются имеющиеся; при потягивании по краю очагов алопеции неповрежденных на вид волос они легко удаляются, что способствует образованию более крупных участков облысения. Для этой стадии ГА характерно наличие очага алопеции, по периферии которой шириной 0,3-1,0 см имеется зона «расшатанных волос», где волосы при потягивании легко выдергиваются. Кроме этого, по краю очагов имеются обломанные волосы, напоминающие восклицательный знак. При стационарной стадии отмечается отсутствие новых очагов облысения и укрепление волос по периферии очагов алопеции; зона «расшатанных волос» отсутствует. Регрессивная стадия характеризуется появлением в очагах поражения тонких обесцвеченных (депигментированных) пушковых волос (веллус) и частичным ростом терминальных пигментированных волос. Пушковые волосы начинают расти в центре очагов, в дальнейшем они покрывают его полностью. Волосы постепенно накапливают пигмент, становятся толще и не удаляются при потягивании [57, 86].

Наблюдаются разные варианты клинического течения ГА. У части больных в ранних очагах облысения через несколько месяцев, реже – недель, отмечается возобновление роста волос и одновременное их выпадение в других областях скальпа. Дерматоз у некоторых больных может принять злокачественное течение, когда волосы активно выпадают, размеры очагов алопеции и их количество быстро растут. Это приводит к тому, что в течение нескольких дней образуются субтотальная, тотальная, или даже универсальная формы ГА. Сообщалось о быстром поредении волос без образования очагов облысения, приведшее в течение 2-х недель к тотальной

алопеции. Следует отметить, что при ГА седые волосы не выпадают, поэтому при внезапном быстром начале ГА больные с большим количеством седых волос, лишаясь только пигментированных волос, в течение нескольких дней становятся седыми [57, 119].

ГА не является ограниченным заболеванием волосяных фолликулов, о чем свидетельствуют обнаруживаемые у многих больных изменения ногтей (ониходистрофии), а при гистологическом исследовании – видимо здоровой кожи. Ониходистрофии, по данным некоторых исследователей, встречаются у 2 - 66% больных ГА [124, 137]. Изменение ногтей может совпасть с началом проявлений ГА, может предшествовать манифестации ГА или начаться после неё [26, 129]. Чаще всего наблюдаются продольная или поперечная исчерченность, точечные вдавления, помутнение, реже – трихонихии, придающие ногтю вид наждачной бумаги, истончение и ломкость, на свободном его крае может отмечаться расслоение поверхностных слоев ногтевой пластинки. Поражаются один, несколько или все ногти. Ониходистрофии и onychiasis чаще наблюдаются у пациентов с атопией ($P < 0,05$) [205]. Наряду с наследственной отягощенностью, атопическим статусом и онихоматрикситом, наличие ониходистрофий является неблагоприятным прогностическим признаком течения ГА: у таких больных заболевание носит торпидный, рецидивирующий характер [3, 26, 137, 205].

Н. Usak et al. (2014) при обследовании 60 больных ГА установили, что рецидивы заболевания достоверно чаще бывают у пациентов с атопией ($P = 0,002$) и ониходистрофией ($P = 0,02$) [205].

Для оценки тяжести клинического течения ГА предложено большое количество различных индексов и шкал [2, 82, 140]. Большинство врачей стран СНГ используют классификацию Щуцкого И.В. (1988). Автор выделяет 4 степени тяжести течения ГА: I – при наличии одиночных очагов облысения до 5 см в диаметре, II – диаметр очагов достигает 10 см, III – субтотальная алопеция, IV – тотальная, универсальная алопеция [82].

Адаскевич В.П. с соавт. (2000) предложили выделять следующие формы ГА: легкая - при отсутствии волос на площади до 25% скальпа, средняя – от 25 до 50%, тяжелую – более 50% [2].

Недостатком приведенных классификаций является отсутствие в них оценки потери волос на других участках кожного покрова и поражения ногтей.

Международная группа экспертов-трихологов разработала инструкцию по унификации методов исследования ГА. Она позволяет объективнее оценить степень потери волос на волосистой части головы, других участках кожного покрова, изменения ногтевых пластинок и проводить оценку эффективности лечения, в связи с чем в последние годы используется во многих странах [18, 63, 169].

1.3. Современные подходы к лечению и профилактике ГА.

Терапия ГА представляет трудную задачу, до настоящего времени нет эффективных средств и методов лечения дерматоза [26, 32, 130, 137].

В XIX и в первые десятилетия XX веков лечебные воздействия были направлены на раздражение кожи для достижения гиперемии и оживления её. Топически использовались сильные раздражающие вещества (спиртоэфирные жидкости с аконитом, шпанские мушки, фенол, молочная кислота, кротонное масло, 10% настойка красного перца, бодяга, репейное масло, 20% раствор скипидара в касторовом масле, свежий сок лука, чеснока, редьки и др.). Эти средства применяются и в настоящее время [2, 57].

Результативность используемого препарата или способа лечения регистрируется лишь при её достаточной эффективности в терапии больных с III степенью тяжести течения ГА (субтотальной, тотальной и универсальной), которые особенно торпидны к проводимому лечению [130, 161]. Учитывая частые неудовлетворительные результаты существующих методик терапии, некоторые врачи полагаются на высокую частоту спонтанной ремиссии, а если её нет – рекомендуют ношение парика [111].

Однако, следует отметить, что в арсенале дерматологов появились патогенетически обоснованные эффективные методы и средства воздействия как для свежей, так и для длительно существующей, рецидивирующей ГА [177, 181].

К числу таких методов лечения ГА относятся: средства с иммуносупрессивным действием (глюкокортикостероиды, циклоспорин, такролимус), раздражающие вещества (дитранол), топические аллергены (динитрохлорбензол - ДНХБ, дифенципрон - ДФЦ, дибутиловый эфир скваровой кислоты - ДБЭСК); препараты, непосредственно воздействующие на луковицы волосяных фолликулов (миноксидил); ПУВА и другие физиотерапевтические способы [2, 26, 57, 203, 208, 210].

Глюкокортикостероиды (ГКС) заняли прочное место в лечении ГА. В топической терапии ГА наиболее часто используются ГКС сверхвысокой (класс I) и высокой (класс II) фармакологической активности, которые применяются в виде аппликаций лосьонов, кремов и мазей. Лучшие результаты у детей и взрослых с потерей волос на площади менее 50% скальпа дает применение топических глюкокортикостероидов класса I под окклюзионную повязку, которое приводит к улучшению более чем у 25% пациентов [201]. В более позднем исследовании авторы показали, что применение 0,05% клобетазола (класс I) в виде пены 2 раза в сутки 5 дней в неделю в течение 12 недель приводило к возобновлению роста волос в 89% случаев [202].

Есть работы, показывающие отсутствие эффекта от топических ГКС у больных ГА [137]. Usak H. et al. (2014) при лечении 40 больных ГА кремом 0,05% клобетазола пропионат в сравнении с 20 пациентами, получавшими плацебо (вазелин) в течение 22 недель также не выявили преимущества топического ГКС [205].

К недостаткам топических ГКС можно отнести стероид-индуцированный фолликулит [86, 137].

Установлено, что топические ГКС II класса (0,05% бетаметазона дипропионат) результативны лишь при использовании их совместно с миноксидилом. При лечении тяжелых форм ГА удовлетворительные или хорошие результаты при сочетании бетаметазона и миноксидила через 16 недель терапии были получены у 56% больных, при применении плацебо – только у 13%, от 0,05% бетаметазона дипропионата – у 22%, от 5% миноксидила – у 27% [179].

При вовлечении в патологический процесс у взрослых больных ГА менее 40% площади скальпа, а также для поддержания роста бровей, внутриочаговые инъекции ГКС являются методом выбора [25, 26, 86, 137]. Среди внутриочагово вводимых ГКС наиболее используемыми при ГА являются триамцинолон и дипроспан. Триамцинолона ацетонид применяют в концентрациях 5-10 мг/мл. Лечение повторяют каждые 4-6 недель. Общее количество вводимого за один сеанс препарата составляет от 14 до 40 мг. Дипроспан в очаг поражения вводится из расчета 0,1 мл на 1-2 см с один раз в неделю. На курс лечения обычно назначают не более 10 процедур. Рост волос при введении этих ГКС наблюдается через 2-4 недели, положительные результаты через 10-12 недель получены у 60-67% пациентов [80, 84, 101]. Зонунсанга З. и соавт. (2015) при внутриочаговом использовании триамцинолона ацетонид среди пациентов с одним очагом облысения положительный результат получили в 76,7% случаев, среди больных с множественными очагами - в 62,5% [28].

Побочные явления в виде депигментации и местной атрофии кожи отмечаются у незначительного количества пациентов. При необходимости курс лечения повторяют через 4-6 недель. Если через 6 месяцев эффекта от лечения не отмечается, рекомендуют другие методы терапии [24, 26, 72].

Лучшие результаты дает сочетанное внутриочаговое и топическое применение (аппликации) ГКС [18, 86, 130, 137].

Гостроверхова И.П. (2011) при лечении 43 больных с I, II и III степенями тяжести ГА показала высокую эффективность комбинированного

лечения с использованием внутриочагового введения дипроспана и локальной ПУВА-терапии – клиническая ремиссия и значительное улучшение наблюдалось у 95,4% пациента [22].

У большинства больных ГА системные ГКС дают хорошие результаты, но их использование, в связи с наличием большого количества побочных действий, неоднозначно [155, 189]. Эти препараты, в основном, показаны больным в стадии прогрессирования заболевания. Существуют методики перманентного использования и пульс-терапии ГКС [105, 123, 155, 179, 192].

Имеется сообщение о хорошей эффективности 6-месячного перорального использования преднизолона с дальнейшим наружным применением 2% миноксидила в течение 14 недель [105].

При лечении больных ГА получена положительная результативность комплексной терапии с использованием преднизолона *per os* по 40 мг/сут. с еженедельным его снижением в сочетании с 5% раствором миноксидила и внутриочаговым введением ГКС [179].

При лечении 218 пациентов с многоочаговой ГА высокими дозами внутривенных инъекций метилпреднизолона (500 мг каждый день, 3 дня подряд) у 147 (67%) из них получили хорошие результаты (возобновился рост более 50% волос). Однако у 35% пациентов с положительным результатом лечения был рецидив заболевания в течение 1 года после его окончания, а с течением времени частота рецидивов увеличивалась [155].

Умеренное возобновление роста волос (31-60%) наблюдалось у 30% пациентов, получавших преднизолон перорально по 200 мг однократно в неделю, в течение 3 месяцев, однако у 25% пациентов с положительным результатом лечения в течение 3 месяцев после его прекращения отмечался рецидив ГА [145].

Частые рецидивы ГА при завершении терапии системными ГКС, а нередко и в продолжение снижения их дозы, возможность проявления ряда тяжелых осложнений, несмотря на положительное терапевтическое их

воздействие многим больным, заставляет с большей осторожностью относиться к данному методу лечения ГА [148, 162].

В терапии ГА применяются и специфические иммунодепрессивные препараты циклоsporин (сандиммун), такролимус, при приеме которых волосы начинают отрастать через 2-3 месяца [15, 117, 135]. Они избирательно влияют на цитокины, что приводит к изменению взаимодействия между лимфоцитами, в первую очередь Th1-клеток перифолликулярной зоны. Циклоsporин применяют в течение первых 3 месяцев в ежедневной дозе 5 мг/кг, в последующие 6 месяцев - по 3 - 5 мг/кг [135]. Отмечается, что после отмены препарата может возникнуть рецидив ГА [15]. В связи с наличием побочных действий (головные боли, диарея, гиперплазия десен, изменения сывороточных трансаминаз, креатинина и холестерина в крови и т.д.), препарат рекомендуют использовать при тяжелых, резистентных к другим методам лечения формах ГА, в сочетании с псораленом и УФО [135, 171].

Имеются работы об эффективности азатиоприна в системной иммуносупрессивной терапии больных ГА как без, так и в сочетании с другими аутоиммунными заболеваниями. У большинства больных во всех очагах поражения отмечалось возобновление роста волос [117, 131].

Самой простой формой топической иммуномодуляции является использование ирританта дитранола (антралина), антипсориазического препарата, подавляющего активность клеток Лангерганса [190]. Этот вид терапии заслуживает внимания как терапия второго выбора для взрослых и детей с рецидивирующей ГА [137, 210]. Антралин в форме 0,2-1% крема или мази наносится на очаги на 20-30 минут в день в течение 2-х недель, затем на 45 мин – 2 недели, в дальнейшем – на 1 час в день. Повышение концентрации препарата приводит к увеличению его эффективности. Рост волос возобновляется, в основном, через 2-3 месяца лечения, при локальной форме ГА удовлетворительное отрастание (в пределах 20-25%) – через полгода [179, 190]. Благодаря хорошей переносимости, антралин можно

применять у детей. Из-за побочных эффектов антралина – местное воспаление, локализованный зуд, шелушение, фолликулиты, регионарная лимфаденопатия - его не рекомендуют использовать на лицо и длительно - при беременности. Антралин не эффективен при тяжелых формах ГА (тотальная и универсальная) [97, 196].

Эффективным и безопасным вариантом топической иммунотерапии считается контактная сенсibilизация дифенципроном (ДФЦ) и дибутиловым эфиром скваровой кислоты (SADBE). В настоящее время дифенципрон рассматривают как терапию первого выбора для лечения тяжелых форм ГА (субтотальные, с потерей волос более 50% и тотальные) и одиночных крупных очагов, торпидных к ранее проведенной терапии [133, 137, 210]. Под влиянием топических контактных аллергенов происходит миграция Т-лимфоцитов из околукуловичной области в межлуковичную и в дерму, что сопровождается снижением отношения CD4+/CD8+-лимфоцитов в околубульбарной области [21, 121, 210]. Желаемый эффект от топической иммунотерапии – развитие контактного дерматита на коже волосистой части головы. При возникновении дерматита, подбирается концентрация препарата, удерживающего его в течение 1-2 суток. Достигнув результата, интервал использования препарата увеличивают. По данным литературы, эффективность дифенципрона колеблется от 17% до 100% [21, 111, 168].

М. Ohlmeier и соавт. (2011) провели большое рандомизированное исследование дифенципрона у 142 пациентов и добились возобновления роста волос у 17% пациентов с тотальной и универсальной ГА, у 60% пациентов с потерей волос от 75% до 99% и у всех пациентов с потерей волос менее 50% [168]. У 28% больных терапия дала отрицательный результат. Авторы приходят к заключению, что местная иммунотерапия ДФЦ пациентов ГА весьма эффективна и, в основном, хорошо переносится.

Дифенципрон у детей с тяжёлыми (субтотальная и тотальная) формами ГА возобновил рост волос в 27-33% случаев [111].

По окончании терапии нередко возникали рецидивы [168]. Наиболее частыми побочными явлениями были зуд, боль, лимфаденопатия из-за местного воспаления, генерализованный контактный дерматит, гриппоподобные симптомы, изменение цвета кожи на месте аппликации препарата [86, 168, 203]. ДФЦ нельзя применять при беременности, индивидуальной непереносимости, у детей в возрасте до 5 лет [69].

Во многих странах главной проблемой топической иммуносупрессии остается отсутствие в продаже ирритантов.

Большинство исследователей считают, что в настоящее время только два метода лечения ГА отвечают требованиям доказательной медицины – это стимуляция контактного дерматита и внутриочаговые инъекции ГКС [86, 125, 137].

В лечении ГА I и II степени тяжести может быть использован топический миноксидил, который давно применяется при терапии андрогенетической алопеции. Механизм действия препарата до конца не раскрыт. *In vitro* в волосяных фолликулах препарат усиливает пролиферацию и дифференцировку кератиноцитов, продукцию ДНК и фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF) [98]. Миноксидил приостанавливает процесс атрофии волосяного фолликула, нормализует его цикл, что в итоге способствует увеличению диаметра и длины продуцируемых волос [151].

Миноксидил наружно используется в виде 2-5% раствора или 1% мази. Лучшие результаты дает 5% раствор миноксидила, при применении которого в течение 1 года косметически приемлемое восстановление волос получено у 45% пациентов с облысением 20-99% поверхности скальпа [179].

Зонунсанга З. и соавт. (2015) установили слабую эффективность монотерапии 5% миноксидила, получив положительный результат только в 33,3% случаев среди больных с единственным очагом облысения и ни в одном случае – среди больных с множественными [28].

Миноксидил применяется до клинического выздоровления. Видимый рост волос отмечается через 3-4 месяца терапии, приемлемое восстановление

волосяного покрова – через 12-15 месяцев. Более эффективно использование миноксидила в сочетании с системными или топическими ГКС класса II или антралином [137]. После 6-недельного курса лечения пероральными ГКС, местное применение 2% раствора миноксидила позволило предотвратить рецидивы у пациентов с положительными результатами лечения ГКС [105, 188]. При тотальной и универсальной ГА миноксидил малоэффективен [120, 187].

В терапии ГА не утратили своего значения физиотерапевтические методы, среди которых чаще всего применяется фотохимиотерапия (ФХТ, ПУВА-терапия), в последние годы - различные лазерные технологии [10, 12, 24, 25, 56, 170].

Фотохимиотерапия использовалась самостоятельно в 80-х годах прошлого века, в последующем – в сочетании с ирритантами, ирритантами и циклоспорином [1, 171, 187]. ПУВА-терапия обладает иммуносупрессивным действием, является одним из патогенетически обоснованных методов лечения ГА [3, 30, 171]. Иммуноподавляющее действие ФТХ осуществляется путем угнетения через активированные Т-лимфоциты местной иммунологической агрессии против клеток волосяных луковиц, проводимой клетками Лангерганса, которые обладают в коже антигенпредставляющей функцией [4, 26]. При ПУВА-терапии сочетанно используются перорально или наружно фотосенсибилизатор (препарат фурукумаринового ряда из группы псораленов) и облучение кожи (локальное или общее) ультрафиолетом А (УФА) с длиной волны 320-400 нм. Эффективность ПУВА-терапии, по данным литературы, колеблется от 45% до 60-65% [1, 30, 164, 171]. ПУВА-терапия не получила широкого распространения в связи с возможностью развития рака кожи, в том числе и меланомы, при ее использовании, а также поскольку УФ-свет не может достичь кожи волосистой части головы, когда волосы возобновляют рост [2, 194].

Получает развитие новый вид светотерапии – эксимерный лазер, излучающий узкополосную фототерапию с длиной волны 308 нм. Он

оказывает непосредственное воздействие на патологически измененную пролиферацию кератиноцитов. В одних работах сообщается о высокой (свыше 70%) эффективности эксимерного лазера при лечении больных ГА, в других – о недостаточной: возобновление роста более 50% волос (но не более 75%) у больных с одним очагом поражения авторами отмечено только в 61,7% случаев и только в 16,7% случаев – у больных с множественными очагами [12, 128].

До настоящего времени в терапии ГА продолжает расширяться арсенал средств сосудорасширяющего, иммуностимулирующего, седативного, вегетотропного, метаболического, общеукрепляющего воздействия, в том числе микроэлементы (препараты цинка, меди), которых относят к традиционной или базовой терапии [57, 78, 113, 188].

К таким средствам, по нашему мнению, можно отнести препарат системного воздействия пигментин и раствор для наружного применения хлорметина гидрохлорид. Пигментин – комбинированный растительный препарат (производство Foshan Fengliaoqing Pharmaceutical Co. LTD, КНР), в состав которого входят 11 растений: ангелика китайская, кора древовидного пиона, корневище атрактилоидеса, корень травянистого пиона, панакс ложный, ядро грецкого ореха, корень дудника даурского, корень астрагала перепончатого, сафлор красильный, лазурник растопыренный, портулак. Препарат улучшает кровоток, микроциркуляцию в тканях, уменьшает застой крови, обладает фотосенсибилизирующей активностью, усиливает пигментообразование в коже. Выпускается в форме таблеток для приема внутрь.

Показаниями к применению препарата являются витилиго и очаговая алопеция.

Настойка хлорметина гидрохлорид (производится фармацевтической компанией «Тянь Фан», Хенань, КНР) представляет собой бесцветную прозрачную жидкость, её используют, в основном, при лечении больных витилиго. Наше внимание привлекло свойство хлорметина гидрохлорид

вызывать при наружном применении в очагах поражения контактный дерматит, в связи с чем мы использовали данный препарат при лечении находившихся под нашим наблюдением больных ГА.

В литературе имеются единичные работы об эффективности пигментина и хлорметина гидрохлорида при лечении больных витилиго [32, 48]. Исследований по использованию пигментина и хлорметина гидрохлорида в терапии больных ГА в доступной литературе нами не обнаружено.

Таким образом, данные литературы показывают, что ГА во многих странах мира является одним из распространенных нерубцовых разновидностей облысения. Частота заболевания в структуре дерматозов увеличивается. В патогенезе ГА важнейшее значение придается иммунологическим нарушениям, однако результаты многочисленных исследований имеют противоречивый характер. Это касается и значения различных цитокинов в патогенезе ГА. Отсутствие эффективных методов лечения, в первую очередь, тяжелых форм ГА, требует разработки новых и оптимизацию имеющихся способов терапии.

Глава 2. Материал и методы исследования

2.1. Клиническая характеристика больных

Для выполнения цели и поставленных задач изучена частота гнездной алопеции (ГА) в структуре заболеваний кожи среди пациентов, впервые обратившихся в городской центр кожных и венерических болезней г. Душанбе, путем анализа статистической документации за период 2013-17 гг. в сравнении с данными 2003-07 гг.

В стационарных и амбулаторных условиях проведено обследование и лечение 130 больных ГА (L 63-63.2 согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра, МКБ-10), из них мужчин было 77 (59,2%), женщин – 53 (40,8%). Мужчин было на 50% больше, чем женщин; соотношение 1,5:1. Возраст больных варьировал от 16 до 46 лет. Продолжительность болезни колебалась от нескольких недель до 5 и более лет. 29 (22,3%) больных страдали тяжелой формой ГА, 52 (40%) – средней степени тяжести, 49 (37,7%) – легкой. Прогрессирующая стадия заболевания наблюдалась у 64 (49,2%) больных, стационарная – 43 (33,1%), регрессивная – у 23 (17,7%). Изменения ногтевых пластинок обнаружены у 26 (20%) больных. Факторы риска возникновения ГА определены у 79 (60,8%) больных, сопутствующие заболевания выявлены у 101 (77,7%) больного.

До обращения к нам большинство больных получали различное лечение как традиционной, так и не традиционной медицины, однако лечение было либо неэффективным, либо временно эффективным, через несколько недель или месяцев наступал рецидив заболевания.

2.2. Методы исследований

Для обследования больных нами применялись следующие методы исследования:

1. Общий анализ крови, мочи.
2. Определение антител к *Treponema pallidum*, гепатиты В, С, ВИЧ.
3. Исследование фекалий на яйца глист и простейшие.

4. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и щитовидной железы,
5. Иммунологическое исследование крови.
6. По показаниям больные консультировались у специалистов: невропатолог, эндокринолог и др.

Иммунологическими исследованиями определяли абсолютное и относительное содержание лимфоцитов в периферической крови, CD₃ (Т-лимфоциты), CD₁₉ (В-лимфоциты), субпопуляций Т-лимфоцитов (CD₄ – Т-хелперов), (CD₈ – Т-супрессоров), сывороточных иммуноглобулинов А, М, G, циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), фагоцитарную активность нейтрофильных лейкоцитов периферической крови и фагоцитарное число. Количественное содержание CD₃, CD₄, CD₈ и CD₂₀-лимфоцитов определялось методом иммунофлуоресценции «Статус» с использованием набора моноклональных и поликлональных антител, количественное содержание общих иммуноглобулинов А, М и G в сыворотке крови иммуноферментным методом, циркулирующие иммунные комплексы – методом преципитации полиэтиленгликоля по Ю. А. Гриневичу и А. И. Алферову (1981), фагоцитарное число (ФЧ) и фагоцитарную активность нейтрофильных лейкоцитов (ФГА) – по Н.А. Park, 1972. Содержание в сыворотке крови провоспалительных (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- α) и противовоспалительных (интерлейкины 4, 10) цитокинов определяли методом иммуноферментного анализа с использованием соответствующих моноклональных антител, иммобилизованных на поверхности лунок полистеролового планшета из наборов тест-систем «ИФА-БЕСТ». Для сравнения полученных иммунологических результатов обследовано 30 здоровых людей в возрасте от 20 до 35 лет.

Для оценки степени тяжести ГА нами учитывалось состояние волосяного покрова на волосистой части головы, других участках кожного покрова и поражение ногтевых пластинок. Использовалась международная стандартизированная инструкция SBN, которая позволяет относительно

объективно оценить площадь потери волос на скальпе – S (Scalp), теле – B (Body), поражения ногтей пластинок – N (Nail) [Olsen E., et al., 2004]. По системе SBN зона роста волос на голове схематично делится на 4 области: правую и левую боковые, макушечную и заднюю (рисунок 2.1.).

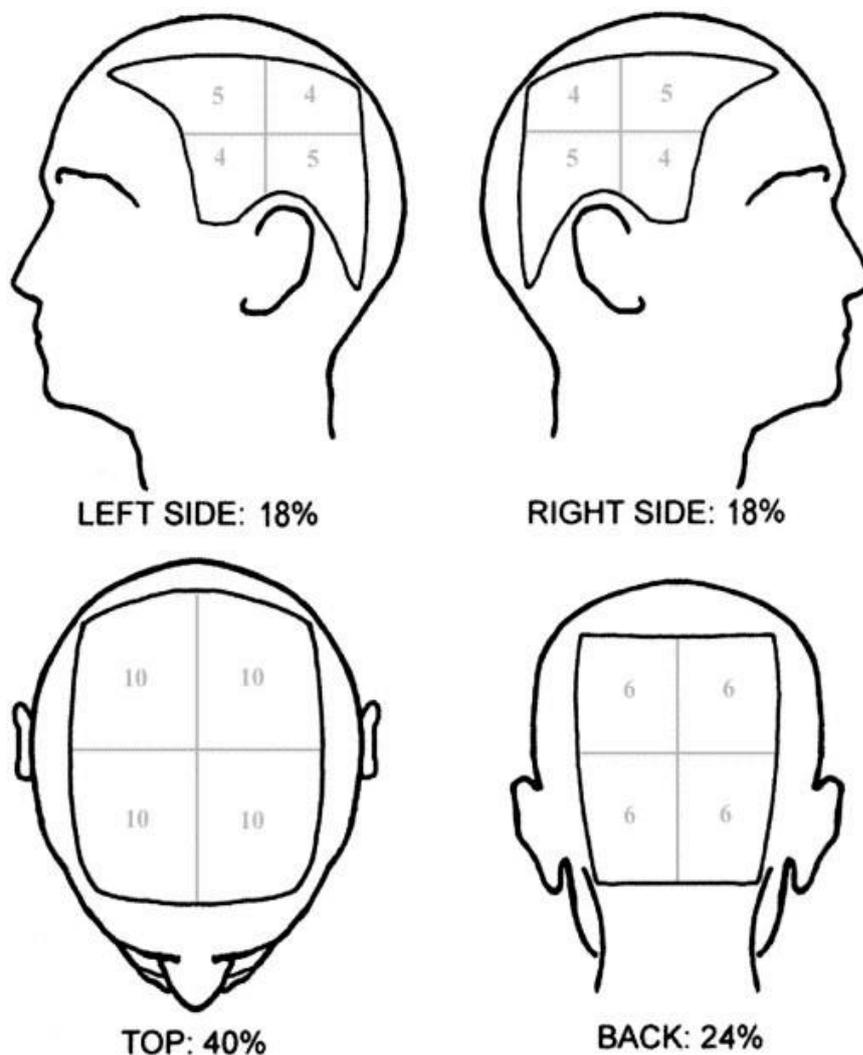


Рисунок 2.1. – Схема деления зоны роста волос на голове

Общая площадь волосистой части головы составляет 100%. Площадь правой и левой боковых областей соответствует приблизительно 18% каждая по отношению к общей площади скальпа, макушечной области – 40%, а задней – 24%. Каждый квадрант также поделен на 4 части, цифры в которых обозначают % потери волос на каждом участке. Степень выпадения волос в каждом квадранте оценивается визуально. Полученные результаты суммируются, что позволяет определить общий % потери волос на волосистой части головы.

Площадь поражения на скальпе сокращенно обозначается 6 категориями (S0-S5): S0 – отсутствие потери волос; S1 – потеря <25% волос; S2 – потеря от 25 до 49% волос; S3 – потеря от 50 до 74% волос; S4 – потеря 75-99 % волос; S5 – потеря 100% волос на голове.

Степень потери волос на других участках тела обозначается тремя категориями (B0-B2): B0 – волосы на теле не утрачены; B1 – частичное выпадение волос на теле; B2 – 100% выпадение волос на теле.

Степень изменения ногтевых пластинок обозначается N0-N1a: N0 – ногти не поражены; N1 – частичное поражение ногтей; N1a – поражены все 20 ногтей.

2.3. Методы лечения больных

Всем 130 больным ГА проведено лечение в стационарных или амбулаторных условиях. Для оценки терапевтической эффективности использованных препаратов нами проведен сравнительный анализ результатов разных методов лечения, в связи с чем все пациенты, находившиеся под наблюдением, были разделены на 4 приблизительно одинаковые по тяжести и продолжительности заболевания группы.

1-я группа (контрольная) состояла из 30 пациентов, 13 (43,3%) из которых имели I (легкую) степень тяжести ГА, 12 (40%) – II (среднюю), 5 (16,7%) – III (тяжелую).

Больным было проведено лечение лекарственными средствами, наиболее часто рекомендуемыми при ГА (25, 57): седативные средства (пустырник форте или экстракт валерианы), препараты, улучшающие микроциркуляцию (трентал), препараты, содержащие цинк (цинктерал), железо (феррумлек), адаптогены (экстракт элеутерококка).

Пустырник форте или экстракт валерианы назначались по 1 таблетке 2,3 раза в день, в течение 1 месяца.

Трентал (пентоксифиллин) назначался по 1 таблетке 3 раза в день после еды, в течение 1 месяца, через один месяц курс повторялся.

Цинктерал больные принимали по 1 таб. 2 раза в день после еды, в течение 3 месяцев.

Феррум-лек применялся после еды по 1 таб. 1 раз в день, в течение 1 месяца.

Экстракт элеутерококка был назначен по 20-25 кап. 3 раза в день, в течение 3 месяцев.

Наружно в очаги поражения втирали 1 раз в день, утром, настойку стручкового перца, вечером – мазь, содержащую 0,05% кортикостероида клобетазол, в течение 3 месяцев.

2-ю группу составили 31 больной, 12 (38,7%) из них страдали I степенью тяжести ГА, 13 (43,3%) – II, 6 (19,4%) – III.

Больным использовался комбинированный ГКС препарат дипроспан в виде суспензии для инъекций. В 1 мл его содержится 2,63 мг бетаметазона натрия фосфат и 6,43 мг бетаметазона дипропионат. При внутримышечном введении бетаметазона натрия фосфат, хорошо растворяясь, уже в первые часы после инъекции оказывает быстрый терапевтический эффект. Бетаметазона дипропионат абсорбируется медленно, поэтому обладает длительным клиническим действием, которое продолжается до 4 недель. Больным с относительно легкой и средней степенью тяжести клиническими формами ГА дипроспан в разведении 1:1 раствором лидокаина (1%), вводился в область очагов поражения внутрикожно с помощью инсулинового шприца по 0,15-0,2 мл на расстоянии 1-2 см, в суммарной разовой дозе не более 2 мл, 1 раз в 7-8 дней. На курс лечения проводилось 7-10 процедур. Кроме этого, пациенты со средней степенью тяжести дерматоза при площади облысения до 40% скальпа получали 2 внутримышечные инъекции дипроспана по 1,0 мл, с интервалом 2 недели, при облысении от 40 до 50% площади скальпа – 3 инъекции. Больным с тяжелым течением ГА проводили системное лечение дипроспаном внутримышечно по 1 мл также один раз в 2 недели, на курс лечения производилось 5-6 инъекций препарата (пациентам с отсутствием волос до 75% площади скальпа – 5 инъекций, при

потере свыше 75% – 6). Всем больным на очаги поражения применялась терапия, аналогичная первой группе. Продолжительность курса лечения дипроспаном составила, в среднем, 3 месяца, наружное лечение продолжалось также до 3 месяцев.

В 3-ю группу были включены 31 больной, у 12 (38,7%), 13 (41,9%) и 6 (19,4%) из которых были диагностированы соответственно I, II и III степени тяжести ГА.

Пациентам было назначено сочетанное лечение препаратом пигментин внутрь в виде таблеток, наружно – раствор хлорметина гидрохлорид, которым всем больным ватным тампоном смазывали очаги облысения в течение 10-15 секунд 2 раза в день, при этом больным рекомендовалось голову не мыть. У большинства больных в течение первой недели лечения в очагах появлялся желаемый эффект – контактный дерматит, который проявлялся стойкой эритемой с зудом. В дальнейшем раствор наносился один раз в первой половине дня, вечером крем, содержащий клобетазол. Продолжительность наружного лечения больных ГА хлорметина гидрохлоридом составила 4 месяца. Кроме этого, больным со средней и тяжелой степенью тяжести течения заболевания проводилась системная терапия пигментином. Per os препарат назначался, согласно инструкции по использованию препарата, по 4 таблетки 3 раза в день после еды. Продолжительность курса общего лечения пигментином составила 3 месяца.

В 4-ой группе (основная), состоявшей из 38 больных, 12 (31,6%) пациентов страдали I степенью тяжести ГА, 14 (36,8%) – II, 12 (31,6%) – III. Больные получили комбинированное лечение дипроспаном, пигментином и хлорметина гидрохлоридом по схеме, аналогичной больным 2-ой и 3-ей групп. Длительность курса комплексной терапии составила, в среднем, 3 месяца.

Больным всех групп с сопутствующей патологией по консультации соответствующих специалистов проводили корректирующую терапию.

Большинство больных принимали лечение в амбулаторных условиях. Некоторые больные с субтотальной, лентовидной, многоочаговой формами ГА в течение 2-3 недель получили лечение в стационаре, в дальнейшем – амбулаторно.

Эффективность использованных методов терапии нами проводилась путем визуальной оценки состояния очагов поражения с учетом оживления фолликулярного аппарата, роста пушковых (веллус) волос, пигментированных (стержневых волос), прекращения наличия зоны «расшатанных» волос у больных с прогрессирующей стадией заболевания.

Клиническую эффективность терапии больных ГА оценивали через 3-4 месяцев от начала лечения (непосредственные результаты лечения) и в течение 2 лет наблюдения (отдаленные результаты лечения).

Непосредственные результаты лечения оценивали по следующим критериям: положительные результаты (клиническое выздоровление и значительное улучшение), удовлетворительные результаты (улучшение состояния волосяного покрова), неудовлетворительные (незначительное улучшение или отсутствие эффекта лечения).

Клиническое выздоровление (отличный результат лечения) – полное восстановление очагов алопеции на волосистой части головы, лице и других участках кожного покрова пигментированными волосами, отсутствие новых очагов облысения. Нормализация состояния иммунологических показателей.

Значительное улучшение (хороший результат) – восстановление волосяного покрова более 75% площади очагов облысения большим количеством пигментированных, депигментированных и пушковых волос, исчезновение зоны «расшатанных» волос, отсутствие новых очагов облысения. Улучшение или нормализация показателей иммунного статуса.

Улучшение (удовлетворительный результат) – восстановление 50-74% площади очагов алопеции за счет роста пигментированных, депигментированных и пушковых волос. Отсутствие зоны расшатанных

волос. Динамика иммунологических показателей по сравнению с данными до лечения незначительна.

Незначительное улучшение – уменьшение площади алопеции на 49 – 25% от первоначального.

Отсутствие эффекта терапии – уменьшение площади облысения менее 25% или отсутствие роста волос в очагах, появление новых и/или увеличение имеющихся очагов облысения, отсутствие или отрицательная динамика иммунологических показателей.

Отдаленные результаты лечения оценивали по продолжительности ремиссии и количества рецидивов в течение 2 лет диспансерного наблюдения.

Статистическую обработку полученных результатов проводили методом вариационной статистики с использованием пакета прикладных программ «STATISTICA 6.0 for Windows» [StatSoft Inc., 2001]. Определяли среднюю арифметическую величины (M) и ошибки средней (\pm). Значимость статистических различий количественных показателей в группах определялась по критерию Стьюдента (t). Разница считалась достоверной, если вероятность возможной ошибки (p) была менее 0,05.

Глава 3. Распространенность, факторы риска развития, клиника ГА

3.1. Распространенность гнездной алопеции у населения г. Душанбе

Частота ГА среди заболеваний кожи у пациентов, впервые обратившихся в городской центр кожных и венерических болезней (ГЦКВБ) г. Душанбе за период 2003-2007 гг. отражена в таблице 3.1.

Таблица 3.1. – Заболеваемость населения г. Душанбе гнездной алопецией в 2003-2007 годы

Показатели	Всего	М	Ж
Больные, впервые обратившиеся в ГЦКВБ	42 023 – 100%	21 193 – 50,4%	20 830 – 49,6%
Больные ГА	1388 (3,3%)	749 (3,5%)	639 (3,1%)
В возрасте до 14 лет	12 883 – 30,7%	6746 – 31,8%	6137 – 29,4%
Больные ГА	420 (3,3%)	216 (3,2%)	204 (3,3%)
15 лет и старше	29 140 – 69,3%	14 447 – 68,2%	14 693 – 70,6%
Больные ГА	968 – 3,3%	533 – 3,7%	435 – 3,0%
От 15 до 20 лет	5527 – 13,2%	2917 – 13,8%	2610 – 12,5%
Больные ГА	357 (6,5%)	193 (6,6%)	164 (6,2%)
От 21 до 30 лет	9237 – 22%	4369 – 20,6%	4868 – 23,4%
Больные ГА	310 (3,4%)	182 (4,2%)	128 (2,6%)
Старше 30 лет	14 376 – 34,2%	7161 – 33,8%	7215 – 34,6%
Больные ГА	301 (2,1%)	158 (2,2%)	143 (2,0%)

Как видно из таблицы 3.1., за период с 2003 по 2007 гг. впервые за медицинской помощью в ГЦКВБ г. Душанбе с разными заболеваниями кожи обратились 42023 больных, что составило около 7% от всего населения г. Душанбе (в 2003-2007 гг. в г. Душанбе проживало, в среднем, 600 000 человек). Удельный вес ГА в структуре дерматозов в возрастных группах до 14 лет и 15 лет и старше был одинаковым. Мужчин с ГА за этот период зарегистрировано на 13% больше, чем женщин. В возрасте от 15 лет и старше мужчин, больных ГА, выявлено на 23% больше, чем женщин. Удельный вес ГА в структуре дерматозов в возрасте от 15 лет и старше был наиболее высоким в возрастной группе 15-20 лет (6,5%). В этом возрасте он был в 1,9

раза выше (среди мужчин – в 1,5 раза, среди женщин – в 2,5 раза), чем среди больных в возрасте 21-30 лет и в 3,1 раза больше (среди мужчин – в 2,8 раза, среди женщин – в 3,5 раза), чем среди больных старше 30 лет. Уровень ГА среди больных в возрасте 21-30 лет был в 1,6 раза выше, чем в возрасте старше 30 лет. В возрастной группе старше 30 лет мужчин, больных ГА, выявлено больше, чем женщин в 1,6 раза. В других возрастных группах мужчины и женщины болели ГА одинаково.

Социальная структура обследованных больных ГА в 2003-2007 гг. приведена в таблице 3.2.

Таблица 3.2. – Социальная структура больных ГА в 2003-2007 гг.

Контингент	абс	%	муж	%	жен	%
Учащиеся	95	9,8	57	5,9	38	3,9
Студенты	212	21,9	121	12,5	91	9,4
Предприниматели	188	19,4	108	11,2	80	8,3
Служащие	154	15,9	96	9,9	58	6,0
Военнослужащие	60	6,2	43	4,4	17	1,8
Безработные	187	19,4	108	11,1	79	8,2
Домохозяйки	72	7,4	-	-	72	7,4
Всего	968	100	533	55,1	435	44,9

Как показывают данные таблицы 3.2., в 2003-2007 гг среди больных ГА в ГЦКВБ чаще всех обращались за помощью студенты (21,9%), далее предприниматели и безработные (по 19,4%), меньше всех – военнослужащие (6,2%) и домохозяйки (7,4%). Следует отметить, что среди безработных большинство составляли сезонные трудовые мигранты.

Частота ГА в структуре дерматозов в разных возрастных группах в 2013-2017 гг. отражена в таблице 3.3.

Из таблицы 3.3. видно, что частота ГА среди дерматологических пациентов составила 4,5%. Следует отметить, что, несмотря на увеличение за прошедший между исследуемыми годами 10-летний промежуток времени на

30% населения г. Душанбе (в 2013-2017 гг. в г. Душанбе проживало, в среднем, 800 000 человек), количество первично обратившихся больных с разными дерматозами за последние 5 лет по сравнению с 2003-2007 годами уменьшилось на 8%.

Таблица 3.3. – Заболеваемость населения г. Душанбе гнездной алопецией в 2013-2017 годы по данным обращаемости

Показатели	2013-2017		
	Всего	М	Ж
Больные, впервые обратившиеся в ГЦКВБ	38 874 – 100%	20 438 –52,6%	18 436 –47,4%
Больные ГА	1750 (4,5%)	999 (4,9%)	751 (4,1%)
В возрасте до 14 лет	11 242 –28,9%	5661 – 27,7%	5581 – 30,3%
Больные ГА	377 (3,4%)	209 (3,7%)	168 (3,1%)
15 лет и старше	27 632 –71,1%	14 777 –72,4%	12 855 –69,7%
Больные ГА	1373 (5,0%)	790 (5,3%)	583 (4,5%)
От 15 до 20 лет	8266 – 21,3%	4539 – 22,2%	3727 – 20,2%
Больные ГА	642 (7,8%)	370 (8,2%)	272 (7,3%)
От 21 до 30 лет	6368 – 16,4%	3375 – 16,5%	2993 – 16,2%
Больные ГА	343 (5,4%)	204 (6,1%)	139 (4,6%)
Старше 30 лет	12 826 –33,0%	6750 – 33,0%	6076 – 33,0%
Больные ГА	388 (3,0%)	216 (3,2%)	172 (2,8%)

Это связано, в первую очередь, с экономическим кризисом, наблюдающимся в последние годы во многих странах мира, в том числе и в РТ, что привело к снижению материального благосостояния населения, в связи с чем больные меньше обращаются за медицинской помощью. Несмотря на это, удельный вес больных ГА, обратившихся в ГЦКВБ за последние 5 лет, увеличился на 36%. При этом среди больных от 15 лет и старше частота обращаемости больных ГА увеличилась на 51%. Мужчины с ГА за медицинской помощью в 2013-2017 гг. обращались несколько чаще, чем женщины (на 20%; соответственно 4,9% и 4,1%). Больных ГА в возрасте до 14 лет, наблюдалось в 1,5 раза меньше, чем взрослых (3,4% и 5,0% соответственно). В возрасте 15-20 лет больные ГА соответственно в 1,4 и 2,6

раза чаще обращались за медицинской помощью, чем пациенты в возрасте 21-30 лет и старше 30 лет (соответственно 7,8%, 5,4% и 3,0%). Во всех возрастных группах заболеваемость ГА у мужчин была несколько выше, чем у женщин: в возрасте 15-20 лет на 12% (соответственно 8,2% и 7,3%), в 21-30 лет – на 33% (6,1% и 4,6%), старше 30 лет – на 14% (3,2% и 2,8%).

При сравнении показателей таблицы 3.1 и 3.2 обращает внимание увеличение в 1,5 раза удельного веса ГА в структуре дерматозов в возрастной группе 15 и старше лет в 2013-2017 гг. по сравнению с 2003-2007 гг. (соответственно 5,0% и 3,3%): среди мужчин – в 1,4 раза (5,3% и 3,7%), среди женщин – в 1,5 раза (4,5% и 3,0%). В указанные периоды времени мужчины с ГА в 1,2 раза чаще обращались за медицинской помощью, чем женщины. Среди взрослых увеличение удельного веса ГА наблюдалось во всех возрастных группах. Наибольшее увеличение частоты ГА (в 1,6 раза) отмечается в возрастной группе 21-30 лет (с 3,4% в 2003-2007 гг. до 5,4% в 2013-2017 гг.): среди мужчин – в 1,4 раза (с 4,2% до 6,1%), среди женщин – в 1,8 раза (с 2,6% до 4,6%). В возрасте старше 30 лет частота ГА среди дерматозов возросла в 1,4 раза (соответственно с 2,1% до 3,0%): у мужчин – в 1,4 раза (с 2,3% до 3,2%), у женщин – в 1,5 раза (с 1,9% до 2,8%). Среди больных в возрасте 15-20 лет увеличение удельного веса ГА наблюдалось в 1,2 раза (с 6,5% до 7,8%): среди мужчин – в 1,3 раза (с 6,4% до 8,2%), среди женщин – в 1,1 раза (с 6,6% до 7,3%). Среди детей в возрасте до 14 лет частота ГА в структуре дерматозов в исследованные промежутки времени не изменилась, составив соответственно 3,4% и 3,3%.

Следует отметить, что в последние 5 лет, как и в первые 5 лет нового столетия большинство больных ГА, зарегистрированных в ГКЦКВБ, были в возрасте до 20 лет (соответственно 58,2% и 56%): мужчины – соответственно 58% и 53,9%, женщины – 58,6% и 58,4%. До 30 летнего возраста в 2013 - 2017 гг. ГА заболели 78,3% человек, в 2003 - 2007 гг. – 77,8%: мужчины – соответственно 78,2% и 78,4%, женщины – 78,4% и 77,1%.

Социальная структура обратившихся в ГЦКВБ в 2013-2017 гг. больных ГА приведена в таблице 3.4.

Таблица 3.4. – Социальная структура больных ГА в 2013-2017 гг.

Контингент	абс	%	муж	%	жен	%
Учащиеся	144	10,5	81	5,9	63	4,6
Студенты	405	29,5	252	18,4	153	11,1
Предприниматели	262	19,1	182	13,3	80	5,8
Служащие	179	13,0	106	7,7	73	5,3
Военнослужащие	65	4,7	43	3,1	22	1,6
Безработные	207	15,1	126	9,2	81	5,9
Домохозяйки	111	8,1	-	-	111	8,1
Всего	1373	100	790	57,5	583	42,5

Как видно (таблица 3.4.), в структуре больных ГА, также, как и 10 лет назад на первом месте стоят студенты (29,5%), далее – предприниматели (19,1%) и безработные (15,1%). В динамике удельный вес студентов в социальной структуре больных ГА увеличился в 1,35 раза или на 35%, а количество – на 91% (с 212 в 2003-2007 гг. до 405 в 2013-2017 гг.), доля безработных больных уменьшилась на 28%, а количество больных – увеличилось на 11% (с 187 до 207), среди предпринимателей количество больных ГА увеличилось на 39% (с 188 до 262), а удельный вес – остался одинаковым.

Таким образом, исследования показывают, что в последние годы наблюдается увеличение заболеваемости населения г. Душанбе ГА, особенно среди студентов. При этом её частота не зависит от половой принадлежности, хотя мужчины за медицинской помощью обращаются чаще, чем женщины. Подавляющее большинство мужчин и женщин болеют ГА в возрасте до 30 лет.

3.2. Факторы риска развития ГА у больных

При сборе анамнеза заболевания у 79 (60,8%) из 130 обследованных больных выявлены возможные триггерные (причинные) факторы, которые могли способствовать возникновению ГА, что отражено на рисунке 3.2.



Рисунок 3.2. – Триггерные факторы возникновения ГА у больных

Как показывают данные рисунка 3.2, на первом месте среди возможных причин возникновения или рецидива ГА у больных, значительно опережая другие, стоят нервно-психические потрясения. На них указали 41 (31,5%) больных, которые отмечали, что первые очаги облысения, а в дальнейшем и рецидивы ГА чаще возникали в промежутке от нескольких дней до 2-3 месяцев после перенесенного психоэмоционального напряжения (смерть близких людей, конфликты на работе или в семье, плохие материально-бытовые условия жизни и др.). Следует отметить, что нервный стресс, как возможная причина возникновения ГА, среди обследованных мужчин определена (достоверно) в 1,5 раза чаще, чем у женщин (соответственно у 28 (36,4%) из 77 мужчин и 13 (24,5%) из 53 женщин, $p < 0,02$). У 20 (15,4%) больных (11 мужчин – 14,3%, 9 женщин – 17%), заболевание начало проявляться после перенесенных ОРВИ, обострения хронических очагов инфекций или хронических заболеваний. Наследственная

предрасположенность к ГА выявлена у 11 (8,5%) больных (7 мужчин, 4 женщины). У 6 больных ГА страдал один из родителей, у 4 – братья, у 1 – сестра. 7 (5,4%) больных (5 мужчин, 2 женщины) возникновение заболевания связывали с черепно-мозговой травмой или общим наркозом, примененным больным во время перенесенных ранее оперативных вмешательств. 51 (39,2%) пациент (26 мужчин, 25 женщин) выпадение волос ни с чем не связывали.

Влияние факторов, способствовавших возникновению ГА, у больных с разной степенью тяжести дерматоза приведена в таблице 3.5.

Таблица 3.5. – Факторы, способствовавшие возникновению с учетом тяжести ГА

Факторы	Степень тяжести ГА						Всего	
	Легкая		Средняя		Тяжелая			
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Нервно-психические потрясения	15	30,6	15	28,8	11	37,8	41	31,5
Хронические очаги инфекции, ОРВИ	7	14,3	9	17,3	4	13,8	20	15,4
Наследственная предрасположенность	3	6,1	4	7,7	4	13,8	11	8,5
Черепно-мозговые травмы	-	-	5	9,6	2	6,9	7	5,4
Причина не ясна	24	49	19	36,5	9	27,6	51	39,2
Всего	49	100	51	100	29	100	130	100

Как показывают данные таблицы 3.5, наиболее часто нервный стресс, как возможная причина облысения, отмечен больными с тяжелой формой ГА (37,8% больных), реже – больными с легким и средним течением дерматоза. На возникновение или рецидивы ГА после перенесенных ОРВИ, обострения хронических очагов инфекций или хронических заболеваний указало примерно одинаковое количество больных с разной тяжестью течения ГА. Наследственная предрасположенность к ГА больше была выражена среди

больных с тяжелым течением заболевания (13,8%), чем у больных со средней (7,7%) и легкой (6,1%) формами. 5 из 7 больных (3 мужчин, 2 женщин), связывавших возникновение ГА с черепно-мозговой травмой или общим наркозом, имели среднюю степень тяжести дерматоза. Наиболее часто на отсутствие причины возникновения алопеции указали больные с легкой формой заболевания (49% больных), далее – со средней степенью тяжести (36,5%), меньше всех – больные с тяжелой формой ГА (27,6%).

Различные сопутствующие заболевания были выявлены у 101 (77,7%) пациентов, что отражено в таблице 3.6.

Таблица 3.6. – Структура сопутствующих заболеваний у больных ГА

Сопутствующие заболевания	Кол-во больных	%
Очаги хронической инфекции	42	32,3
Заболевания желудочно-кишечного тракта	37	28,5
Заболевания эндокринной системы	34	26,1
Вегетососудистая дистония	25	19,2
Атопические заболевания	25	19,2
Глистная инвазия	24	18,5
Витилиго, псориаз	12	9,2
Заболевания сердечно-сосудистой системы	8	6,1

Как видно из таблицы 3.6, наиболее часто из сопутствующей патологии у больных ГА определялись очаги хронической инфекции (хронический трахеит и/или бронхит, хронический тонзиллит, гайморит, отит, хронический пиелонефрит, простатит, метроэндометрит и/или аднексит), которые были выявлены у 42 (32,3%) больных. Заболевания желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы (хронический гастрит, гастродуоденит, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, хронический холецистит и/или гепатит, панкреатит) обнаружены у 37 (28,5%) больных, однако ни один больной не указал на связь возникновения

или рецидива ГА с ними. Патология эндокринной системы имела у 34 (26,1%) больных: заболевания щитовидной железы (зоб) - у 27 (20,8%), сахарный диабет - у 7 (5,4%). Зоб разной степени выявлен у 9 (18,4%) больных с I степенью тяжести ГА, у 11 (21,2%) – с II, у 7 (24,1%) - с III. Атопические заболевания (бронхиальная астма, риноконъюнктивит, атопический дерматит) определены у 25 (19,2%) больных: у 8 (16,3%) - с I степенью тяжести ГА, у 10 (19,2%) – с II и у 7 (24,1%) - с III. Вегетососудистая дистония – у 25 (19,2%), глистная инвазия – у 24 (19,2%), заболевания сердечно-сосудистой системы (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца) – у 8 (6,1%), витилиго – у 8 (6,1%), псориаз – у 4 (3,1%). Значимого (достоверного) влияния указанных заболеваний на течение ГА у наблюдавшихся нами больных не установлено ($p > 0,05$). По 3 сопутствующих заболевания имели 30 больных, по 2 – 49, по 1 – 22.

Вредные привычки (употребление алкоголя, насвая, курение) имели 46 (35,4%) больных.

Таким образом, ведущее место среди факторов возникновения ГА занимают нервно-психические потрясения, далее – ОРВИ и обострения хронических очагов инфекций.

3.3. Клиника ГА у обследованных больных

Социальный статус обследованных пациентов был следующим (таблица 3.7).

Таблица 3.7. – Социальная структура обследованных пациентов

Социальное происхождение	Количество больных	%
Учащиеся, студенты	30	23,1
Служащие, предприниматели	35	26,9
Военнослужащие	8	6,2
Временно не работающие	26	20
Домохозяйки	31	23,8
Всего	130	100

Данные таблицы 3.7. показывают, что социальная структура обследованных больных была различной, при этом разные слои населения, кроме военнослужащих, были представлены с примерно одинаковой частотой (разница недостоверна) – от 23,1% до 26,9%. Военнослужащих было значительно меньше (в 4 раза) других слоев населения.

По возрасту и половой принадлежности больные распределились следующим образом (таблица 3.8).

Таблица 3.8. – Распределение больных гнездовой алопецией по возрасту и полу

Возраст (в годах)	Число наблюдений				Всего, %
	Мужчины		Женщины		
	п	%	п	%	
16-20	17	13,1%	10	7,7%	27 (20,8%)
21-25	22	16,9%	12	9,2%	34 (26,2%)
26-30	15	11,5%	10	7,7%	25 (19,2%)
31-35	11	8,5%	8	6,1%	19 (14,6%)
36-40	9	6,9%	7	5,4%	16 (12,3%)
Старше 40	3	2,3%	6	4,6%	9 (6,9%)
Итого	77	59,2%	53	40,8%	130 (100%)

Как видно из данных таблицы 3.8., во всех возрастных группах, кроме старше 40 лет, мужчин, больных ГА, обследовано намного больше, чем женщин. Возраст больных варьировал от 16 до 46 лет, в среднем составив $27,1 \pm 1,6$ лет (среди мужчин – $26,2 \pm 1,5$ лет; среди женщин – $28,2 \pm 1,7$ лет). Обращает внимание, что большинство обследованных больных были в возрасте от 16 до 30 лет (86 пациентов – 66,2%), средний возраст которых составил $22,8 \pm 1,7$ лет. В возрасте до 30 лет мужчины с ГА намного чаще (на 70%) обращаются за медицинской помощью, чем женщины, а в более зрелом возрасте (старше 35 лет), примерно одинаково (соотношение 0,9:1). 111 (85,4%) пациентов были жителями города, 19 (14,6%) – села.

Первые очаги поражения на волосистой части головы или лице 33 (25,4%) больных (19 муж., 15 жен.) заметили сами, у 40 (30,8%; 23 муж., 17 жен.) – родственники, друзья, у 47 (36,1%; 31 муж., 16 жен.) – в парикмахерской, у 10 (7,7%; 5 муж., 5 жен.) – дерматолог/косметолог при обращении к нему больного с жалобами на усиленное выпадение волос.

Длительность заболевания у больных приведена на рисунке 3.3.

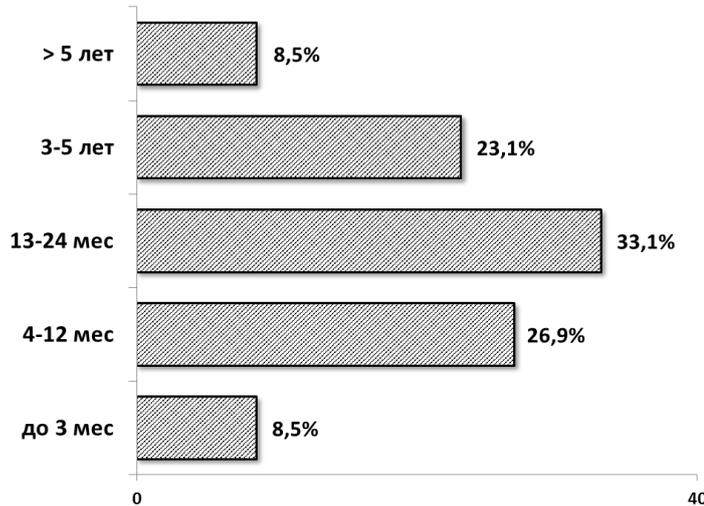


Рисунок 3.3. – Длительность заболевания у обследованных больных

Как показывают данные рисунка 3.3., большинство больных ГА (64,7%) страдали дерматозом больше 1 года. В среднем продолжительность болезни составила $1,9 \pm 0,2$ лет.

Больные страдали разными клиническими формами ГА, что отражено на рисунке 3.4.

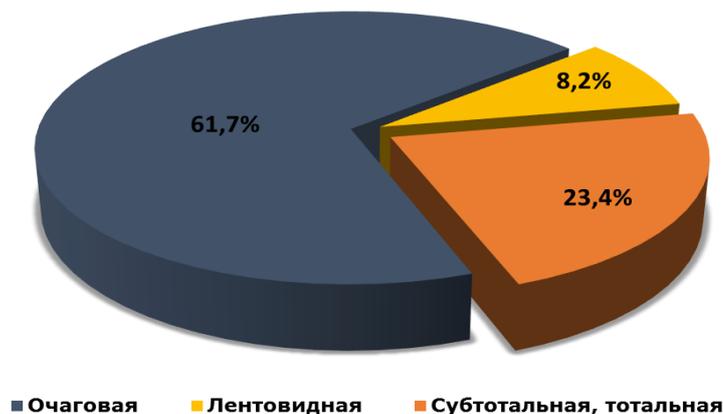


Рисунок 3.4. – Частота клинических форм ГА у больных

Из данных рисунка 3.4. видно, что у 90 (69,2%) больных была диагностирована локальная (очаговая или многоочаговая) форма ГА, у 11 (8,5%) – лентовидная, у 29 (22,3%) – распространенные (субтотальная, тотальная и универсальные формы – соответственно у 22, 4 и 3 больных)

Очаги поражения у больных локальной и краевой формами ГА располагались на различных участках волосистой части головы (рисунок 3.5).

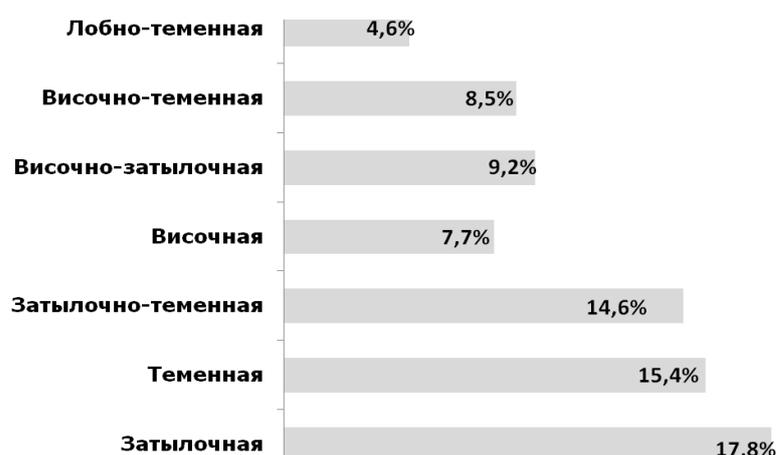


Рисунок 3.5. – Локализация очагов поражения у больных ГА

Данные рисунка 3.5. показывают, что у большинства (47,8%) обследованных больных очаги алопеции наиболее часто располагались в затылочной, теменной и затылочно-теменной областях (соответственно у 23, 20 и 19 пациентов), у меньшего количества (30%) - в височной, височно-затылочной, височно-теменной и лобно-теменной (у 10, 12, 11 и 6 больных).

Количество очагов поражения колебалось от 1 до 15 (рисунок 3.6).

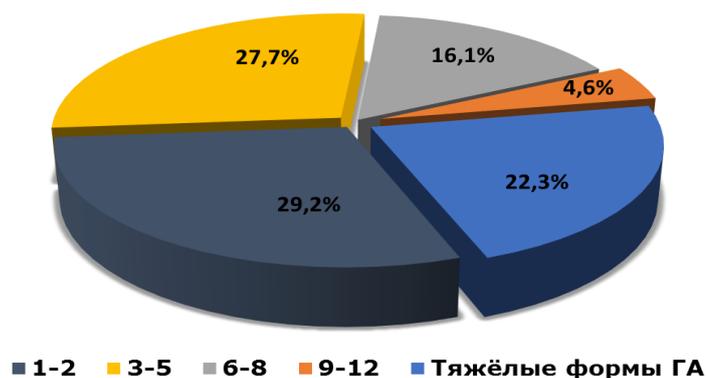


Рисунок 3.6. - Количество очагов поражения у больных ГА

Как видно (рисунок 3.6.), у большинства больных ($n = 38$) были единичные (1-2) очаги облысения, по 3-5 очагов – у 36, 6-9 - у 21, у 6 – 10-15 и более. У 29 больных наблюдались субтотальная, тотальная и универсальные формы ГА.

Размеры очагов колебались от 1 до 20 см в диаметре и более (рисунок 3.7.).

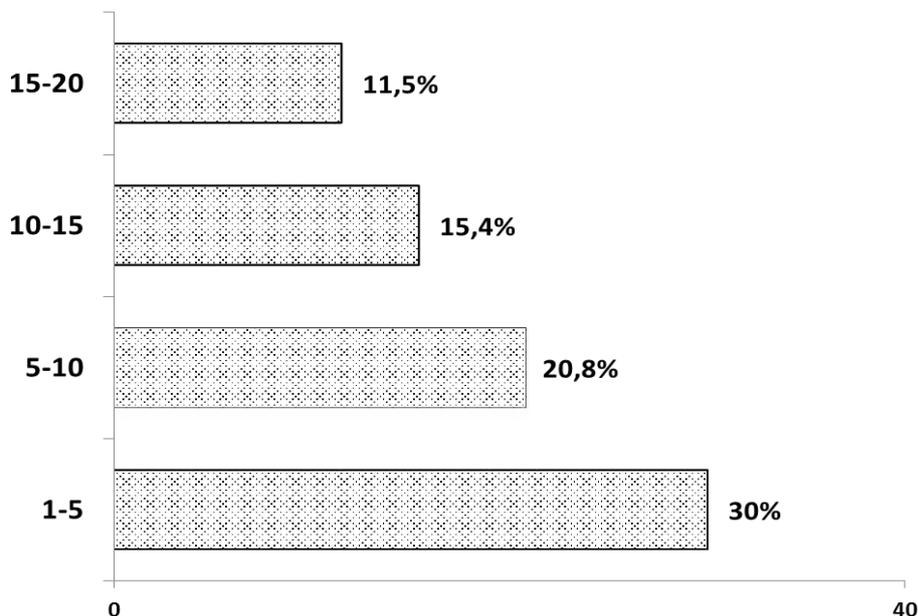


Рисунок 3.7. – Распределение больных с учетом размеров очагов алопеции

Как видно (рисунок 3.7.), у 39 больных размеры очагов облысения были в пределах от 1 до 5 см в диаметре, у 27 – от 5 до 10 см, у 20 – от 10 до 15 см, у 15 – от 15 до 20 см и более

Тяжесть течения ГА нами оценивалась по общепринятым критериям, по которым во внимание, в первую очередь, принимается площадь поражения волосистой части головы. Больные были распределены на 3 группы. В первую группу были включены пациенты, у которых площадь облысения составила до 25% поверхности скальпа (относительно легкая форма ГА, I-я степень тяжести), во вторую группу – больные с отсутствием волос на площади от 25 до 50% (средняя или II-я степень тяжести), в третью группу – с алопецией свыше 50% (тяжелая форма, III-я степень тяжести).

В соответствии со шкалой SBN больные были распределены следующим образом (таблица 3.9.).

Данные таблицы 3.9. показывают, что пациенты с клиническими вариантами $S_1B_0N_0$ - $S_1B_0N_1$ относятся к 1 группе, с вариантами $S_2B_0N_0$ - $S_2B_1N_1$ – во вторую группу, $S_3B_0N_0$ – $S_5B_2N_1$ – в третью.

Таблица 3.9. – Распределение больных гнездной алопецией по шкале SBN

Клиническая форма ГА (SBN)	мужчины	женщины	всего
	абс (%)	абс (%)	абс (%)
$S_1B_0N_0$	26 (33,8%)	19 (35,8%)	45 (34,6%)
$S_1B_1N_0$	3 (3,9%)	-	3 (2,3%)
$S_1B_0N_1$	-	1 (1,9%)	1 (0,8%)
$S_2B_0N_0$	17 (22,1%)	11 (20,7%)	28 (21,5%)
$S_2B_1N_0$	8 (10,4%)	9 (17%)	17 (13,1%)
$S_2B_0N_1$	1 (1,3%)	2 (3,8%)	3 (2,3%)
$S_2B_1N_1$	2 (2,6%)	2 (3,8%)	4 (3,1%)
$S_3B_0N_0$	4 (5,2%)	2 (3,8%)	6 (4,6%)
$S_3B_1N_0$	4 (5,2%)	1 (1,9%)	5 (3,8%)
$S_3B_0N_1$	3 (3,9%)	1 (1,9%)	4 (3,1%)
$S_3B_1N_1$	3 (3,9%)	1 (1,9%)	4 (3,1%)
$S_{4a}B_1N_1$	2 (2,6%)	1 (1,9%)	3 (2,3%)
$S_5B_0N_1$	2 (2,6%)	2 (3,8%)	4 (3,1%)
$S_5B_2N_1$	2 (2,6%)	1 (1,9%)	3 (2,3%)
Всего	77 (59,2%)	53 (40,8%)	130 (100%)

Таким образом, распределение больных по тяжести течения ГА было следующим (рисунок 3.8.).

Как видно (рисунок 3.8.), большинство пациентов (40%; $n = 52$) страдали II (средней) степенью тяжести клинического течения ГА, далее – I (37,7%; $n = 49$) – легкой, наименьшее - III (22,3%; $n = 29$) – тяжелой.

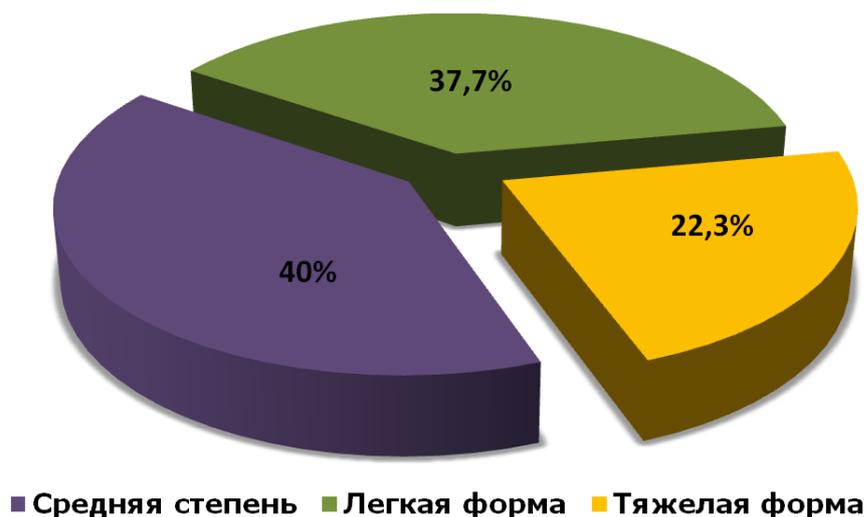


Рисунок 3.8. – Распределение больных по тяжести течения ГА

Мужчины и женщины болели разными клиническими формами ГА с различной частотой (рисунок 3.9.).

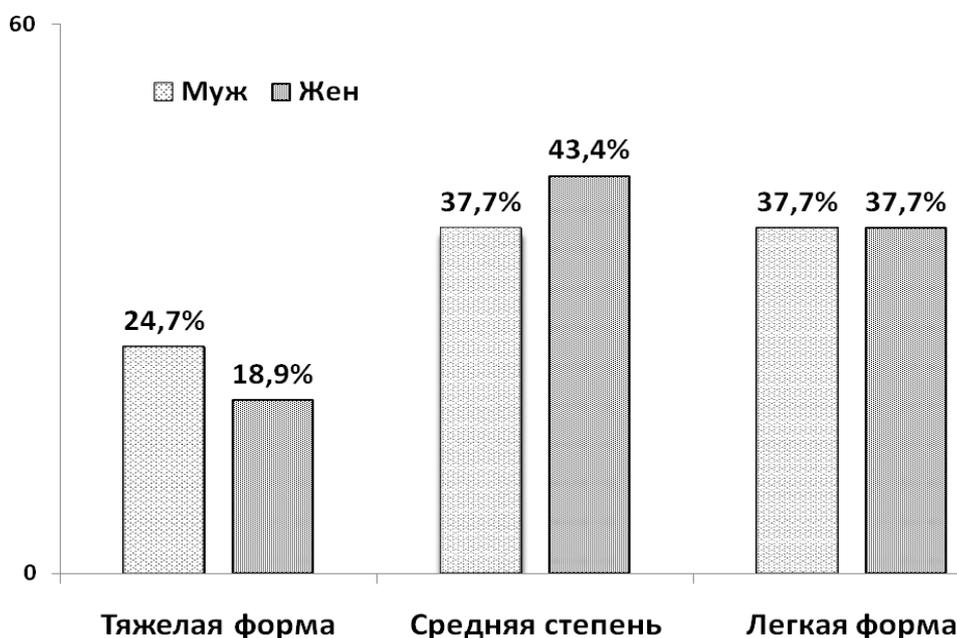


Рисунок 3.9. – Частота клинических форм ГА в зависимости от пола

Из данных рисунка 3.9. видно, что тяжелая степень тяжести ГА у мужчин встречалась почти в 1,5 раза чаще, чем у женщин: соответственно у 19 (24,7%) и 10 (18,9%) больных; средняя степень тяжести – на 24% меньше: у 36,4% (n = 28) и 45,3% (n = 24); легкая форма ГА – с одинаковой частотой:

у 37,7% (n = 29) и 37,7% (n = 20). Среди больных с тяжелой степенью тяжести ГА площадь алопеции колебалась от 51 до 100% скальпа. У 22 (16,9%), из них 13 мужчин, 9 женщин волосы отсутствовали на площади от 51 до 75% скальпа, у 3 (2 мужчин, 1 женщина) – от 75% до 95% (субтотальная алопеция), у 4 (3 мужчин, 1 женщина) – от 96% до 100% (тотальная алопеция). 3 больных (2 мужчин, 1 женщина) страдали универсальной формой ГА со 100% отсутствием волос по всему кожному покрову.

Степень тяжести клинического течения ГА у обследованных больных зависела от их возраста (таблица 3.10).

Таблица 3.10. – Распределение больных разных возрастных групп по степени тяжести ГА

Возраст (в годах)	Степень тяжести ГА						Всего	
	легкая		средняя		тяжелая			
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
16-25	19	38,8	22	42,3	20	69	61	47
26-35	17	34,7	20	38,5	7	24,1	44	33,8
Старше 35	13	26,5	10	19,2	2	6,9	25	18,9
Всего	49	100	52	100	29	100	130	100

Данные таблицы 3.10. свидетельствуют о том, что среди пациентов с тяжелой формой ГА подавляющее большинство составили больные самой молодой возрастной группы (16-25 лет), далее – возрастной группы 26-35 лет, наименьшее – старше 35 лет. В возрастной группе 16-25 лет тяжелая форма дерматоза зарегистрирована в 1/3 случаев – у 20 (32,8%) из 61 пациента, в возрасте 26-35 лет – в 15,9% случаев (у 7 из 44 больных), старше 35 лет – в 8% (у 2 из 25), соотношение 4:2:1. Легкая и средняя степень тяжести формы ГА в возрастных группах 16-25 лет и 26-35 лет встречались с одинаковой частотой. Среди больных старше 35 лет у большинства больных (52%, у 13 из 25) наблюдалась легкая форма заболевания, которая в 1,4 раза

встречалась чаще, чем средняя степень заболевания (соответственно у 26,5% и 19,2% больных).

Возраст появления первых признаков ГА (дебют заболевания) у больных колебался от 5 до 40 лет, составив в среднем $21,4 \pm 1,6$ лет. В возрасте до 18 лет (ранний дебют) первые очаги выпадения волос отметили 42 (32,3%) больных (28 мужчин, 14 женщин): 19 (14,6%) больных - в возрасте до 10 лет, 23 (17,7%) – от 10 до 18 лет. Среди больных с ранним дебютом первые очаги облысения возникли, в среднем, в возрасте $9,2 \pm 0,8$ лет. У 20 больных волосы восстановились без лечения в течение 4-12 месяцев, у 22 – после лечения у врачей. В дальнейшем у 32 больных наблюдалось от 1 до 5 рецидивов ГА. 10 больных обратились с дебютом заболевания.

Среди 88 (67,7%) больных (49 мужчин и 39 женщин) с более поздней манифестацией заболевания (после 18 лет) у 46 (35,4%) первые очаги выпадения волос появились в возрасте 18-25 лет, у 31 (23,8%) – от 26 до 35 лет, у 11 (8,5%) – после 35 лет. Среди больных с поздним дебютом ГА первые очаги алопеции появились, в среднем, в возрасте $27,3 \pm 1,7$ лет. С первым эпизодом (дебютом) заболевания обратились 19 больных, с первым рецидивом – 21, с вторым – 17. От 3 до 5 и более обострений дерматоза за весь период болезни отметили 31 больной.

Продолжительность ремиссии дерматоза у обследованных больных ГА составила, в среднем, $7,6 \pm 0,9$ месяцев.

Таблица 3.11. – Распределение больных с учетом дебюта и степени тяжести ГА

Степень тяжести ГА	Возраст дебюта ГА		Всего, %
	До 18 лет	После 18 лет	
Легкая	7 (16,7%)	42 (47,7%)	49 (37,7%)
Средней степени	13 (30,9%)	39 (44,3%)	52 (40%)
Тяжелая	22 (52,4%)	7 (7,9%)	29 (22,3%)
Всего	42 (100%)	88 (100%)	130 (100%)

Данные анамнеза по вопросу начала проявлений ГА у больных с разной степенью тяжести дерматоза приведены в таблице 3.11.

Как видно (таблица 3.11), тяжелое течение ГА среди больных с ранним дебютом заболевания отмечается в 7 раз чаще, чем среди больных с поздним началом дерматоза (соответственно у 52,4% и 7,9% пациентов).

Обследованные нами больные были в разных стадиях заболевания, что отражено в таблице 3.12.

Таблица 3.12. – Распределение пациентов по стадиям и степени тяжести ГА

Стадии	Степень тяжести ГА						Всего	
	Легкая		Средняя		Тяжелая			
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Прогрессирующая	19	38,8	24	46,2	21	72,4	64	49,2
Стационарная	20	40,8	15	28,8	8	27,6	43	33,1
Регрессивная	10	20,4	13	25	-	-	23	17,7
Всего	49	100	52	100	29	100	130	100

Из данных таблицы 3.12. видно, что большинство больных (49,2%; n = 64, из них 39 мужчин, 25 женщин) страдали прогрессирующей стадией ГА, у 43 (33,1%; 24 муж., 19 жен.) пациентов была стационарная стадия дерматоза, у 23 (17,7%; 14 муж., 9 жен.) – регрессивная. Среди больных с тяжелой формой заболевания патологический процесс у большинства из них (у 72,4%, n = 21) от момента возникновения продолжал носить активный (прогрессирующий) характер, у меньшего количества пациентов (27,6%; n = 8) наблюдалась стационарная стадия ГА. Ни у одного больного с тяжелой степенью ГА регрессивной стадии дерматоза не отмечалось. Большинство больных (46,2%; n = 24) со средней степенью тяжести течения находились в прогрессирующей стадии ГА, у 28,8% (n = 15) была стационарная стадия, у 25% (n = 13) – регрессивная. Среди пациентов с легкой формой заболевания

прогрессирующая и стационарная стадии заболевания встречались с одинаковой частотой, намного реже наблюдалась регрессивная стадия.

В исследованных возрастных группах частота различных стадий ГА была разной (таблица 3.13).

Таблица 3.13. – Распределение пациентов разных возрастных групп по стадиям ГА

Стадии	Возраст (в годах)						Всего	
	16-25		26-35		Старше 35			
	Абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Прогрессирующая	31	50,8	21	47,8	12	48	64	49,2
Стационарная	20	32,8	14	31,8	9	36	43	33,1
Регрессивная	10	16,4	9	20,4	4	16	23	17,7
Всего	61	100	44	100	25	100	130	100

Данные таблицы 3.13 показывают, что прогрессирующая стадия ГА среди обследованных нами пациентов диагностировалась во всех возрастных группах с одинаковой частотой. Среди больных с прогрессирующей стадией заболевания (n = 64) почти половину (48,4%, n = 31) составляли пациенты младшей возрастной группы (16-25 лет), в средней возрастной группе – 1 / 3 (32,8%, n = 21), меньше всего – в старшей (только 18,8%, n = 12). Стационарная стадия ГА чаще определена среди больных старше 35, далее – в возрасте 16-25 лет и 26-35 лет.

Клиническая картина локальной формы ГА у большинства обследованных больных характеризовалась наличием изолированных очагов облысения округлой, намного реже – овальной формы. У некоторых больных имелись слившиеся очаги поражения крупных размеров. Кожа в очагах поражения у всех больных была гладкая, без признаков атрофии, у большего числа пациентов нормального цвета, у меньшего – цвета слоновой кости. У большинства больных, преимущественно по периферии очагов, были сохранены пустые устья волосяных фолликулов. У многих больных кожа в очагах облысения была несколько запавшая, «утопленная». У больных,

предъявлявших субъективные жалобы, при осмотре в очагах поражения определялась слабо выраженная эритема. У большинства пациентов (38 из 49) с I степенью тяжести ГА имелись единичные очаги поражения (у 18 больных – 1 очаг, у 20 – 2) размерами от 2 до 7 см в диаметре. У 11 больных наблюдались множественные очаги алопеции (у 7 больных – 3 - 4 очага, у 4 – 5 - 6), размеры очагов поражения составляли от 1 до 5 см в диаметре. У 41 из 52 больных с II степенью тяжести заболевания наблюдалась многоочаговая форма заболевания, у 11 – лентовидная. У больных с многоочаговой формой ГА количество очагов колебалось 3 до 19. Очаги поражения располагались повсеместно по волосистой части головы. У больных с количеством очагов от 3 до 7 размеры очагов колебались в большинстве случаев от 5 до 10 см в диаметре, с количеством очагов от 8 и более – от 3-4 до 7-8 см. У 6 больных с многоочаговой алопецией имелись очаги поражения в диаметре до 5-6 см, располагавшиеся в краевой зоне. Полное отсутствие волос в очагах поражения наблюдалось у 73 (81,1%) из 90 больных с локальной формой ГА, значительное поредение – у 10 (11,1%). У 7 (5,4%) пациентов в центре очагов отмечалось наличие участков (у некоторых больных кольцевидной формы) с нормальными волосами.

Лентовидная форма заболевания у 11 больных проявилась большими очагами поражения, располагавшимися на периферических участках волосистой части головы в краевой зоне: у 5 пациентов они распространялись в виде ленты из области затылка до ушных раковин, у 4 – до височной области (обычный офиазис), у 2 больных - в лобно-теменной области (обратный офиазис). У 7 больных наблюдался один крупный очаг поражения размерами от 10 x 15 до 15 x 20 см. У 4 больных, кроме одного большого очага алопеции размерами от 8 x 12 до 13 x 15 см, определялись от 2 до 4 округлых очагов поражения до 3-5 см в диаметре.

Субтотальная форма ГА у 22 пациентов характеризовалась наличием обширных очагов облысения, которые у 19 больных занимали от 50 до 75% скальпа, у 3 – от 76 до 95% и более. Процесс потери волос у большинства

больных продолжался от нескольких месяцев до нескольких лет, у некоторых - в течение 3 – 6 недель. У больных с алопецией до 95% скальпа на отдельных участках сохранялись 2-4 островков волос размерами до 4 см в диаметре, а также единичные тонкие обесцвеченные и пушковые волосы.

У 24 (18,5%) больных (все мужчины), 14 из которых страдали субтотальной, 5 – лентовидной, 5 – многоочаговой клиническими формами ГА, имелись от 1 до 5 очагов выпадения волос в области бороды и/или усов размерами от 2 x 3 до 4 x 7 см. Кроме этого, у 11 (8,5%; 6 мужчин, 5 женщин) пациентов (6 с субтотальной ГА, 5 – с многоочаговой) обнаружены участки отсутствия волос на бровях, у 4 (2 мужчин, 2 женщин с тяжелой формой ГА) и ресниц. Брови и ресницы выпадали полностью или значительно разрежались.

Частичная или полная потеря волос на коже туловища, конечностей, области половых органов, подмышечных впадинах выявлена у 46 (35,4%) пациентов: у 2 (4,1%) из 49 больных с легким течением ГА, у 20 (38,5%) из 52 – со средней тяжестью, у 24 (82,8%) из 29 – с тяжелым. У 2 больных с легким течением заболевания единичные округлые очаги поражения размерами 4 x 5 и 3 x 3 см располагались на коже лобковой области и низа живота. Среди больных со средним течением дерматоза количество очагов полного отсутствия или выраженного поредения волос разных размеров (от 3 до 10 см в диаметре) составляло от 3 до 5: у 8 больных очаги располагались на коже груди и/или спины и конечностей, у 5 – на коже предплечий и/или голеней и лобковой области, у 5 – в лобковой области и/или низа живота, голеней, у 2 – на коже рук и аксиллярных зонах. Среди больных с тяжелой формой ГА встречались пациенты, как с единичными, так и с множественными очагами поражения разной площади поредения или отсутствия волос. У 10 больных были 2-3 очага округлой или неправильной формы размерами от 3 до 6 см в диаметре, у 9 больных – 4-6 очагов размерами от 4 до 8 см, у 5 – полное отсутствие волос на коже предплечий и/или голеней, поредение – в лобковой области.

Тотальной формой ГА с полным отсутствием волос на волосистой части головы, лице страдали 4 больных (2 мужчин, 2 женщин) в возрасте от 17 до 20 лет. У 2 больных отмечалось еще отсутствие бровей и ресниц. У 2 больных на бровях и ресницах имелись единичные волосы.

Универсальная форма ГА у 3 больных проявилась полным отсутствием волос по всей поверхности кожи.

Прогрессивная стадия заболевания, диагностированная у 64 больных, характеризовалась постепенным ухудшением патологического процесса в течение последних нескольких месяцев, появлением новых очагов облысения, постоянно продолжающимся медленным, у некоторых больных быстрым увеличением имеющихся очагов. Активизация (прогрессирование) процесса нами подтверждалась путем проведения ручной тракционной пробы: при потягивании волос по периферии очагов облысения они безболезненно удалялись в зоне шириной 0,5-2,0 см (зона «расшатанных волос»). Эпилированные волосы были дистрофичны и многократно расщеплены. У большинства больных по периферии очагов поражения обнаруживались обломанные волосы, дистальные части которых были более утолщенными, чем проксимальные (симптом восклицательного знака).

Стационарная стадия ГА, которой страдали 43 больных, проявилась наличием признаков положительной динамики кожного процесса, что характеризовалось отсутствием появления новых очагов алопеции, прекращением увеличения размеров имеющихся очагов. Это подтверждалось отсутствием зоны «расшатанных волос», наличием у многих больных коротких обломанных волос по периферии очагов, отсутствием со слов больных в течение последних месяцев рецидивов заболевания.

Регрессивная стадия дерматоза выявлена у 23 пациентов. При ней в очагах ГА отмечался рост пушковых (депигментированных) волос (веллус), которые постепенно утолщались, пигментировались и у большинства больных чаще встречались в центре очагов, а также наблюдалось частичное наличие терминальных пигментированных волос.

Дистрофические изменения ногтевых пластинок выявлены у 1/5 пациентов (13 мужчин и 13 женщин, 20%; n = 26): у 1 (2%) из 49 больных с легкой формой ГА, у 10 (19,2%) из 52 – со средней степенью тяжести и у 15 (51,7%) из 29 – с тяжелой. Ониходистрофия у 8 больных сочеталась с атопией (атопическим дерматитом, бронхиальной астмой или риноконъюнктивитом), у 7 – с эндемическим зобом, у 5 – с наследственной отягощенностью по ГА. У больных с универсальной формой ГА были поражены от 10 до 14 ногтевых пластинок, у больных с тотальной алопецией – от 8 до 11, у больных с 76-95% облысением – от 6 до 10 ногтей, при других формах - от 2 до 5. У 7 (5,4%) больных дистрофия ногтей предшествовала поражениям волосистой части головы, 8 (6,2%) больных заметили изменения ногтей с началом проявлений ГА, 11 (8,5%) – через несколько месяцев после развития заболевания.

У 12 (9,2%) пациентов дистрофия ногтей проявилась точечными углублениями (симптом «наперстка»), у 8 (6,2%) – продольной исчерченностью с зубчатым расслаивающимся свободным краем, у 3 (2,3%) – истончением и ломкостью ногтевых пластинок, у 3 (2,3%) – неравномерной, шероховатой поверхностью ногтя в виде «наждачной бумаги».

Таким образом, у большинства обследованных больных наблюдалась средняя степень тяжести и прогрессирующая стадия заболевания, у меньшинства – тяжелая и регрессивная стадия. Дистрофические изменения ногтевых пластинок имели 20% больных.

Глава 4. Результаты иммунологических исследований

4.1. Состояние основных показателей клеточного и гуморального иммунитета у больных ГА

Результаты исследований приведены в таблице 4.14.

Таблица 4.14. – Содержание иммунологических показателей у больных ГА

Показатели	Контрольная группа (n = 30)	Больные (n = 130)	p
Лимфоциты, 10^9 / л	$2,31 \pm 0,12$	$2,16 \pm 0,09$	$> 0,1$
Лимфоциты, %	$30,2 \pm 1,5$	$28,2 \pm 1,3$	$> 0,1$
CD ₃ (Т-лимфоциты), %	$67,7 \pm 2,7$	$61,9 \pm 1,9$	$> 0,1$
CD ₄ (Т-хелперы), %	$43,3 \pm 1,8$	$36,2 \pm 1,4$	$<0,01$
CD ₈ (Т-цитотокс.), %	$23,2 \pm 1,3$	$20,2 \pm 1,2$	$> 0,1$
CD ₄ / CD ₈	$1,85 \pm 0,13$	$1,79 \pm 0,11$	$> 0,1$
CD ₂₀ (В-лимф.), %	$14,7 \pm 1,0$	$17,2 \pm 1,1$	$> 0,1$
IgA, г/л	$2,08 \pm 0,15$	$2,48 \pm 0,12$	$<0,05$
IgM, г/л	$1,73 \pm 0,13$	$2,31 \pm 0,11$	$<0,01$
IgG, г/л	$11,3 \pm 0,9$	$15,3 \pm 1,0$	$<0,01$
ЦИК, г/л	$2,36 \pm 0,17$	$3,28 \pm 0,13$	$<0,001$
ФАЛ, %	$74,4 \pm 4,8$	$54,1 \pm 4,1$	$<0,01$
ФЧ	$7,2 \pm 0,6$	$6,4 \pm 0,4$	$> 0,1$

p – достоверность различия к данным контрольной группы

Как видно из данных таблицы 4.14, у больных ГА по сравнению со здоровыми донорами, выявлены значительные иммунологические нарушения, проявившиеся изменением 6 из 13 исследованных иммунологических показателей. Подавление клеточного иммунитета выразилось в уменьшении количества CD₄-лимфоцитов (на 20%, $p < 0,01$), тенденцией к снижению содержания CD₃- и CD₈-лимфоцитов (соответственно на 9% и 14%), абсолютной и относительной лимфопении (на

7%), достоверным снижением фагоцитарной активности нейтрофильных лейкоцитов (ФАЛ, на 37%, $p < 0,01$), что указывает на угнетение неспецифических факторов защиты у больных ГА.

О повышении активности гуморального отдела иммунитета свидетельствовало увеличение содержания сывороточных IgA на 19% ($p < 0,05$), IgM на 33% ($p < 0,01$), IgG на 35% ($p < 0,01$) и ЦИК на 39% ($p < 0,001$).

Таблица 4.15. – Уровень иммунологических показателей у больных ГА в зависимости от давности заболевания

Показатели	Контрольная группа	Длительность болезни	
		До 1 года (n = 46)	Больше 1 года (n = 84)
Лимфоциты, $10^9/л$	$2,31 \pm 0,12$	$2,24 \pm 0,12$	$2,12 \pm 0,10$
Лимфоциты, %	$30,2 \pm 1,5$	$29,5 \pm 1,6$	$27,6 \pm 1,4$
CD ₃ , %	$67,7 \pm 2,7$	$64,3 \pm 2,3$	$60,4 \pm 2,1^1$
CD ₄ , %	$43,3 \pm 1,8$	$37,8 \pm 1,7^1$	$35,3 \pm 1,6^3$
CD ₈ , %	$23,4 \pm 1,3$	$22,7 \pm 1,5$	$19,2 \pm 1,4^1$
CD ₄ / CD ₈	$1,85 \pm 0,13$	$1,67 \pm 0,14$	$1,84 \pm 0,12$
CD ₂₀ , %	$14,7 \pm 1,0$	$15,8 \pm 1,3$	$18,1 \pm 1,2^1$
IgA, г/л	$2,08 \pm 0,15$	$2,32 \pm 0,14$	$2,57 \pm 0,13^2$
IgM, г/л	$1,73 \pm 0,13$	$2,15 \pm 0,13^1$	$2,41 \pm 0,12^3$
IgG, г/л	$11,3 \pm 0,9$	$14,4 \pm 1,2^1$	$16,3 \pm 1,1^3$
ЦИК, г/л	$2,36 \pm 0,17$	$2,95 \pm 0,16^2$	$3,45 \pm 0,15^{4(1)}$
ФАЛ, %	$74,4 \pm 4,8$	$58,3 \pm 4,4^2$	$51,9 \pm 4,3^3$
ФЧ	$7,2 \pm 0,6$	$6,8 \pm 0,6$	$6,1 \pm 0,5$

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 – $p < 0,05$.

Степень выраженности иммунологических нарушений у больных ГА зависит от давности, тяжести и активности патологического процесса [14, 31, 134]. В связи с этим нами проведен анализ активности иммунологических

показателей у больных ГА в зависимости от длительности заболевания (таблице 4.15).

Из данных таблицы 4.15. видно, что у больных с длительностью ГА до 1 года в сравнении с данными здоровых людей (средняя продолжительность болезни у этой группы больных составила $6,6 \pm 0,7$ мес.) наблюдаются изменения со стороны клеточного звена иммунитета: снижение содержания CD₄-лимфоцитов ($p < 0,05$) и ФАЛ ($p < 0,02$). Нарушения со стороны гуморального отдела иммунитета: повышение количества сывороточных IgM ($p < 0,05$), IgG ($p < 0,05$), ЦИК ($p < 0,02$).

С увеличением длительности заболевания свыше 1 года (продолжительность болезни в этой группе больных, в среднем, составила $2,4 \pm 0,3$ лет), глубина иммунологических нарушений у больных ГА нарастает, что отражается дальнейшим угнетением активности клеточного иммунитета при одновременном дальнейшем увеличении – гуморального. Если у больных с продолжительностью заболевания до 1 года значимо ($p < 0,02 - 0,05$) были изменены 5 из 13 исследованных иммунологических показателей, то у пациентов с длительностью ГА более 1 года – уже 9. Эти изменения выразились низкими по сравнению с контрольной группой цифрами содержания всех исследованных показателей клеточного иммунитета – дальнейшим снижением уровня CD₄-лимфоцитов, достоверным ($p < 0,05$) понижением количества CD₃ и CD₈ лимфоцитов, а также неспецифических факторов защиты – ФАЛ. Показатели гуморального иммунитета характеризовались высокими цифрами содержания CD₂₀-лимфоцитов, IgA, IgM, IgG, ЦИК, причем разница в количественном содержании ЦИК у больных с длительностью заболевания более 1 года по сравнению с больными, страдавшими ГА менее 1 года, была достоверна ($p < 0,05$), другие измененные иммунологические показатели имели такую же тенденцию.

Активность показателей иммунитета в зависимости от тяжести течения ГА приведена в таблице 4.16.

Таблица 4.16. – Иммунологические показатели у больных в зависимости от степени тяжести ГА

Показатели	Контрольная группа (n = 30)	Степень тяжести ГА		
		Легкая (n = 49)	Средняя (n = 52)	Тяжелая (n = 29)
Лимфоциты, 10 ⁹ / л	2,31 ± 0,12	2,25 ± 0,11	2,17 ± 0,12	2,06 ± 0,13
Лимфоциты, %	30,2 ± 1,5	29,4 ± 1,5	28,4 ± 1,4	26,9 ± 1,6
CD3, %	67,7 ± 2,7	63,8 ± 2,2	62,3 ± 2,1	58,8 ± 2,3 ²
CD4, %	43,3 ± 1,8	38,4 ± 1,6 ¹	36,7 ± 1,5 ²	33,3 ± 1,7 ⁴⁽¹⁾
CD8, %	23,4 ± 1,5	22,4 ± 1,4	19,3 ± 1,3 ¹	18,0 ± 1,5 ²
CD4 / CD8	1,85 ± 0,13	1,87 ± 0,13	1,93 ± 0,12	1,93 ± 0,15
CD20 (В-лимф.), %	14,7 ± 1,0	15,6 ± 1,3	17,4 ± 1,2	18,8 ± 1,4 ¹
IgA, г/л	2,08 ± 0,15	2,25 ± 0,14	2,55 ± 0,13 ¹	2,74 ± 0,15 ³⁽¹⁾
IgM, г/л	1,73 ± 0,13	2,16 ± 0,14 ¹	2,28 ± 0,13 ²	2,61 ± 0,15 ⁴⁽¹⁾
IgG, г/л	11,3 ± 0,9	14,7 ± 1,1 ¹	15,6 ± 1,2 ²	17,7 ± 1,3 ⁴
ЦИК, г/л	2,36 ± 0,17	2,92 ± 0,14 ²	3,29 ± 0,15 ³	3,72 ± 0,17 ⁴⁽³⁾
ФАЛ, %	73,4 ± 4,8	58,2 ± 4,3 ¹	52,7 ± 4,5 ²	50,5 ± 4,9 ³
ФЧ	7,2 ± 0,6	7,1 ± 0,6	6,3 ± 0,5	5,5 ± 0,5 ¹

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.

Данные таблицы 4.16. иллюстрируют, что с ухудшением тяжести клинического течения ГА, иммунологические нарушения у больных нарастают. У больных с легким течением дерматоза были изменены 5 из 13 исследованных иммунологических показателей, у больных со средней степенью тяжести – 7, у больных с тяжелым течением – 10. Тяжесть течения ГА в первую очередь отразилась на активность клеточного звена иммунитета: у больных с легким течением ГА наблюдалось уменьшение содержания только CD4 хелперных лимфоцитов (p < 0,05), у больных со средней степенью тяжести, наряду с дальнейшим снижением уровня CD4

лимфоцитов ($p < 0,02$), – уменьшение количества и CD_8 лимфоцитов ($p < 0,05$), у больных с тяжелым течением ГА – низкие цифры всех 3 исследованных показателей – CD_3 ($p < 0,02$), CD_4 ($p < 0,001$) и CD_8 ($p < 0,02$) лимфоцитов.

У больных с I степенью тяжести ГА были изменены еще 4 исследованных иммунологических показателей (IgM, IgG, ЦИК, ФАЛ), у больных со II степенью тяжести – 5 (IgA, IgM, IgG, ЦИК, ФАЛ), у больных с III степенью – 7 (ФАЛ и ФЧ, CD_{20} -лимфоциты, IgA, IgM, IgG и ЦИК).

Таблица 4.17. – Состояние иммунологических показателей у больных с разными стадиями ГА

Показатели	Контрольная группа (n = 30)	Стадии ГА (n = 130)		
		Прогресс. (n = 64)	Стационар. (n = 43)	Регресс. (n = 23)
Лимфоциты, 10^9 / л	$2,31 \pm 0,12$	$2,09 \pm 0,11$	$2,15 \pm 0,12$	$2,29 \pm 0,13$
Лимфоциты, %	$30,2 \pm 1,5$	$27,3 \pm 1,5$	$28,1 \pm 1,6$	$29,9 \pm 1,7$
CD_3 , %	$67,7 \pm 2,7$	$59,7 \pm 2,1^{1(1)}$	$61,2 \pm 2,2$	$66,8 \pm 2,4$
CD_4 , %	$43,3 \pm 1,8$	$34,7 \pm 1,6^3$	$36,8 \pm 1,7^2$	$38,1 \pm 1,8^1$
CD_8 , %	$23,4 \pm 1,3$	$19,2 \pm 1,4^1$	$20,5 \pm 1,5$	$21,6 \pm 1,6$
CD_4 / CD_8	$1,85 \pm 0,13$	$1,86 \pm 0,13$	$1,82 \pm 0,14$	$1,84 \pm 0,15$
CD_{20} (В-лимф.), %	$14,7 \pm 1,0$	$18,5 \pm 1,2^{1(1)}$	$17,2 \pm 1,3$	$14,8 \pm 1,4$
IgA, г/л	$2,08 \pm 0,15$	$2,62 \pm 0,13^2$	$2,49 \pm 0,14$	$2,22 \pm 0,16$
IgM, г/л	$1,73 \pm 0,13$	$2,57 \pm 0,12^{4(3)}$	$2,36 \pm 0,13^3$	$1,82 \pm 0,14$
IgG, г/л	$11,3 \pm 0,9$	$16,8 \pm 1,2^3$	$15,2 \pm 1,3^2$	$14,6 \pm 1,4^1$
ЦИК, г/л	$2,36 \pm 0,17$	$3,52 \pm 0,15^{4(2)}$	$3,15 \pm 0,16^3$	$2,96 \pm 0,17^2$
ФАЛ, %	$73,4 \pm 4,8$	$51,5 \pm 4,3^3$	$54,9 \pm 4,4^2$	$57,8 \pm 4,5^1$
ФЧ	$7,2 \pm 0,6$	$5,6 \pm 0,5^1$	$6,7 \pm 0,6$	$7,4 \pm 0,7$

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⁾ – $p < 0,01$.

На глубокие изменения в иммунной системе у больных с тяжелыми формами ГА указывает достоверное снижение у них содержания CD₄ ($p < 0,05$) лимфоцитов и увеличение – IgA, IgM и ЦИК ($p < 0,05-0,01$) по сравнению с больными с относительно легкой формой заболевания.

Содержание показателей клеточного и гуморального у больных ГА зависело от стадии заболевания (таблица 4.17).

Из данных таблицы 4.17. видно, что у больных с прогрессирующей стадией заболевания отмечаются выраженные иммунологические нарушения. На это указывает низкий уровень CD₃, CD₄ и CD₈ лимфоцитов, ФАЛ, ФЧ и высокая активность гуморального иммунитета: увеличение содержания CD₂₀ лимфоцитов, IgA, IgM, IgG, ЦИК ($p < 0,05 - < 0,001$).

У больных со стационарной стадией ГА обнаруживается изменение 5 иммунологических показателей: снижение CD₄ лимфоцитов ($p < 0,02$), ФАЛ ($p < 0,02$), увеличение IgM ($p < 0,01$), IgG ($p < 0,02$), ЦИК ($p < 0,01$).

У пациентов в регрессивной стадии дерматоза иммунологические нарушения проявляются пониженными цифрами содержания CD₄ лимфоцитов, ФАЛ и увеличением количества IgG, ЦИК ($p < 0,05 - < 0,02$)

О степени выраженности подавления активности клеточного отдела иммунитета и повышении активности гуморального у больных, находившихся в период прогрессирования ГА по сравнению с больными, у которых наступил период постепенного роста волос (регрессивная стадия), свидетельствует достоверное снижение у них содержания CD₃ лимфоцитов и увеличение – CD₂₀ лимфоцитов, IgM и ЦИК ($p < 0,05 - < 0,01$)

Следует отметить, что различия в содержании иммунологических показателей между мужчинами и женщинами, а также среди больных разных возрастных групп не наблюдалось (различия статистически не достоверны).

Таким образом, исследованиями установлено, что у больных ГА наблюдается подавление активности основных показателей клеточного звена иммунитета, неспецифических факторов резистентности и активизация гуморального. Иммунологические нарушения зависели от

распространенности (тяжести), стадии и продолжительности патологического процесса.

4.2. Состояние провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных ГА

Результаты изучения активности исследованных цитокинов у больных ГА приведены в таблице 4.18.

Таблица 4.18. – Содержание провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных ГА

Цитокины (пг/мл)	Контроль (n = 30)	Больные (n = 130)	P
ФНО-α	8,45 \pm 0,52	14,76 \pm 0,82	<0,001
ИЛ-1β	1,88 \pm 0,15	3,15 \pm 0,22	<0,001
ИЛ-6	2,86 \pm 0,18	4,38 \pm 0,28	<0,001
ИЛ-8	3,46 \pm 0,22	6,76 \pm 0,36	<0,001
ИЛ-4	12,48 \pm 0,72	10,37 \pm 0,58	<0,05
ИЛ-10	7,33 \pm 0,46	5,38 \pm 0,31	<0,01

p – достоверность различия к данным контрольной группы

Как показывают данные таблицы 4.18, у больных ГА наблюдается высокая активность провоспалительных цитокинов, значительно ($p < 0,001$) превышающая нормальные величины, и низкая - противовоспалительных, намного ($p < 0,02-0,01$) уступающая данным контрольной группы. Концентрация ФНО- α в 1,8 раза (на 75%) была больше, чем у здоровых людей, ИЛ-1 β – в 1,7 раза (на 68%), ИЛ-6 – в 1,5 раза (на 53%), ИЛ-8 – в 2 раза (на 95%). Уровень противовоспалительного ИЛ-10 был, наоборот, в 1,4 раза (на 36%) ниже контрольных цифр, а ИЛ-4 – в 1,2 раза (на 20%). Количество ФНО- α превышало нормальные величины у 67,7% больных ГА, ИЛ-8 – у 66,1%, ИЛ-1 β – у 56,9%, ИЛ-6 – у 55,6%. Концентрация противовоспалительных цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-10 была меньше, чем у здоровых людей соответственно у 51,5% и 50,6% больных,

По данным некоторых исследователей [8, 11, 37, 146] активность различных цитокинов изменяется в зависимости от продолжительности, тяжести и стадии патологического процесса. Нами проведен анализ состояния исследованных цитокинов у обследованных больных в зависимости от длительности заболевания (таблица 4.19).

Таблица 4.19. – Содержание цитокинов в сыворотке крови больных ГА в зависимости от давности заболевания (пг/мл)

Цитокины	Контрольная группа	Длительность болезни	
		До 1 года (n = 46)	Больше 1 года (n = 84)
ФНО-α	8,45 ± 0,52	12,21 ± 0,89 ⁴	16,04 ± 0,93 ⁴⁽³⁾
ИЛ-1β	1,88 ± 0,15	2,63 ± 0,25 ²	3,43 ± 0,28 ⁴⁽¹⁾
ИЛ-6	2,86 ± 0,18	3,67 ± 0,33 ¹	4,73 ± 0,35 ⁴⁽²⁾
ИЛ-8	3,46 ± 0,22	5,28 ± 0,41 ³	7,53 ± 0,45 ⁴⁽³⁾
ИЛ-4	12,48 ± 0,78	11,42 ± 0,62	9,79 ± 0,61 ²
ИЛ-10	7,33 ± 0,46	6,08 ± 0,36 ¹	4,96 ± 0,34 ⁴⁽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 между данными групп: ⁽¹⁾ – p < 0,05, ⁽²⁾ – p < 0,02, ⁽³⁾ – p < 0,01;

Как видно из таблицы 4.19, у больных с продолжительностью заболевания до 1 года отмечено повышение активности провоспалительного цитокина ИЛ-6 на 28%, ИЛ-1β – на 40%, ФНО-α – на 45%, ИЛ-8 – на 53%. Снижение активности выявлено у противовоспалительного ИЛ-10 – на 21%.

Активность провоспалительных цитокинов у больных ГА продолжает возрастать, а противовоспалительных – снижаться пропорционально длительности заболевания. У больных с длительностью облысения свыше 1 года уровень ФНО-α превышал данные здоровых людей в 1,9 раза, ИЛ-1β – в 1,8 раза, ИЛ-6 – в 1,6 раза, ИЛ-8 – в 2,2 раза, содержание ИЛ-10 было ниже – в 1,5 раза, а ИЛ-4 – в 1,3 раза. О влиянии продолжительности болезни на активность всех исследованных цитокинов, кроме ИЛ-4, указывает

достоверное различие между их уровнем у пациентов, болеющих дерматозом более 1 года по сравнению с болеющими до 1 года.

Уровень цитокинов в сыворотке крови больных ГА изменялся в зависимости от степени тяжести ГА (таблица 4.20).

Таблица 4.20. – Содержание цитокинов в зависимости от тяжести течения ГА (пг/мл)

Цитокины	Контроль	Степень тяжести		
		Легкая (n = 49)	Средняя (n = 52)	Тяжелая (n = 29)
ФНО-α	8,45 ± 0,52	11,97 ± 0,90*	15,19 ± 0,91 ²	17,59 ± 0,84 ⁴⁽¹⁾
ИЛ-1β	1,88 ± 0,15	2,33 ± 0,21	3,11 ± 0,26 ³	4,31 ± 0,31 ⁴⁽³⁾
ИЛ-6	2,86 ± 0,18	3,51 ± 0,29	4,46 ± 0,34 ¹	5,32 ± 0,36 ⁴
ИЛ-8	3,46 ± 0,22	5,31 ± 0,38**	7,09 ± 0,43 ¹	8,12 ± 0,47 ³
ИЛ-4	12,48 ± 0,78	12,04 ± 0,64	10,15 ± 0,62 ¹	8,21 ± 0,65 ⁴⁽¹⁾
ИЛ-10	7,33 ± 0,46	6,25 ± 0,33*	5,34 ± 0,27 ¹	4,31 ± 0,25 ⁴⁽²⁾

Примечание: достоверность различия к данным контрольной группы: * – $p < 0,01$, ** – $p < 0,001$; 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⁾ – $p < 0,02$.

Из данных таблицы 4.20 видно, что у больных с тяжелой и средней степенью тяжести течения ГА содержание всех, а у больных с относительно легкой формой дерматоза большинства, исследованных цитокинов намного отличалось от данных контрольной группы, и это зависело от тяжести процесса. Активность ФНО-α у больных с легким течением ГА была выше нормальных величин в 1,4 раза (на 42%), ИЛ- 8 – в 1,5 раза (на 53%), а ИЛ-10 – снижена в 1,2 раза (на 18%), у больных со средней степенью тяжести течения ГА содержание ФНО-α было в 1,8 раза (на 80%) больше, чем в контрольной группе, у больных с тяжелым течением – в 2 раза (на 108%), ИЛ-1β – соответственно в 1,6 (на 65%) и в 2,3 раза (на 229%), ИЛ-6 – в 1,6 (на 56%) и в 1,9 раза (на 86%), ИЛ-8 – в 2 (на 205%) и в 2,3 раза (на 234%), а

уровень цитокинов противовоспалительного действия снижен: ИЛ-10 соответственно в 1,4 (на 37%) и в 1,7 раза (на 70%), ИЛ-4 – в 1,2 (на 23%) и 1,5 раза (на 52%).

Концентрация провоспалительных ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8 у больных со средним и тяжелым течением ГА была достоверно выше, чем у больных с легким течением заболевания ($p < 0,05 - < 0,001$), а содержание ФНО- α и ИЛ-1 β у больных с тяжелым течением очаговой алопеции была также больше, чем у больных со средним течением алопеции ($p < 0,05 - < 0,001$). В то же время, уровень противовоспалительных ИЛ-4 и ИЛ-10 у больных со средним течением очаговой алопеции был достоверно меньше, чем у больных с легким течением дерматоза, а у больных с тяжелым течением очаговой алопеции ниже, чем у больных со средним и легким течениями заболевания.

Приведенные данные показывают, что в сыворотке крови больных очаговой алопецией определяется прямая пропорциональная зависимость между содержанием провоспалительных цитокинов и обратная пропорциональная противовоспалительных цитокинов и степенью тяжести клинического течения дерматоза. При этом, чем значительнее степень нарушения волосяного покрова, тем больше продукция исследованных провоспалительных цитокинов и меньше противовоспалительных.

Также установлена зависимость уровня цитокинов в сыворотке крови больных ГА от стадии заболевания (таблице 4.21).

Как показывают данные таблицы 4.21, в сыворотке крови больных при всех стадиях ГА в сравнении с данными здоровых людей наблюдаются нарушения в содержании исследованных цитокинов, которые больше выражены у пациентов в стадии прогрессирования (активизации) и стабилизации (стационарная стадия) патологического процесса и несколько меньше в период постепенного оживления фолликулярного аппарата с ростом волос (регрессивная стадия).

Таблица 4.21. – Содержание цитокинов у больных с разными стадиями ГА (пг/мл)

Цитокины	Контроль	Стадия		
		Прогресс. (n = 64)	Стационар. (n = 43)	Регресс. (n = 23)
ФНО-α	8,45 ± 0,52	16,94 ± 0,86 ⁴⁽¹⁾	14,35 ± 0,89 ¹	11,33 ± 0,93 ^{**}
ИЛ-1β	1,88 ± 0,15	4,03 ± 0,29 ⁴⁽³⁾	2,88 ± 0,24 ³	1,91 ± 0,18
ИЛ-6	2,86 ± 0,18	5,07 ± 0,31 ³⁽¹⁾	4,06 ± 0,33	3,53 ± 0,26 [*]
ИЛ-8	3,46 ± 0,22	7,86 ± 0,45 ⁴	6,91 ± 0,41 ⁴	4,55 ± 0,39 [*]
ИЛ-4	12,48 ± 0,78	9,46 ± 0,61 ²	10,44 ± 0,62	11,95 ± 0,64
ИЛ-10	7,33 ± 0,46	4,45 ± 0,27 ⁴⁽¹⁾	5,46 ± 0,30 ³	6,94 ± 0,35

Примечание: достоверность различия к данным контрольной группы: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,02$; 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⁾ – $p < 0,01$.

Концентрация всех провоспалительных цитокинов сыворотки крови больных с прогрессирующей и большинства (кроме ИЛ-6) – у пациентов со стационарной стадиями дерматоза по сравнению с данными больных с регрессивной стадией была достоверно выше: содержание ФНО-α у больных в прогрессирующей стадии ГА было увеличено в 1,5 раза (на 50%), у больных со стационарной стадией – в 1,3 раза (на 27%), ИЛ-1β – соответственно в 2,1 (на 110%) и в 1,5 раза (на 51%), ИЛ-6 – в 1,4 (на 44%), ИЛ-8 – в 1,7 (на 73%) и в 1,5 раза (на 52%). Что же касается противовоспалительных цитокинов, то уровень ИЛ-10 у больных с прогрессирующей и стационарной стадиями ГА в сравнении с больными с регрессивной стадией был снижен соответственно в 1,6 (на 56%) и в 1,3 раза (на 27%), а ИЛ-4 – снижен только у больных с прогрессирующей стадией – в 1,4 раза (на 44%).

О значительных иммунологических нарушениях, связанных с фолликулярным аппаратом, у больных в прогрессирующей стадии ГА указывает достоверно повышенная по сравнению с больными в стационарной стадии заболевания активность ФНО- α , ИЛ-1 β и ИЛ-6 ($p < 0,05$ – $< 0,01$) и сниженная – ИЛ-10 ($p < 0,05$).

Увеличение активности функционирования фолликулярного аппарата у больных ГА в регрессивной стадии сопровождается активизацией у них противовоспалительных цитокинов сыворотки крови, на что указывает нормализация содержания ИЛ-1 β , ИЛ-4 и ИЛ-10, тенденция к нормализации количества ФНО- α , ИЛ-6 и ИЛ-8.

Нужно отметить, что различия в содержании цитокинов между мужчинами и женщинами, а также среди больных разных возрастных групп не наблюдалось (различия статистически не достоверны).

Таким образом, результаты проведенных исследований показывают, что у больных ГА определяются иммунологические нарушения, характеризующиеся угнетением активности клеточного отдела иммунитета, повышением гуморального и дисбалансом провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. Иммунологические нарушения больше выражены у больных с распространенными, тяжелыми формами заболевания, в прогрессирующей стадии и продолжительным процессом.

Глава 5. Результаты лечения больных гнездной алопецией

5.1. Результаты лечения больных ГА обычными средствами

1-я группа (контрольная) состояла из 30 пациентов, 13 (43,3%) из которых болели I степенью тяжести ГА, 12 (40%) – II, 5 (16,7%) – III. Прогрессирующая стадия ГА была у 14 больных, стационарная – у 10, регрессивная – у 6. Прогрессирующая стадия выявлена у 4 больных с легкой степенью тяжести ГА, 6 – со средней степенью, 4 – с тяжелой, стационарная – соответственно у 5, 4 и 1, регрессивная – у 4, 2, 0.

Непосредственные результаты лечения традиционными средствами приведены на рисунке 5.10.



Рисунок 5.10. – Результаты лечения больных ГА традиционными средствами

Данные рисунка 5.10. иллюстрируют, что положительные результаты при терапии традиционными средствами были получены у 36,7% пациентов (у 16,7% отмечено клиническое выздоровление, у 20% – значительное улучшение), удовлетворительные – у 23,3%, неудовлетворительные – у 40%.

Результаты лечения зависели от тяжести и стадии заболевания. Положительные результаты достигнуты у 69,2% больных с легкой формой ГА (у 38,4% – клиническое выздоровление, у 30,8% – значительное

улучшение), удовлетворительные (улучшение) – у 30,8%. Среди больных со средней тяжестью дерматоза положительные результаты (значительное улучшение) отмечены только в 16,7% случаев, удовлетворительные – в 25%, неудовлетворительные – в 58,3%. У всех больных с тяжелой формой заболевания традиционное лечение оказалось неэффективным.

Среди больных с регрессивной стадией ГА традиционные средства дали положительный результат во всех случаях (у 66,7% пациентов – клиническое выздоровление, у 33,3% – значительное улучшение), среди больных со стационарной стадией отличные результаты получены у 10%, хорошие – у 40%, удовлетворительные – у 20%, неудовлетворительные – у 30%, среди больных с прогрессирующей стадией – соответственно 0, 0, 35,7% и 64,5%.

Пример эффективности традиционного лечения.



Рисунок 5.11. -
Больная К., 22 года. Д-з: ГА,
локальная форма. До лечения



Рисунок 5.12. -
Та же больная через 4 месяца
традиционного лечения,
клиническое выздоровление

Оживление фолликулярного аппарата, характеризовавшееся заметной визуальной выраженностью рисунка (набуханием) устьев волосяных фолликулов стало заметным у 60 % (n = 18) больных, в среднем, через $5,4 \pm 0,7$ недели от начала лечения, а начало роста волос – через $8,3 \pm 1,1$ нед.: среди больных с регрессивной стадией дерматоза эффект достигнут соответственно через $3,3 \pm 0,5$ и $4,8 \pm 0,7$ нед., со стационарной стадией –

через $5,5 \pm 0,8$ и $8,8 \pm 1,3$ нед., с прогрессирующей стадией – через $7,3 \pm 1,2$ и $11,2 \pm 1,8$ нед.

Восстановление волосяного покрова у большинства (83,3%) больных 1 группы происходило ростом тонких обесцвеченных (пушковых) волос, преимущественно с центра очагов облысения. В дальнейшем зона роста расширялась, волосы становились более толстыми и, постепенно накапливая пигмент, обретали первозданный вид. При потягивании за концы они не выпадали, что свидетельствовало об их прочности.

В 16,7% случаев наблюдался смешанный вариант восстановления волос, который характеризовался ростом в очагах алопеций как пушковых, так и пигментированных или слабопигментированных волос. Со временем такие волосы медленно наполняли очаги поражения, постепенно становились толще, отличались тем, что процесс их оживления был более длительным.

Исследование сроков прекращения выпадения волос в зоне «расшатанных» волос среди больных с прогрессирующей стадией заболевания показало, что через 2 месяца после начала лечения количество больных с зоной расшатанных волос составило 11 человек, а к концу лечения – 9, (уменьшилось соответственно в 1,3 и 1,6 раза).

Одним из критериев эффективности лечения были показатели иммунологических исследований (таблица 5.22.).

Как показывают данные таблицы 5.22, у больных ГА после лечения обычными средствами нормализовалось содержание только 2 (IgA, IgM) из 12 измененных иммунологических показателей.

Следует подчеркнуть, что динамика иммунологических изменений зависела от результатов лечения. У больных (11 человек) с положительными результатами лечения уровень 9 из 12 измененных, в том числе CD₄-лимфоцитов, к концу лечения не отличался от данных здоровых людей. А у больных с отсутствием эффекта лечения (n = 19) нормализация иммунологических показателей не произошла.

Таблица 5.22. - Динамика иммунологических показателей больных ГА, получивших традиционную терапию

Показатели	Контрольная группа	До лечения	После лечения
Лимфоциты, $\times 10^9$ / л	2,31 \pm 0,12	2,19 \pm 0,15	2,15 \pm 0,14
Лимфоциты, %	30,2 \pm 1,5	28,8 \pm 1,5	27,9 \pm 1,4
CD3 (Т-лимфоциты), %	67,7 \pm 2,7	62,2 \pm 2,4	63,7 \pm 2,2
CD4 (Т-хелперы), %	43,3 \pm 1,8	37,6 \pm 1,8 ¹	38,1 \pm 1,7 ¹
CD8 (Т-супрессоры), %	23,4 \pm 1,3	21,4 \pm 1,5	22,1 \pm 1,6
CD4 / CD8	1,85 \pm 0,13	1,76 \pm 0,15	1,72 \pm 0,14
CD20 (В-лимфоциты), %	14,7 \pm 1,0	16,8 \pm 1,4	17,3 \pm 1,3
IgA, г/л	2,08 \pm 0,15	2,44 \pm 0,17 ¹	2,49 \pm 0,15
IgM, г/л	1,73 \pm 0,13	2,28 \pm 0,14 ²	2,09 \pm 0,13
IgG, г/л	11,3 \pm 0,9	15,2 \pm 1,2 ²	14,5 \pm 1,1 ¹
ЦИК, г/л	2,36 \pm 0,17	3,31 \pm 0,16 ³	2,96 \pm 0,15 ²
ФАЛ, %	74,4 \pm 4,8	53,7 \pm 4,4 ³	57,5 \pm 4,6 ²
ФЧ	7,2 \pm 0,6	6,5 \pm 0,5	6,7 \pm 0,5
ФНО-α, пг/мл	8,45 \pm 0,52	14,27 \pm 0,88 ⁴	12,46 \pm 0,83 ³
ИЛ-1β, пг/мл	1,88 \pm 0,15	3,22 \pm 0,25 ⁴	2,77 \pm 0,22 ³
ИЛ-6, пг/мл	2,86 \pm 0,18	4,28 \pm 0,33 ³	3,93 \pm 0,29 ³
ИЛ-8, пг/мл	3,46 \pm 0,22	6,55 \pm 0,40 ⁴	5,84 \pm 0,37 ⁴
ИЛ-4, пг/мл	12,48 \pm 0,72	10,49 \pm 0,64 ¹	10,94 \pm 0,63
ИЛ-10, пг/мл	7,33 \pm 0,46	5,42 \pm 0,36 ³	5,85 \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⁾ – $p < 0,01$

Таким образом, эффективность традиционной терапии больных ГА незначительна, составила 36,7%.

5.2. Результаты лечения больных ГА дипроспаном

Во 2-ю группу включены 31 больной, у 12 (38,7%) из которых наблюдалась легкая форма ГА, у 13 (43,3%) – средняя степень тяжести, у 6 (19,4%) – тяжелая. Прогрессивная стадия заболевания наблюдалась у 15 больных, стационарная – у 10, регрессивная – у 6. Среди 12 больных с легкой формой ГА у 5 была прогрессирующая стадия дерматоза, у 5 – стационарная, у 2 – регрессивная, среди 13 – со средней степенью тяжести – соответственно у 5, 4, 4, среди 6 больных с тяжелой формой – у 5, 1 и 0.

Клинический исход от курса лечения отражен на рисунке 5.13.



Рисунок 5.13. – Результаты лечения больных ГА дипроспаном

Как показывают данные рисунка 5.13, положительный результат от терапии дипроспаном достигнут у 19 (61,2%) больных, удовлетворительный – у 7 (22,6%), неудовлетворительный – у 5 (16,2 %).

Результаты лечения зависели от тяжести и стадии болезни. Среди больных с I степенью тяжести ГА клиническое выздоровление наблюдалось у 8 (66,7%) больных, значительное улучшение – у 4 (33,3%). Клиническая ремиссия заболевания достигнута была у 7,7% больных со II степенью тяжестью дерматоза, значительное улучшение - у 38,4%, улучшение – у

46,2%, незначительное улучшение – у 7,7%. Среди 6 больных с тяжелым течением дерматоза от системной монотерапии дипроспаном лишь у 33,3% пациентов получены удовлетворительные результаты (улучшение).

Среди 15 больных с прогрессирующей стадией ГА клиническое выздоровление отмечено у 2 (13,3%), значительное улучшение – у 5 (33,3%), улучшение – у 5 (33,3%), без эффекта – у 3 (20%). Из 10 больных со стационарной стадией - соответственно у 2 (20%), 4 (40%), 2 (20%) и 2 (20%); из 6 больных с регрессирующей стадией - у 5 (83,3%), 1 (16,7%), 0, 0.

Примеры эффективности лечения дипроспаном:



Рисунок 5.14. -
Больной К., 25 лет. Д-з: ГА,
локальная форма. До лечения



Рисунок 5.15. -
Тот же больной через 3 месяца лечения
внутриочаговым введением
дипроспана, значительное улучшение



Рисунок 5.16. -
Больной М., 29 лет. Д-з: ГА,
многоочаговая форма. До лечения.



Рисунок 5.17. -
Тот же больной через 3 месяца лечения
внутриочаговым введением
дипроспана, значительное улучшение

Среди больных с положительными и удовлетворительными результатами лечения оживление фолликулярного аппарата произошло, в среднем, через $2,2 \pm 0,3$ нед. от начала лечения, а начало роста волос – через $3,2 \pm 0,5$ нед. Среди больных с прогрессирующей стадией ГА - соответственно через $3,4 \pm 0,5$ и $4,2 \pm 0,6$ нед., у больных со стационарной стадией – через $2,3 \pm 0,4$ и $3,2 \pm 0,5$ нед., у больных регрессивной стадией – через $1,2 \pm 0,2$ и $2,4 \pm 0,4$ нед.

Восстановление волосяного покрова у 76,9% пациентов происходило по типу пушковых волос, у 23,1% – по смешанному типу.

Через 2 месяца от начала лечения дипроспаном зона расшатанных волос сохранилась у 33,3% больных с прогрессивной стадией ГА, а к концу лечения – у 20%. Таким образом, количество больных с наличием зоны расшатанных волос под влиянием дипроспана достоверно уменьшилось (соответственно в 3 и 5 раз, $p < 0,01$ и $< 0,001$).

Иммунологические показатели у обследованных больных до и после лечения дипроспаном были следующие (таблица 5.23.).

Таблица 5.23. – Состояние иммунологических показателей у больных в динамике лечения дипроспаном

Показатели	Контрольная группа	До лечения	После лечения
Лимфоциты, $\times 10^9 / л$	$2,31 \pm 0,12$	$2,21 \pm 0,14$	$2,18 \pm 0,14$
Лимфоциты, %	$30,2 \pm 1,5$	$27,7 \pm 1,6$	$28,4 \pm 1,5$
CD3 (Т-лимфоциты), %	$67,7 \pm 2,7$	$62,5 \pm 2,2$	$64,2 \pm 2,3$
CD4 (Т-хелперы), %	$43,3 \pm 1,8$	$37,3 \pm 1,7^2$	$38,4 \pm 1,6^1$
CD8 (Т-супрессоры), %	$23,4 \pm 1,3$	$20,7 \pm 1,6$	$21,8 \pm 1,5$
CD4 / CD8	$1,85 \pm 0,13$	$1,76 \pm 0,13$	$1,76 \pm 0,12$
CD20 (В-лимфоциты), %	$14,7 \pm 1,0$	$17,7 \pm 1,3$	$16,5 \pm 1,2$
IgA, г/л	$2,08 \pm 0,15$	$2,50 \pm 0,15^1$	$2,37 \pm 0,14$
IgM, г/л	$1,73 \pm 0,13$	$2,23 \pm 0,14^2$	$2,03 \pm 0,13$
IgG, г/л	$11,3 \pm 0,9$	$15,8 \pm 1,2^3$	$14,3 \pm 1,1^1$
ЦИК, г/л	$2,36 \pm 0,17$	$3,20 \pm 0,15^3$	$2,85 \pm 0,14^1$

ФАЛ, %	74,4 ± 4,8	55,6 ± 4,5 ³	61,4 ± 4,6 ¹
ФЧ	7,2 ± 0,6	6,7 ± 0,5	6,8 ± 0,5
ФНО-α, пг/мл	8,45 ± 0,52	14,44 ± 0,86 ⁴	10,38 ± 0,66 ²⁽³⁾
ИЛ-1β, пг/мл	1,88 ± 0,15	2,97 ± 0,24 ³	2,33 ± 0,20
ИЛ-6, пг/мл	2,86 ± 0,18	4,19 ± 0,32 ³	3,53 ± 0,25 ¹
ИЛ-8, пг/мл	3,46 ± 0,22	6,62 ± 0,39 ⁴	4,85 ± 0,32 ³⁽³⁾
ИЛ-4, пг/мл	12,48 ± 0,72	10,42 ± 0,63 ¹	11,75 ± 0,66
ИЛ-10, пг/мл	7,33 ± 0,46	5,45 ± 0,35 ³	6,04 ± 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⁾ – $p < 0,01$.

Данные таблицы 5.23. показывают, что при монотерапии дипроспаном нормализовалась активность 4 показателей (IgA, IgM, ИЛ-1β и ИЛ-4) и наметилась тенденция к улучшению активности других измененных показателей (CD₄, IgG, ЦИК, ФАЛ, ФНО-α, ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-10). Следует отметить, что у больных с положительными результатами лечения все измененные иммунологические показатели восстановились полностью, а у больных с неудовлетворительными и удовлетворительными результатами лечения оставались измененными.

Таким образом, по сравнению с традиционным лечением, отмечается более высокая эффективность дипроспана, которая составила 61,2%.

5.3. Результаты лечения больных ГА пигментином и хлорметина гидрохлоридом

3-я группа состояла из 31 больного, у 12 (38,7%) из которых выявлена легкая форма ГА, у 13 (41,9%) – средняя и у 6 (19,4%) – тяжелая. Прогрессивной стадией заболевания страдали 15 пациентов (5 больных с легкой формой ОА, 5 – со средней степенью тяжести и 5 – с тяжелой), стационарной – 10 (соответственно 5, 4, 1), регрессивной – 6 (2, 4, 0).

Непосредственные результаты лечения больных ГА П + ХГ отражены на рисунке 5.18.



Рисунок 5.18. - Непосредственные результаты лечения больных ГА пигментином и хлорметина гидрохлоридом

Как видно (рисунок 5.18.), использованные препараты дали положительный результат у 58% пациентов, при этом клиническое выздоровление было достигнуто у 32,2% больных, значительное улучшение – у 8 (25,8%). Удовлетворительные результаты наблюдались у 29,1% пациентов, неудовлетворительные – у 12,9%.

Эффективность терапии также зависела от тяжести болезни. Положительные результаты получены у всех 12 пациентов с относительно легким течением ГА, при этом клиническое выздоровление и значительное улучшение наблюдалось в равной степени. Клиническая ремиссия достигнута у 30,8% больных со средней тяжестью ГА, значительное улучшение – у 15,4%, улучшение – у 53,8%. Среди 6 больных с тяжелым течением дерматоза у 33,3% получены только удовлетворительные результаты, у 66,7% – неудовлетворительные.

Из 15 больных с прогрессирующей стадией ГА отличные результаты получены у 3 (20%), хорошие – у 2 (13,3%), удовлетворительные – у 7 (46,7%), без эффекта – у 3 (20%). У больных со стационарной стадией –

соответственно у 3 (30%), 4 (40%), 2 (20%) и 1 (10%); из 6 больных с регрессирующей стадией – у 4 (66,7%), 2 (33,3%), 0, 0.

Примеры эффективности сочетанной терапии пигментином и хлорметина гидрохлоридом больных ГА:



Рисунок 5.19. -
Больной З., 18 лет. Д-з: ГА,
многоочаговая форма. До лечения.



Рисунок 5.20. -
Тот же больной через 4 месяца
лечения пигментином и хлорметина
гидрохлоридом.
Клиническое выздоровление



Рисунок 5.21. -
Больная Б., 16 лет. Д-з: ГА, локальная
форма. Начало лечения пигментином +
хлорметина гидрохлоридом



Рисунок 5.22. -
Та же больная через 4 месяца лечения,
клиническое выздоровление



Рисунок 5.23. -
Больной М., 29 лет. Д-з: ГА, локальная
краевая форма. До лечения



Рисунок 5.24. -
Тот же больной через 4 месяца лечения
пигментином и хлорметина
гидрохлоридом, значительное
улучшение

Среди больных с положительной и удовлетворительной клинической динамикой терапии П + ХГ оживление фолликулярного аппарата и начало роста волос произошло, в среднем, соответственно, через $2,7 \pm 0,4$ и $3,6 \pm 0,5$ нед. Среди больных с прогрессирующей стадией ГА эффект достигнут через $3,9 \pm 0,6$ и $4,6 \pm 0,7$ нед., у больных со стационарной стадией – через $2,8 \pm 0,4$ и $3,8 \pm 0,5$ нед. и у больных с регрессивной стадией – через $1,5 \pm 0,2$ и $2,7 \pm 0,4$ нед.

В процессе лечения у 13 (44,4%) больных волосы в очагах поражения восстанавливались по типу пушковых волос, у 14 (55,6%) – по смешанному типу.

Количество больных в прогрессирующей стадии дерматоза с наличием зоны расшатанных волос через 2 месяца от начала лечения по сравнению с данными до лечения достоверно уменьшилось (в 2,1 раза, $p < 0,02$), а после лечения – в 5 раз ($p < 0,001$; с 15 больных до лечения до, соответственно, 7 и 3).

Динамика иммунологических показателей у обследованных, получивших сочетанную терапию П + ХГ приведена в таблице 5.24.

Из приведенных данных таблицы 5.24. видно, что сочетанное лечение П + ХГ оказало положительное влияние на состояние иммунологических показателей у больных ГА: нормализовалась активность 5 показателей (CD_4 ,

Таблица 5.24. – Динамика иммунологических показателей у обследованных больных, получивших сочетанное лечение П и ХГ

Показатели	Контрольная группа	До лечения	После лечения
Лимфоциты, $\times 10^9 / л$	$2,31 \pm 0,12$	$2,11 \pm 0,12$	$2,21 \pm 0,14$
Лимфоциты, %	$30,2 \pm 1,5$	$26,9 \pm 1,4$	$27,8 \pm 1,5$
CD ₃ (Т-лимфоциты), %	$67,7 \pm 2,7$	$62,9 \pm 2,3$	$64,2 \pm 2,4$
CD ₄ (Т-хелперы), %	$43,3 \pm 1,8$	$37,0 \pm 1,7^2$	$38,3 \pm 1,8$
CD ₈ (Т-цитотокс.), %	$23,4 \pm 1,3$	$20,9 \pm 1,6$	$22,1 \pm 1,5$
CD ₄ / CD ₈	$1,85 \pm 0,13$	$1,77 \pm 0,13$	$1,71 \pm 0,14$
CD ₂₀ (В-лимф.), %	$14,7 \pm 1,0$	$16,6 \pm 1,3$	$15,5 \pm 1,2$
IgA, г/л	$2,08 \pm 0,15$	$2,37 \pm 0,14^1$	$2,23 \pm 0,15$
IgM, г/л	$1,73 \pm 0,13$	$2,45 \pm 0,15^3$	$2,16 \pm 0,14^1$
IgG, г/л	$11,3 \pm 0,9$	$16,4 \pm 1,3^3$	$14,6 \pm 1,2^1$
ЦИК, г/л	$2,36 \pm 0,17$	$3,13 \pm 0,14^4$	$2,88 \pm 0,13^2$
ФАЛ, %	$74,4 \pm 4,8$	$56,1 \pm 4,6^3$	$62,8 \pm 4,6$
ФЧ	$7,2 \pm 0,6$	$6,6 \pm 0,5$	$6,9 \pm 0,6$
ФНО- α , пг/мл	$8,45 \pm 0,52$	$14,17 \pm 0,85^4$	$11,07 \pm 0,76^{2(2)}$
ИЛ-1 β , пг/мл	$1,88 \pm 0,15$	$3,03 \pm 0,26^3$	$2,49 \pm 0,22^1$
ИЛ-6, пг/мл	$2,86 \pm 0,18$	$4,11 \pm 0,31^3$	$3,45 \pm 0,26$
ИЛ-8, пг/мл	$3,46 \pm 0,22$	$6,48 \pm 0,40^4$	$4,94 \pm 0,34^{3(3)}$
ИЛ-4, пг/мл	$12,48 \pm 0,72$	$10,45 \pm 0,62^1$	$11,35 \pm 0,67$
ИЛ-10, пг/мл	$7,33 \pm 0,46$	$5,52 \pm 0,36^3$	$6,09 \pm 0,38^1$

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: ⁽²⁾ – $p < 0,02$, ⁽³⁾ – $p < 0,01$.

(IgA, ФАЛ, ИЛ-6 и ИЛ-4), наблюдалась выраженная тенденция к улучшению состояния других измененных показателей.

Таким образом, исследования показали хорошую эффективность сочетанного использования П + ХГ при лечении больных ГА (положительные результаты получены в 58% случаев)

5.4. Результаты комплексной терапии больных ГА

Комплексное лечение дипроспаном в сочетании с П + ХГ принимали 38 больных: 12 пациентов с относительно легкой формой ГА, 14 – со средней тяжестью, 12 – с тяжелой. Прогрессивная стадия заболевания наблюдалась у 20 больных, стационарная – у 13, регрессивная – у 5. Среди 12 больных с легкой формой ГА у 3 была прогрессирующая стадия дерматоза, у 6 – стационарная, у 3 – регрессивная, среди 14 – со средней степенью тяжести – соответственно у 8, 4 и 2, среди 12 больных с тяжелой формой – у 9, 3 и 0.

Следует отметить, что в группу больных, получивших комплексное лечение, были включены все 10 пациентов с субтотальной (отсутствие волос на площади 76 – 95% поверхности скальпа), тотальной и универсальной формами ГА.

Непосредственные результаты комплексной терапии (рисунок 5.25.)



Рисунок 5.25. - Непосредственные результаты комплексной терапии

Данные рисунка 5.25. иллюстрируют высокую эффективность комплексного метода лечения больных ГА. Так, у 18 (47,4%) больных достигнуто клиническое выздоровление, в 14 (36,8%) - значительное улучшение. Комплексное лечение оказалось неэффективным только у 4 (10,5%) больных. Эти пациенты страдали III (тяжелой) степенью тяжести ГА (у 2 больных была универсальная форма дерматоза, у 2 – тотальная).

Результаты лечения зависели от тяжести болезни. Под влиянием комплексного лечения положительные результаты достигнуты у всех больных с I и II степенями тяжести ГА. У 83,3% больных с легкой формой ГА отмечено клиническое выздоровление, у 16,7% – значительное улучшение, среди пациентов со средней степенью тяжести дерматоза - соответственно у 50% и 50%.

При тяжелом течении ГА положительный результат достигнут был у 6 (50%) больных (у 25% - клиническое выздоровление, у 25% - значительное улучшение), улучшение – у 2 (16,7%), без эффекта – у 4 (33,3%). Клиническое выздоровление наблюдалось у 2 из 4 больных с тотальной алопецией и у 1 – с субтотальной, значительное улучшение – у 2 из 3 больных с площадью облысения в 76 – 95% поверхности скальпа и 1 – с субтотальной.

Следует отметить, что достигнутый положительный результат у половины больных с тяжелой (трудно поддающейся лечению) формой ГА нами расценивается как определенный успех комбинированной терапии.

Среди больных с прогрессирующей стадией ГА клиническое выздоровление отмечено у 40% пациентов, значительное улучшение – также у 40%, улучшение – у 5%, эффекта не было – у 15%; среди больных со стационарной стадией – соответственно у 46,1%, 38,8%, 15,4% и 0; среди больных с регрессирующей стадией - у 80%, 20%, 0, 0.

Результаты комплексного лечения отражают следующие фотографии:



Рисунок 5.26. -
Больная Н., 19 лет. Д-з: ГА, многоочаговая форма. До лечения



Рисунок 5.27. -

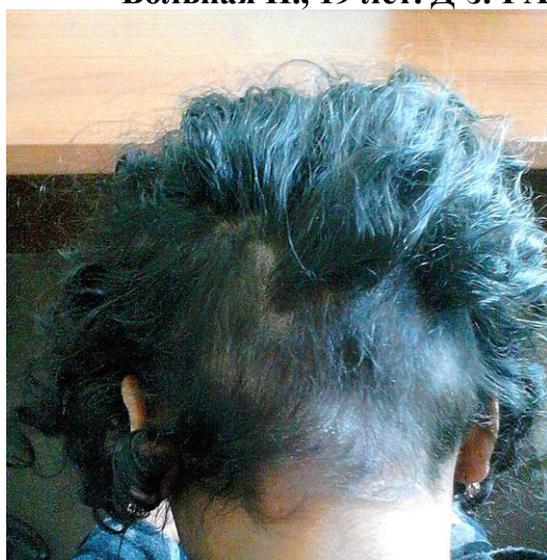


Рисунок 5.28. -
Та же больная через 6 месяцев после комплексного лечения,
клиническое выздоровление

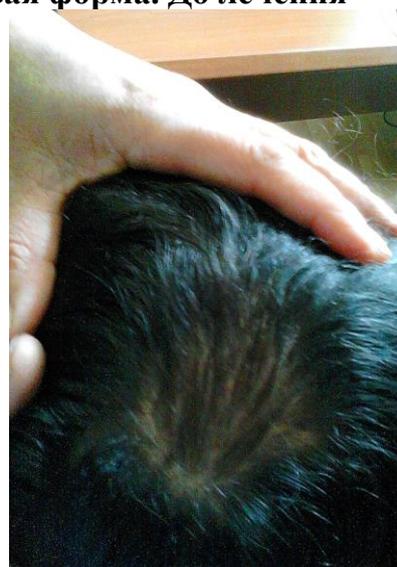


Рисунок 5.29. -



Рисунок 5.30. -
Больной Ш., 18 лет. Д-з: ГА,
локальная форма. До лечения



Рисунок 5.31. -
Тот же больной через 4 месяца
комплексного лечения,
клиническое выздоровление



**Рисунок 5.32. -
Больной Р., 16 лет. Д-з: ГА, многоочаговая форма. До лечения**



Рисунок 5.33. -



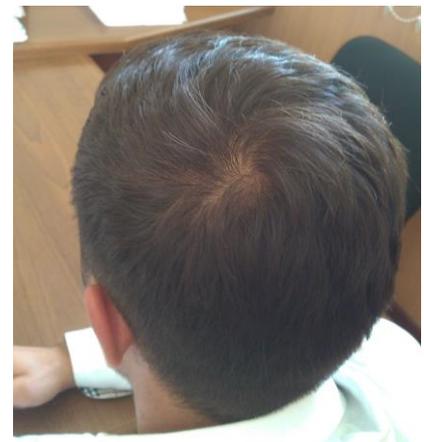
**Рисунок 5.34. -
Тот же больной через 4 месяца комплексного лечения,
значительное улучшение**



Рисунок 5.35. -



**Рисунок 5.36. -
Больной А., 23 года. Д-з: ГА,
многоочаговая форма. До лечения.**



**Рисунок 5.37. -
через 6 месяцев комплексного лечения,
клиническое выздоровление**



**Рисунок 5.38. -
Больной Р., 18 лет. Д-з: ГА, тотальная форма. До лечения**



**Рисунок 5.39. -
Тот же больной через 6 месяцев после комплексного лечения,
клиническое выздоровление**



Рисунок 5.40. -



**Рисунок 5.41. -
Больной С., 26 лет.
Д-з: ГА, субтотальная форма**



**Рисунок 5.42. -
Тот же больной через 6 месяцев после
комплексного лечения,
клиническое выздоровление**



Рисунок 5.43. -
Больной М., 13 лет. Д-з: ГА, тотальная
форма. До лечения



Рисунок 5.44. -
Тот же больной через 6 мес.
комплексного лечения, улучшение



Рисунок 5.45. -
Тот же больной через 1 год после комплексного лечения,
клиническое выздоровление



Рисунок 5.46. - Больной X., 20 лет. Д-з: ГА, универсальная форма. До лечения



Рисунок 5.47. -
Тот же больной через 6 месяцев после комплексного лечения, улучшение



Рисунок 5.48. -

Оживление фолликулярного аппарата среди всех больных с положительными и удовлетворительными результатами комплексного лечения произошло, в среднем, через $1,7 \pm 0,2$ нед. от начала лечения, начало роста волос – через $2,4 \pm 0,3$ нед. У больных с прогрессирующей стадией заболевания, соответственно, через $2,7 \pm 0,4$ и $3,2 \pm 0,5$ нед., у больных со стационарной стадией – через $1,8 \pm 0,3$ и $2,5 \pm 0,4$ нед., у больных с регрессивной стадией – через $1,13 \pm 0,15$ и $1,9 \pm 0,3$ нед.

У 14 (40%) больных восстановление волосяного покрова произошло по типу пушковых волос, у 21 (60%) – по смешанному.

Среди больных с прогрессирующей стадией ГА зона расшатанных волос через 2 месяца от начала комплексной терапии сохранилась у 25%, после лечения – только у 15%.

Эффективность комплексной терапии оценивали также и по состоянию иммунологических показателей у больных ГА в её динамике (таблица 5.25).

Таблица 5.25. – Состояние иммунологических показателей у больных в динамике комплексного лечения

Показатели	Контрольная группа	До лечения	После лечения
Лимфоциты, $\times 10^9$ / л	$2,31 \pm 0,12$	$2,09 \pm 0,11$	$2,2 \pm 0,13$
Лимфоциты, %	$30,2 \pm 1,5$	$29,2 \pm 1,7$	$29,6 \pm 1,7$
CD ₃ (Т-лимфоциты), %	$67,7 \pm 2,7$	$60,7 \pm 2,1^1$	$63,6 \pm 2,2$
CD ₄ (Т-хелперы), %	$43,3 \pm 1,8$	$34,7 \pm 1,6^3$	$37,8 \pm 1,7^1$
CD ₈ (Т-цитотокс.), %	$23,4 \pm 1,3$	$19,3 \pm 1,5^1$	$21,6 \pm 1,6$
CD ₄ / CD ₈	$1,85 \pm 0,13$	$1,86 \pm 0,14$	$1,75 \pm 0,13$
CD ₂₀ (В-лимф.), %	$14,7 \pm 1,0$	$17,0 \pm 1,2$	$15,7 \pm 1,1$
IgA, г/л	$2,08 \pm 0,15$	$2,59 \pm 0,16^1$	$2,34 \pm 0,15$
IgM, г/л	$1,73 \pm 0,13$	$2,20 \pm 0,13^3$	$1,96 \pm 0,12$
IgG, г/л	$11,3 \pm 0,9$	$14,7 \pm 1,1^2$	$13,3 \pm 1,0$
ЦИК, г/л	$2,36 \pm 0,17$	$3,45 \pm 0,16^4$	$2,87 \pm 0,15^1$
ФАЛ, %	$74,4 \pm 4,8$	$50,9 \pm 4,3^3$	$63,5 \pm 4,6$

ФЧ	7,2 ± 0,6	6,0 ± 0,4	6,6 ± 0,5
ФНО-α, пг/мл	8,45 ± 0,52	15,62 ± 0,91 ⁴	10,38 ± 0,73 ¹⁽⁴⁾
ИЛ-1β, пг/мл	1,88 ± 0,15	3,51 ± 0,27 ⁴	2,34 ± 0,21
ИЛ-6, пг/мл	2,86 ± 0,18	4,69 ± 0,35 ⁴	3,35 ± 0,25
ИЛ-8, пг/мл	3,46 ± 0,22	7,07 ± 0,41 ⁴	4,36 ± 0,33 ¹⁽⁴⁾
ИЛ-4, пг/мл	12,48 ± 0,72	10,16 ± 0,61 ²	11,77 ± 0,65
ИЛ-10, пг/мл	7,33 ± 0,46	5,19 ± 0,34 ³	6,44 ± 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⁾ – $p < 0,001$

Приведенные в таблице 5.25 данные свидетельствуют о том, что у больных ГА до лечения отмечалось изменение 14 из 19 исследованных иммунологических показателей: низкий уровень содержания CD₃, CD₄ и CD₈-лимфоцитов, ФАЛ, ИЛ-4 и ИЛ-10, повышенные цифры содержания IgA, IgM, IgG, ЦИК, ФНО-α, ИЛ-1β, ИЛ-6 и ИЛ-8.

На фоне комбинированного лечения нормализовалась активность 10 показателей (CD₃ и CD₈- лимфоцитов, IgA, IgM, IgG, ФАЛ, ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-4 и ИЛ-10), другие измененные показатели имели тенденцию к улучшению

Исследования показали высокую клинко-иммунологическую эффективность комбинированной терапии больных ГА с использованием дипроспана и П + ХГ по сравнению с другими методами.

Сравнительная оценка непосредственных результатов эффективности использованных методов лечения больных ГА приведена на рисунке 5.14. Данные рисунка 5.14. показывают, что комплексный метод лечения больных ГА (4-я группа) с сочетанным использованием дипроспана и П + ХГ дает значительно лучшие ближайшие результаты, чем традиционная терапия и монотерапия дипроспаном или П + ХГ. Клиническое выздоровление и значительное улучшение достигнуто у 84,2% больных, принимавших комбинированную терапию, что намного (достоверно) выше, чем данные

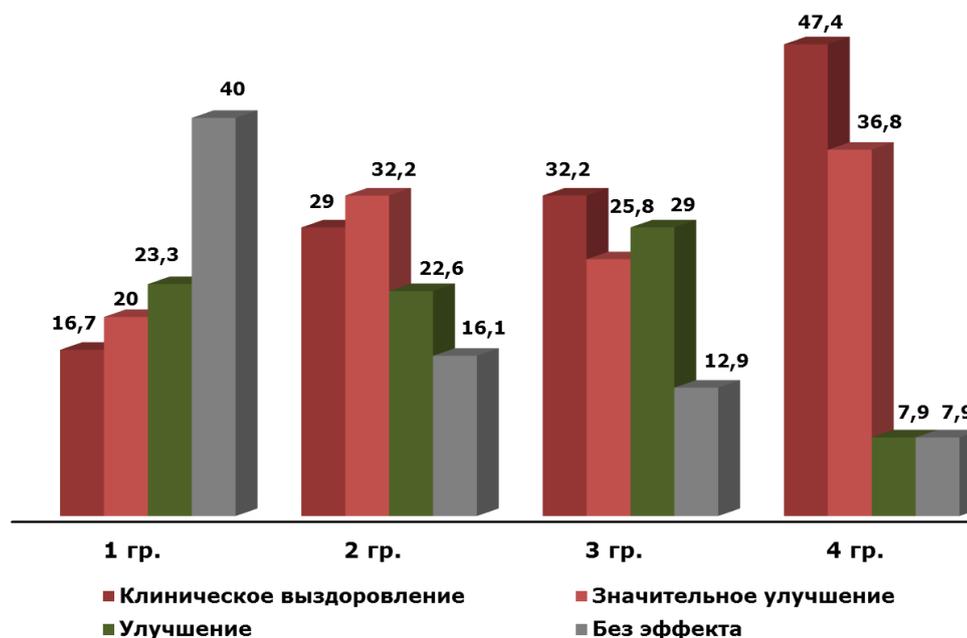


Рисунок 5.49. – Непосредственные результаты разных методов лечения больных ГА

традиционного лечения (1-я группа, $P < 0,01$), монотерапии дипроспаном (2-я группа, $P < 0,02$) и П + ХГ (3-я группа, $P < 0,02$), при которых положительные результаты были получены соответственно у 36,7%, 61,2% и 58% больных.

Среди больных с относительно легким течением ГА комплексное лечение, монотерапия дипроспаном и П + ХГ показали по 100% положительному результату, что в 1,4 раза выше, чем традиционные средства терапии, при которых такой результат наблюдался только у 69,3% пациентов. Среди пациентов со средней степенью тяжести дерматоза комплексным лечением достигнут максимальный (100%) положительный результат, монотерапией дипроспаном и П + ХГ – по 46,2%, что соответственно в 6 и 2,8 раза лучше, чем результаты традиционной терапии. Среди больных с тяжелым клиническим течением ГА под влиянием комплексного лечения в 50% случаев достигнут был положительный терапевтический результат, в то время как при других методах лечения такого исхода не было получено ни у одного больного с данной формой заболевания.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что сочетанное лечение П + ХГ оказалось намного (в 1,6 раза, $P < 0,02$)

эффективнее традиционных средств лечения и одинаково результативно (различия статистически недостоверны) с получившим в последние годы во многих странах мира широкое применение (в России, США и некоторых странах Европы при легких формах ГА – препарат выбора) в терапии больных ГА кортикостероидным препаратом пролонгированного действия дипроспаном.

Нами проведен анализ динамики показателей клинических проявлений заболевания у обследованных больных

Сроки начала оживления фолликулярного аппарата и роста волос отражены в таблице 5.26.

Таблица 5.26. – Сроки начала оживления фолликулярного аппарата и роста волос у обследованных больных

Признаки (в нед)	1 группа (n = 18)	2 группа (n = 26)	3 группа (n = 27)	4 группа (n = 35)
Оживление фолликулярного аппарата	5,4 ± 0,7	2,2 ± 0,3 ⁴	2,5 ± 0,4 ⁴	1,7 ± 0,2 ⁴
Рост волос	8,3 ± 1,2	3,2 ± 0,5 ⁴	3,6 ± 0,5 ⁴⁽¹⁾	2,4 ± 0,3 ⁴

Примечание: достоверность различия к показателям контрольной группы:

⁴ – $p < 0,001$; достоверность различия между показателями 3-й и 4-й групп: ⁽¹⁾ – $p < 0,05$

Как показывают данные таблицы 5.26, положительная динамика объективных клинических признаков ГА среди больных 2-й, 3-й и 4-й групп наступала быстрее, чем в группе сравнения ($p < 0,001$). Под влиянием как комплексной терапии, так и монотерапии дипроспаном и П + ХГ эффект достигался значительно раньше, чем при применении традиционного лечения (оживление фолликулярного аппарата – соответственно в 2,4; 2,2 и 3,2 раза, начало роста волос – в 2,6; 2,3 и 3,5 раза).

Сроки исчезновения зон расшатанных волос у больных прогрессирующей стадией заболевания среди больных разных групп указаны в таблице 5.27.

Таблица 5.27. – Наличие зоны расшатанных волос в очагах поражения у больных прогрессивной стадией ГА в динамике лечения

Признаки	1 группа (n = 30)		2 группа (n = 31)		3 группа (n = 31)		4 группа (n = 38)	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
До лечения	14	46,7	15	48,4	15	48,4	20	52,6
Через 2 месяца	11	36,7	5	16,1	7	22,6	5	13,2
После лечения	9	30	3	9,7 ³	3	9,7 ³	3	7,9 ³

Примечание: достоверность различия к данным контрольной группы: ³ – p <0,01

Из данных таблицы 5.27 видно, что комплексное использование дипроспана и П + ХГ, как и индивидуальное их применение оказывает более значимое воздействие на функциональное состояние фолликулярного аппарата больных, чем традиционные препараты (p <0,01). Так, через два месяца комплексного лечения количество больных с наличием зоны расшатанных волос уменьшилось в 4 раза, после лечения – в 6,7 раза. При лечении дипроспаном этот результат составил соответственно 3 и 5 раз, при терапии П + ХГ – 2,1 и 5 раз, при использовании традиционных средств – только 1,3 и 1,6 раза. Приведенные данные показывают, что эффективность комплексного метода лечения больных ГА с учетом только наличия зоны расшатанных волос превосходит традиционные средства в 4,2 раза, а монотерапия дипроспаном и П + ХГ – в 3,1 раза.

5.5. Оценка экономической эффективности комплексного метода лечения больных ГА.

Нами проведен сравнительный анализ стоимости комплексного и традиционного методов терапии ГА среди больных с положительными

результатами лечения. Больным лечение проводилось в амбулаторных условиях, в связи с чем учитывались только их расходы на приобретение лекарственных препаратов.

За весь 3-хмесячный курс комплексной терапии больные с положительным результатом лечения использовали, в среднем, 12 флаконов таблеток пигментина, 4 флакона раствора хлорметина гидрохлорид, 7 ампул дипроспана в лекарственной форме «сертоспан».

Стоимость всех этих лекарственных препаратов приведена в таблице 5.28.

Таблица 5.28 - Стоимость 1 курса комплексного метода лечения больных ГА.

Препараты (кол-во в 1 упаковке)	Цена сомони	Количество препарата	Стоимость за 1 курс (сом.)
Пигментин (96 таб.)	70	12 упаковок	840
Хлорметина гидрохлорид (1 фл)	70	4 флакона	280
Сертоспан (1 амп)	35	7 ампул	245
Всего			1356

Как видно из данных таблицы 5.28, стоимость 1 курса комплексного метода лечения больных ГА с положительным его результатом составила 1356 сомони.

В главе 5 показано, что среди 30 больных ГА (1-я контрольная группа) после одного курса традиционной терапии отрицательный результат (неудовлетворительные и удовлетворительные итоги) отмечен был у 19. По добровольному согласию 13 больным (10 со средней степенью тяжести ГА и 3 – с тяжелой) проведены были повторные курсы лечения традиционными средствами. Для достижения положительного результата больные получили 4 - 5 курсов традиционной терапии. Общая продолжительность лечения составила, в среднем, $14,3 \pm 1,5$ месяцев. Только у 6 (46,1%) больных со средней степенью тяжести ГА после длительного лечения традиционными лекарственными средствами были получены положительные результаты, у 7

больных (3 - с тяжелой формой ГА, 4 – со средней степенью) результаты лечения остались неудовлетворительными.

Расходы на приобретение лекарственных препаратов на 1 курс традиционной терапии среди 6 больных ГА с положительными результатами лечения приведены в таблице 5.29

Таблица 5.29 - Стоимость одного курса традиционного метода лечения больных ГА

Препараты (в 1 упаковке)	Цена сомони	Количество препарата	Стоимость за 1 курс (сом.)
Пустырник форте (40 таб.)	34	1,5 упаковки	51
Трентал (60 таб.)	57	2 упаковки	114
Цинктерал (25 таб.)	60	6 упаковок	360
Феррум-лек (30 таб.)	50	1 упаковка	50
Элеутерококк	4	3 флакона	12
Настойка перца	3	3 флакона	9
Клобетазол мазь	10	3 тюбика	30
Всего			626

Данные таблицы 5.29. показывают, что суммарные финансовые затраты на 1 курс лечения традиционными средствами составила 626 сомони. Следовательно, на 4 курса лечения, с целью получения положительных результатов, больные израсходовали $626 \times 4 = 2504$ сомони, что в 1,8 раза больше, чем стоимость комплексного метода лечения.

Таким образом, оценка непосредственных результатов показывает значительное преимущество комплексного метода лечения больных ГА по сравнению с другими. Положительные клинические результаты достигнуты у достоверно большего количества больных. Комплексное лечение оказало значительно лучшее воздействие на иммунологические нарушения у больных ГА, экономический эффект по сравнению с традиционным методом лечения больных ГА составил 1,8 раза.

5.5. Отдалённые результаты лечения больных ГА

Отдаленные результаты изучены у всех больных с положительными клиническими результатами лечения в период 2-хлетнего диспансерного наблюдения. В этот период среди больных, имевших очаги хронической инфекции, соответствующими специалистами (стоматолог, ЛОР – врач, нефролог) проводилась их санация, при наличии сопутствующих заболеваний - их коррекция (эндокринолог, гастроэнтеролог, невролог и др.), меры по профилактике ОРВИ и других вирусно-бактериальных инфекций. Оценка результатов диспансерного наблюдения проводилась с учетом продолжительности клинической ремиссии дерматоза, количества больных с рецидивами заболевания и длительности ремиссии у них по сравнению с данными до лечения.

Продолжительность ремиссии дерматоза в период диспансерного наблюдения у больных всех групп приведена в таблице 5.30.

Таблица 5.30. - Длительность ремиссии после лечения у больных ГА

Продолжительность ремиссии	1 группа (n =11)	2 группа (n =19)	3 группа (n =18)	4 группа (n = 32)
	%	%	%	%
До 6 мес	90,9	89,5	83,3	93,8
До 1 года	72,7	68,4	66,7	81,3
До 2 лет	45,5	52,6	50	68,7

Из данных таблицы 5.30. видно, что у большинства больных, получивших комплексное лечение, в течение 2 лет отмечался стойкий терапевтический эффект. Клиническая ремиссия дерматоза в течение всего периода диспансерного наблюдения в основной группе, получавшей комплексное лечение, отмечена у достоверно большего количества больных по сравнению с данными больных, принимавших традиционную терапию ($p < 0,02$), монотерапию дипроспаном ($p < 0,05$) и П + ХГ ($p < 0,05$).

Сравнительные данные, характеризующие рецидивы заболевания после лечения у больных ГА в период диспансерного наблюдения, отражены в таблице 5.31.

Таблица 5.31. – Рецидивы у обследованных больных ГА после лечения

Время появления рецидивов	1 (n = 11)		2 (n = 19)		3 (n = 18)		4 (n = 32)	
	Абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
В первые 6 месяцев	1	9,1	2	10,5	3	16,7	2	6,3
От 6 до 12 месяцев	2	18,2	3	15,8	3	16,7	4	12,5
От 1 до 2 лет	3	27,3	4	21,1	3	16,7	5	15,6
Всего	6	54,5	9	47,4	9	50	11	31,3

Как видно из данных таблицы 5.31, за 2 года рецидивы ГА в группе пациентов, получивших комплексное лечение, отмечались у достоверно меньшего количества больных по сравнению с группами, принимавшими традиционное лечение ($p < 0,01$), дипроспан ($p < 0,02$), П + ХГ ($p < 0,02$). группами, принимавшими традиционное лечение ($p < 0,01$), дипроспан ($p < 0,02$), П + ХГ ($p < 0,02$).

Следует отметить, что за время диспансерного наблюдения среди 6 больных 1-й группы, использовавших традиционное лечение, зарегистрировано было в общем 10 рецидивов (3 рецидива – у 1 пациента, 2 – у 2, 1 – у 3), среди 9 больных, получивших лечение только дипроспаном – 16 (3 рецидива – у 1, 2 – у 4, 1 – у 5), среди 9 больных, принимавших П + ХГ – 13 (2 рецидива – у 5, 1 – у 3), среди 10 больных, получивших комбинированное лечение – 14 (2 рецидива – у 4, 1 – у 6).

У большинства больных всех 4 групп обострения ГА возникали без видимых причин, часть больных связывала рецидивы дерматоза с нервными стрессами или обострением сопутствующих заболеваний.

Длительность ремиссии дерматоза после лечения среди больных с рецидивами заболевания по сравнению с данными до лечения в среднем отражена в таблице 5.32.

Таблица 5.32. – Средняя продолжительность ремиссии у больных с рецидивами ГА после лечения

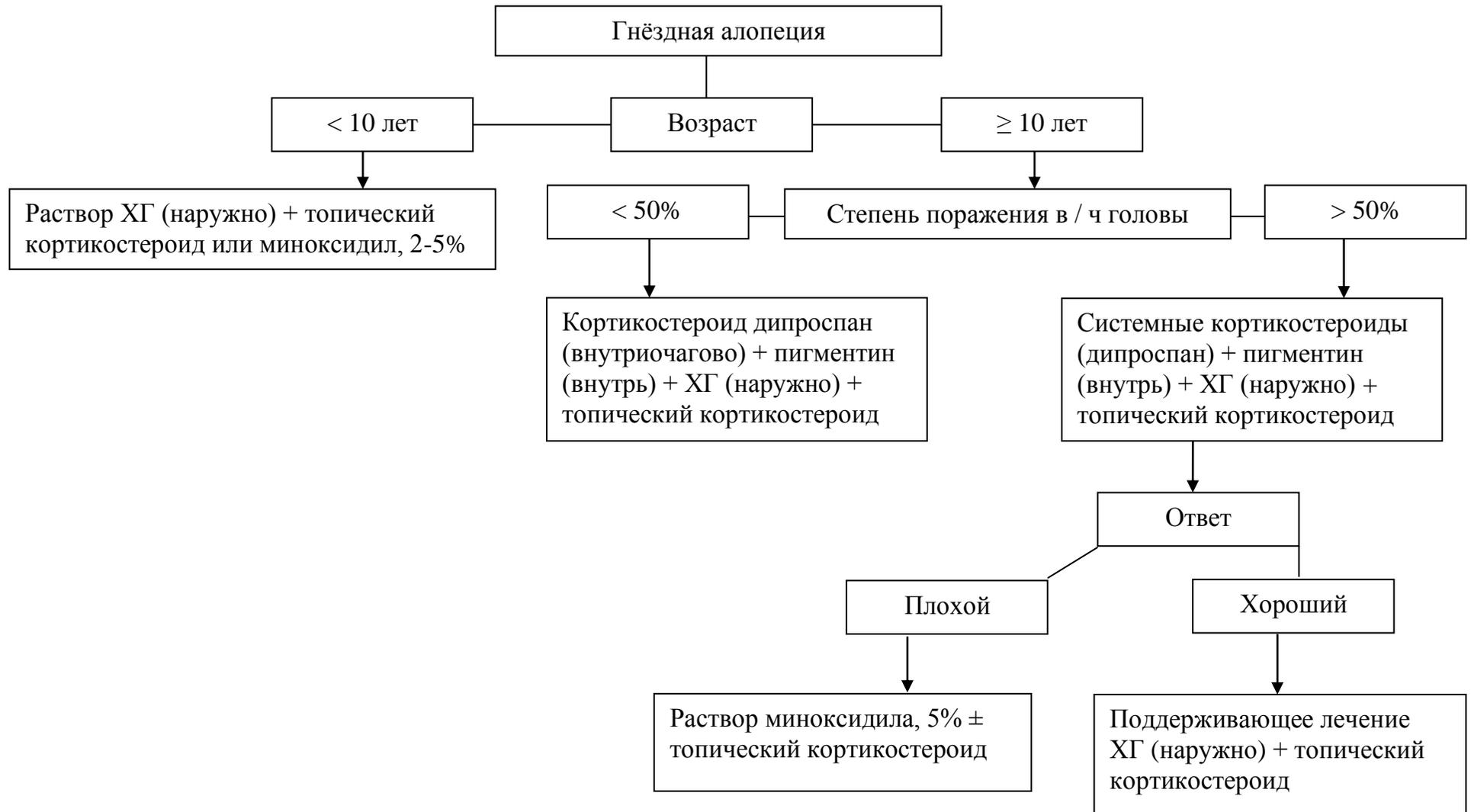
Группы	Продолжительность ремиссии (мес.)		
	До лечения	После лечения	р
1 группа	7,2 ± 1,1	8,9 ± 1,3	>0,1
2 группа	6,7 ± 0,8	9,5 ± 1,5	>0,1
3 группа	6,4 ± 1,0	10,1 ± 1,7	>0,1
4 группа	6,2 ± 0,9	12,7 ± 1,9	<0,01

Данные таблицы 5.32 свидетельствуют, что только у больных, получивших комплексное лечение, продолжительность ремиссии между рецидивами заболевания по сравнению с данными до лечения достоверно увеличилась ($p < 0,01$), у остальных больных данные недостоверны.

Таким образом, проведенные нами исследования показали, что комплексная терапия с сочетанным применением П + ХГ и дипроспана по данным как непосредственных, так и отдаленных терапевтических результатов является эффективным методом лечения больных ГА.

Проведенные исследования с учетом оценки использованных разных методов терапии позволил нам разработать алгоритм лечения больных ГА (рисунок 5.50), который предлагается для широкого использования в практической деятельности врачей дерматовенерологов.

Рисунок 5.50 - Алгоритм лечения больных гнездовой алопецией



Обсуждение результатов

Целью исследования явилось изучение частоты ГА в структуре дерматозов у жителей г. Душанбе, факторов риска её развития, клинико – иммунологических особенностей в динамике разработанного нами нового метода лечения больных ГА. Были решены следующие задачи;

1. Изучена заболеваемость ГА жителей г. Душанбе в последние годы;
2. Определены факторы риска развития ГА у обследованных больных;
3. Изучены клинико-иммунологические особенности ГА у больных;
4. Дана оценка эффективности разработанного нами нового комплексного лечения больных ГА с использованием пигментина и хлорметина гидрохлорид. Разработан алгоритм терапии больных ГА.

Анализ статистических документов за 2013-2017 гг в сравнении с 2003-2007 гг. показал, что общее количество больных ГА, впервые обратившихся в ГЦКВБ за последние 10 лет, увеличилось на 36%. Удельный вес ГА в структуре дерматозов с 3,3% в 2003-2007 гг. увеличился в 2013-2017 гг. до 4,5% в, среди взрослого населения г. Душанбе - с 3,3% до 5,0%, т.е. в 1,5 раза. Увеличение удельного веса ГА наблюдалось во всех возрастных группах. Мужчины с ГА, в среднем, на 20% чаще обращались за медицинской помощью, чем женщины. Самый высокий уровень заболеваемости ГА зарегистрирован среди студентов, который в динамике увеличился еще на 35%. У предпринимателей и безработных он увеличился на 28,5%.

В стационарных и амбулаторных условиях обследованы 130 больных ГА в возрасте от 15 до 46 лет: 77 (59,2%) мужчин, 53 (40,8%) женщин. Продолжительность болезни составила, в среднем, $1,9 \pm 0,2$ лет.

Чаще регистрировались I (легкая) и II (средняя) степени тяжести ГА: соответственно у 49 (37,7%) и 52 (40%) больных. Тяжелой (III) степенью тяжести заболевания страдали 29 (22,3%) больных (3 - универсальной формой ГА, 4 – тотальной, 3 – субтотальной с площадью облысения от 76 до 95% скальпа, 19 – с алопецией от 50 до 75% поверхности скальпа).

Прогрессирующей стадией дерматоза страдали 64 (49,2%) пациента, стационарной – 43 (33,1%), регрессивной – 23 (17,7%).

В возникновении ГА важную роль играют генетические, нервно-психические, эндокринные, обменные, инфекционные, иммунологические факторы и др. [4, 44, 92, 175]. У 60,8% обследованных больных выявлены возможные триггерные факторы ГА. Наиболее часто 31,5% пациентов дебют, а в дальнейшем и рецидивы ГА связывали с психоэмоциональным перенапряжением. Мужчины на нервный стресс как возможную причину алопеции указывали в 1,5 раза чаще, чем женщины (соответственно 36,4% и 24,5%), пациенты с тяжелой формой ГА - в 1,3 раза чаще, чем больные с другими формами заболевания (соответственно 37,8% и 28,7%). Второе место, значительно (в 2 раза) уступая нервно-психическим факторам, занимали ОРВИ или обострения хронических очагов инфекций/сопутствующих заболеваний, на которые указали 15,4% больных. Наследственная предрасположенность к ГА выявлена у 8,5% пациентов, причем у больных с тяжелыми формами ГА она, соответственно, в 2,3 и 1,8 раза определена чаще, чем у больных с легкой и средней степенью тяжести дерматоза, в 5,4% случаев причиной ГА была черепно-мозговая травма. 51 (39,2%) пациент выпадение волос ни с чем не связывали.

Данные наших исследований согласуются с результатами других работ [11, 44], показавшими ведущее значение психоэмоциональных факторов и очагов хронических инфекций в возникновении ГА.

В последние годы в патогенезе ГА особое значение придается иммунологическим нарушениям, в первую очередь аутоиммунным процессам, в развитии которых важную роль играют различные цитокины, однако результаты многочисленных исследований, посвященных данному вопросу, носят противоречивый характер [8, 14, 94, 195].

Это явилось основанием для проведения собственного исследования по изучению состояния основных показателей клеточного и гуморального иммунитета и активности некоторых провоспалительных и

противовоспалительных цитокинов в динамике использованных методов лечения у 130 обследованных нами больных ГА.

Полученные результаты показали, что у больных ГА по сравнению со здоровыми людьми имеются иммунологические нарушения, которые проявляются подавлением активности Т-клеточного звена иммунитета, повышением – В-клеточного и зависят от тяжести, степени активности и продолжительности патологического процесса. У больных с относительно легким клиническим течением заболевания поражение клеточного отдела иммунитета характеризовалось уменьшением содержания относительного количества CD₄-хелперных лимфоцитов ($p < 0,05$) и ФАЛ ($p < 0,05$), активизация гуморального звена – увеличением количества сывороточных IgM ($p < 0,05$), IgG ($p < 0,05$), ЦИК ($p < 0,02$). У больных со средней степенью тяжести ГА снижение активности Т-клеточного звена иммунитета было выраженнее, чем у больных с легкой формой дерматоза, что определялось, кроме дальнейшего уменьшения CD₄-лимфоцитов ($p < 0,02$), ФАЛ ($p < 0,02$), и низким уровнем CD₈ цитотоксических лимфоцитов ($p < 0,05$), а активность гуморального иммунитета сопровождалась повышенными цифрами содержания IgA ($p < 0,05$), IgM ($p < 0,02$), IgG ($p < 0,02$), ЦИК ($p < 0,01$). У больных с тяжелым течением ГА наблюдалось значительное угнетение клеточного звена иммунитета, о чем свидетельствовали низкие цифры содержания всех 3 основных её показателей: CD₃ общих Т лимфоцитов ($p < 0,02$), CD₄ ($p < 0,001$) и CD₈ лимфоцитов ($p < 0,02$). Свидетельством значительных иммунологических нарушений в организме больных тяжелыми формами ГА является достоверное снижение у них содержания CD₄ лимфоцитов ($p < 0,05$) и увеличение – IgA ($p < 0,05$), IgM ($p < 0,05$) и ЦИК ($p < 0,01$) по сравнению с больными с относительно легкой формой заболевания.

У больных в прогрессирующей стадии заболевания иммунологические нарушения определялись низким уровнем содержания всех исследованных показателей клеточного иммунитета - CD₃ ($p < 0,05$),

CD₄ (p <0,01) и CD₈ (p <0,05) лимфоцитов, ФАЛ (p <0,01) и ФЧ (p <0,05) и увеличенным содержанием CD₂₀ лимфоцитов (p <0,05), IgM (p <0,001), IgG (p <0,01), ЦИК (p <0,001). Среди больных со стационарной стадией ГА обнаружилось понижение CD₄ (p <0,02) лимфоцитов и ФАЛ (p <0,02), повышение IgM (p <0,01), IgG (p <0,02), ЦИК (p <0,01). У пациентов в регрессивной стадии дерматоза наблюдалось понижение содержания CD₄ (p <0,05) лимфоцитов, ФАЛ (p <0,05) и увеличение - IgG (p <0,05), ЦИК (p <0,02). О степени тяжести иммунологических нарушений у больных в стадии длительной прогрессирующей потере волос можно судить по статистически значимому снижению у них содержания CD₃ лимфоцитов (p <0,05) и увеличению – CD₂₀ лимфоцитов (p <0,05), IgM (p <0,01) и ЦИК (p <0,02) по сравнению с больными в регрессивной стадии ГА.

Результаты наших исследований подтверждают данные работ других авторов, в которых также определено угнетение клеточного звена иммунитета и увеличение содержания IgA, IgM, IgG, более выраженные у больных с тяжелыми, прогрессирующими формами ГА [31, 76, 134, 198].

Иммунологические нарушения оказали отрицательное влияние на продолжительность процесса потери волос. У больных с длительностью заболевания до 1 года наблюдалось снижение содержания CD₄-лимфоцитов (p <0,05) и ФАЛ (p <0,02), повышение количества сывороточных IgM (p <0,05), IgG (p <0,05), ЦИК (p <0,02). У больных с длительностью ГА больше 1 года иммунологические нарушения нарастали, о чем свидетельствует дальнейшее снижение уровня CD₄-лимфоцитов (p <0,01) и ФАЛ (p <0,01), а также уменьшение количества CD₃ (p <0,05) и CD₈ (p <0,05) лимфоцитов.

Исследования показали, что у больных ГА наблюдается дисбаланс сывороточных провоспалительных (ФНО-α, ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8) и противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-10) цитокинов. Высокая активность провоспалительных цитокинов, значительно (p <0,001) превышающая нормальные величины, сопровождалась низкой активностью

противовоспалительных цитокинов, namного ($p < 0,02-0,01$) уступающая данным здоровых людей.

Тяжесть течения заболевания, активность и продолжительность патологического процесса также отрицательно отразились на состояние исследованных цитокинов. Установлена прямая пропорциональная зависимость между степенью тяжести дерматоза и содержанием провоспалительных цитокинов и обратная пропорциональная – с противовоспалительными: чем значительнее степень нарушения волосяного покрова, тем больше продукция исследованных провоспалительных цитокинов и тем меньше – противовоспалительных: концентрация провоспалительных ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8 у больных со средним и тяжелым течением ГА была достоверно выше ($p < 0,05 - 0,001$), чем у больных с легким течением заболевания, а содержание ФНО- α и ИЛ-1 β у больных с тяжелым течением очаговой алопеции была также больше, чем у больных со средним течением алопеции (p соответственно $< 0,05$ и $0,01$). В то же время, уровень противовоспалительных ИЛ-4 и ИЛ-10 у больных со средним течением очаговой алопеции был достоверно ($p < 0,05$) меньше, чем у больных с легким течением дерматоза, а у больных с тяжелым течением очаговой алопеции ниже, чем у больных со средним ($p < 0,05-0,02$) и легким ($p < 0,001$) течениями заболевания.

Концентрация всех провоспалительных цитокинов сыворотки крови больных с прогрессирующей и большинства (кроме ИЛ-6) – у пациентов в стационарной стадии дерматоза по сравнению с данными больных с регрессивной стадией была достоверно ($p < 0,05-0,01$) выше, а уровень противовоспалительных ИЛ-10 и ИЛ-4, наоборот, - ниже.

Для лечения больных ГА нами впервые в дерматологической практике использована настойка хлорметина гидрохлорид (производство КНР), которая при смазывании очагов поражения вызывает у больных контактный дерматит, в связи с чем рекомендована производителями при терапии больных витилиго. Для системного лечения больных ГА нами

впервые в практике стран СНГ использован per or препарат пигментин (он также производится в КНР), который рекомендован при терапии ГА и витилиго.

Для оценки терапевтической эффективности использованных препаратов нами проведен сравнительный анализ результатов разных методов лечения, в связи с чем все пациенты, находившиеся под наблюдением, были разделены на 4 приблизительно одинаковые по тяжести и продолжительности заболевания группы.

1-я (контрольная) группа больных получила лечение лекарственными средствами, наиболее часто назначаемыми при ГА: седативные средства (пустырник форте или экстракт валерианы), препараты, улучшающие микроциркуляцию (трентал), препараты, содержащие цинк (цинктерал), железо (ферамид), средства общеукрепляющего, тонизирующего действия - адаптогены (сапарал или экстракт элеутерококка). В очаги поражения утром втирали настойку стручкового перца, вечером – мазь, содержащую 0,05% кортикостероида клобетазол.

2-й (контрольная) группе пациентов проведено лечение ГКС препаратом дипроспаном (больным с I и II степенями тяжести ГА - внутриочагово, больным с III степенью - внутримышечно). Всем больным наружное лечение было аналогичной первой группе.

3-й группе больных (1-я основная) был назначен препарат пигментин внутрь в виде таблеток, наружно – настойка хлорметина гидрохлорид.

4-я группа больных (2-я основная) получила комбинированное лечение дипроспаном, пигментином и хлорметина гидрохлоридом.

Продолжительность всех методов лечения составила, в среднем, 3 месяца.

Больным всех групп с сопутствующей патологией по консультации соответствующих специалистов проводили корригирующую терапию.

Исследования показали, что разработанная нами новая методика комплексного лечения больных ГА с использованием пигментина,

хлорметина гидрохлорида и дипроспана по сравнению с другими использованными методами позволила значительно повысить показатели эффективности как непосредственных, так и отдаленных результатов лечения.

Оценка непосредственных результатов лечения показала статистически значимое превосходство комплексного метода лечения больных ГА по сравнению с другими. Под влиянием сочетанного использования дипроспана и П + ХГ (4-ая группа) положительные результаты зафиксированы в 84,2% случаев (клиническое выздоровление у 47,4% больных, значительное улучшение – у 36,8%), что в 2,3 раза ($p < 0,01$) лучше, чем среди больных 1-ой группы, принимавших традиционное лечение и в 1,4 раза ($p < 0,02$) лучше, чем среди больных 2-ой и 3-ей групп, получивших соответственно дипроспан (системно или топически) и сочетание пигментина (системно) и настойки хлорметина гидрохлорида (наружно).

Исследования показали относительно хорошую эффективность сочетания настойки хлорметина гидрохлорида (топически) и препарата пигментин (системно) при лечении больных ГА (3-я группа). Положительный результат от них получен в 58% случаев, что в 1,6 раза ($p < 0,02$) выше традиционной терапии и одинаковый (различия статистически недостоверны) с дипроспаном.

Во 2-ой, 3-ей и 4-ой группах у всех больных с I степенью тяжести течения ГА достигнут 100% положительный клинический результат, в то время, как в 1-ой группе больных, принимавших традиционные средства – в 1,4 раза меньше (только в 69,3% случаев).

Среди больных с I степенью тяжести ГА клиническое выздоровление при комплексном методе лечения отмечено в 83,3% случаев, в то время как при лечении только дипроспаном или П + ХГ на 25% и 66% меньше (соответственно в 66,7% и 50% случаев)

Среди пациентов со II степенью тяжести дерматоза комплексное лечение дало положительный результат в 100% случаев, монотерапия дипроспаном – в 2,2 раза меньше (у 46,2% больных), П + ХГ – также у 46,2% пациентов, традиционное лечение – только у 16,7% больных (в 6 раз хуже, чем при комплексном лечении и в 2,8 раза – чем при монотерапии дипроспаном или П + ХГ).

Среди больных с III степенью тяжести ГА под влиянием комплексного лечения в 50% случаев получен был положительный терапевтический результат, в то время как при других методах лечения положительный исход не отмечен ни у одного больного. Достигнутый положительный результат у половины больных с тяжелой (трудно поддающейся лечению) формой ГА нами расценивается как успех комплексной терапии.

Комплексный метод лечения оказал положительное воздействие на иммунологические нарушения у больных ГА. Под его влиянием нормализовалось содержание 71,4% измененных до лечения иммунологических показателей (при традиционном лечении – только 20%, при монотерапии дипроспаном – 33,3%, при терапии пигментином + хлорметина гидрохлоридом – 41,7%).

Нужно отметить, что комплексный метод лечения, наряду с клинко-иммунологическим, показал и значимый экономический эффект. Затраты пациентов с положительными клиническими результатами на приобретение лекарственных препаратов при комплексном методе лечения были в 1,8 раза меньше, чем среди больных, получивших традиционную терапию.

Наблюдение за 80 больными (11 - из 1-й группы, 19 – с 2-й, 18 – с 3-й и 32 – из 4-й), достигшими положительных результатов от использованных методов лечения, проводилось в течение 2 лет. Отдаленные результаты лечения оценивались нами с учетом продолжительности клинической ремиссии дерматоза, количества больных с рецидивами заболевания и длительности ремиссии у них по сравнению с данными до лечения.

Клиническая ремиссия дерматоза в течение 2-х лет диспансерного наблюдения отмечена у 45,5% больных, принимавших традиционную терапию, 52,6% - монотерапию дипроспаном, 50% - П + ХГ и 68,7% - комплексную, что показывает большое преимущество комплексного метода лечения по сравнению с другими: отдаленные результаты комплексного лечения в 1,5 раза ($p < 0,02$) выше, чем результаты традиционного лечения и в 1,3 раза ($p < 0,05$) лучше, чем монотерапии дипроспаном и сочетание П + ХГ.

За 2 года наблюдений у 31,3% больных, получивших комплексное лечение, наблюдались рецидивы ГА, что намного меньше, чем в 1-й группе, где рецидивы отмечены у 54,5% больных ($p < 0,01$), во 2-й – у 47,4% ($p < 0,02$) и в 3-й – у 50% ($p < 0,02$).

У большинства больных всех групп обострения ГА возникали без видимых причин, часть больных связывала рецидивы дерматоза с нервными стрессами или обострением сопутствующих заболеваний.

У больных, получивших комплексное лечение, продолжительность ремиссии между рецидивами заболевания по сравнению с данными до лечения увеличилась в 2 раза (соответственно $12,7 \pm 1,9$ мес. и $6,2 \pm 0,9$ мес., $p < 0,01$), среди больных других групп – незначительно (недостоверно).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ОСНОВНЫЕ НАУЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ДИССЕРТАЦИИ

1. За 10-летний промежуток времени (в 2013-2017 гг. в сравнении с 2003-2007 гг) среди взрослых г. Душанбе удельный вес ГА в структуре дерматозов увеличился в 1,5 раза и составил 5%. Большинство пациентов ГА (78,3%) были в возрасте до 30 лет. Мужчины за медицинской помощью обращаются чаще, чем женщины (на 20%) [1 - А; 10 - А].

2. Факторы риска развития ГА определены у 60,8% больных. Ведущее место занимают нервно-психические потрясения, которые были причиной заболевания у 31,5% пациентов. Они в 2 раза опережают ОРВИ или обострения хронических очагов инфекции, в 3,7 раза – наследственную предрасположенность и в 5,8 раза – черепно-мозговые травмы. 39,2% больных возникновение ГА ни с чем не связывали [6 -А].

3. У больных ГА выявлено угнетение клеточного звена иммунитета, которое при I степени тяжести заболевания характеризуется уменьшением количества CD₄-лимфоцитов и ФАЛ, при II - снижением CD₄ и CD₈–лимфоцитов и ФАЛ, при III - низким уровнем CD₃, CD₄ и CD₈ лимфоцитов. Активизация гуморального звена иммунитета сопровождалась увеличением уровня сывороточных IgA, IgM, IgG и ЦИК [3 - А; 5 – А; 8 - А].

4. Выявлена прямая пропорциональная зависимость между содержанием провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8) и обратная пропорциональная – противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10) и степенью тяжести клинического течения дерматоза [2 - А; 5 – А; 6 – А; 8 - А].

5. Эффективность разработанного комплексного метода лечения больных ГА (дипроспан, пигментин и хлорметина гидрохлорид) составила 84,2% (клиническое выздоровление – 47,4%, значительное улучшение – 36,8%), что в 2,3 ($p < 0,01$) раза выше, чем результаты традиционной терапии и в 1,4 раза ($p < 0,05$) – чем монотерапия дипроспаном и сочетанное лечение пигментином и хлорметина гидрохлоридом. Комплексный метод

нормализовал у больных ГА большинство (71,4%) измененных до лечения иммунологических показателей, снизил стоимость лечения в 1,8 раза [1 – А; 4 – А; 7 – А; 9 - А].

6. У большинства (68,7%) больных с положительными результатами комплексного лечения в течение 2 лет диспансерного наблюдения отмечалась стойкая клиническая ремиссия дерматоза, при монотерапии дипроспаном – у 52,6% ($p < 0,05$), при терапии пигментином и хлорметина гидрохлоридом – у 50% ($p < 0,05$), при традиционной терапии – только у 45,5% ($p < 0,02$). У остальных больных после комплексного лечения период ремиссии удлинился в 2 раза, при других методах – не изменился [4 -А; 9 - А].

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРАКТИЧЕСКОМУ ИСПОЛЬЗОВАНИЮ РЕЗУЛЬТАТОВ

1. Для лечения больных ГА рекомендуется использование разработанного нами алгоритма комплексного метода терапии:

пациентам с I степенью тяжести ГА применяется топическое лечение, состоящее из внутрикожного введения в очаги поражения ГКС препарата дипроспан, в разведении 1:1 раствором лидокаина (1%), в суммарной разовой дозе не более 2 мл, 1 раз в 7-8 дней, на курс лечения – 7-10 процедур. Наружно очаги алопеции ватным тампоном смазываются в течение 10-15 секунд 2 раза в день раствором хлорметина гидрохлорид. После появления контактного дерматита, который проявляется стойкой эритемой с зудом, раствор наносится один раз в первой половине дня, вечером крем, содержащий клобетазол. Продолжительность наружного лечения больных ГА составляет 4 месяца.

при II и III степенях тяжести ГА, кроме вышеуказанного топического лечения, рекомендуется проведение системной терапии пигментином и дипроспаном. Пигментин назначается *per os* по 4 таблетки 3 раза в день после еды, продолжительность лечения 3 месяца. Больным с II степенью

тяжести ГА при площади облысения до 40% скальпа проводится 2 внутримышечные инъекции дипроспана по 1,0 мл, с интервалом 2 недели, при облысении от 40 до 50% площади скальпа – 3 инъекции. При тяжелом течении ГА рекомендуется 6 – 7 в/м инъекций дипроспана (при отсутствии волос на площади до 75% скальпа – 6 инъекций, свыше 75% – 7).

2. Для лечения больных с I и II степенями тяжести ГА, при наличии противопоказаний или нежелании больного в топическом использовании дипроспана, рекомендуется проведение сочетанной терапии пигментином и хлорметина гидрохлоридом.

3. Для оценки эффективности проводимой терапии в сыворотке крови больных ГА в динамике лечения целесообразно исследование содержания провоспалительных (ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-8) и противовоспалительных (ИЛ-4 и ИЛ-10) цитокинов.

4. Медицинским работникам первичной медико-санитарной помощи:

а) для предупреждения развития тяжелых, торпидных к терапии клинических форм ГА необходимо раннее выявление и лечение совместно с дерматовенерологом больных с I и II степенями тяжести заболевания;

б) для профилактики рецидивов ГА необходимо проведение профилактики ОРВИ и других бактериально-вирусных инфекций, санация очагов хронической инфекции, у больных с наличием сопутствующих заболеваний – консультация соответствующих специалистов.

5. Рост числа больных различными формами алопеций, отсутствие точных данных по этиологии и патогенезу заболеваний и эффективных методов их терапии диктует необходимость открытия в г. Душанбе и областных центрах республики медицинских трихологических центров.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авербах, Е.В. Фотохимиотерапия больных очаговой алопецией. Клинико-иммунологическое, иммуногенетическое исследование: дис. ... канд. мед. наук / Е.В. Авербах. – Москва, 1985. – 170 с.
2. Адаскевич, В.П. Алопеция / В.П. Адаскевич, О.Д. Мяделец, И.В. Тихоновская. – М.: Медицинская книга, 2000. – 148 с.
3. Адаскевич, В.П. Кожные и венерические болезни: руководство / В.П. Адаскевич, В.М. Козин – М.: Медицинская литература, 2006. – 672 с.
4. Аравийская, Е.Р. Руководство по дерматокосметологии / Е.Р. Аравийская, Е.В. Соколовский – СПб.: Фолиант, 2008. – 215 с.
5. Асриян, И.Н. Изменения характера у больных очаговой алопецией в зависимости от давности заболевания / И.Н. Асриян // Военно-медицинский журнал. – 2010. – №3. – С. 45-46.
6. Балтабаев, А.М. Значение кишечных паразитов в патогенезе гнездовой алопеции / А.М. Балтабаев // Вестник кыргызско-российского славянского университета. – 2017. – №3. – С. 91-95.
7. Беречикидзе, Т.Т. Вирусная гипотеза патогенеза гнездовой алопеции / Т.Т. Беречикидзе, К.М. Ломоносов // Росс. журнал кожных и вен. болезней. – 2012. – №2. – С. 56-58.
8. Беречикидзе, Т.Т. Цитокины в патогенезе гнездовой алопеции / Т.Т. Беречикидзе, К.М. Ломоносов // Рос. журнал кожных и вен. болезней. – 2012. – №3. – С. 41-45.
9. Беречикидзе, Т.Т. Исследование интерферонового статуса у пациентов с гнездовой алопецией / Т.Т. Беречикидзе, К.М. Ломоносов // Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. – 2014. – №1. – С. 14-18.
10. Бучаева, З.К. Применение комбинированных лазерных технологий в лечении больных очаговой алопецией / З.К. Бучаева, П.М. Алиева // Физиотерапевт. – 2015. – №1. – С. 30-37.

11. Верхогляд, И.В. Современные представления об этиологии, патогенезе и лечении очаговой алопеции / И.В. Верхогляд, О.Ю. Олисова, И.П. Гостроверхова // Рос. журнал кожных и вен. болезней. – 2010. – № 1. – С. 48-52.
12. Верхогляд, И.В. Современные возможности терапии гнездной алопеции / И.В. Верхогляд, О.Ю. Олисова, И.Я. Пинсон // Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. – 2010. – №3. – С. 38-45.
13. Верхогляд, И.В. Особенности микроциркуляции в коже головы у больных гнездной алопецией и ее динамика на фоне терапии эксимерным лазером / И.В. Верхогляд, О.Ю. Олисова, И.Я. Пинсон // Рос. журнал кожных и вен. болезней. – 2010. – №4. – С. 59-61.
14. Верхогляд, И.В. Иммунные нарушения при гнездной алопеции / И.В. Верхогляд, О.Ю. Олисова // Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. – 2010. – №4. – С. 7-10.
15. Вульф, К. Дерматология по Томасу Фицпатрику. Атлас-справочник / К. Вульф, Р. Джонсон, Д. Сюрмонд // М.: Практика, 2007. – 260 с.
16. Гаджигороева, А.Г. Активность различных субпопуляций Т-клеток-хелперов в зависимости от клинической формы гнездной алопеции / А.Г. Гаджигороева, А.Л. Пухальский, К.Н. Суворова // Вестник дерматологии и венерологии. – 1999. – № 4. – С. 69.
17. Гаджигороева, А.Г. Оптимизация лечения гнездной алопеции при частичной потере волос на голове / А.Г. Гаджигороева // Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. – 2010. – №3. – С. 10-16.
18. Гаджигороева, А.Г. Клиническая трихология / А.Г. Гаджигороева // – М.: Практическая медицина, 2014. – 184 с.
19. Галимов, Р.К. Эмоциональные расстройства и личностные особенности больных гнездной алопецией / Р.К. Галимов, В.С. Юлдашев, М.П.

- Гаффаров // Психические расстройства в общей медицине. – 2008. – №4. – С. 69-73.
20. Гамаюнов, Б.Н. Пульс-терапия при прогрессирующем течении гнездной алопеции (клинико-экспериментальное исследование) / Б.Н. Гамаюнов // Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. – 2011. – №2. – С. 15-19.
21. Глухенький, Б.Т. Опыт лечения круговидного облысения динитрохлорбензолом / Б.Т. Глухенький, Л.Д. Калюжная // Актуальные вопросы дерматовенерологии: тез. докл. республиканской конференции дерматовенерологов Калмыцкой АССР – Элиста, 1984. – С. 57-62.
22. Гостроверхова, И.П. Комбинированная терапия очаговой алопеции: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М. 2011. – 21 с.
23. Григорьева, И.Х. Сравнительное изучение иммунологических особенностей больных при гнездной алопеции / И.Х. Григорьева, В.В. Думченко // Медицинская иммунология. – 2002. – № 2. – С. 160-164.
24. Дерматовенерология. Клинические рекомендации / А.А. Кубанова [и др.]. – М.: ГЭОТАР, 2006. – 299 с.
25. Дерматовенерология. Национальное руководство / Ю.К. Скрипкин [и др.]. – М.: ГЭОТАР, 2017. – 895 с.
26. Дерматология Фицпатрика в клинической практике / Л.А. Голдсмит [и др.]. – М.: Панфилов, 2015. – Т 1. – 1166 с.
27. Евдонин, А.Л. Внеклеточный белок теплового шока 70 и его функции / А.Л. Евдонин, Н.Д. Медведева // Цитология. – 2009. – №2. – С. 130-137.
28. Зонунсанга, З.Е. Исследование эффективности эксимерного лазера, триамцинолона и миноксидила при очаговой алопеции / З.Е. Зонунсанга // Трихология. – 2015. – №2. – С. 54-57.
29. Ивашкин, В.Т. Клиническое значение оксида азота и белков теплового шока / В.Т. Ивашкин, О.М. Драпкина. – М.: Практическая медицина, 2011. – 376 с.

30. 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.
31. Каламкрян, А.А. Состояние иммунной системы у больных очаговой алопецией / А.А. Каламкрян, Е.В. Авербах // Вестник дерматологии и венерологии. – 1988. – № 5. – С. 6-10.
32. 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.
33. Кетлинский, С.А. Цитокины / С.А. Кетлинский, А.С. Симбирцев // СПб.: Фолиант, 2008. – 552 с.
34. Кологривова, И.В. Молекулярные аспекты функционирования Т-хелперов 17-го типа / И.В. Кологривова, Е.Н. Кологривова, Т.Е. Сулова // Бюллетень сибирской медицины. – 2011. – №11. – С. 93-99.
35. Кондрахина, И.Н. Оценка качества жизни больных гнездовой и андрогенетической алопецией / И.Н. Кондрахина, А.Н. Мареева // Вестник дерматол. и венерол. – 2015. – №5. – С. 53-58.
36. Короткий, Н.Г. Нарушения психоэмоциональной сферы у детей, страдающих гнездовой алопецией / Н.Г. Короткий, Н.М. Шарова, Г.А. Аветисян // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2002. – № 5. – С. 92-94.
37. Костина, С.В. Клиническое значение цитокинов при различных формах очаговой алопеции у детей / С.В. Костина, М.В. Хорева, А.С. Варивода // Современные проблемы дерматовенерологии – 2009. – №2. – С. 5-9.
38. Кочергина, С.С. Актуальность проблемы гнездовой алопеции / С.С. Кочергина, В.И. Кулагин, Г.Н. Авакян // Материалы научно-практической конференции «Актуальные проблемы дерматоонкологии. Новые лекарственные препараты в практике дерматолога». – М.: Русский врач. – 2002. – С. 46-47.

39. Кошевенко, Ю.Н. Иммуноморфологическая картина пораженной кожи при гнездной алопеции / Ю.Н. Кошевенко // Рос. журнал кожных и вен. болезней. – 1999. – № 3. – С. 60-64.
40. Кулагин, В.И. Современные особенности клиники, нейроэндокринные, сосудистые, иммунные механизмы патогенеза гнездной алопеции и дифференцированные методы терапии больных: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / В.И. Кулагин. – М. – 1992. – 55 с.
41. Кулагин, В.И. Цитокиновый профиль, иммунный и интерфероновый статусы у больных очаговой алопецией / В.И. Кулагин, А.В. Косталевская, М.Ю. Некрасов // тез. докл. IX Всероссийского съезда дерматовенерологов. – Москва, 2005. – С. 100-101.
42. Мавров, И.И. Основы диагностики и лечения в дерматологии и венерологии. Руководство для врачей, интернов, студентов / И.И. Мавров, Л.А. Болотная, И.М. Сербина. – Харьков: Факт, 2007. – 792 с.
43. Мареева, А.Н. Болезнь Никольского – редкая форма гнездной алопеции / А.Н. Мареева, И.Н. Кондрохина // Вестник дерматологии и венерологии. – 2015. – №5. – С. 97-101.
44. Мареева, А.Н. Психоэмоциональное состояние у больных нерубцовой алопецией (гнездной, андрогенетической) / А.Н. Мареева, И.Н. Кондрохина // Вестник дерматологии и венерологии. – 2015. – №6. – С. 50-56.
45. Могилева, Е.Ю. Клинические случаи гнездной алопеции на фоне антиретровирусной терапии / Е.Ю. Могилева, Е.Н. Белоносова, Н.Н. Эфендиева // Инфекционные болезни как междисциплинарная проблема: материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. – Москва, 2014. – С. 171-176.
46. Мордовцев, В.Н. Болезни волос, потовых и сальных желез. Кожные и венерические болезни и инфекции, передающиеся половым путем / В.Н. Мордовцев, В.В. Мордовцева. – М.: Медицина, 2002. – 183 с.

47. Мошкалова, И.А. Болезни волос / И.А. Мошкалова. – СПб.: Фолиант, 2008. – 120 с.
48. Муниева, С.Х. Клинико-иммунологическая эффективность пигментина в лечении больных витилиго / С.Х. Муниева, У.А. Таджибаев, Х. Раззоков // Материалы 26-й науч.-практ. конф. ИПОСЗ РТ. – Душанбе, 2018. – С. 88-90
49. Мяделец, О.Д. Морфофункциональная дерматология / О.Д. Мяделец, В.П. Адаскевич. – М.: Мед. лит., 2006. – 620 с.
50. Нефедова, Е.Д. Гнёздная алопеция: клинико-генетические предикторы тяжелого течения заболевания: автореф. дис. ... канд.мед.наук / Е.Д. Нефедова. – Москва, 2011. – 48 с.
51. Николаева, Т.В. Особенности микроэлементного статуса, определяющие гетерогенность пациентов с гнёздной алопецией / Т.В. Николаева // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2014. – №9. – С. 70-73.
52. Николаева, Т.В. Цинк-зависимые факторы в регуляции цикла фолликула волоса / Т.В. Николаева, Н.П. Сетко, Л.Г. Воронина // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2014. – №9. – С. 74.
53. Олисова, О.Ю. Современные представления об этиологии, патогенезе и лечении очаговой алопеции / О.Ю. Олисова, И.В. Верховгляд, И.П. Гостроверхова // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2010. – №1. – С. 48-52.
54. Потекаев, Н.Н. Современные представления об этиологии и патогенезе очаговой алопеции / Н.Н. Потекаев, Г.П. Терещенко, А.Г. Гаджигороева // Клин. дерматол. и венерол. – 2009. – №4. – С. 4-8.
55. Потекаев, Н.Н. Исследование местных иммунных механизмов воспаления при гнёздной алопеции с учётом активности заболевания / Н.Н. Потекаев, Е.А. Коган, А.Г. Гаджигороева // Клин. дерматол. и венерол. – 2010. – № 5. – С. 103-108.

56. Родионов, А.Н. Дерматология для косметологов / А.Н. Родионов, И.О. Смирнова, В.Г. Корнишева. – СПб: Наука и техника, 2014. – 768 с.
57. Романенко, Г.Ф. Болезни волос, сальных и потовых желез / Г.Ф. Романенко, О.С. Панова, Ю.С. Бутов. – М.: ГЭОТАР, 2009. – 490 с.
58. Рук, А. Болезни волос и волосистой части головы / А. Рук, Р. Даубер. – М.: Медицина, 1985. – 350 с.
59. Рябина, М.Е. Роль сосудистого фактора в патогенезе гнездного облысения / М.Е. Рябина, М.А. Ронкин, И.Я. Шахмейстер // Вестник дерматологии и венерологии. – 1993. – №4. – С. 22-24.
60. Самсонов, В.А. Терапия больных очаговой алопецией с учетом реологических и коагулологических показателей крови / В.А. Самсонов, Л.И. Маркушева, И.Г. Фомкина // Вестник дерматологии и венерологии. – 2000. – №3. – С. 76.
61. Сафина, Д.Д. Случай сочетания язвенного колита и очаговой алопеции / Д.Д. Сафина, Р.А. Абдулхаков, С.Р. Абдулхаков // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2013. – №12. – С. 92-96.
62. Сербина, И.М. Цитокинопосредованные механизмы формирования гнездной алопеции / И.М. Сербина // Научные ведомости. – 2014. – №24. – С. 50-53.
63. Сербина, И.М. Оценка степени тяжести гнездной алопеции / И.М. Сербина // Дерматология и венерология. – 2014. – №4. – С. 65-72.
64. Симбирцев, А.С. Цитокины и воспаление / А.С. Симбирцев // Научные ведомости. – 2004. – №2. – С. 16-22.
65. Скрипкин, Ю.К. Болезни кожи и инфекции, передаваемые половым путем / Ю.К. Скрипкин, Г.Д. Селицкий, С.М. Федоров. – М.: Медицина, 2006. – 252 с.
66. Соколова, Г.А. Роль эндокринных и иммунных нарушений при различных формах алопеций / Г.А. Соколова, Ф.П. Романюк, О.В. Беттихер // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 1998. – № 5. – С. 50-51.

67. Солнышкина, А.Н. Гнёздная алопеция: клинический случай тотальной формы / А.Н. Солнышкина, Е.Д. Соловьёва, Д.С. Муратова // Бюллетень медицинской интернет-конференции. – 2015. – №5. – С. 590.
68. Суворова, К.Н. Гнёздная алопеция / К.Н. Суворова, А.Г. Гаджигороева // Вестник дерматологии и венерологии. – 1998. – №5. – С. 67-73.
69. Суворова, К.Н. Эволюция терапии гнёздной алопеции и современная дерматологическая практика / К.Н. Суворова, К.Л. Варданян, Е.Г. Хватова // Рос. журн. кож. и вен. болезней. – 2004. – №5. – С. 9-15.
70. Талыбова, А.М. Комбинированное применение лазеропунктуры и низких доз метотрексата в лечении очаговой алопеции / А.М. Талыбова, Л.С. Круглова, А.Г. Стенько // Физиотерапевт. – 2016. – №4. – С. 29-35.
71. Тимошкова, Е.Н. Комплексное лечение больных алопецией препаратами цинка и меди / Е.Н. Тимошкова, М.М. Левин, В.А. Лосева // Вестник дерматологии и венерологии. – 1986. – №3. – С. 56-58.
72. Тихоновская, И.В. Клиническая, патоморфологическая характеристика гнёздной алопеции и новый метод лечения тяжелых форм заболевания / И.В. Тихоновская // Трихологический ежегодник. – 2004. – №1. – С. 16-17.
73. Ундрицов, В.М. Эмоционально-личностные особенности, нервно-эндокринные изменения у больных гнёздной алопецией и методы комплексной патогенетической терапии: дис. ... канд. мед. наук / В.М. Ундрицов. – Москва, 1987. – 175 с.
74. Фицпатрик, Т. Дерматология. Атлас-справочник / Т. Фицпатрик, Р. Джонсон, К. Вулф. – М.: Практика, 1999. – 1044 с.
75. Фомкина, И.Г. Комплексная патогенетическая терапия больных очаговой алопецией с учетом показаний гемостаза и реологии крови: автореф. дис. ... канд. мед. наук / И.Г. Фомкина. – Москва, 1997. – 50 с.
76. Фомченко, Ю.А. Распределение факторов роста и цитокинов в волосяных фолликулах и их микроокружении в норме и при гнёздной

- алопеции / Ю.А. Фомченко // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2007. – №2. – С. 19-24.
77. Фомченко, Ю.А. Нарушения системы иммунитета при гнездной алопеции / Ю.А. Фомченко., В.П. Адаскевич // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2003. – № 6. – С. 60-63.
78. Ходжаева, С.М. Оптимизация лечения очаговых алопеций у детей / С.М. Ходжаева, Н.Б. Бабабекова // Молодой учёный. – 2017. – №16. – С. 100-102.
79. Чирченко, М.А. Очаговая алопеция: новые аспекты лечения / М.А. Чирченко // Лечащий врач. – 2002. – №12. – С. 36-41.
80. Чистякова, И.А. Применение дипроспана в дерматологической практике / И.А. Чистякова, В.А. Самсонов, И.Г. Фомкина // Вестник дерматологии и венерологии. – 1998. – №2. – С. 56-57.
81. Шарова, Н.М. Патогенетическое обоснование комплексной дифференцированной терапии гнездной алопеции у детей: дис. ... канд. мед. наук / Н.М. Шарова. – Москва, 2004. – 193 с.
82. Шуцкий, И.В. Справочник по детской дерматологии / И.В. Шуцкий. – Киев: Здоровье, 1988. – 285 с.
83. Юлдашев, В.С. Особенности состояния реактивной и личностной тревожности у больных, страдающих гнездной алопецией / В.С. Юлдашев, М.П. Гаффаров, Р.К. Галимов // Медицинский вестник Башкортостана. – 2008. – №3. – С. 37-40.
84. Abell, E. Intralesion treatment of alopecia areata with triamcinolone acetone by jet injector / E. Abell, D.D. Munro // Br. J. Dermatol. – 1973. – Vol. 88. – P. 55 – 59.
85. Ahmed, I. Alopecia areata in children / I. Ahmed, S. Nasreen, R. Bhatti // J. Coll. Phys. Surg. Pak. – 2007. – Vol. 17(10). – P. 587-590.
86. Alkhalifah, A. A. Alopecia areata update: Part 1. Clinical picture, histopathology, and pathogenesis / A.A. Alkhalifah, A. Alsantali, E. Wang // JADA. 2010. - Vol. 62, 1.2. - P. 177-188.

87. Alkhalifah, A. Alopecia areata update: part II. Treatment. / A. Alkhalifah, A. Alsantali, E. Wang // *J Am Acad Dermatol.* - 2010; 62:191-202.
88. Al-Salam, F.A. Alopecia areata: Updates / F.A. Al-Salam, A.A. Azim, H. Darwish // *The Gulf Journal of Dermatology and Venereology.* – 2013. Vol. 20, No. 2. – P. 1-16.
89. Arakawa, S. In vivo levels of IL-4, IL-10, TGF-beta1 and IFN-gamma mRNA of the peripheral blood mononuclear cells in patients with alopecia areata / S. Arakawa S., Y. Hatano // *Arch Dermatol.* - 2007; 298 (8): 397-401.
90. Area, E. Interferon-gamma in alopecia areata. / E. Area, U. Musabak, A. Akar // *Eur J Dermatol.* - 2004; 14 (1): 33—36.
91. Avgerinou, G. Alopecia areata: topical immunotherapy treatment with diphencyprone / G. Avgerinou, S. Gregoriou, D. Rigopoulos // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol.* – 2007. – Nov 12 (Epub ahead of print).
92. Bakry, O.A. Total serum immunoglobulin E in patients with alopecia areata / O.A. Bakry, R.M. El Shazly, M.A. Basha // *Indian Dermatol Online J.* 2014;5(2):122–7.
93. Bakry, O. Oxidative Stress in Alopecia Areata: A Case-Control Study/ O. Bakry, R. Elshazly, M. Shoeib // *American J. of Clinical Dermatol.:* 2014: 15: 1: 57-64.
94. Barahmani, N. History of atopy or autoimmunity increases risk of alopecia areata. / Schabath M.B., Duvic M. // *J Am Acad Dermatol* 2009;61:581-91.
95. Betterle, C. Clinical review 93: Autoimmune polyglandular syndrome type III / Greggio N.A., Volpato M. // *J Clin Endocrinol Metab.*, 1998; 83 (4): 1049-1055.
96. Brajac, I. Roles of stress, stress perception and trait-anxiety in the onset and course of alopecia areata / I. Brajac, M. Tkalcic. D.M. Dragojevic H. *Dermatol.* - 2003. - Vol. 30. - P. 871-879.
97. Buchner, U. Irritant versus allergic contact dermatitis for the treatment of alopecia areata / Buchner U. // *Arch Dermatol Res.*, 1979; 264: 123.

98. Buhl, A.E. Minoxidil's action in hair follicles / Buhl A.E. // *Invest Dermatol.*, 1991; 96 (5): 73S-74S.
99. Camacho, F. Alopecia areata: clinical features. In *Trichology 6 Diseases of the pilosebaceous follicle*, ed. / F. Camacho // Madrid, Spain: Aula Medica Group, 1997: 417-450.
100. Carter, D.M. Alopecia areata and Down syndrome. / Jegasothy B.V. // *Arch Dermatol.*, 1976; 112(10): 1397-1399.
101. Chang, K.H. Treatment of severe alopecia areata with intralesional steroid injections. / Chang K.H., Rojhirunsakool S., Goldberg L.J. // *J Drugs Dermatol* 2009;8:909-12.
102. Cetin, E.D. Investigation of the inflammatory mechanisms in alopecia areata / E.D. Cetin, E. Savk, M. Uslu // *Am. J. Dermatopathol.* – 2009. – Vol. 31, No. 1. – P. 53-60
103. 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.
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. Chowdhury, M.M. Efficacy of combination therapy for the management regime of Alopecia areata / Chowdhury M.M., Rahman M.N., Wahab M.A. // *Mymensingh Med. J.* – 2007. – Jul. – Vol. 16(2 Suppl). – P. 19-22.
106. Chu, S.Y. Comorbidity profiles among patients with alopecia areata: the importance of onset age, a nationwide population-based study / Chu S.Y., Chen Y.J., Tseng W.C. // *J Am Acad Dermatol.* 2011; 65 (5): 949–56.
107. Colombe, B.W. The genetic basis of alopecia areata: HLA associations with patchy alopecia areata versus alopecia totalis and alopecia universalis / Colombe B.W., Lou C.D., Price V.H. // *Invest Dermatol Symp Proc.*, 1999; 4 (3): 216-219.
108. Crowder, J.A. Alopecia areata in infants and newborns / J.A. Crowder. I.J. Frieden. V.H. Price // *Pediatr. Dermatol.* - 2002. - Vol. 19. - P. 155-163.

109. Da Costa, C. Earlier occurrence of severe alopecia areata in HLA-DRB1 H-positive patients / Da Costa C., Dupont E., Van der Cruys M. // *J Dermatology*. 2006; 213: 12-14.
110. 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.
111. Delamere, F.M. Interventions for alopecia areata / Delamere F.M., Sladden M.M., Dobbins H.M. // *Cochrane Database Syst Rev* 2008;2: CD004413
112. 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.
113. Di Prima, T. The therapy of alopecia areata: what, who, when, why and how? / Di Prima T., Claudatus J, D'Ovidio R. // *JEAVD* 2003; 17: suppl 3.
114. D'Ovidio, R. Alopecia areata: news on diagnosis, pathogenesis and treatment. *G Ital Dermatol Venereol*. 2014;149: 25–45.
115. 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.
116. Eudy, G. The histopathology of non-cicatricial alopecia / Eudy G., Solomon A.R. // *Semin Cutan Mtd Surg.*, 2006; 25: 35-40.
117. Farshi, S. Could azathioprine be considered as a therapeutic alternative in the treatment of alopecia areata? A pilot study / Farshi S, Mansouri P, Safar F // *Int J Dermatol* 2010; 49:1188-93.
118. Ferran, M. Alopecia areata as another immune-mediated disease developed in patients treated with tumour necrosis factor- α blocker agents: report of five cases and review of the literature / Ferran M, Calvet J, Almirall M // *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; 25:479-84.
119. Finner, A.M. Alopecia areata: Clinical presentation, diagnosis, and unusual cases / A.M. Finner // *Dermatol. Ther.* – 2011. – Vol. 24. – P. 348-354.

120. Fransway, A.F. 3 percent topical minoxidil compared with placebo for the treatment of chronic severe alopecia areata II *Cutis* / Fransway A.F., Muller S.A. // 1988; 41 (6): 431-435.
121. Freyschmidt-Paul, P. Successful treatment of alopecia areata-like hair loss with contact sensitizer squaric acid dibutylester (SADBE) in C3H/HeJ mice / Freyschmidt-Paul P., Sundberg J.P., Happle R. // *J Invest Dermatol.*, 1999; 113 (1): 61-68.
122. 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.
123. Friedli, A. Pulse methylprednisolone therapy for severe alopecia areata: an open prospective study of 45 patients / Friedli A. // *J Am Acad Dermatol.*, 1998; 39 (4,1): 597-602.
124. Gandhi, V. Nail changes in alopecia areata: incidence and pattern / Gandhi V., Baruah M.C., Bhattacharaya S.N. // *Indian J Dermatol Venereol Leprol.*, 2003; 69 (2): 114-115.
125. Garg, S. Alopecia areata: evidence based treatments / Garg S, Messenger AG. // *Semin Cutan Med Surg* 2009; 28:15-8.
126. Garcia-Hernandez, M.J. No evidence of cytomegalovirus DNA in alopecia areata / Garcia-Hernandez M.J. // *J. of Invest. Dermatol.*, 1998; 110(2): 185.
127. Ghersetich, I. Alopecia areata: immunohistochemistry and ultrastructure of infiltrate and identification of adhesion molecule receptors / Ghersetich I., Campanile G., Lotti T. // *Int J Dermatol.*, 1996; 35: 28-33.
128. Gilhar, A. Autoimmune hair loss (alopecia areata) transferred by T-lymphocytes human scalp explants on SCID mice / Gilhar A., Ullmann Y., Berkutzki T. // *J Clin Invest.* 1998; 101: 62-67.
129. Gilhar, A. Lymphocytes, neuropeptides, and genes involved in alopecia areata / Gilhar A., Paus R., Kalish R.S. // *J. Clin. Invest.* – 2007. – Aug. – Vol. 117(8). – P. 2019-2027.

130. Gilhar, A. Alopecia areata / Gilhar A, Etzioni A, Paus R. // *N Engl J Med.* 2012; 366 (16):1515–25.
131. Goddard, C.J. Alopecia totalis in a patient with Crohn's disease and its treatment with azathioprine / Goddard C.J., August PJ, Whorwell PJ. // *Postgrad Med J* 1989; 65:188-9.
132. Grandolfo, M. Alopecia areata and autoimmunity / Grandolfo M, Biscazzi AM, Pipoli M. // *G. Ital. Dermatol. Venereol.* – 2008. – Vol. 143 (5). – P. 277-281.
133. Gulati, N. Molecular characterization of human skin response to diphenacyclone at peak and resolution phases: therapeutic insights / Gulati N. // *J Invest Dermatol.* 2014; 134: 2531–40.
134. 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:10.1586/1744666X.2015.1085306
135. Gupta, A. Oral cyclosporine to the treatment of alopecia areata / Gupta A., Ellis C., Cooper K. // *J Am Acad Dermatol.*, 1998; 22: 242-244.
136. 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.
137. Harries, M.J. Management of alopecia areata / Harries MJ, Sun J, Paus R, King LE Jr. // *BMJ* 2010; 341: c 36-71.
138. Hoffmann, R. Cytokines and growth factors influence hair growth in vitro. Possible implications for the pathogenesis and treatment of alopecia areata II / Hoffmann R., Eichler W., Huth A. // *Arch Dermatol Res.*,1996; 288 (3): 153-156.
139. Huang, K.P. Autoimmune, atopic, and mental health comorbid conditions associated with alopecia areata in the United States / Huang KP, Mullangi S, Guo Y // *JAMA Dermatol.* 2013; 149 (7):789–94.
140. Ikeda, T. A new classification of alopecia areata / Ikeda T. // *Dermatologica.* - 1965; 131:421-445.

141. Irvin, A.D. Hair on a gene string, recent advances in understanding the molecular genetic of hair loss / Irvin A.D., Christiano A.M. // *Clinical and Experimental Dermatol.*, 2001; 26: 59-71.
142. Ito, T. Recent Advances in the Pathogenesis of Autoimmune Hair Loss Disease Alopecia Areata / T. Ito // *Clinical and Developmental Immunology*. – 2013. – Article ID 348546. – P. 1-6.
143. Kakourou, T. A case series of alopecia areata in children: impact of personal and family history of stress and autoimmunity / Kakourou T., Karachistou K., Chrousos G. // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2007. – Mar. – Vol. 21(3). – P. 356-359.
144. Kalish, R.S. Alopecia areata: autoimmunity – the evidence is compelling / Kalish R.S., Gilhar A. // *J Investig Dermatol Symp Proc* 2003; 8 (2): 164-167
145. Kar, B.R. Placebo-controlled oral pulse prednisolone therapy in alopecia areata / Kar BR, Handa S, Dogra S // *J Am Acad Dermatol* 2005; 52:287-90.
146. Kasumagic-Halilovic, E. Tumor necrosis factor-alpha in patients with alopecia areata / Kasumagic-Halilovic E, Prohic A, Cavaljuga S. // *Indian J Dermatol.* 2011; 56 (5):494–6.
147. Kuchabal, S.D. Alopecia areata associated with localized vitiligo / Kuchabal SD, Kuchabal DS. // *Case Rep Dermatol* 2010; 2:27-31.
148. Kurosawa, M. A comparison of the efficacy, relapse rate and side effects among three modalities of systemic corticosteroid therapy for alopecia areata / Kurosawa M., Nakagawa S., Mizuashi M. // *Dermatology*. – 2006. – Vol. 212(4). – P. 361-365.
149. 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.
150. Kyriakis, K.P. Alopecia areata prevalence by gender and age / Kyriakis KP, Paltatzidou K, Kosma E. // *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23:572-3.

151. Lachgar, S. Minoxidil upregulates the expression of vascular endothelial growth factor in human hair dermal papilla cells / Lachgar S., Charveron M., Gall Y // *Br J Dermatol.* 1998; 138: 407-411.
152. LaRow, J.A. Alopecia areata universalis in an infant / J.A. LaRow, J. Mysliborski, I.P. Rappaport // *J. Cutan.Med. Surg.* - 2009-Vol.5.-P. 131-135.
153. Lee, N.R. Differences in comorbidity profiles between early-onset & late-onset alopecia areata patients: retrospective study of 871 Korean patients / Lee NR, Kim B, Yoon NY // *Ann Dermatol.* 2014;26(6):722–6.
154. 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.
155. Luggen, P. High-dose intravenous corticosteroid pulse therapy in alopecia areata: own experience compared with the literature / Luggen P, Hunziker T. // *J Dtsch Dermatol Ges* 2008; 6:375-8.
156. Lundin, M. Gender differences in alopecia areata / Lundin M. // *J Drugs Dermatol.* 2014; 13: 409–413.
157. Martinez-Mir, A. Genomewide Scan for Linkage Reveals Evidence of Several Susceptibility Loci for Alopecia Areata / A. Martinez-Mir, A. Zlotogorski, D. Gordon // *AJHG.* -2007. Vol. 80,12. -P. 316-328.
158. McDonagh, A. Alopecia areata / McDonagh A., Messenger A. // *Clinics in Dermatology*, 2001; 19(2): 141-147.
159. McElwec, K.J. Tbitd International Research Workshop on alopecia areata / McElwec K.J. // *Invest Dermatol.* 1999 Vol 112 P- J22.
160. McMichael, A.J. Alopecia in the United States: outpatient utilization and common prescribing pattern / McMichael AJ, Pearce DJ, Wasserman D // *J Am Acad Dermatol* 2007; 57: Suppl: S 49-51.
161. Messenger, AG. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of alopecia areata 2012 / A. Messenger, J. McKillop, P. Farrant // *Br J Dermatol.* 2012; 166: 916–26.

162. Michalowsky, R. Alopecia areata totalis/universalis and systemic corticosteroids (letter; comment) / Michalowsky R. // *Int Dermatol.*, 1999; 38 (12): 947.
163. 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.
164. Mitchell, A.J. Topical photochemotherapy for alopecia areata / Mitchell A.J., Douglass M.C. // *J Am Acad Dermatol.*, 1985; 12 (4): 644-649.
165. 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.
166. Nanda, A. Alopecia areata in children: a clinical profile / A. Nanda, A.S. Al-Fouzan, F. Al-Hasawi // *Pediatr. Dermatol.* - 2002. - Vol. 6. - P. 482-487.
167. Offidani, A. Role of cytomegalovirus replication in alopecia areata pathogenesis / Offidani A., Amerio P., Bernandini M. // *Cutan Med Surg.* - 2000; 4 (2): 63-65.
168. Ohlmeier, M.C. Topical immunotherapy with diphenylcyclopropenone of patients with alopecia areata – a large retrospective study on 142 patients with a self-controlled design / Ohlmeier MC, Traupe H, Luger TA. // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012; 26: 4: 503-507
169. Olsen, E.A. Alopecia areata investigation and assessment guidelines. Part II / Olsen E.A., Hordinsky M. K., Price V. // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2004. – Vol. 51. – P.440-447.
170. Papadopoulos, A.J. Alopecia areata. Pathogenesis, diagnosis, and therapy / A.J. Papadopoulos, R.A. Schwartz, C.K. Janniger // *Am. J. Clin. Dermatol.* - 2000. Vol. 1(2). - P. 101-105.
171. Park, K.Y. Combination therapy with cyclosporine and psoralen plus ultraviolet a in the patients with severe alopecia areata: a retrospective study with a self-controlled design // Park KY, Jang WS, Son IP. / *Ann Dermatol.* 2013;25(1):12–6.

172. Park Jin. Alopecia areata incognita / Park Jin, Song Ki-Hun, Nam Kyung-Hwa // *Australasian J. of Dermatol.*: 2013: 1: 52-54
173. Paus, R. Neuroendocrine perspectives in alopecia areata: does stress play a role? / Paus R, Arck PJ. // *J Invest Dermatol* 2009;129: 1324-6.
174. Peereboom-Wynia, J.D. Scanning electron microscopy comparing exclamation mark hairs in alopecia areata with normal hair fibres, mechanically broken by traction / Peereboom-Wynia J.D., Koerten H.K., Van Joost T // *Clin Exp Dermatol.*, 1989; 14 (1): 47-50.
175. Petukhova, L. The genetic architecture of alopecia areata / Petukhova L, Christiano AM. // *J Invest Dermatol Symp Proc.*2013;16:S16–S22.
176. Philpott, M.P. Effects of interleukins, colonystimulating factor and tumour necrosis factor on human hair follicle growth in vitro: a possible role for interleukin-1 and tumour necrosis factor-alpha in alopecia areata / Philpott M.P., Sanders D.A., Bowen J. // *Br J Dermatol.*, 1996; 135 (6): 942-948.
177. Pratt, C.H. Alopecia areata / Pratt CH, King LE, Messenger AG // *Nature reviews Disease primers.* 2017; 3:17011. doi:10.1038
178. Price, V.H. Heritable factors distinguish two types of alopecia areata / V.H. Price, B.W. Colombe // *Dermatol Clin*, 1996. – V. 14, № 4, P. 679-689.
179. Price, V.H. Treatment of hair loss / V.H. Price // *New Engl J Med.* – 1999 – V. 341, №13, P. 964-973.
180. 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.
181. 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
182. Rocha, J. Alopecia areata: a retrospective study of the paediatric dermatology department (2000–2008) / J. Rocha // *Acta Med Port.* – 2011 – V. 24, P. 207–14.

183. Rodriguez, T.A. Concordance rate of alopecia areata in identical twins supports both genetic and environmental factors / Rodriguez TA, Fernandes KE, Dresser KL // *J Am Acad Dermatol* 2010; 62:525-7.
184. Ruiz-Doblado, S. Alopecia areata: psychiatric comorbidity and adjustment to illness / S. Ruiz-Doblado, A. Carrizosa, MJ. Garcia-Hernandez // *Int. J. Dermatol.* - 2003. - Vol. 6. - P. 434-441.
185. Safavi, K.H. Incidence of alopecia areata In Olmsted County, Minnesota, 1975 through 1989 / Safavi K H., Muller S.A., Suman V.J. // *U Mayo Clinic Proceedings*, 70(7), 1995.
186. Sellami, R. The relationship between alopecia areata and alexithymia, anxiety and depression: a case-control study / Sellami R., Masmoudi J., Ouali U. // *Indian J Dermatol* 2014 Jul-Aug; 59 (4): 421.
187. Shapiro, J. Dermatologic therapy: alopecia areata update / J. Shapiro // *Dermatol Ther.* 2011;24(3):301.
188. Shapiro, J. Current treatment of alopecia areata / J. Shapiro // *J Investig Dermatol Symp Proc.* 2013;16 (1):S42-4.
189. Sharma, V.K. Pulsed administration of corticosteroids in the treatment of alopecia areata / Sharma V.K. // *Int J Dermatol.* 1996, 35:2:133-136.
190. Schmoeckel, C. Treatment of alopecia areata by anthralin-induced dermatitis / Schmoeckel C, Weissmann I, Plewig G. // *Arch.Dermatol* 1979;115:1254-5.
191. Shellow, W.V. Profile of alopecia areata: a questionnaire analysis of patients and family / Shellow W.V., Edwards J.E., Koo J.Y. // *Int J Dermatol*, 1992; 31 (3): 186-189.
192. 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.
193. Sotiriadis, D.K. Hair and Nail Disorders of Childhood / D.K. Sotiriadis // *Expert Rev. Dermatol.* 2008. - Vol. 3(6). - P. 677-690.

194. Stern, R.S. Risk of squamous cell carcinoma and methoxsalen (psoralen) and UV-A radiation (PUVA) / Stern R.S., Lunder E.J. // A meta-analysis. *Arch Dermatol.*, 1998, 134(12): 1582-1585.
195. 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.
196. Swanson, N.A. Topical treatment of alopecia areata / Swanson N.A., Mitchell A.J., Leahy M.S. // *Arch Dermatol.*, 1981; 117 (7): 384-387.
197. Tan, E. A clinical study of childhood alopecia areata in Singapore / E. Tan, Y.K. Tay, Y.C. Giam // *Pediatric Dermatol.* 2002. - Vol. 19. - P. 298-301.
198. Tembhre, M.K. T-helper and regulatory T-cell cytokines in the peripheral blood of patients with active alopecia areata / Tembhre M.K., Sharma V.K. // *Br J Dermatol.* – 2013. – Vol. 169. – P.543-548.
199. Tobin, D.J. New findings in alopecia areata / Tobin D.J. // *JEADV*, 2002; 17 (3): 67.
200. Tosti, A. Helicobacter pilori and alopecia areata / Tosti A., Pretolani S., Figura N. // *Posters of Abstracts of First World Hair Research Congress.* - Seville, 1997; 64.
201. Tosti, A. Clobetasol propionate 0.05% under occlusion in the treatment of alopecia totalis/universalis / Tosti A., Piraccini B.M., Pazzaglia M. // *J Am Acad Dermatol* 2003;49:96-8.
202. Tosti, A. Efficacy and safety of a new clobetasol propionate 0.05% foam in alopecia areata: a randomized, double-blind placebo-controlled trial / Tosti A., Iorizzo M., Botta G.L. // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2006. – Nov. – Vol. 20(10). – P. 1243-1247.
203. Tosti, A. Treatment strategies for alopecia areata / Tosti A., Duque-Estrada B. // *Expert Opin Pharmacother* 2009;10:1017-26.
204. Trober, B.E. Etanercept does not effectively treat moderate to severe alopecia areata: an open-label study / Trober B.E., Siu K., Alexis A.F. // *J Am Acad Dermatol.*, 2005; 52: 159-163.

205. Ucak, H. Prognostic factors that affect the response to topical treatment in patchy alopecia areata / Ucak H., Cicek D., Demir B. // J of the European Academy of Dermatol and Venereol 2014; 28: 34-40.
206. Vasquez, L.N. Sensory innervation and neuropeptides in localized Alopecia areata / Vasquez L.N., Arevalo M.P., Diaz N.L. // Ann Dermatol Venereol, 2002; 129: 155-25.
207. Wang, E. Etiopathogenesis of alopecia areata: Why do our patients get it? / Wang E., McElwee J. // Dermatologic Therapy. – 2011. -Vol. 24. – P. 337–347.
208. Wiseman, M.C. Predictive model for immunotherapy of alopecia areata with diphencyprone / Wiseman MC, Shapiro J, McDoland N. // Arch Dermatol 2001; 137:1063-8.
209. 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.
210. 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.

Список публикаций соискателя ученой степени кандидата наук

Статьи в рецензируемых журналах

- 1** – А. Касымов, А.О. Распространённость гнездовой алопеции и эффективность различных методов её лечения / А.О. Касымов, А.А. Ахмедов, О.И. Касымов // *Здравоохранение Таджикистана*. – 2014. – №1. – С. 49-55.
- 2** – А. Касымов, А.О. Активность некоторых цитокинов у больных гнездовой алопецией / А.О. Касымов // *Вестник педагогического университета*. – 2015. – №2. – С. 170-174.
- 3** – А. Касымов, А.О. Иммунологические нарушения у больных гнездовой алопецией / А.О. Касымов // *Здравоохранение Таджикистана*. – 2015. – №2. – С. 18-22.
- 4** – А. Касымов, А.О. Исследование эффективности разных методов лечения больных гнездовой алопецией / А.О. Касымов, А.А. Ахмедов, О.И. Касымов // *Здравоохранение Таджикистана*. – 2016. – №2. – С. 26-31.
- 5** – А. Касымов, А.О. Клинико-иммунологические нарушения у больных гнездовой алопецией / А.О. Касымов, О.И. Касымов // *Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения*. – 2017. – №1. – С. 27-32.

Статьи и тезисы в журналах и сборниках конференций

- 6** – А. Касымов, А.О. К вопросу патогенеза гнездовой алопеции / О.И. Касымов, А.А. Ахмедов, А.О. Касымов, Т.П. Рахимова // *Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения*. – 2015. – №1. – С. 32-36.
- 7** – А. Касымов, О.И. Эффективность пигмента в терапии гнездовой алопеции / О.И. Касымов, Д.И. Муродов, А.О. Касымов // *Сб. матер. ежег. XXI науч.-практ. конф. ИПОСЗ РТ*. – Душанбе, 2015. – С. 70-72.
- 8** – А. Касымов, А.О. Изучение цитокинов у больных гнездовой алопецией / А.О. Касымов // *Достижения, перспективы, актуальные проблемы дерматовенерологии: сб. матер. круг. стола*. – Душанбе, 2016. – С. 116-120.
- 9** – А. Касымов, А.О. Эффективность различных методов лечения гнездовой алопеции / А.О. Касымов // *Достижения, перспективы, актуальные проблемы дерматовенерологии: сб. матер. круг. стола*. – Душанбе, 2016. – С. 120-123.

- 10** – А. Касымов, О.И. Распространённость гнездной алопеции среди жителей города Душанбе / О.И. Касымов, Д.И. Муродов, Б.А. Баёзов, А.О. Касымов // Достижения, перспективы, актуальные проблемы дерматовенерологии: сб. матер. круг. стола. – Душанбе, 2016. – С. 123-125.
- 11** – А. Касымов, О.И. Комплексная терапия больных гнездной алопецией // О.И. Касымов, А.О. Касымов // Материалы VII съезда дерматовенерологов Узбекистана. – Ташкент, 2017. – С 31.