

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

УДК: 616.794.15-085.275:615.281.9:57.08

На правах рукописи

ЗОИРОВА НУРИЯ ПОДАБОНОВНА



**ЭФФЕКТИВНОСТЬ 1-ХЛОРМЕТИЛСИЛАТРАНА В КОМПЛЕКСНОМ
ЛЕЧЕНИИ ГНЁЗДНОЙ АЛОПЕЦИИ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ И
КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)**

Диссертация

на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

по специальности 3.1.10 – Дерматовенерология

Научный руководитель:

д.м.н., профессор

Саидзода Б.И.

Душанбе – 2026

СОДЕРЖАНИЕ

Перечень сокращений, условных обозначений	5
Введение	6
Общая характеристика работы	10
Глава 1. Эпидемиология, факторы риска, клинические проявления и методы лечения гнездной алопеции (обзор литературы).	15
1.1. Частота возникновения гнездной алопеции в последние годы	15
1.2. Факторы приводящие к риску развития ГА, особенности клиники гнездной алопеции	19
1.3. Современные методы лечения и профилактики гнездной алопеции	31
Глава 2. Материалы и методы исследования	41
2.1. Экспериментальное исследование включает в себя разработанные эффективные метод терапии, влияющие на рост шерсти экспериментальных животных (морских свинок и кроликов) в лабораторных условиях.	41
2.1.1. Методы лабораторных исследований у экспериментальных животных	41
2.1.2. Влияние мази Мивал на рост шерсти морских свинок.	44
2.1.3. Изучение влияния 1-хлорметилсилатрана и тимогара на рост шерсти морских свинок	48
2.1.4. Влияние совместного применения мази мивал и тимоцина на рост шерсти морских свинок	49
2.1.5. Изучение влияния мази мивала и тимофера на рост шерсти у кроликов	49
2.2. Клиническое исследование пациентов с гнездной алопецией (частота, этиопатогенез, клиническое течения, диагностики и лечение).	50

2.2.1. Особенности клинической картины у пациентов с гнездовой алопецией (ГА)	50
2.2.2. Методы лабораторных исследований	51
2.2.3. Методы лечения гнездовой алопеции	53
Глава 3. Результаты исследований данной работы	59
3.1. Результаты исследований у экспериментальных животных	59
3.1.1. Влияние силатранов на рост шерсти морских свинок	59
3.1.2. Влияние совместного применения мази мивал и тимогара на рост шерсти морских свинок	63
3.1.3. Влияние совместного применения мази мивал и тимоцина на рост шерсти морских свинок	66
3.1.4. Влияние силатрана и тимофера на рост шерсти у кроликов при экспериментальном авитаминозе	69
Глава 4. Результаты клинико-иммунологических исследований у больных с гнездовой алопецией	75
4.1. Частота, факторы развития и клиническое течение гнездовой алопеции	75
4.1.1. Факторы развития гнездовой алопеции у обследованных больных	77
4.1.2. Клинические проявления гнездовой алопеции у обследованных пациентов	81
4.2 Результаты иммунологических анализов	95
4.2.1. Показатели клеточного и гуморального иммунитета, провоспалительных и противовоспалительных цитокинов у пациентов с гнездовой алопецией	95
Глава 5. Результаты лечения пациентов с гнездовой алопецией	107
5.1. Результаты лечения больных гнездовой алопецией с использованием традиционных методов	108

5.2. Результаты лечения больных гнездовой алопецией традиционными методами с использованием мази мивал	113
5.3. Результаты лечения больных гнездовой алопецией с использованием тимогара и мази, содержащей 1-хлорметилсилатран	118
5.4. Результаты лечения больных гнездовой алопецией с применением иммуностимулятора тимодина и мази мивал	122
Глава 6. Обзор результатов исследования	130
Выводы	148
Рекомендации по практическому применению результатов исследования	150
Список литературы	151
Публикации по теме диссертации	172

Перечень сокращений, условных обозначений

ВАК – Высшая аттестационная комиссия

ГА – гнездная алопеция

ГКС – глюкокортикостероиды

ГУ ГKB KB – ГУ «Городская клиническая больница кожных болезней»

ИЛ – интерлейкин

МФ – макрофаг

нм – нанометр (10^{-9} м)

НИИ – научно-исследовательский институт

ФАЛ – фагоцитарная активность лейкоцитов

ФНО- α (TNF) – фактор некроза опухолей

ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы

CD – обозначение клеточного маркера – поверхностной
дифференцировочной лейкоцитарной молекулы

CD3 – поверхностный маркер Т-лимфоцитов

CD4 – поверхностный маркер Т-хелперов

CD8 – поверхностный маркер Т-супрессоров

CD20 – поверхностный маркер В-лимфоцитов

HLA-DR – молекула главного комплекса гистосовместимости II класс

IgA – иммуноглобулины класса А

IgG – иммуноглобулины класса G

IgM – иммуноглобулины класса M

INF- γ – интерферон-гамма

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

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

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы диссертации. Выпадение волос (алопеция) представляет собой широко распространенное дерматологическое состояние, существенно влияющее на психологическое благополучие и общее качество жизни пациентов. В структуре трихологических заболеваний доминирующее положение занимает нерубцовая алопеция, составляющая свыше 80% всех случаев потери волос. Примечательно, что данная форма заболевания диагностируется у значительной части населения: около 30-40% лиц, не достигших пятидесятилетнего возраста, сталкиваются с этой проблемой [9, с. 108-115; 93, с. 67-75]. «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» [29, с. 104]. «Волосы не являются самостоятельным органом, их состояние находится в непосредственной зависимости от нервной, гормональной и иммунной систем, деятельности желудочно-кишечного тракта, состояния обмена веществ» [11, с. 37]. «Изучение эпидемиологии ГА и ее связи с АтД вносит вклад в совершенствование подходов к ведению пациентов и направлено на решение ключевых задач» [19, с. 221].

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

Особую тревогу вызывает тенденция к увеличению заболеваемости гнездовой алопеции (ГА), характеризующаяся ростом числа тяжелых, терапевтически резистентных форм с частыми рецидивами [37, с. 52-58; 63, с.

531-537]. «У большинства обследованных больных наблюдалась средняя степень тяжести и прогрессирующая стадия заболевания» [30, с. 62].

Этиология алопеции остается предметом научных дискуссий, однако превалирующая концепция, поддерживаемая ведущими исследователями, указывает на аутоиммунный характер заболевания [21, с. 42-48; 46, с. 417-418; 129, с. 299-312]. «Гнёздная алопеция — хроническое органоспецифическое аутоиммунное воспалительное заболевание с генетической предрасположенностью, характеризующаяся поражением волосяных фолликулов, стойким или временным нерубцовым выпадением волос [20, с. 94]. «Заболевания с поражением волосистой части головы имеют сходную клиническую картину, но различаются по этиологическому фактору» [3, с. 153]. «Гнёздная алопеция является иммунокомплексным заболеванием с различными звеньями патогенеза и рядом предрасполагающих факторов (дистресс, инфекционные агенты, эндокринные и другие экзогенные причины)» [6, с. 420]. «Достоверная возраст-зависимая ассоциация между гнёздной алопецией и атопическим дерматитом подтверждает роль атопического дерматита как установленного фактора риска гнёздной алопеции» [19, с. 221]. «Многочисленные причины, приводящие к развитию гнёздной алопеции в детском возрасте, обуславливают сложность патогенетических механизмов развития данной патологии» [9, с. 113]. «В патогенезе очаговой алопеции наблюдается сложная иммунологическая патология, опосредованная клетками Th1, Th2 и Th17, котрое регулируются различными факторами образа жизни» [113, с. 1038]. «Нормализация уровня витамина D и гормонального фона рассматривается как патогенетический подход к лечению ГА и профилактики других аутоиммунных патологий» [27, с. 102].

В научном сообществе продолжается дискуссия относительно характера нарушений клеточного и гуморального иммунитета при ГА, а также роли различных про- и противовоспалительных цитокинов в патогенезе заболевания [119, с 1038; 130, с. 63-69]. «У больных ГА определяются иммунологические нарушения, свидетельствующие об угнетении активности клеточного звена

иммунитета и повышении гуморального. Иммунологические нарушения больше выражены у пациентов с распространенной формой заболевания и продолжительным процессом» [28, с. 31]. «Появляются новые общие терапевтические стратегии, от ингибиторов JAK до блокады OX40/OX40L и модуляции IL-2. Эти соединения указывают на будущее, в котором вмешательства будут не просто иммунодепрессивными, но и будут восстанавливать иммунитет» [131, с. 14]. «Среди факторов-регуляторов, отражающих аутоиммунную природу развития ГА, в первую очередь, выделяют корецептор, управляющий CD8⁺ (CD8-Driven) и Th1-типа, вызывающие T-клеточную аутоиммунную реакцию» [45, с. 46].

Современная медицина до сих пор не располагает универсально эффективными методами лечения ГА [51, с. 895; 78, с. 289-297; 137, с. 221-228; 141, с. 817-820]. Терапевтическая стратегия при ГА базируется на применении комплекса лекарственных средств, направленных на коррекцию основных патогенетических механизмов заболевания. Ключевыми компонентами терапии являются препараты, обеспечивающие иммуномодулирующий эффект, оптимизацию микроциркуляции, нормализацию тканевого метаболизма и восстановление антиоксидантного статуса организма [10, с. 27-32; 100, с. 1905-1906, 101, с. 1421-1446]. «Поступление в организм витаминов группы В, антиоксидантов, микроэлементов должно быть обеспечено в период повышенного выпадения волос, антиандрогены будут способствовать уменьшению негативного влияния андрогенов на волосяной фолликул, а инозитол – стимуляции роста волос» [57, с. 7]. «Согласно результатам клинических исследований и опыту практического применения терапия тофацитинибом позволяет добиться полного возобновления роста волос даже при наличии тотальной и универсальной форм алопеции с длительностью заболевания более пяти лет» [20, с. 98]. По данным Касимова О.И., «Включение в комплексное лечение больных гнездной алопецией топического препарата хлорметина гидрохлорида, который существенно повышает клиническую эффективность проводимой терапии» [30, с. 62]. «В современной трихологии

более перспективными являются ингибиторы януз-киназ (JAK/STAT), которые оказывают более выраженный эффект в терапии, но при этом имеют меньше побочных проявлений» [107, с. 35]. «Сочетанное применение колекальциферола с местной терапией позволило быстро остановить прогрессирование очагов ГА, сократить сроки лечения и привести к продлению сроков ремиссии» [37, с. 57].

Актуальность темы связана с высоким спросом на эффективные и безопасные методы лечения алопеции, поскольку существующие методы не всегда дают желаемые результаты. Все вышеизложенное обуславливает необходимость проведения данного исследования, направленного на разработку оптимальных схем лечения гнездовой алопеции в Таджикистане.

Степень научной разработанности изучаемой проблемы. Гнездовая алопеция является достаточно распространенным заболеванием и трудно поддается лечению. Указанное выше свидетельствует, что продолжается разработка новых и совершенствование существующих средств и методов лечения больных ГА. В своих исследованиях мы впервые в дерматологической практике использовали раствор для наружного применения 1-хлорметилсилатрана и иммуномодулирующие препараты тимогар и тимоцин. В литературе имеются единичные публикации об успешном использовании иммуномодулирующих препаратов тимогара и тимоцина при лечении кожных больных [7, с. 9-31; 29, с. 7-36; 41, с. 88-90]. Работ по определению эффективности указанных препаратов при ГА в доступной литературе мы не нашли, как и исследований по изучению распространенности, причин возникновения, этиологии и патогенеза ГА в Республике Таджикистан. Несмотря на множество научных работ по данной теме, остаются неразрешёнными вопросы этиопатогенеза, диагностики и лечения ГА. Вышеизложенное предопределило актуальность настоящего исследования и послужило основанием для его проведения.

Связь исследования с программами (проектами) и научной тематикой. Диссертационная работа соответствует 3 пункту Постановления Правительства Республики Таджикистан от 26 сентября 2020 г., № 503 «О приоритетных

направлениях научных и научно-технических исследований в Республике Таджикистан на 2021-2025 годы» и выполнена в рамках реализации национальной программы «О перспективах профилактики и контроля неинфекционных заболеваний и травматизма в Республике Таджикистан на 2013-2023 годы» (утверждена Постановлением Правительства Республики Таджикистан от 3 декабря 2012 года, за № 676), а также в рамках выполнения научно-исследовательской работы кафедры дерматовенерологии им. профессора Зоирова П.Т. ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» «Распространённость, особенности клинического течения хронических дерматозов и косметических дефектов кожи, оптимизация терапии» (срок выполнения 2018-2022 гг., ГР № 0118TJ00858).

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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

Задачи исследования:

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

Объект исследования. В исследовании приняли участие 120 пациентов (75 мужчин и 45 женщины, средний возраст $34 \pm 2,4$ лет), поступивших в ГУ «Городскую клиническую больницу кожных болезней» г. Душанбе в период с

2018 по 2022 год, а также 105 экспериментальных животных (60 морских свинок и 45 кроликов).

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

Научная новизна исследования. Комплексное изучение ГА у взрослого населения Душанбе позволило впервые в Таджикистане выявить эпидемиологические особенности, определить факторы риска и дать клинко-иммунологическую характеристику заболевания. Эпидемиологический анализ установил тенденцию к росту распространенности патологии в структуре дерматозов за последнее десятилетие в 1,5 раза, достигшей 5%. Анализ возрастно-полового состава пациентов показал преобладание лиц моложе 30 лет и более высокую обращаемость среди мужчин.

Этиопатогенетическое исследование позволило установить основные факторы риска развития заболевания, к которым относятся нервно-психические стрессы, вирусные инфекции, хронические очаги инфекции, наследственная отягощённость и черепно-мозговые травмы. Тяжёлое течение заболевания наблюдалось в 22,3% пациентов. При этом наследственная форма, составляющая 8,5% случаев, демонстрирует двукратное превышение частоты тяжёлых форм по сравнению с ненаследственными случаями.

Впервые продемонстрирована высокая клинко-иммунологическая эффективность применения иммуномодулирующих препаратов совместно с мазью 1-хлорметилсилатрана для лечения пациентов с различной тяжестью клинического течения ГА. При лечении больных ГА I и II степени тяжести доказана эффективность разработанного комбинированного метода, которая в 1,7 раза превышала традиционной терапии. Сочетание применение препаратов соответствует современным принципам терапии в России, США и странах Европы. На основании полученных результатов разработан новый алгоритм

лечения ГА с использованием тимогара и тимоцин в сочетании с мазью 1-хлорметилсилатраном.

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

Положения, выносимые на защиту:

1. Доказано положительное воздействие мази 1-хлорметилсилатрана и её сочетания с иммуномодуляторами на рост шерсти у лабораторных животных (морских свинок), а также выявлен рост числа обращений пациентов с гнездой алопецией за медицинской помощью в ГУ «Городская клиническая больница кожных болезней» города Душанбе в течение последнего десятилетия.
2. Определено, что патогенетические механизмы развития заболевания характеризуются выраженными иммунологическими нарушениями, степень которых демонстрирует чёткую корреляцию с тяжестью, стадией и длительностью патологического процесса. Особого внимания заслуживает нарушение цитокинового баланса, сопровождающееся супрессией клеточного звена иммунитета при одновременной активации гуморальных иммунных механизмов.
3. Установлена эффективность комплексного лечения гнездой алопеции с использованием мази 1-хлорметилсилатрана и иммуномодуляторов тимогара и тимоцина, применение которых способствовало нормализации нарушенных иммунологических показателей.

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

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Диссертация соответствует паспорту ВАК при Президенте Республики Таджикистан по специальности 3.1.10 – Дерматовенерология, подпункту 3.2 "Эпидемиология, патогенез и статистика гнездной алопеции в изменяющихся условиях жизни", а также подпунктам 3.4 "Совершенствование диагностики с использованием современных инструментальных, клинических, иммунологических, лабораторных, функциональных и других методов исследования" и 3.5 "Оптимизация методов профилактики и лечения гнездной алопеции".

Личный вклад соискателя ученой степени в исследование. Автором проведен обзор 144 научных источников, выполнен полный сбор клинических и лабораторных данных, включая экспериментальное исследование на 105 животных (морских свинок и кроликах) и лечение 120 пациентов с гнездной алопецией. Экспериментальные исследования животных были проведены совместно с сотрудниками ГУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной медицины» ТГМУ им. Абуали ибни Сино. Анализ показателей иммунной системы был выполнен автором в сотрудничестве с сотрудниками лаборатории иммунологии Национального диагностического центра Республики Таджикистан. Также была проведена работа по формированию базы данных и ее статистическому анализу. Автором самостоятельно разработан алгоритм лечения больных гнездной алопецией.

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

- "Актуальные проблемы теоретической и практической медицины", Республиканский медицинский колледж (Душанбе, 2017, 2018);

- 70-я юбилейная научно-практическая конференция ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» с международным участием «Современная медицина: традиции и инновации» (Душанбе, 2018, 2022, 2023, 2024);
- Республиканская научно-практическая конференция ГОУ ХГМУ (5-я ежегодная) на тему «Актуальные вопросы современной медицины: проблемы и их решение», посвященная 31-й годовщине Государственной независимости Республики Таджикистан (Душанбе, 2024).

Публикации по теме диссертации. По материалам диссертации опубликовано 18 печатных работ, в том числе 5 статей в журналах, включенных в реестр ВАК при Президенте Республики Таджикистан.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 171 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, четырех глав собственных исследований, обсуждения результатов, выводов, рекомендаций по практическому использованию результатов и списка литературы, включающего 144 источника, из которых 58 на русском языке и 86 на иностранных языках. Работа иллюстрирована 28 таблицами и 9 рисунками.

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

1.1. Частота возникновения гнёздной алопеции в последние годы

Аутоиммунное поражение волосяных фолликулов - гнёздная алопеция (ГА), представляет собой широко распространенное дерматологическое заболевание. Данная патология характеризуется хроническим течением с частыми рецидивами и относится к группе аутоиммунных нарушений. Несмотря на значительный прогресс в изучении данного заболевания, механизмы патогенеза ГА остаются не полностью расшифрованными, что существенно ограничивает возможности терапевтического воздействия. Существующие методы лечения демонстрируют недостаточную эффективность и зачастую не оправдывают ожиданий как врачей, так и пациентов [8, с. 273-279; 65, с. 259; 71, с. 980-981; 73, с. 35-40; 88, с. 210-234; 100, с. 1905-1906; 111, с. 118-123]. «Многочисленные причины, приводящие к развитию гнёздной алопеции в детском возрасте, обуславливают сложность патогенетических механизмов развития данной патологии, что обусловлено тесной взаимосвязью предрасполагающих факторов, которые в конечном итоге сказываются на иммунном статусе пациента, что еще более усугубляет течение заболевания» [9, с. 113].

Распространённость ГА демонстрирует значительную вариабельность в различных популяциях. В США данная патология ежегодно затрагивает приблизительно 4,6 миллионов человек, что составляет 1,84% населения [22, с. 426-437; 67, с. 259; 103, с. 1064-1070; 121, с. 1594-1609]. Масштабные эпидемиологические исследования выявили, что в ряде стран показатель заболеваемости варьирует от 1,7% до 5% населения [16, с. 39-41; 113, с. 1038; 126, с. 285-291]. «Алопеция ареата (АА) поражает приблизительно 2% населения без какой-либо предрасположенности по полу, расе или возрасту. В данном исследовании мы обнаружили более низкую распространённость АА в

педиатрической возрастной группе по сравнению со взрослыми. Этот вывод может подтвердить гипотезу об увеличении распространённости АА с течением времени. Более высокая доля случаев АА в данном исследовании может свидетельствовать о том, что частота АА и ее подтипов варьируется в зависимости от региона» [136, с. 8]. «По имеющимся данным, заболеваемость ГА во всем мире оценивается в диапазоне 0,57–3,8%, при этом риск развития в течение жизни составляет 1,0–2,1%. По данным Американского национального фонда алопеции, около 160 млн людей во всем мире имеют ГА1. Заболевание может возникнуть в любом возрасте, однако имеющиеся сведения о возрастной распространённости ГА остаются противоречивыми» [19, с. 219]. «За 10-летний промежуток времени (в 2013-2017 гг. в сравнении с 2003-2007 гг) среди взрослых г. Душанбе Республики Таджикистана удельный вес ГА в структуре дерматозов увеличился в 1,5 раза и составил 5%» [29, с. 104].

При этом популяционная частота ГА, согласно исследованиям, колеблется в диапазоне от 0,03-0,1% до 0,2%, что обусловлено этническими и географическими факторами [18, с. 35-38; 22, с. 426-437; 33, с. 15-20; 26, с. 76-78; 96, с. 1136-1137; 138, с. 4-6]. В структуре дерматологической патологии, по наблюдениям Т. Фитцпатрика, заболевания волос составляют около 4%. Среди пациентов, обращающихся за медицинской помощью, частота очаговой алопеции варьирует от 3-5% до 8-12% [7, с. 9-40; 21, с. 42-48; 51, с. 895; 36, с. 77-81; 48, с. 52-60; 75, с. 476-477; 60, с. 44-45]. Существенной особенностью данного заболевания является отсутствие избирательности по возрастному, гендерному признакам и пигментации волос. «Главное преимущество этого исследования — охват всей популяции; анализ включал всех пациентов с диагнозом алопеция ареата (АА) в Университетской больнице Оклахомы (OУН). Результаты этого исследования на европеоидной популяции в целом сопоставимы с предыдущими результатами, полученными на азиатских популяциях, за исключением выявленного нами значительного преобладания женщин среди больных АА» [102, с. 11]. «Результаты, основанные на систематическом анализе 88 исследований из 28 стран, показывают, что предполагаемый уровень глобальной

распространенности ГА в общей популяции составляет 0,10% (95% ДИ: 0,03–0,39), у взрослых – 0,12% (95% ДИ: 0,02–0,52), у детей – 0,03% (95% ДИ: 0,01–0,12). Также в этом исследовании указывается на региональные неоднородности: максимальная распространённость ГА отмечена в Азии, минимальная - в африканских странах» [19, с. 219].

Возрастной спектр манифестации гнездной алопеции характеризуется значительной вариабельностью, причем наибольшая частота заболевания отмечается среди лиц молодого возраста - около 70% пациентов не достигают 30-летнего возраста [7, с. 9-40; 30, с. 59-63; 50, с. 124-125; 85, с. 156-158; 92, с. 192-201; 104, с. 675-782]. «Большинство пациентов ГА (78,3%) были в возрасте до 30 лет» [29, с. 104]. Примечательно, что данная патология может манифестировать уже в первые месяцы жизни, включая период новорождённости и ранний детский возраст до 6 лет [2, с. 115-121; 21, с. 42-48; 52, с. 12-18; 63, с. 531-537; 70, с. 503-511; 76, с. 2898-2901]. Хотя заболеваемость среди детей до 3 лет относительно невысока, в целом педиатрическая популяция демонстрирует более высокую подверженность данной патологии по сравнению со взрослыми, при этом 16,4% случаев дебютируют в подростковом периоде [7, с. 9-40; 30, с. 59-63; 50, с. 124-125; 63, с. 531-537; 85, с. 156-158; 92, с. 192-201; 104, с. 675-782; 128, с. 271-272; 142, с. 1462-1469]. «Считается, что пик заболеваемости ГА приходится на возраст 15–29 лет, у 44% пациентов первые проявления заболевания возникают до 20 лет, а после 40 лет алопеция развивается менее чем у 30% [20, с. 94-99; 97, с. 404-411]. Наши оценки распространённости ГА составили 17,7 на 100 тыс. населения (~0,018%) в изучаемой популяции, что ниже международной точечной оценки (0,10%), но приближается к нижней границе ДИ (0,03–0,39%). Среди взрослых показатель 13,7 на 100 тыс. (~0,014%) находился в пределах глобального ДИ (0,02–0,52%), тогда как у детей 36,8 на 100 тыс. (~0,037%) несколько превышал точечную оценку (0,03%), оставаясь в границах ДИ (0,01–0,12%). Следует учитывать, что прямое сравнение этих показателей требует осторожной интерпретации из-за

существенных различий в методологии сбора данных, популяционных характеристиках и качестве диагностики в разных регионах» [19, с. 219].

Анализ возрастной структуры заболеваемости гнездной алопецией демонстрирует преимущественное поражение лиц трудоспособного возраста, составляющих 97% всех пациентов. У подавляющего большинства больных (85,5%) манифестация заболевания происходит в возрасте до 40 лет, тогда как дебют патологии после 40 лет наблюдается примерно у 20% пациентов [10, с. 27-32; 46, с. 417-418; 84, с. 248-252; 111, с. 118-123]. Гендерное распределение заболеваемости характеризуется относительной равномерностью, однако в возрастной группе 21-30 лет отмечается некоторое преобладание мужчин [9, с. 108-115; 22, с. 426-437; 84, с. 248-252; 93, с. 67-75; 88, с. 210-234; 108, с. 229-234; 120, с. 49-57]. Наследственная предрасположенность к алопеции, подтверждённая личным или семейным анамнезом, выявляется у четверти пациентов. «С гнездной алопецией ассоциированы следующие состояния: аутоиммунные заболевания щитовидной железы (наблюдаются у 8–28% больных), витилиго (наблюдается у 3–8% больных). Атопия, по сравнению с общей популяцией, регистрируется у больных гнездной алопецией в 2 раза чаще» [3, с. 151]. «Очаговая алопеция (ОА) является наиболее распространенной причиной воспалительного выпадения волос. ОА считается аутоиммунным заболеванием и встречается в сочетании с различными аутоиммунными расстройствами. Недавние исследования выявили связь между аутоиммунными заболеваниями и дефицитом витамина D» [135, с. 101]. «Проведенное исследование показывает, что патология щитовидной железы имеет значительную распространённость у детей и подростков с А (27%); среди другой патологии, сопряженной с А, имеют место заболевания ЖКТ (31,8%), сидеропения (27%), атопический дерматит (13,6%). Дефицит железа на фоне А чаще имеет место у детей допубертатного возраста; в то время как у подростков с алопецией (А) – чаще встречается с аутоиммунный тиреоидит (АИТ)» [46, с. 418].

Современные эпидемиологические исследования указывают на тенденцию к увеличению заболеваемости гнездной алопецией среди трудоспособного населения, сопровождающуюся ростом частоты рецидивов и терапевтически резистентных форм [51, с. 895; 77, с. 568-570; 85, с. 156-158; 104, с. 675-782]. «В общей сложности 72,4% пациентов получили диагноз от врача в течение года после появления симптомов, а 66,9% сообщили, что симптомы гнездной алопеции сохранялись у них в течение последнего года. У 12% пациентов имелся родственник первой степени родства с данным заболеванием» [63, с. 531]. «Заболевания с поражением волосистой части головы имеют сходную клиническую картину, но различаются по этиологическому фактору» [3, с. 153].

Алопеция, или облысение, является довольно распространённым заболеванием, характеризующимся потерей волос. Она составляет более 80% всех заболеваний волос, затрагивая 30-40% людей до 50 лет. Вопросы этиопатогенеза, диагностики и лечения алопеции до сих пор недостаточно изучены, а терминология остается неоднозначной. В последние годы наблюдается рост числа пациентов с этим заболеванием [2, с. 115-121; 47, с. 100-103]. Согласно данным, заболевания волос составляют 8% среди обращений в медицинские и косметологические учреждения. Однако реальная распространённость выше, так как многие пациенты обращаются к врачу только при выраженных эстетических изменениях. Ежедневная потеря волос (до 100 волос) является нормой, но, когда под воздействием различных факторов эта потеря увеличивается (до 1000 волос в день), развивается алопеция. Нарушение биологического ритма роста волос требует не только внешних факторов, но и генетических предрасположенностей [136, с. 8-12].

Диффузная алопеция подразделяется на телогеновую и анагеновую. Часто к ней относят и андрогенетическую алопецию, которая отличается от диффузной. При андрогенетической алопеции волосы выпадают в лобной и теменной областях, и ее причиной является повышенный уровень андрогенов или повышенная чувствительность к ним. Также важно нарушение метаболизма андрогенов в тканях организма [53, с. 27]. В Международной классификации

болезней 10-го пересмотра андрогенетическая алопеция выделяется отдельно от других форм выпадения волос.

Патогенез алопеции остается сложным и недостаточно изученным. Этиологические факторы воздействуют на волосы в фазе анагена, когда фолликулы наиболее активны, что приводит к сокращению этой фазы и переходу волос в фазу телогена. Это увеличивает количество волос, находящихся в стадии выпадения.

Различают несколько форм алопеции в зависимости от механизма развития и длительности патологического процесса. «Коморбидная патология выявлена у 118 пациентов (73,8%). Из сопутствующих заболеваний наиболее часто встречались заболевания щитовидной железы (32,6%), атопический дерматит в стадии ремиссии или в анамнезе (20%), заболевания желудочнокишечного тракта (ЖКТ) (17,5%) и заболевания ЛОР-органов (9,1%)» [36, с. 79]. Особую форму представляет анагеновая алопеция, развивающаяся вследствие токсического воздействия химических агентов или радиационного излучения, характеризующаяся выпадением волос непосредственно в фазе анагена, минуя телогеновую стадию [2, с. 115-121; 39, с. 52-57]. «Изучение эпидемиологии ГА и ее связи с АтД вносит вклад в совершенствование подходов к ведению пациентов и направлено на решение ключевых задач: идентификацию групп риска, оптимизацию прогностических моделей, снижение рисков прогрессирования заболевания и разработку персонализированных терапевтических стратегий для улучшения долгосрочных клинических исходов» [19, с. 221]. «Заболевания волос представляют собой важную медико-социальную проблему, связанную с их разнообразием и широкой распространенностью. Волосы не являются самостоятельным органом, их состояние находится в непосредственной зависимости от нервной, гормональной и иммунной систем, деятельности желудочно-кишечного тракта, состояния обмена веществ» [11, с. 37].

Причинами диффузной алопеции могут быть инфекции (грипп, малярия, инфекционный мононуклеоз, пневмония, туберкулез, ВИЧ и др.), прием

лекарств (ретиноиды, антипаркинсонические средства, β -адреноблокаторы, цитостатики) и дефицит микроэлементов (цинк, железо, хром, селен, витамины) [89, с. 1-12; 133, с. 663-679]. «Использование верапамиловой мази при ОА совместно с препаратом кальция заметно сокращает сроки клинического выздоровления» [26, с. 78]. Также хронические болезни, стрессы, операции и травмы могут способствовать развитию алопеции. «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 раз – черепно-мозговые травмы» [29, с. 104].

Метаболизм липидов в волосяных фолликулах важен для образования стержня волоса. Некоторые препараты могут поддерживать этот процесс. Например, 6-О-d глюкозы линолеат, таурин, катехины и глюконат цинка способствуют синтезу специфических цитокератинов [53, с. 27].

Многие исследования подтверждают связь алопеции с дефицитом микроэлементов. Недостаток цинка замедляет рост волос, дефицит селена и кремния приводит к ломкости и истончению волос, а избыток кремния увеличивает их "волнистость". Дисбаланс меди и марганца может вызывать преждевременное поседение [46, с. 417-418; 135, с. 101-104]. У детей с алопецией часто наблюдается дефицит железа, марганца, меди, цинка и кальция, а также недостаток селена [7, с. 168].

Показано, что при алопеции происходят изменения волосяного фолликула и структуры кожи [5, с. 91-95; 38, с. 558-559].

Современные научные данные позволяют рассматривать алопецию как патологический процесс аутоиммунной природы [69, с. 339-340; 131, с. 549-596], ключевым патогенетическим механизмом которого является формирование перифолликулярного воспалительного инфильтрата. Клеточный состав инфильтрата представлен CD8⁺- и CD4⁺-лимфоцитами, макрофагами и клетками Лангерганса. «Гнёздная алопеция — хроническое

органоспецифическое аутоиммунное воспалительное заболевание с генетической предрасположенностью, характеризующееся поражением волосяных фолликулов, стойким или временным нерубцовым выпадением волос» [20, с. 94]. «Заболевания с поражением волосистой части головы имеют сходную клиническую картину, но различаются по этиологическому фактору» [3, с. 153]. «Достоверная возраст-зависимая ассоциация между гнездной алопецией и atopическим дерматитом подтверждает роль atopического дерматита как установленного фактора риска гнездной алопеции. Регистровые данные позволяют получить более точные сведения о коморбидных патологиях. Результаты обосновывают целесообразность скрининга atopии у пациентов с гнездной алопецией и необходимость междисциплинарного подхода к их ведению» [19, с. 221]. «Многочисленные причины, приводящие к развитию гнездной алопеции в детском возрасте, обуславливают сложность патогенетических механизмов развития данной патологии, что обусловлено тесной взаимосвязью предрасполагающих факторов, которые в конечном итоге сказываются на иммунном статусе пациента, что еще более усугубляет течение заболевания» [9, с. 113]. «Учитывая большую распространённость дефицита витамина D у населения в мире, появление любого аутоиммунного заболевания, включая ГА, можно условно рассматривать как один из симптомов длительно существующего дефицита витамина D. Поэтому нормализация уровня витамина D и гормонального фона рассматривается как патогенетический подход к лечению ГА и профилактики других аутоиммунных патологий» [27, с. 102].

Иммуногистохимическая картина заболевания демонстрирует стадийность развития патологического процесса, включающего острую, подострую и хроническую фазы. Инициальная стадия характеризуется преобладанием тучных клеток и макрофагов в составе воспалительного инфильтрата с последующим вовлечением лимфоцитов Th-1 и Th-2 подтипов. При хронизации процесса доминирующим клеточным компонентом становятся Th-1-лимфоциты, формирующие перифолликулярные инфильтраты. Иммунопатологический процесс реализуется через взаимодействие Т-клеток с

антигенпрезентирующими клетками в перифолликулярной зоне, что сопровождается продукцией интерферона- γ . Данный медиатор ингибирует анагенную фазу роста волос и индуцирует экспрессию HLA-DR антигенов на кератиноцитах, что служит дополнительным подтверждением иммуноопосредованного характера патогенеза алопеции.

1.2. Факторы приводящие к риску развития гнездной алопеции и особенности её клиники

Этиопатогенез гнездной алопеции остается предметом научных дискуссий, при этом существенная роль отводится наследственной предрасположенности. Эпидемиологические исследования демонстрируют значительную вариабельность частоты наследственного фактора в развитии ГА - от 10% до 42% [42, с. 32-37; 104, с. 675-782], причем манифестация заболевания преимущественно приходится на детский возраст [8, с. 273-279; 9, с. 108-115; 30, с. 59-63; 124, с. 68-71]. Несмотря на очевидную генетическую детерминированность патологии, специфические гены, непосредственно ответственные за развитие ГА, до настоящего времени не идентифицированы. Особый интерес представляет гипотеза о локализации дефектного гена в 21-й хромосоме, что коррелирует с повышенной частотой встречаемости ГА у пациентов с синдромом Дауна, достигающей 8,8% [61, с.255-268; 69, с. 339-340; 123, с. 628-629; 137, с. 221-228].

Молекулярно-генетические исследования подтверждают роль генов в формировании наследственной предрасположенности к различным патологическим состояниям. Данные авторов [78, с. 289-297; 125, с. 220-226; 136, с. 8-12] в исследованиях монозиготных близнецов, свидетельствуют о комплексном влиянии как генетических, так и экологических факторов в развитии ГА. Современная медицина рассматривает ГА как мультифакториальное заболевание [86]. «Несмотря на сложную этиологию заболевания, и наше неполное понимание взаимосвязи между этими факторами и выпадением волос, мы предполагаем, что генетическая предрасположённость,

стресс и факторы окружающей среды влияют на активацию иммунной системы и на возникновение алопеции ареата (АА)» [129, с. 310].

В патогенезе ГА существенное место занимают психоэмоциональные факторы, что подтверждается многочисленными клиническими наблюдениями [33, с. 15-20; 62, с. 10-20; 104, с. 675-782; 110, с. 556-558; 111, с. 118-123]. «Факторы риска развития ГА определены у 60,8% больных. Ведущее место занимают нервно-психические потрясения, которые были причиной заболевания у 31,5% пациентов» [29, с. 104]. Психологическое тестирование пациентов с ГА по методике Спилбергера выявляет комплекс нарушений, включающий ипохондрические проявления, дезадаптацию в социально-психологической сфере, когнитивный дефицит и умеренно выраженную реактивную тревожность, причем выраженность данных нарушений прогрессирует с увеличением длительности заболевания [5, с. 91-95; 32, с. 249-250; 57, с. 1-7].

Хотя психоэмоциональный стресс не рассматривается большинством исследователей как ведущий этиопатогенетический фактор ГА, его роль как триггерного механизма в инициации и рецидивировании заболевания признается значительной [5, с. 91-95; 90, с. 305-309; 86, с. 2139-2146; 75, с. 476-477; 68, с. 407-410]. Формирование порочного круга патологических изменений обусловлено тем, что резистентность к терапии и прогрессирующее течение ГА провоцируют развитие невротических расстройств различной степени выраженности, снижение работоспособности, социальную изоляцию и депрессивные состояния, что, в свою очередь, усугубляет течение основного заболевания [38, с. 558-559; 104, с. 675-782; 111, с. 118-123; 124, с. 68-71]. «Дефицит витамина D не является единственным этиологическим фактором в патогенезе алопеции, но при наличии других этиологических факторов этот дефицит может усугубить тяжесть алопеции, и, следовательно, добавки витамина D могут быть полезны при лечении детской алопеции» [135, с. 101]. «Дефицит витамина D является новой неинфекционной пандемией XXI в. среди взрослых людей, проживающих севернее 35-й параллели. Он обусловлен снижением длительности пребывания людей на солнце. Отмечены патогенетические связи между дефицитом витамина

Д и ростом аутоиммунных заболеваний [сахарный диабет 1-го типа, ревматоидный артрит, атопический дерматит, гнездная алопеция (ГА), красная волчанка, псориаз]» [27, с. 100]. «Прием больших доз витамина D3 у пациентов с аутоиммунными нарушениями может компенсироваться наследственной устойчивостью к его биологическим эффектам» [33, с. 17].

Нейротрофическая теория развития гнездной алопеции (ГА) основывается на комплексных нарушениях церебральной гемодинамики и нейрональной регуляции. Исследования сторонников данной концепции выявили многокомпонентные изменения, включающие дисфункцию церебральных сосудов, вегетативные расстройства, венрикуломегалию, а также нарушения внутричерепного давления вследствие венозной дисциркуляции и изменения артериального кровенаполнения [98, с. 286-290].

Морфологические исследования очагов поражения при ГА демонстрируют дистрофические изменения терминальных нервных окончаний в сочетании с структурными нарушениями фолликулярного аппарата и перифолликулярного сосудистого сплетения. Характерным является редукция микроциркуляторного русла, проявляющаяся уменьшением количества артериол, венул и прекапилляров, что приводит к значимым нарушениям локальной микроциркуляции [10, с. 27-32; 91, 84-99]. «Несмотря на различия в патогенезе андрогенной, гнездной и диффузной алопеций, общим признаком является разрушение волосяных фолликулов, достигающего максимума при гнездной алопеции. Разрушение волосяных фолликулов сопряжено с наличием лимфогистиоцитарных инфильтратов, как в сосочковой, так и в сетчатой дерме, а также с развитием склеротических изменений в сосочках дермы» [31, с. 109].

Инфекционная теория патогенеза гнездной алопеции (ГА) сохраняет свою актуальность в современной научной литературе. Многочисленные исследования показывают связь развития ГА с хроническими очагами инфекции. Особое значение придается роли инфекции в патогенезе заболевания, что приводит к развитию аутоиммунных механизмов [2, с. 115-121; 69, с. 339-340; 84, с. 248-252].

Многие исследователи подчеркивают необходимость изучения роли цитомегаловируса в патогенезе ГА [130, с. 63-69; 139, с. 164-169]. Особое значение имеют клинические наблюдения, случаи коморбидности ГА и опоясывающего лишая, а также развитие алопеции на фоне проводимой антиретровирусной терапии [34, с. 67-68; 51, с. 895; 74, с. 776-783; 93, с. 67-75]. «Уяснение основных кожных проявлений глютенной энтеропатии, а также знание основ дерматологической семиотики заболеваний кожи, ассоциированных с целиакией, позволяют практикующему врачу – терапевту и гастроэнтерологу провести безошибочный дифференциальный диагноз» [24, с. 51]. «Полученные данные свидетельствуют об активации процессов свободнорадикального окисления у больных гнездовой алопецией, на фоне которых имеет место недостаточность ферментативной антиоксидантной защиты. Дисфункция антиоксидантной системы и активация перекисного окисления липидов может быть взаимосвязана как с инициацией, так и с поддержанием аутоиммунного воспаления при гнездовой алопеции» [43, с. 32].

Эндокринные нарушения занимают значимое место в патогенезе ГА, что подтверждается многочисленными исследованиями, демонстрирующими снижение уровней различных гормонов у пациентов с данной патологией. Выявленные изменения свидетельствуют о дисфункции гипоталамо-гипофизарной системы, щитовидной железы и коры надпочечников [14, с. 102-107; 73, с. 35-40; 139, с. 164-169]. «Комплексная система контроля выпадения волос Селенцин является эффективным инновационным методом лечения и ухода за кожей волосистой части головы. Серия средств от выпадения волос Селенцин обладает рядом преимуществ. Состав средств серии представляет собой оптимальный комплекс негормональных природных активных компонентов, способных привести к стабильным результатам. Это оптимальный и безопасный метод восстановления роста волос при нерубцовой алопеции» [52, с. 18].

Патогенетическая роль эндокринных нарушений получила дополнительное подтверждение в результате наблюдений за эффективностью

гормональной коррекции: восстановление роста волос в очагах поражения после нормализации эндокринного статуса убедительно демонстрирует вовлеченность гормональных механизмов в развитие заболевания [2, с. 115-121; 139, с. 164-169]. Обнаруженные структурные изменения в тканях яичек и щитовидной железы у пациентов с ГА служат дополнительным доказательством значимости эндокринных нарушений в этиопатогенезе заболевания [28, с. 27-32; 95, с. 1286-1293]. «Гнёздная алопеция является иммунокомплексным заболеванием с различными звеньями патогенеза и рядом предрасполагающих факторов (дистресс, инфекционные агенты, эндокринные и другие экзогенные причины)» [6, с. 420].

Существенный вклад в понимание патогенеза ГА внесли исследования микроэлементного состава, выявившие значимые изменения концентраций цинка, меди, железа и др. в крови пациентов [36, с. 77-81; 38, с. 558-559; 92, с. 192-201; 112, с. 887-934]. Современные исследования все больше внимания уделяют иммунологическим аспектам патогенеза ГА, при этом основные изменения затрагивают преимущественно клеточное звено иммунитета, хотя имеющиеся литературные данные по этому вопросу характеризуются определенной противоречивостью. «В патогенезе алопеции ареата (АА) участвуют многочисленные иммуномодуляторы, включая аутоантигены, воспалительные клетки, цитокины и хемокины. Иммуномодулятор (ИП) поддерживает микроокружение волосяных фолликулов (ВФ), защищая их регенеративную способность. Коллапс ИП ВФ является ключевым фактором, способствующим развитию заболевания» [129, с. 311]. «Несмотря на различия в патогенезе андрогенной, гнездовой и диффузной алопеций, общим признаком является разрушение волосяных фолликулов, достигающего максимума при гнёздной алопеции. Разрушение волосяных фолликулов сопряжено с наличием лимфогистиоцитарных инфильтратов, как в сосочковой, так и в сетчатой дерме, а также с развитием склеротических изменений в сосочках дермы» [31, с. 109]. «В патогенезе очаговой алопеции наблюдается сложная иммунологическая патология, опосредованная клетками Th1, Th2 и Th17, которые регулируются

различными факторами образа жизни» [113, с. 1038]. «У больных ГА определяются иммунологические нарушения, свидетельствующие об угнетении активности клеточного звена иммунитета и повышении гуморального. Иммунологические нарушения больше выражены у пациентов с распространённой формой заболевания и продолжительным процессом» [28, с. 31].

Исследования клеточного иммунитета при ГА демонстрируют неоднородные результаты. Ряд исследователей документирует снижение показателей клеточного звена иммунитета, характеризующееся уменьшением популяции CD4⁺ Т-лимфоцитов (Т-хелперов), снижением соотношения CD4/CD8 и редукцией количества натуральных киллеров (NK-клеток). Примечательно, что выраженность данных изменений коррелирует со стадией заболевания, достигая максимума в прогрессирующей фазе и минимизируясь в стационарной стадии [54, с. 22; 140, с. 282-301]. «У больных ГА выявлено угнетение клеточного звена иммунитета, которое при легком течении заболевания характеризовалось уменьшением количества CD4-лимфоцитов и ФАЛ, при средней степени тяжести – дальнейшим снижением CD4 лимфоцитов, ФАЛ и низким уровнем CD8— лимфоцитов, при тяжёлом течении - низкими цифрами содержания всех 3 основных показателей клеточного иммунитета: CD3, CD4 и CD8 лимфоцитов. Активизация гуморального звена иммунитета сопровождалась увеличением уровня сывороточных IgA, IgM, IgG и ЦИК» [29, с. 104].

Однако существуют и альтернативные данные, демонстрирующие противоположную картину: повышение количества CD4⁺ при одновременном снижении CD8⁺, что приводит к увеличению CD4/CD8 [141, с. 817-820]. Несмотря на противоречивость полученных данных, исследователи единодушны в признании ключевой роли нарушений клеточного иммунитета в патогенезе ГА и их корреляции с клинической выраженностью заболевания. «Гнёздная алопеция является аутоиммунным заболеванием, обусловленным целым рядом иммунных, генетических и эндокринных факторов. Среди факторов-

регуляторов, отражающих аутоиммунную природу развития ГА, в первую очередь, выделяют корецептор, управляющий CD8⁺ (CD8-Driven) и Th1-типа, вызывающие Т-клеточную аутоиммунную реакцию» [45, с. 46].

Анализ гуморального звена иммунитета при гнездной алопеции демонстрирует неоднозначные результаты. Большинство исследований не выявляют значимых изменений гуморального иммунитета [17, с. 570-576; 97, с. 404-411], однако отдельные работы документируют определенные сдвиги, зависящие от формы заболевания. При локальных формах наблюдается повышение уровня IgM при одновременном снижении IgG, тогда как тотальная форма характеризуется повышением концентраций как IgG, так и IgE [54, с. 22; 94, с. 1411-1417].

Существенным доказательством иммунопатологического характера заболевания служит обнаружение в очагах поражения клеточных инфильтратов, представленных преимущественно (90%) Т-лимфоцитами, с преобладанием субпопуляций CD4⁺ и CD8⁺ клеток [48, с. 52-60; 66, с. 81-82].

Аутоиммунная природа гнездной алопеции подтверждается высокой частотой коморбидности с другими иммунопатологическими состояниями. В 30-40% случаев заболевание сочетается с атопическим дерматитом и другими проявлениями атопии [84, с. 248-252; 86, с. 2139-2146; 100, с. 1905-1906; 129, с. 299-312; 131, с. 549496; 132, с. 374-375], а в 16-20% наблюдений - с различными аутоиммунными заболеваниями [81, с. 51-59; 113, с. 1038; 131, с. 549496; 132, с. 374-375]. «У больных ГА был проведен анализ взаимосвязи иммунной и гормональной регуляции волосяного фолликула и определена роль витамина D в патогенезе аутоиммунного заболевания. При длительном дефиците витамина D у пациентов с генетической предрасположенностью существует большая вероятность развития ГА» [27, с. 105]. «В результате исследования было установлено, что уровень витамина Д3 у пациентов с гнездной алопецией составил $18,5 \pm 3,4$ нг/мл, что было достоверно ниже показателей здоровых лиц ($32,5 \pm 5,4$ нг/мл, $p < 0,05$). Наименьшее значение 25 (ОН) D было выявлено у лиц с тотальной и универсальной формами гнездной алопеции» [34, с. 68].

Установлена связь гнездной алопеции с широким спектром аутоиммунных патологий, включая аутоиммунный тиреоидит, системную красную волчанку, витилиго, сахарный диабет, язвенный колит и др. [26, с. 76-78; 80, с. 3-12; 83, с. 342-351; 104, с. 675-782; 119, с. 1038; 139, с. 164-169]. «Очаговая алопеция — сложное иммуноопосредованное заболевание, социально значимый дерматоз, состояние затрагивает пациентов всех возрастов, отмечается изменение внешнего облика, влияющее на психосоциальный статус больного. В настоящее время существует большое количество подходов к лечению, однако, результаты терапии варьируют в широких пределах» [4, с. 28].

Особого внимания заслуживает повышенный риск развития дерматологических новообразований у пациентов с ГА и коморбидными состояниями при длительной инсоляции [112, с. 887-934; 134, с. 1318-1334; 136, с. 8-12]. Морфологическое подтверждение аутоиммунного характера заболевания включает обнаружение специфических антител к антигенам волосяного фолликула, выраженную лимфогистиоцитарную инфильтрацию внутри- и околлуковичных зон с повреждением волос в фазе анагена, а также характерное накопление иммунокомпетентных клеток Лангерганса в перибульбарной области [28, с. 27-32; 35, с. 712-715; 95, с. 1286-1293; 124, с. 68-71].

Современные исследования, посвященные патогенезу очаговой алопеции (ОА), выявили сложный многоуровневый характер поражения различных клеточных структур. В ходе патологического процесса аутоиммунная агрессия направлена не только на клетки волосяного сосочка, но также затрагивает кератиноциты матрикса и коркового слоя корня волоса, эндотелиальные клетки, формирующие капиллярную сеть, а также меланоциты, локализованные в области волосяной луковицы. Этот широкий спектр мишеней свидетельствует о множественности патогенетических механизмов, лежащих в основе заболевания [82, с. 831-4].

Патогенетическую основу заболевания составляют наследственно детерминированные клеточно-опосредованные нарушения иммунорегуляции,

манифестирующие в детском возрасте. Ключевую роль в развитии патологического процесса играют популяции CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитов, дисбаланс которых приводит к нарушению цитокинового профиля и инициации неспецифического аутоиммунного воспаления [101, с. 1421-1446; 113, с. 1038; 116, с.1243].

В современной иммунологии тимус рассматривается как центральный орган иммунной системы, осуществляющий не только контроль над развитием и дифференцировкой Т-лимфоцитов [52, с. 12-18; 72, с. 8-15; 139, с. 164-169], но и выполняющий интегративную функцию в поддержании гомеостаза через координацию нейро-эндокринно-иммунных взаимодействий [90, с. 305-309; 127, с. 32-35].

Накопленные экспериментальные данные о секреторной активности тимуса позволяют классифицировать его как полноценный эндокринный орган [43, с. 29-33; 17, с. 570-576; 61, с. 255-268; 70, с. 503-511; 82, с. 831-4; 104, с. 675-782]. Совокупность полученных данных свидетельствует о значительном терапевтическом потенциале тимусных пептидов как перспективной группы иммуномодулирующих препаратов [27, с. 99-105; 52, с. 12-18; 61, с. 255-268; 70, с. 503-511; 104, с. 675-782; 124, с. 68-71].

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

Клиническая эффективность тимусных гормонов и их пептидных дериватов в качестве иммунокорректирующих агентов документирована при широком спектре патологических состояний и в отношении токсического действия противоопухолевых химиотерапевтических агентов [7, с. 168; 43, с. 29-33; 56, с. 100-102; 76, с. 2898-2901].

Синтетический пептидный препарат тимоген, созданный на основе глутамил-триптофана [11, с. 31-38; 34, с. 67-68; 43, с. 29-33; 44, с. 1-9], характеризуется высокой аффинностью к рецепторам тимоцитов, что обуславливает инициацию каскада внутриклеточных биоэнергетических процессов.

Геропротекторный потенциал вилона подтверждается его уникальной способностью стимулировать стромальное микроокружение селезенки (включая макрофаги, фибробласты, тучные, эндотелиальные и ретикулярные клетки) у старых животных - эффект, не характерный для других тимомиметиков [73, с. 35-40]. Более того, в экспериментах на органотипических культурах тимуса препарат демонстрирует способность стимулировать рост ткани независимо от возраста животных [73, с. 35-40].

Экспериментальные и клинические исследования продемонстрировали, что комбинированное применение лизина и аргинина у лиц пожилого возраста и онкологических пациентов индуцирует повышение продукции тимулина, что сопровождается нормализацией количественных показателей периферических Т-лимфоцитов [70, с. 503-511] и модуляцией синтеза ключевых цитокинов - интерферона и ИЛ-6 [124, с. 68-71].

Роль цинка в иммунитете. Цинк является эссенциальным микроэлементом, играющим фундаментальную роль в функционировании как клеточного, так и гуморального звеньев иммунной системы, обеспечивая многоуровневую защиту организма от вирусных, бактериальных, паразитарных агентов и неопластических клеток [84, с. 248-252; 91, с. 84-99; 127, с. 32-35]. В контексте иммунной регуляции особое значение имеет способность цинка выступать в качестве конкурентного ингибитора Ca^{+2} , Mg^{+2} -зависимой эндонуклеазы, что определяет его антиапоптотический потенциал [105, с. 466-477]. Цинк также является критически важным компонентом биологически активных молекул - тимулина и активной формы TGP [70, с. 503-511; 85, с. 156-158; 87, с. 82].

Нарушения цинкового гомеостаза оказывают существенное влияние на функционирование иммунной системы. В тимусе цинк регулирует процессы

развития Т-клеток и оказывает влияние на CD4+-клетки [4, с. 19-28], параллельно стимулирует созревание В-лимфоцитов.

Для аутоиммунных патологий, включая ОА, характерно преобладание иммунного ответа по 1 типу. В этом процессе Т-хелперы 1 типа продуцируют провоспалительные цитокины (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α), а также ИЛ-2, ИНФ- γ . Их комбинированное воздействие способствует хронизации воспаления и разрушению иммунологического гомеостаза [18, с. 35-38; 27, с. 99-105; 61, с. 255-268; 72, с. 8-15]. В физиологических условиях избыточная продукция этих медиаторов контролируется противовоспалительными цитокинами (ИЛ-4 и ИЛ-10), секретируемыми CD4+ Т-лимфоцитами Th2-типа, которые подавляют антигенпредставляющую функцию макрофагов и стимулируют апоптоз натуральных киллеров и Т-лимфоцитов [27, с. 99-105; 131, с. 549496]. Современные исследования направлены на изучении роли Т-хелперов 17-го типа и взаимосвязи Th17/Th22 в активации ИЛ-23 при ГА [30, с. 59-63].

Исследования цитокинового профиля при ГА демонстрируют значительную вариабельность результатов. Многочисленные работы документируют повышение активности различных провоспалительных цитокинов, включая ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИНФ- γ , ИЛ-6 и ИЛ-8 [8, с. 273-279; 11, с. 31-38; 81, с. 51-59; 113, с. 1038], причем в ряде исследований повышение уровней ИЛ-2, ФНО- α и ИНФ- γ наблюдалось исключительно при тотальных и универсальных формах заболевания [15, с. 72-73; 118, с. 119-124]. «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» [29, с. 104].

Плейотропность цитокинов, особенно выраженная у ИНФ- γ , проявляется в их способности модулировать различные биологические процессы: их активность может повышаться как при развитии иммунологических и воспалительных реакций, так и в процессе восстановления гомеостаза [91, с. 84-99]. При ГА наблюдается характерное повышение уровня ИНФ- γ , достигающее

максимальных значений в прогрессирующей стадии заболевания, а также при тотальных и универсальных формах [7, с. 168; 105, с. 466-477].

Клиническая манифестация ГА характеризуется преимущественным поражением волосистой части головы, хотя процесс может инициироваться на любом участке кожного покрова [22, с. 426-437; 45, с. 46-51]. Заболевание дебютирует формированием очага алопеции округлой или овальной формы с тотальным отсутствием волосяного покрова, который чаще всего обнаруживается случайно самим пациентом, его родственниками или парикмахером.

Характерной особенностью ГА является отсутствие субъективной симптоматики у большинства пациентов. При объективном исследовании кожа в очагах поражения сохраняет нормальную окраску, эластичность и способность собираться в складки, при этом структура волосяных фолликулов остается интактной. Типичным является первоначальное появление единичного округлого или овального очага алопеции с последующим формированием новых очагов в непосредственной близости, которые могут сливаться с образованием обширных зон облысения. Морфологически выпавшие волосы преимущественно сохраняют свою целостность, хотя в некоторых случаях наблюдается их фрагментация [38, с. 558-559; 88, с. 210-234], формируя характерный "симптом восклицательного знака" [105, с. 466-477].

Согласно клинической классификации, ГА подразделяется на пять форм в зависимости от характера и распространенности заболевания: локальную, лентовидную, субтотальную, тотальную и универсальную форму алопеции. [48, с. 52-60; 115, с. 262-272].

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

Примечательной особенностью ГА является селективное поражение пигментированных волос при сохранении седых, что приводит к характерному феномену: при остром начале заболевания у пациентов с частичной седины наблюдается быстрое "поседение" в течение нескольких дней вследствие избирательного выпадения пигментированных волос [45, с. 46-51; 104, с. 675-782].

Системный характер ГА подтверждается вовлечением в патологический процесс не только волосяных фолликулов, но и других придатков кожи, что документируется наличием ониходистрофических изменений и структурными нарушениями визуально неизменной кожи при гистологическом исследовании. Частота ониходистрофий у пациентов с ГА варьирует в широком диапазоне от 2% до 66% [113, с. 1038]. Временная взаимосвязь между манифестацией ГА и развитием ониходистрофий характеризуется вариабельностью: изменения ногтевых пластин могут совпадать с дебютом заболевания, предшествовать ему или развиваться в более поздние сроки [22, с. 426-437; 95, с. 1286-1293]. Морфологический спектр ониходистрофических изменений включает преимущественно продольную и поперечную исчерченность, точечные вдавления и помутнение ногтевых пластин, реже наблюдаются трихонихии с формированием шероховатой поверхности, истончение, ломкость и расслоение дистального края. Статистически значимая ассоциация ($p < 0,05$) выявлена между развитием ониходистрофий и офиазиса у пациентов с atopическим статусом. Наличие ониходистрофических изменений, наряду с наследственной отягощенностью, atopией и офиазисом, рассматривается как неблагоприятный прогностический фактор, ассоциированный с торпидным и рецидивирующим течением заболевания [23, с. 792-797; 22, с. 426-437; 113, с. 1038].

Клиническое исследование, включавшее 60 пациентов с гнёздной алопецией (ГА), продемонстрировало статистически значимую корреляцию между наличием atopического статуса и повышенной частотой рецидивов

заболевания, а также развитием ониходистрофических изменений [19, с. 212-223; 114, с. 154-168].

Для объективной оценки тяжести течения ГА разработан набор диагностических шкал и индексов [56, с. 100-102; 84, с. 248-252; 115, с. 262-272]. В клинической практике стран СНГ наиболее широкое распространение получила классификация И.В. Щуцкого (1988), основанная на оценке распространённости патологического процесса и включающая I, II, III и IV степени тяжести гнездовой алопеции [56, с. 100-102]

Альтернативная классификация тяжести гнездовой алопеции, предложенная В.П. Адаскевичем с соавторами (2000), основана на количественной оценке площади поражения волосистой части головы и включает лёгкую (отсутствием волосяного покрова на площади до 25%), среднюю (от 25% до 50%) и тяжелую формы (более 50%).

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

Для стандартизации диагностических подходов при ГА международной группой экспертов-трихологов разработан унифицированный протокол исследования. Данный документ, получивший широкое международное признание, обеспечивает комплексную объективную оценку степени поражения волосяного покрова как на скальпе, так и на других участках кожного покрова, а также позволяет документировать изменения ногтевых пластин и проводить стандартизированную оценку эффективности терапевтических вмешательств. [35, с. 712-715; 95, с. 1286-1293; 127, с. 32-35].

1.3. Современные методы лечения и профилактики гнездовой алопеции

Терапия гнездовой алопеции остается одной из наиболее сложных проблем современной медицины, что обусловлено отсутствием эффективных методов лечения данного заболевания [22, с. 426-437; 25, с. 313-318; 27, с. 99-105; 59, с. 1-7; 64, с. 32-33; 88, с. 210-234; 113, с. 1038; 122, с. 212-217].

Исторический анализ терапевтических подходов к лечению алопеции в XIX и XX веках демонстрирует преобладание методов, направленных на стимуляцию локальной гиперемии и активацию волосяных фолликулов путем местного применения раздражающих веществ. В качестве топических средств использовался широкий спектр активных соединений (10% настойку красного перца). Следует подчеркнуть, что это средство сохраняет свою актуальность в современной терапевтической практике [45, с. 46-51].

Оценка терапевтической эффективности при гнездовой алопеции (ГА) представляет особую сложность при III степени тяжести заболевания (субтотальная, тотальная и универсальная формы), характеризующейся выраженной резистентностью к проводимой терапии [88, с. 210-234; 109, с. 42-43]. В связи с частыми терапевтическими неудачами, рецидивами заболевания и непредсказуемостью спонтанных ремиссий некоторые специалисты рекомендуют использование париков как паллиативного решения [77, с. 568-570]. «Современная медицина предлагает новый подход к лечению тяжёлых форм гнездовой алопеции» [20, с. 94].

Тем не менее, современная дерматология демонстрирует существенный прогресс в разработке патогенетически обоснованных методов лечения ГА, эффективных как при острых формах заболевания, так и при хроническом и рецидивирующем течении [30, с. 59-63; 75, с. 476-479; 87, с. 82; 106, с. 1152-1154; 107, с. 25-35]. Патогенетическая терапия гнездовой алопеции включает несколько основных групп лекарственных средств и методов лечения. Иммуносупрессивная терапия представлена глюкокортикостероидами, циклоспорином и такролимусом.

Эффективность топических глюкокортикостероидов при гнездовой алопеции остается предметом научных дискуссий. Ряд исследований демонстрирует отсутствие значимого терапевтического эффекта данной группы препаратов [106, с. 1152-1154; 113, с. 1038]. Показательным является рандомизированное контролируемое исследование, в котором сравнивалась эффективность 0,05% крема клобетазола пропионата у 40 пациентов с гнездовой

алопецией и плацебо (вазелин) у 20 пациентов в течение 22-недельного периода наблюдения. Результаты исследования не выявили преимуществ топического глюкокортикостероида перед плацебо [144, с. 101-110].

Кроме того, применение топических глюкокортикостероидов сопряжено с риском развития нежелательных явлений, в частности, стероид-индуцированного фолликулита [39, с. 52-57; 113, с. 1038].

Комбинированная терапия с использованием топических глюкокортикостероидов II класса (0,05% бетаметазона дипропионат) и миноксидила демонстрирует повышенную терапевтическую эффективность при тяжёлых формах гнездной алопеции. Сравнительное исследование различных терапевтических подходов в течение 16-недельного периода показало следующие результаты: комбинация бетаметазона с миноксидилом обеспечила удовлетворительный или хороший терапевтический эффект у 56% пациентов, что существенно превосходило эффективность монотерапии как 0,05% кремом бетаметазона дипропионата (22%), так и 5% миноксидилом (27%). Группа плацебо продемонстрировала наименьшую эффективность - положительная динамика наблюдалась лишь у 13% пациентов [30, с. 59-63; 104, с. 675-682]. «При отсутствии активности патологического процесса проводится комбинированное лечение 5% миноксидилом, который наносят на очаги спустя 30 мин после нанесения мази. Применение пены миноксидил уменьшает вероятность раздражения кожи» [18, с. 38].

Несмотря на высокую эффективность внутриочаговой терапии глюкокортикостероидами, у небольшого числа пациентов наблюдаются нежелательные явления в виде локальной атрофии кожи и депигментации. В таких случаях показано проведение повторного курса терапии через 4-6 недель. При отсутствии терапевтического эффекта в течение 6 месяцев рекомендуется рассмотреть альтернативные методы лечения [21, с. 42-48; 22, с. 426-437; 50, с. 124-125].

Комбинированное применение внутриочаговых инъекций и топических форм глюкокортикостероидов демонстрирует повышенную терапевтическую

эффективность по данным ряда исследований [35, с. 712-715; 39, с. 52-57; 88, с. 210-234; 113, с. 1038]. «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 105 и в 1,4 раза ($p < 0,05$) – чем монотерапия дипроспаном и сочетанное лечение пигментином и хлорметина гидрохлоридом» [29, с. 104]. «Применение комбинированной терапии Иммуномаксом, Витазором и настойкой женьшеня позволило повысить эффективность лечения очаговой алопеции, что положительно сказалось на качестве жизни, психологическом и эмоциональном статусе больного» [39, с. 52]. «Доказали преимущества комбинированной терапии, при которой увеличение доли пациентов с нормализацией телогена до 15% и менее, было статистически значимым по сравнению с числом пациентов, применявших монотерапию миноксидилом — 60% и 29% соответственно ($p=0,03$), кроме того, при комбинированной терапии отмечено статистически значимое уменьшение доли пациентов с клиническими признаками алопеции ($p=0,02$). Полученные результаты позволяют рассматривать Пантовигар как эффективное адъювантное средство лечения АГА и рекомендовать его использование в составе комплексной терапии андрогенетической алопеции с целью быстрого прекращения потери волос» [17, с. 576].

Системные глюкокортикостероиды, несмотря на их высокую эффективность в лечении гнездовой алопеции, вызывают неоднозначную оценку специалистов в связи с широким спектром побочных эффектов [143, с. 361-365]. Основным показанием к их назначению является прогрессирующая стадия заболевания. В современной клинической практике используются различные схемы системной глюкокортикостероидной терапии, включая как постоянное применение препаратов, так и пульс-терапию [86, с. 2139-2146; 95, с. 1286-1293; 106, с. 1152-1154]. «Для лечения локальных форм гнездовой алопеции применяют внутрикожные инъекции пролонгированных глюкокортикостероидов, возможные побочные эффекты которых делают их неприемлемыми при

обширных очагах облысения. В связи с этим актуально изучение альтернативных методов топической иммуносупрессивной терапии» [18, с. 35].

В современной клинической практике терапевтические стратегии, основанные на комбинации различных методов лечения гнездной алопеции с применением системных глюкокортикостероидов, демонстрируют значительную терапевтическую эффективность. Особого внимания заслуживает апробированный метод ступенчатой терапии, при котором пациентам назначается пероральный прием преднизолона на протяжении шестимесячного периода с последующим переходом на наружную аппликацию 2% раствора миноксидила, продолжительностью 14 недель [106, с. 1152-1154]. «Подход к терапии этого состояния заключается в исключении всех провоцирующих и сопутствующих факторов (психоэмоциональных стрессов, интоксикаций, диет, лечение выявленных заболеваний и др.) на фоне приема препаратов, обеспечивающих нормальный метаболизм волосяного фолликула и активирующих пролиферативную активность его клеток. Достаточное поступление в организм витаминов группы В, антиоксидантов, микроэлементов должно быть обеспечено в период повышенного выпадения волос, антиандрогены будут способствовать уменьшению негативного влияния андрогенов на волосяной фолликул, а инозитол — стимуляции роста волос» [57, с. 7]. «Тофацитиниб является эффективным и безопасным препаратом для лечения тяжёлых форм ГА. Согласно результатам клинических исследований и опыту практического применения терапия тофацитинибом позволяет добиться полного возобновления роста волос даже при наличии тотальной и универсальной форм алопеции с длительностью заболевания более пяти лет» [20, с. 98]. По данным Касимова О.И., «Включение в комплексное лечение больных гнездной алопецией топического препарата хлорметина гидрохлорида, который существенно повышает клиническую эффективность проводимой терапии» [30, с. 62]. «В современной трихологии более перспективными являются ингибиторы янус-киназ (JAK/STAT), которые оказывают более выраженный эффект в терапии, но при этом имеют меньше побочных проявлений» [107, с. 35].

«Сочетанное применение колекальциферола с местной терапией позволило быстро остановить прогрессирование очагов ГА, сократить сроки лечения и привести к продлению сроков ремиссии» [37, с. 57]. «Местная иммунотерапия у пациентов с алопецией достаточно эффективна, в большинстве случаев хорошо переносится и обеспечивает длительный терапевтический эффект» [144, с. 101].

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

Исследование эффективности пульс-терапии метилпреднизолоном в высоких дозах (500 мг/сутки в течение трех последовательных дней) у 218 пациентов с многоочаговой гнездовой алопецией продемонстрировало положительные результаты у 147 пациентов (67%), характеризующиеся восстановлением роста более 50% волос. Однако долгосрочное наблюдение выявило развитие рецидивов у 35% пациентов с первоначально положительным ответом в течение первого года после окончания терапии, с тенденцией к увеличению частоты рецидивов с течением времени.

Исследование альтернативного терапевтического подхода продемонстрировало, что пероральное применение преднизолона в еженедельной дозировке 200 мг на протяжении трехмесячного курса привело к частичному восстановлению волосяного покрова у третьей части обследуемых пациентов, с показателем регенерации волос в диапазоне 31-60%. Тем не менее, последующее наблюдение выявило существенную вероятность возврата патологии: четверть пациентов, продемонстрировавших изначальный положительный ответ на терапию, столкнулись с рецидивом заболевания в течение трёх месяцев после завершения лечебного курса [112, с. 887-934].

Применение системных глюкокортикостероидов в терапии гнездной алопеции, несмотря на документированную клиническую эффективность, требует тщательного мониторинга и взвешенного подхода. Это обусловлено значительным риском возобновления патологического процесса как в период редукции дозировки препаратов, так и после полного прекращения терапевтического курса. Потенциальная возможность развития серьёзных осложнений диктует необходимость взвешенного подхода к назначению данного метода лечения [75, с. 476-477]. «Местные кортикостероиды являются предпочтительным методом лечения первой линии при детской алопеции, поскольку они обладают наивысшим уровнем доказательности, за ними следует контактная иммунотерапия. Необходимы дополнительные клинические исследования и сравнительные исследования для дальнейшего совершенствования методов лечения детской алопеции и для продвижения потенциального использования существующих, недорогих и новых методов лечения, включая ингибиторы янус-киназы» [134, с. 663].

В терапевтический арсенал лечения гнездной алопеции входят специфические иммунодепрессивные препараты - циклоспорин (сандиммун) и такролимус, механизм действия которых основан на селективной модуляции цитокинового профиля и модификации межклеточных взаимодействий лимфоцитов, преимущественно Th1-клеток перифолликулярной зоны. Клинический эффект в виде возобновления роста волос наблюдается через 2-3 месяца после начала терапии [14, с. 102-107; 91, с. 84-99; 112, с. 887-934; 116, с. 1243]. «Этрасимод не достиг первичных и вторичных конечных точек эффективности, однако показатели эффективности были численно выше при применении этрасимода по сравнению с плацебо» [90, с. 1174].

Дитранол (антралин) представляет собой антипсориазный препарат, механизм действия которого основан на подавлении активности клеток Лангерганса, что обеспечивает простую форму топической иммуномодуляции [102, с. 10-11]. В качестве терапии второй линии данный метод рекомендован как взрослым, так и детям с рецидивирующей гнездной алопецией [83, с. 342-

351; 105, с. 466-477]. «PRP-терапию можно рассматривать в качестве перспективного современного метода восстановления роста волос при нерубцовых алопециях» [14, с. 107].

Терапевтическая тактика включает применение антралина в форме 0,2-1% крема или мази с постепенным удлинением периода воздействия до 20-30 минут ежедневно в течение первых двух недель, 45 минут в течение последующих двух недель, с дальнейшим увеличением до 1 часа ежедневно. Клинический эффект в виде возобновления роста волос наблюдается через 2-3 месяца лечения, при этом при локальной форме гнездовой алопеции через шесть месяцев у 20-25% пациентов отмечается удовлетворительное восстановление волосяного покрова [91, с. 84-99; 104, с. 675-782].

Благоприятный профиль безопасности позволяет использовать антралин в педиатрической практике. Однако терапия может сопровождаться местными нежелательными явлениями, включая воспаление, зуд, шелушение, фолликулиты и регионарную лимфаденопатию. Применение препарата ограничено при локализации очагов на лице и противопоказано при беременности. Следует отметить неэффективность антралина при тяжёлых формах гнездовой алопеции (тотальной и универсальной) [59, с. 1-7; 104, с. 675-782].

В современной клинической практике контактная сенсibilизация дифенципроном (ДФЦ) и дибутиловым эфиром скваровой кислоты (SADBE) рассматривается как эффективный и безопасный метод топической иммунотерапии. Особое значение приобрел дифенципрон, который в настоящее время позиционируется как препарат первой линии в лечении тяжёлых форм гнездовой алопеции (субтотальной и тотальной с потерей более 50% волосяного покрова), а также при терапии крупных единичных очагов, резистентных к стандартному лечению [110, с. 556-558; 113, с. 1038].

Масштабное рандомизированное исследование, проведенное у больных ГА, продемонстрировало дифференцированную эффективность дифенципрона и других препаратов в зависимости от тяжести заболевания: полное

восстановление роста волос наблюдалось у всех пациентов с потерей волос менее 50%, у 60% пациентов с потерей волос 75-99%, и у 17% пациентов с тотальной и универсальной формами алопеции. У 28% участников исследования терапия оказалась неэффективной [75, с. 476-477; 99, с. 1174-1178; 106, с. 1152-1154; 117, с. 1070-1083; 132, с. 374-375].

Спектр побочных эффектов включает локальные реакции (зуд, болезненность, лимфаденопатию вследствие местного воспаления), системные проявления (гриппоподобный синдром, генерализованный контактный дерматит), а также изменение пигментации кожи в местах аппликации [39, с. 52-57; 75, с. 476-477; 95, с. 1286-1293]. Абсолютными противопоказаниями к применению препарата являются беременность, индивидуальная непереносимость и возраст до 5 лет.

Ограниченная доступность ирритантов в ряде стран создает существенные препятствия для проведения топической иммуносупрессивной терапии. Согласно современным представлениям, критериям доказательной медицины при лечении гнездной алопеции соответствуют только два терапевтических подхода: стимуляция контактного дерматита и внутриочаговое введение глюкокортикостероидов [39, с. 52-57; 113, с. 1038]. «Терапевтическое применение миноксидила осуществляется путем топического нанесения препарата в форме 2-5% раствора или 1% мази. Наибольшую эффективность демонстрирует 5% раствор: при длительности терапии один год косметически значимое восстановление волосяного покрова наблюдается у 45% пациентов с площадью поражения от 20% до 99% поверхности скальпа» [30, с. 61].

Терапия миноксидилом проводится до достижения клинической ремиссии, при этом первые визуальные признаки восстановления роста волос наблюдаются через 3-4 месяца от начала лечения, а клинически значимое восстановление волосяного покрова достигается через 12-15 месяцев. В современной клинической практике комбинированное применение миноксидила с глюкокортикостероидами II класса (как системными, так и топическими), или антралином, демонстрирует значительное повышение терапевтического эффекта

[113, с. 1038]. Клинические наблюдения показали ограниченную результативность миноксидила при тотальной и универсальной формах гнездовой алопеции [84, с. 248-252]. Примечательно, что двухпроцентный раствор миноксидила играет ключевую роль в предотвращении рецидивов у пациентов, успешно завершивших шестинедельный курс системной глюкокортикостероидной терапии.

В арсенале современных методов лечения гнездовой алопеции существенное место занимают физиотерапевтические подходы. Среди них ведущее место занимает фотохимиотерапия (ФХТ, ПУВА-терапия), которая прошла путь от монотерапии в 1980-х годах до комбинированного использования с ирритантами и циклоспорином [1, с. 46-53; 91, с. 84-99; 124, с. 68-71]. Параллельно с этим наблюдается активное внедрение инновационных лазерных методик в терапевтическую практику [9, с. 108-115; 12, с. 28-32; 21, с. 42-48]. Данный метод, обладающий выраженным иммуносупрессивным эффектом, представляет собой патогенетически обоснованный подход к лечению гнездовой алопеции [23, с. 792-797; 25, с. 313-318; 91, с. 84-99]. Механизм действия основан на подавлении иммунной агрессии против клеток волосяных луковиц, опосредованной антигенпрезентирующими клетками Лангерганса [22, с. 426-437]. Методика включает применение фотосенсибилизаторов фурукумаринового ряда в сочетании с ультрафиолетовым излучением спектра А (УФА) с длиной волны 320-400 нм. Терапевтическая эффективность метода варьирует в пределах 45-65% [1, с. 46-53; 25, с. 313-318; 82, с. 831-4; 91, с. 84-99]. Однако широкое клиническое применение ПУВА-терапии ограничено существенными недостатками: риском развития злокачественных новообразований кожи, включая меланому, а также технической сложностью УФ-облучения волосистой части головы [104, с. 675-782].

Эксимерный лазер представляет собой инновационный метод светотерапии, основанный на применении узкополосного ультрафиолетового излучения с длиной волны 308 нм, обеспечивающего таргетное воздействие на

патологическую пролиферацию кератиноцитов. Результаты клинических исследований демонстрируют переменную эффективность данного метода в лечении гнездной алопеции: от высокой (более 70%) до умеренной, характеризующейся восстановлением 50-75% волосяного покрова у 61,7% пациентов с единичным очагом поражения и, лишь у 16,7% пациентов, с множественными очагами [12, с. 28-32; 75, с. 476-477].

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

Несмотря на наличие отдельных публикаций, показывающих эффективность пигментина и хлорметина гидрохлорида в лечении витилиго [41, с. 88-90; 82, с. 831-4], сведения оценивающие их эффективность при гнездной алопеции в доступной литературе отсутствуют.

Следует отметить, что ГА является одной из наиболее распространенных форм нерубцовой алопеции и имеет тенденцию к увеличению. Современные методы лечения ГА показывают недостаточную терапевтическую эффективность, особенно при тяжёлых формах заболевания. «Применение метотрексата при детской очаговой алопеции в австралийских условиях оказалось эффективным в большинстве оцененных случаев, и имело минимальные побочные эффекты. Мы предполагаем, что такое лечение не следует исключать из педиатрической практики» [118, с. 119].

В клинической практике лечение ГА основывается на местном использовании различных лекарственных средств (от традиционных спиртосодержащих препаратов и настойки капсаицина до современных лосьонов, бальзамов, масок и гелевых форм). В качестве вспомогательной терапии активно используются физиотерапевтические процедуры [11, с. 31-38; 12, с. 28-32; 13, с. 52-54; 24, с. 45-51; 43, с. 29-33; 55, с. 80-87].

Общая терапия включает пероральный приём витаминов С, РР и А, группы В (В1, В6, В12), а также прием препаратов цинка и биологически активных

добавок. Согласно данным современных исследований, гомеопатические препараты обладают терапевтической эффективностью при различных формах ГА [6, с. 414-421; 10, с. 27-32; 51, с. 895; 58, с. 51-52].

В современном арсенале топических средств для лечения алопеции особое место занимает миноксидил [21, с. 42-48; 53, с. 27; 77, с. 568-570; 102, с. 10-11]. Значительный интерес представляют инновационные препараты на основе 1-хлорметилсилатрана, среди которых выделяются три основные композиции:

Силокаст, содержащий 1-ХМС (3,0-4,0), касторовое масло (31,0-32,0) и димексид (до 100,0); силимидин, включающий 1-хлорметилсилатран (2,85-3,15%), ареспол (1,0-2,0%), триэтаноламин (1,0-2,0%), пропиленгликоль (38,0-40,0%) и димексид (до 100,0) [39]; и мази мивал, в состав которого входят 1-хлорметилсилатран (3-5%), димексид (2-5%), этиловый спирт (5-15%), подсолнечное масло (10-20%), облепиховое масло (5-10%), лавандовое масло (2-3%) и безводный ланолин [24, с. 45-51]. Несмотря на продемонстрированную высокую терапевтическую эффективность данных препаратов, исследования по оптимизации составов на основе 1-хлорметилсилатрана продолжаются.

В терапевтический арсенал лечения гнездной алопеции включена низкоинтенсивная лазеротерапия как перспективный метод физиотерапевтического воздействия [25, с. 313-318]. «В ближайшем будущем исследования Alopecia Areata, вероятнее всего, продолжат сосредотачиваться на иммунно-таргетной терапии, особенно на ингибиторах JAK. Однако, в течение следующих 5–10 лет ожидается, что стандарт лечения гнездной алопеции будет развиваться от общей иммуномодуляции к более индивидуализированным протоколам терапии, в идеале основанным на молекулярной диагностике» [101, с. 1435]. «Появляются новые общие терапевтические стратегии, от ингибиторов JAK до блокады OX40/OX40L и модуляции IL-2. Эти соединения указывают на будущее, в котором вмешательства будут не просто иммунодепрессивными, но и смогут восстанавливать иммунитет» [131, с. 14]. «У пациентов с очаговой алопецией и семейным анамнезом очаговой алопеции наблюдались худшие результаты лечения. Сопутствующие аутоиммунные заболевания также могут

негативно влиять на течение очаговой алопеции. Выявление положительного семейного анамнеза очаговой алопеции и контроль аутоиммунных сопутствующих заболеваний могут помочь в лечении очаговой алопеции» [138, с. 4].

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

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

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

- 2.1. Экспериментальное исследование, включило в себя определение эффективности разработанных методов исследования на рост шерсти экспериментальных животных (морских свинок и кроликов) в лабораторных условиях.
- 2.2. Клиническое исследование больных с гнездной алопецией (включило изучение частоты, распространённости, этиопатогенеза, клинического течения, диагностики и лечения) данного заболевания.

2.1. Экспериментальное исследование (изучение в эффективности разработанных методов исследования на рост шерсти экспериментальных животных (морских свинок и кроликов) в лабораторных условиях).

Лабораторные исследования на экспериментальных животных проводились в Центральной научно-исследовательской лаборатории ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибни Сино». В опыте участвовали 60 морских свинок и 45 кроликов, которые были разделены на три группы экспериментальных животных.

2.1.1. Методы лабораторных исследований у экспериментальных животных.

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

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

Протокол приготовления реактивов

1. Биуретовый реактив (основной раствор)

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

2. Рабочий раствор биуретового реактива

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

3. Стандартный раствор белка

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

Количественное определение общего белка осуществляется в следующей последовательности:

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

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

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

4. Спектрофотометрическое определение проводят в интервале от 30 до 60 минут после приготовления реакционной смеси, используя фотоколориметр с кюветой толщиной оптического слоя 10 мм. Измерение осуществляют относительно контрольного образца.

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

Методика фракционного анализа белков сыворотки крови экспериментальных животных

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

Приготовление буферных растворов

1. Основной фосфатный буфер

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

2. Серия рабочих растворов

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

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

Аналитическая процедура

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

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

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

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

Расчет результатов

Количественная оценка белковых фракций производится следующим образом:

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

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

2.1.2. Влияние мивала на рост шерсти морских свинок.

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

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

Организм человека содержит до 2,1 г кремния, наибольшее количество которого отмечено в соединительной ткани, железах, легких, зубной эмали, ногтях, волосах, шерсти [35, с. 712-715]. В соединительной ткани кремний связан с полисахаридами между волокнами ткани связями Si-O, в коже – с аминокруппами белков [49, с. 14-18].

При прекращении поступления кремния в организм наблюдаются отставание в росте, нарушение структуры костей, выпадение шерсти у животных и перьев у птиц [14, с. 102-107; 50, с. 124-125; 79, с. 1866], при добавлении кремния в рацион исчезают. С нарушениями обмена кремния связаны амилоидозы, гематурия, гепатит, гипо- и гипертонии, дизентерия, катаракта, злокачественное малокровие, почечная недостаточность, хронический

панкреатит, ревматизм, язва желудка, ряд кожных заболеваний и т.д. [42, с. 32-37; 83, с. 342-351].

Как видно, значение кремния для организма велико. Но, к сожалению, многие стороны данного вопроса требуют своего решения. Многие препараты, полученные из так называемых кремниевых растений - экстракты хвощей, тысячелистника и др. применяются для лечения заболеваний верхних дыхательных путей, воспаления дёсен и кожи, а также в качестве мочегонных средств [48, с. 52-60]. В настоящее время изучены различные реакции, протекающие с сохранением и расщеплением силатранового остова [54, с. 22].

К настоящему времени токсические свойства силатранов изучены достаточно подробно [35, с. 712-715] и показано, что их токсичность определяется природой заместителя у атома кремния. Избирательной видовой токсичностью обладает 1-(4-хлорфенил) силатран, который в 100 раз более токсичен для воробьев и мышей, чем для обезьян [59, с. 1-7; 64, с. 32-33; 79, с. 1866; 92, с. 192-201]. Токсичность 1-органосилатранов меняется в широких пределах при введении в углеводородный радикал различных функциональных групп. Токсичными в большинстве случаев являются сернистые производные 1-алкилсилатранов [3, с. 149-154; 16, с. 39-41]. Высокотоксичными являются 1-(тиоцианатоалкил) силатраны [40, с. 54-67]. 1-Арилсилатраны, несмотря на высокую токсичность для теплокровных, обладают слабым бактериостатическим действием [15, с. 72-73; 41, с. 88-90; 111, с. 118-123].

Существенно повышали тромбиновое время 1-этокси- и 1-(хлорметил) силатраны и их 3,7,10-триметилзамещенные в количествах 1-5 мг/мл [50, с. 124-125]. Предполагается, что в процессах окисления и метаболизма соединения кремния изменяют поверхностный потенциал клеток [32, с. 249-250; 35, с. 712-715; 86, с. 2136-2146].

Вследствие стимулирования силатранами созревания соединительной стромы, в опухолях у животных обнаруживались микронекрозы, дистрофически измененные опухолевые клетки и начиналось развитие коллагена. Введение 1-хлорметилсилатрана увеличивало активность клеточных элементов и

волокнистых структур кожи [45, с. 46-51; 55, с. 80-87]. 1-Хлорметилсилатран является высокоэффективным регулятором функциональной активности соединительной ткани [29, с. 138], оказывает положительное влияние на увеличение мышечной ткани у сельскохозяйственных животных [67, с. 259] и входит в состав таких препаратов, как силокаст, силимидин [28, с. 27-32] и мазь мивал [24, с. 45-51], показавших хорошую эффективность при терапии гнездной алопеции. Анализ доступной научной литературы выявил ограниченное количество исследований, посвященных применению пигментина и хлорметина гидрохлорида в терапии витилиго [41, с. 88-90].

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

Приготовление мазей.

Готовили мази следующего состава:

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

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

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

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

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

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

Всех животных разделили на группы:

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

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

Статистическую обработку данных проводили методом Стьюдента.

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

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

2.1.3. Изучение влияния 1-хлорметилсилатрана и тимогара на рост шерсти морских свинок

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

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

Для взятия образцов пользовались алюминиевой пластинкой, в центре которой вырезан квадрат со стороной 10 мм, последнюю плотно накладывали на правую сторону туловища, все волоски осторожно вытаскивали в полый квадрат, состригали и помещали в бюксы с эфиром для обезжиривания и удаления грязи. После очистки шерсть высушивали, тщательно взвешивали на лабораторных весах, после чего отбирали её $1/4$ либо $1/5$ часть (по массе), в которой подсчитывали количество шерстинок и определяли их среднюю длину. Толщину отдельных волосков оценивали микроскопически с помощью окуляр-микрометра на микроскопе МБС-9. Зная массу и число шерстинок в части, определяли их число на площади 1 см^2 (густота шерстного покрова).

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

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

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

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

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

2.1.5. Изучение влияния мази мивал и тимофера на рост шерсти у кроликов

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

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

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

2.2. Клиническое исследование пациентов с гнездной алопецией (частота, этиопатогенез, клиническое течение, диагностика и лечение).

2.2.1. Клинические особенности пациентов с гнездной алопецией

В рамках реализации исследовательских задач проведен комплексный анализ распространенности гнездной алопеции (ГА) в структуре дерматологической патологии среди первичных пациентов ГУ «Городская клиническая больница кожных болезней» (ГУ ГКБКБ) г. Душанбе. Исследование базировалось на ретроспективном анализе статистической документации за 2018-2022 гг. в сравнении с периодом 2013-2017 гг.

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

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

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

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

2.2.2. Методы лабораторных исследований

Диагностический алгоритм включал следующие обязательные компоненты:

- Клинический анализ крови и общий анализ мочи
- Серологическая диагностика (антитела к *Treponema pallidum*, маркеры гепатитов В, С и ВИЧ)

- Паразитологическое исследование кала
- УЗИ органов брюшной полости и щитовидной железы

Иммунологический профиль оценивался по следующим параметрам:

1. Количественная оценка лимфоцитов периферической крови:

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

2. Гуморальный иммунитет:

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

3. Фагоцитарная система:

- Активность нейтрофильных лейкоцитов
- Фагоцитарное число

Методы лабораторной диагностики

- Иммунофлуоресцентный анализ с применением моно- и поликлональных антител (определение CD3, CD4, CD8, CD20-лимфоцитов)

- Иммуноферментный анализ (количественное определение иммуноглобулинов А, М, G)

- Преципитация полиэтиленгликолем (определение ЦИК)
- Метод Н.А. Park (1972) для оценки фагоцитарной активности

- Иммуноферментный анализ для определения цитокинового профиля (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α , ИЛ-4, ИЛ-10)

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

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

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

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

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

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

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

Оценка поражения скальпа (S0-S5)

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

- S5 - тотальная алопеция скальпа

Оценка поражения волосяного покрова тела (B0-B2)

- B0 - отсутствие поражения
- B1 - частичная алопеция
- B2 - универсальная алопеция

2.2.3. Методы лечения гнездовой алопеции

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Общая длительность комплекса лечения составляла в среднем 3 месяца.

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

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

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

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

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

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

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

1. Категория "положительные результаты" характеризовалась полной клинической ремиссией, что подтверждалось восстановлением пигментированного волосяного покрова на всех пораженных участках (скальп,

лицо и другие зоны), стабилизацией патологического процесса (отсутствие новых очагов) и нормализацией иммунологического статуса.

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

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

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

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

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

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

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

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

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ ДАННОЙ РАБОТЫ

3.1. Результаты исследований у экспериментальных животных

3.1.1. Влияние силатранов на рост шерсти морских свинок

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

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

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

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

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

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

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

Всех животных разделили на группы:

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

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

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

Статистическую обработку данных проводили методом Стьюдента.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

	Плацебо	Мивал 10%	Δ (разница, %)
Число волос на 1 см²	371±23,2	534±15	43,9*
Длина волос, мм	29,7±4,5	35,7±4,9	20,2
Толщина волос, мкм	68,1±6,2	72,5±6,5	6,5

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

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

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

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

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

Определение густоты шерстного покрова морских свинок (число шерстинок, их длина и толщина) позволило изучить лишь качество шерсти. Они не отражают тканевых изменений, происходящих под влиянием мази мивал. В этом плане, микроструктурные изменения соединительной ткани, обнаруженные нами в проведенных опытах, являются дополнительным аргументом, свидетельствующим о качественных сдвигах в соединительнотканых структурах кожи под влиянием мази мивал.

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

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

Во второй серии экспериментов изучено влияние совместного применения 1-хлорметилсилатрана и тимогара на рост шерсти у морских свинок.

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

Для взятия образцов пользовались алюминиевой пластинкой, в центре которой вырезан квадрат со стороной 10 мм, последнюю плотно накладывали на правую сторону туловища, все волоски осторожно вытаскивали в полый квадрат, состригали и помещали в бюксы с эфиром для обезжиривания и удаления грязи. После очистки шерсть высушивали, тщательно взвешивали на лабораторных весах, после чего отбирали её $1/4$ либо $1/5$ часть (по массе), в которой

подсчитывали количество шерстинок и определяли их среднюю длину. Толщину отдельных волосков оценивали микроскопически с помощью окуляр-микрометра на микроскопе МБС-9. Зная массу и число шерстинок в части, определяли их число на площади 1 см² (густота шерстного покрова).

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

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

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

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

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

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

	Группа				Конт-роль
	1-я		2-я		
	Мивал 1%	разница, %*	Мивал 1% и тимогар	разница, %*	
Число волос на 1 см ²	459±24,8	23,09	594±32	40,57	353±22,4

Длина волос, мм	35,9±4,1	23,67	40,1±4,9	32,91	27,4±3,4
Толщина волос, мкм	70,9±5,3	4,23	76,5±7,1	10,98	67,9±5,8

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

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

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

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

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

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

Группа	Привес, г (%)	Эритроциты, 10^6/мл	Лейкоциты, тыс./мл	Общий белок, г%	Гемоглобин, г%

1-я	22,1±0,38	5,7±0,1	10,9±0,17	6,0±0,16	13,5±0,1
2-я	23,2±2,3	5,7±0,13	11,7±0,25	6,4±0,12	14,9±0,2
Контроль	20,1±1,8	5,4±0,19	8,7±0,21	6,0±0,10	12,8±0,1
Норма	–	4,5 – 6,0	7,0 – 13,0	5,6 – 6,5	12,0 – 16,0

Согласно полученным данным в группах опытных животных, применение только мази мивал увеличивает густоту шерстного покрова в 1,23 раза, длину волоса – в 1,24 раза, толщину – в 1,04 раза, применение тимогара и мази мивал увеличивает соответствующие показатели в 1,4, 1,33 и 1,11 раза соответственно. Добавление тимогара привело к повышению указанных показателей в 1,14, 1,07 и 1,07 раза по сравнению с применением только мази мивал.

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

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

Во второй серии экспериментов изучено влияние совместного применения 1-хлорметилсилатрана и тимоцина на рост шерсти у морских свинок.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Сравнительный анализ полученных результатов показывает положительное влияние применяемых методов, но лучшие результаты получены от совместного использования 1-хлорметилсилатрана и тимоцина (вторая группа). Необходимо отметить, что рост шерсти в этой группе начинался раньше (в среднем на 1,5 сут). Шерсть вначале появлялась в виде нескольких расположенных на некотором расстоянии друг от друга пучков шерстинок.

Однако через 5 – 7 дней «прогалины» между пучками зарастали, и к концу 5-ой недели весь участок кожи покрывался нормальным шерстным покровом. К началу 7-ой недели участок кожи, на котором изучалось действие 1-хлорметилсилатрана, было трудно отличить от остального шерстного покрова.

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

Показатели крови значительно отличались в второй группе животных, которым совместно применяли 1-хлорметилсилатран и тимоцин (табл. 3.8).

Таблица 3.8. – Результаты анализов крови опытных и контрольных животных

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

Результаты экспериментов показали, что применение мази мивал способствовало увеличению густоты шерстного покрова в 1,25 раза, длины волоса – в 1,2 раза, толщины волоса – в 1,05 раза. Совместное применение тимоцина и мази мивал способствовало увеличению этих показателей в 1,68, 1,42 и 1,22 раза соответственно. Совместное применение тимоцина и мази мивал

оказалось эффективнее монотерапии мазью мивал по этим же показателям в 1,34; 1,18 и 1,16 раза.

Применение тимоцина увеличивало количество волос в 1,18 раза, длины волоса – в 1,1 раза, толщины – в 1,08 раза больше, чем при применении тимогара.

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

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

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

Перед применением препаратов на спину кроликов плотно накладывали пластинку с вырезанным квадратом площадью 2,89 см², все волоски осторожно вытаскивали в полый квадрат, состригали и помещали в бюксы с эфиром для

обезжиривания и удаления грязи. После очистки шерсть высушивали, тщательно взвешивали на лабораторных весах, после чего отбирали её 1/4 либо 1/5 часть (по массе), в которой подсчитывали количество шерстинок и определяли их среднюю длину. Зная массу и число шерстинок в части, определяли их число на площади 1 см² (густота шерстного покрова).

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

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

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

Для оценки эффективности монотерапии каждым из исследуемых препаратов были сформированы вторая и третья экспериментальные группы. Животные второй группы получали исключительно тимофер, тогда как в третьей группе применялась только топическая форма 1-хлорметилсилатрана. В обоих случаях соблюдались идентичные схемы дозирования и длительность курса, установленные в протоколе исследования. На протяжении всего эксперимента

животные содержались в стандартизированных условиях при температуре 35-40°C с обеспечением стандартного рациона питания.

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

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

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

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

третьей группе ($2,5 \pm 0,32$ см). Дальнейший мониторинг длины шерстного покрова в исследуемых зонах не выявил прогрессирования роста.

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

Применение тимофера и мази мивал способствовало лучшему в 1,2 раза росту шерсти, применение только тимофера – в 1,12 раза по сравнению с топическом применении мази мивал.

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

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

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

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ У БОЛЬНЫХ С ГНЁЗДНОЙ АЛОПЕЦИЕЙ

4.1. Частота, факторы развития и клиническое течение гнёздной алопеции

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

Таблица 4.1. – Заболеваемость гнёздной алопецией среди населения г. Душанбе в 2018-2022 годах по данным обращаемости в ГУ ГКБ КБ.

Показатель	Всего	Мужчины	Женщины
Больные, впервые обратившиеся в ГКБКБ	18 027 (100%)	9 496 (52,7%)	8 531 (47,3%)
из них с ГА	584 (3,2%)	328 (3,5%)	256 (3,0%)
Дети (1 – 14 лет)	5 524 (30,6%)	2 973 (31,3%)	2 551 (29,9%)
из них с ГА	183 (3,3%)	96 (3,2%)	87 (3,4%)
Взрослые (15 лет и старше)	12 503 (69,4%)	6 523 (68,7%)	5 980 (70,1%)
из них с ГА	413 (3,3%)	234 (3,6%)	179 (3,0%)
15 – 20 лет	2215 (12,3%)	1212 (12,8%)	1003 (11,7%)
из них с ГА	142 (6,4%)	80 (6,6%)	62 (6,2%)
21 – 30 лет	3775 (20,9%)	1956 (20,6%)	1819 (21,3%)
из них с ГА	128 (3,4%)	81 (4,1%)	47 (2,6%)
31 – 40 лет	5260 (29,2%)	2749 (28,9%)	2511 (29,4%)
из них с ГА	126 (2,4%)	71 (2,6%)	55 (2,2%)
Старше 40 лет	1253 (6,9%)	606 (6,4%)	647 (7,7%)
из них с ГА	17 (1,4%)	9 (1,5)	8 (1,2)

Анализ обращаемости в специализированные дерматологические учреждения города Душанбе в период 2018-2022 гг. показал следующую эпидемиологическую картину: общее количество пациентов с

дерматологической патологией составило 18 027 человек, что соответствует 2% от среднего населения города (900 100 человек) за исследуемый период.

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

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

Социальная структура обследованных больных с гнездовой алопецией в 2018-2022 гг. приведена в таблице 4.2.

Таблица 4.2. – Социальная структура пациентов с гнездовой алопецией в 2018-2022 гг.

Контингент	абс	%	муж	%	жен	%
Военнослужащие	30	7,3	21	5,1	9	2,2
Времена неработающие	83	20,1	48	11,6	35	8,5
Домохозяйки	34	8,2	-	-	34	8,2
Студенты	92	22,3	56	13,6	36	8,7
Служащие	68	16,4	42	10,2	26	6,3
Предприниматели	83	20,1	49	11,7	34	8,2
Учащиеся	23	5,6	18	4,4	5	1,2
Всего	413	100	234	56,7	179	43,3

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

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

4.1.1. Факторы развития гнездной алопеции у обследованных больных

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

Анализ анамнестических данных в исследуемой когорте (n=120) позволил идентифицировать потенциальные триггерные факторы развития гнездной алопеции у 74 пациентов (61,6%). Среди этиологических факторов доминирующее положение занимают нервно-психические потрясения, существенно превалируя над другими причинами.

Хронологический анализ манифестации заболевания показал, что у 38 пациентов (31,7%) развитие первичных очагов алопеции и последующих рецидивов наблюдалось в интервале от нескольких дней до 2-3 месяцев после

перенесенного психоэмоционального стресса различной природы (включая неблагоприятные материально-бытовые условия, профессиональные и семейные конфликты, утрату близких, миграционные процессы). Анализ полового состава выявил статистически значимые различия в частоте стрессассоциированных форм заболевания: среди мужчин данный этиологический фактор регистрировался в 1,5 раза чаще, чем среди женщин (27 из 75 мужчин – 36,0% против 11 из 45 женщин – 24,4%; $p < 0,02$) (рисунок 4.1).



Рисунок 4.1. – Пусковые факторы развития гнездной алопеции у пациентов

Этиологический анализ выявил инфекционный фактор развития заболевания у 19 пациентов (15,8%), включая 11 мужчин (15,5%) и 8 женщин (16,3%). В данной группе возникновение ГА было связано с перенесёнными ОРВИ и др. болезней.

В исследуемой группе наследственная предрасположенность к ГА была выявлена у 10 больных (8,3% от общей выборки), при этом отмечалось

преобладание лиц мужского пола (соотношение мужчины: женщины составило 7:3). Подробный анализ семейного анамнеза выявил неоднородное распределение случаев заболевания среди родственников: наиболее часто заболевание регистрировалось у родителей (6 случаев), реже – у братьев (3 случаев) и сестёр (1 случай).

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

Таблица 4.3. – Сопутствующие заболевания у пациентов с гнездной алопеции

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

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

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

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

Анализ множественной коморбидности показал следующее заболевания отмечалось: 3 сопутствующих заболевания имели 28 пациентов, два – 45, одно у 20 человек. Анализ факторов риска выявил значительную распространённость поведенческих факторов: более трети пациентов (35,8%, n=43) имели различные вредные привычки, включая употребление алкоголя, насвая и табакокурение.

4.1.2. Клинические проявления гнездной алопеции у обследованных пациентов.

Клиническая картина гнездной алопеции характеризуется полиморфизмом проявлений с возможностью формирования как солитарных, так и множественных очагов потери волосяного покрова. Патогномоничным симптомом заболевания является внезапно возникающая алопеция с формированием различных очагов в области скальпа или других участков тела. Характерной особенностью является отсутствие патологических изменений кожного покрова в зоне алопеции: кожа сохраняет нормальную структуру, без признаков воспалительной реакции, эритемы или десквамации. Течение заболевания может приобретать рецидивирующий характер с чередованием периодов обострения и ремиссии. В некоторых случаях выпадение волос в

очагах происходит постепенно, и с прогрессированием заболевания может развиться тотальная алопеция, при которой волосы выпадают по всей поверхности головы. У некоторых пациентов также наблюдаются изменения в ногтевой пластине, такие как точечные вдавления, линии или расслоение ногтей.

В зависимости от интенсивности и распространенности заболевания выделяются различные формы гнездовой алопеции: очаговая (лёгкая), субтотальная (средняя) и тотальная (тяжёлая).

Под нашим наблюдением находились 120 пациентов в возрасте от 16 до 48 лет, жителей города и село который обращались в Государственное учреждение «Городская клиническая больница кожных болезней» города Душанбе и Ассоциация дерматовенерологов и косметологов Республики Таджикистан. В исследовании учитывались пол, возраст, место жительства, профессия, сезон, клинические формы заболевания и длительность болезни. Сведения о половом составе и месте жительства больных обратившихся в 2018 – 2022 гг. больных представлены в таблице 4.4.

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

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

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

Возрастное распределение пациентов с гнездной алопецией представлено в таблице 4.5.

Таблица 4.5. – Распределение больных гнездной алопеции по возрасту

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

Половозрастная характеристика наблюдаемых пациентов представлено в таблице 4.6.

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

Возраст (в годах)	Число наблюдений				Всего, %	
	Мужчины		Женщины			
	п	%	п	%		
16-20	16	13,3%	10	8,3%	26 (21,7%)	
21-25	21	17,5%	13	10,8%	34 (28,3%)	
26-30	15	12,5%	9	7,5%	24 (20,0%)	
31-35	9	7,5%	8	6,7%	17 (14,2%)	
36-40	8	6,7%	2	1,7%	10 (8,3%)	
Старше 40	6	5,0%	3	2,5%	9 (7,5%)	
Итого		75	62,5%	45	37,5%	120 (100%)

Возрастной анализ обращаемости пациентов с гнездной алопецией выявил отчетливое преобладание лиц молодого возраста. Максимальная частота заболевания зарегистрирована в двух возрастных когортах: подростковый период (16-20 лет) и период максимальной сексуальной активности (21-30 лет), суммарно составивших 70,0% (84 пациента) от общей выборки со средним возрастом $22,6 \pm 1,8$ лет. В указанных возрастных группах отмечалось значительное превалирование лиц мужского пола. Общий возрастной диапазон исследуемой популяции составил 16-48 лет при среднем возрасте $27,8 \pm 1,7$ лет, с незначительными гендерными различиями (мужчины - $26,6 \pm 1,6$ лет, женщины

- $28,4 \pm 1,8$ лет). Анализ гендерных особенностей обращаемости выявил существенное (на 70%) преобладание мужчин в возрастной группе до 30 лет, в то время как в старшей возрастной группе (после 35 лет) гендерные различия нивелировались.

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

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

Год	Сезон года				Итого
	осень	зима	весна	лето	
2018	1	1	3	3	8
2019	5	2	3	-	10
2020	2	8	7	4	21
2021	15	9	7	1	32
2022	10	11	19	9	49
Итого	33 (27,5%)	31 (25,8%)	39 (32,5%)	17 (14,2%)	120

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

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

Таблица 4.8. – Социальная структура обследованных пациентов.

Социальное происхождение	Количество больных	%
Служащие, предприниматели	32	26,7
Домохозяйки	29	24,2
Учащиеся, студенты	28	23,3
Временно не работающие	24	20,8
Военнослужащие	7	5,8
Всего	120	100

У больных наблюдали разные клинические формы ГА, которые локализовались как на волосистой части головы, так и в области бороды, усов (таблица 4.9).

Таблица 4.9. – Клинические формы гнездной алопеции

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

Топографический анализ инициальных очагов алопеции продемонстрировал преимущественное поражение волосистой части головы, при этом наиболее часто патологический процесс дебютировал в височно-теменной области (64,7% случаев). Реже наблюдалось первичное вовлечение затылочной (23,2%) и лобной (12,1%) областей. В отношении поражения андрогензависимых зон лица установлено, что у преобладающего большинства пациентов (76,5%) наблюдалось изолированное выпадение волос в области бороды и усов, тогда как у остальных (23,5%) отмечалось сочетание с очагами ГА на волосистой части головы.

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

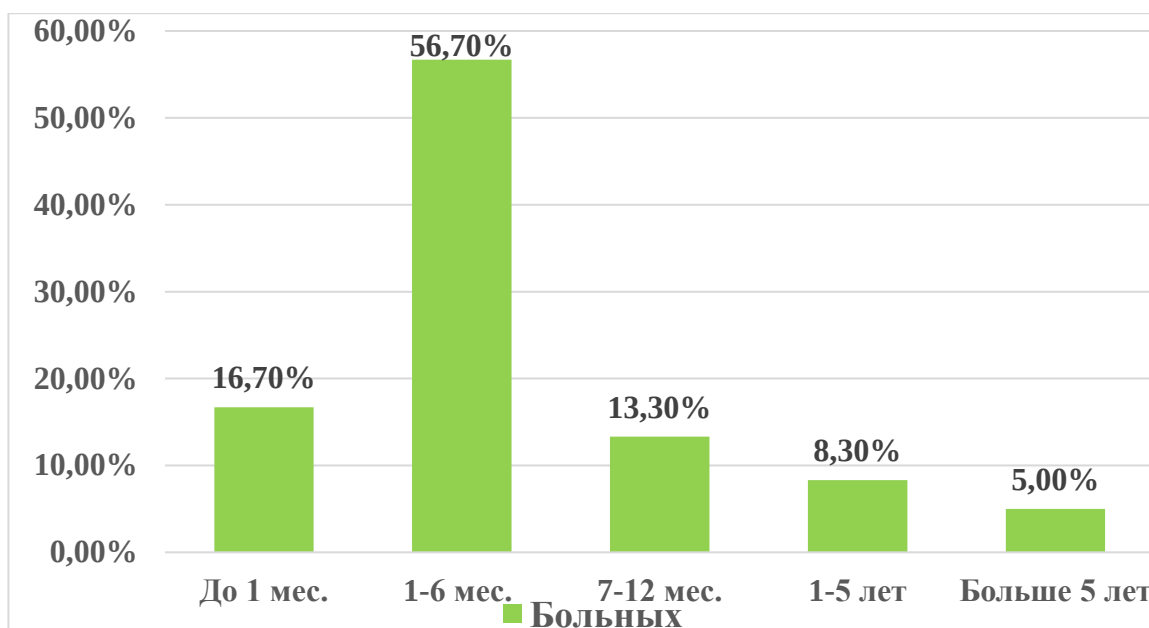


Рисунок 4.2. – Длительность заболевания у обследованных пациентов

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

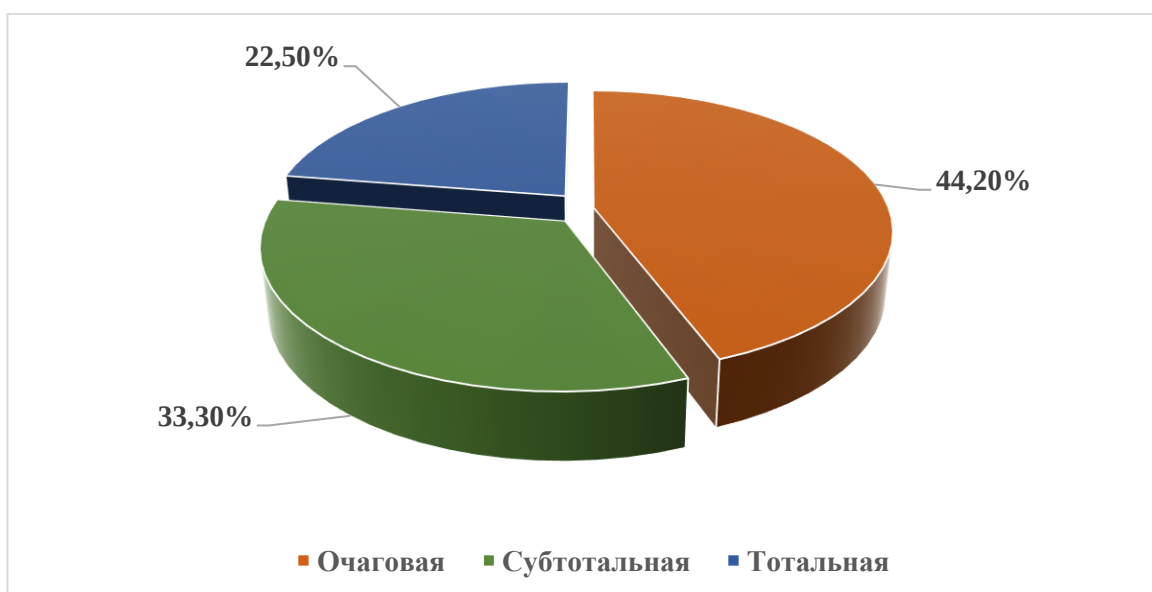


Рисунок 4.3. – Частота встречаемости клинических форм ГА среди исследуемых пациентов

Анализ клинических форм ГА, представленный на рисунке 4.3, показывают следующее распределение: очаговая (локальная) форма диагностирована у 53 пациентов (44,2%), субтотальная форма - у 40 пациентов (33,3%), тотальная (распространённая или универсальная) форма - у 27

пациентов (22,5%). При этом количественная характеристика очагов поражения варьировала в диапазоне от 1 до 14. (рисунок 4.4).

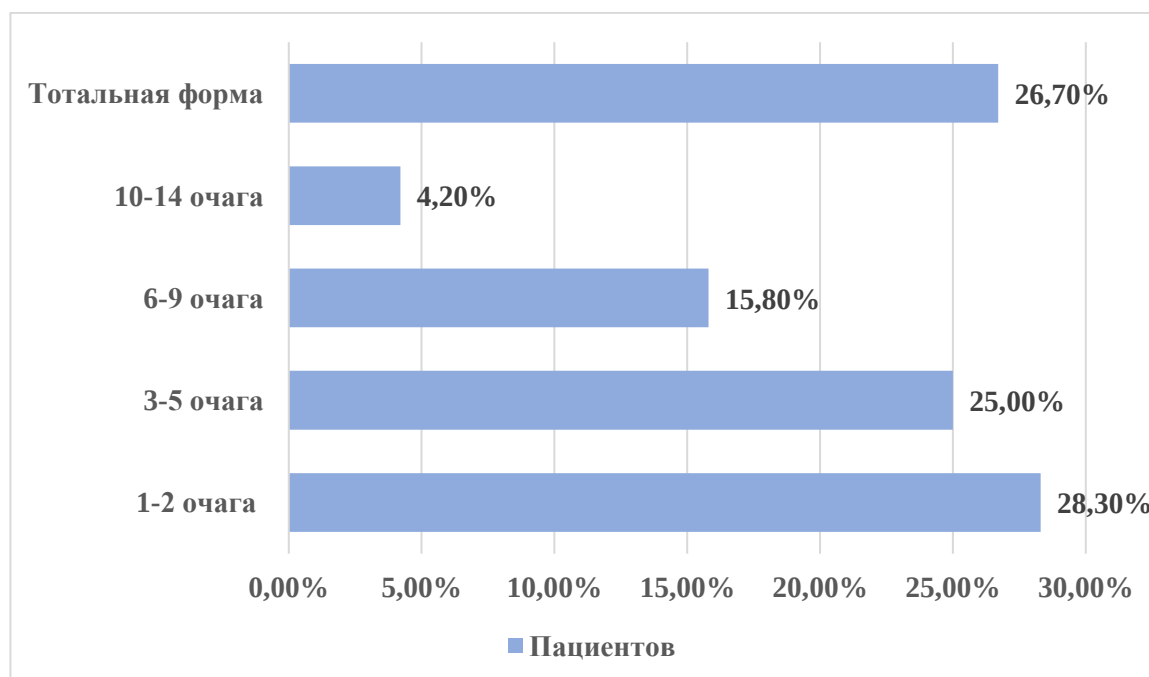


Рисунок 4.4. – Распределение пациентов с ГА в зависимости от общего числа очагов поражения

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

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

(третья степень) диагностировалось в случаях, когда зона облысения охватывала более половины (свыше 50%) площади волосистой части головы.

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

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

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

Клиническая форма ГА (SBN)	Мужчины	Женщины	Всего
	абс (%)	абс (%)	абс (%)
S ₁ B ₀ N ₀	28 (23,3%)	19 (15,8%)	47 (39,2%)
S ₁ B ₁ N ₀	2 (1,7%)	2 (1,7)	4 (3,3%)
S ₁ B ₀ N ₁	1 (0,8%)	1 (0,8%)	2 (1,7%)
S ₂ B ₀ N ₀	16 (13,3%)	9 (7,5%)	21 (17,5%)
S ₂ B ₁ N ₀	5 (4,2%)	4 (3,3%)	14 (11,6%)
S ₂ B ₀ N ₁	1 (0,8%)	2 (1,7%)	3 (2,5%)
S ₂ B ₁ N ₁	2 (1,7%)	1 (0,8%)	2 (1,7%)
S ₃ B ₀ N ₀	4 (3,3%)	2 (1,7%)	6 (5,0%)
S ₃ B ₁ N ₀	3 (2,5%)	2 (1,7%)	5 (4,2%)
S ₃ B ₀ N ₁	2 (1,7%)	2 (1,7%)	4 (3,3%)
S ₃ B ₁ N ₁	3 (2,5%)	1 (0,8%)	4 (3,3%)
S _{4a} B ₁ N ₁	3 (2,5%)	-	3 (2,5%)
S ₅ B ₀ N ₁	3 (2,5%)	-	3 (2,5%)

S₅B₂N₁	2 (1,7%)	-	2 (1,7%)
Всего	75 (62,5%)	45 (37,5%)	120 (100%)

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

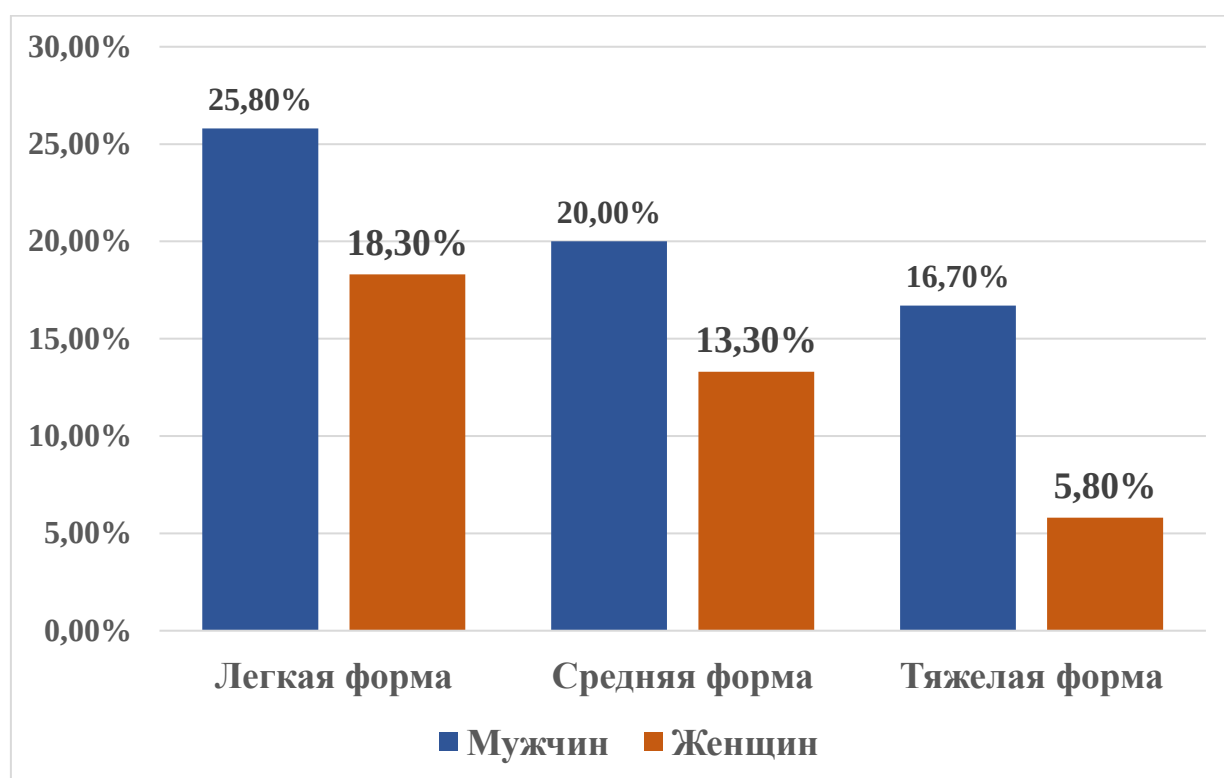


Рисунок 4.5. – Частота клинических форм гнездовой алопеции в зависимости от пола

Детальный анализ пациентов с тяжёлой степенью заболевания (площадь алопеции 51-100% скальпа) выявил следующее распределение: поражение 51-75% площади скальпа наблюдалось у 19 пациентов (14 мужчин и 5 женщин), субтотальная алопеция (75-95%) - у 5 пациентов (4 мужчины и 1 женщина),

тотальная или универсальная форма с полным отсутствием волосяного покрова (96-100%) - у 3 пациентов (2 мужчины и 1 женщина). (рисунок 4.5).

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

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

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

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

Морфологическое исследование очагов поражения при локальной форме гнездной алопеции в изученной популяции пациентов выявило характерную клиническую картину. Доминирующим паттерном являлись дискретные очаги алопеции с преимущественно циркулярной конфигурацией, реже встречались

участки овоидной формы. У некоторых пациентов наблюдалась тенденция к слиянию отдельных очагов с формированием обширных зон облысения. Дерматологическое исследование очагов поражения выявило следующие особенности: кожа в зоне алопеции сохраняла гладкую текстуру без признаков атрофических изменений, при этом у большинства пациентов цвет кожи оставался нормальным, у меньшей части приобретал оттенок слоновой кости. Характерной особенностью являлось сохранение пустых устьев волосяных фолликулов, особенно выраженное по периферии очагов. В ряде случаев наблюдалось незначительное западение кожи в зоне алопеции. У пациентов с субъективной симптоматикой объективно определялась слабовыраженная эритема в зонах поражения.

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

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

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

При изучении клинической картины лентовидной формы гнездовой алопеции в группе из восьми пациентов (n=8) было установлено специфическое

расположение обширных очагов выпадения волос в периферических зонах скальпа. Топографический анализ позволил выделить три основных паттерна распространения патологического процесса: наиболее часто встречалось лентообразное поражение, простирающееся от затылочной области к ушным раковинам (4 наблюдения), реже диагностировался классический офиазис с распространением до височных областей (3 пациента), и в одном случае был зарегистрирован инвертированный офиазис с локализацией в лобно-теменной зоне. Морфометрический анализ очагов поражения выявил две основные группы: пациенты с солитарными крупными очагами ($n=7$) размером от 10x15 см до 15x20 см, и пациенты с комбинированным поражением ($n=4$), характеризующимся наличием одного крупного очага (8x12 см - 13x15 см) в сочетании с 2-4 округлыми очагами диаметром 3-5 см.

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

Экстраскальпарные проявления заболевания характеризовались следующими особенностями: у 23 пациентов мужского пола (19,2%) наблюдалось поражение области бороды и/или усов с формированием 1-5 очагов размером 2x3 - 4x7 см. При этом у 15 пациентов диагностирована субтотальная форма, у 4 - лентовидная, и у 4 - многоочаговая форма основного заболевания. При анализе экстраскальпарных проявлений гнездной алопеции было установлено вовлечение в патологический процесс волосяного покрова бровей у десяти пациентов, что составило 8,3% от общей выборки. В данной подгруппе

наблюдалось преобладание лиц мужского пола (6 мужчин и 4 женщины), при этом шесть пациентов имели субтотальную форму заболевания, а четверо страдали многоочаговой формой ГА.

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

Анализ экстракальпарных проявлений гнездной алопеции выявил вовлечение кожи туловища, конечностей, аногенитальной области и подмышечных впадин у 42 пациентов (35,0%). Распределение частоты поражения демонстрировало четкую корреляцию с тяжестью основного заболевания: при лёгкой форме - 5,7% (3 из 53 пациентов), при средней степени тяжести - 37,5% (15 из 40 пациентов), при тяжёлой форме - 81,5% (22 из 27 пациентов). Морфологические характеристики поражения также варьировали в зависимости от степени тяжести заболевания. При лёгкой форме наблюдались единичные очаги в пубо-абдоминальной области размером 3х3 см и 4х5 см. Средняя степень тяжести характеризовалась множественными очагами (от 3 до 5) с полисегментарным распределением, включая области груди, спины, конечностей и лобковой зоны. При тяжёлой форме заболевания отмечался полиморфизм поражения с вариабельным количеством и площадью очагов, характеризующихся как частичным поредением, так и тотальным отсутствием волосяного покрова.

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

Клинико-морфологический анализ прогрессирующей стадии гнездной алопеции (n=58) выявил характерный комплекс признаков активности патологического процесса. Основными проявлениями служили появление новых и увеличение размеров существующих очагов облысения.

В группе из 41 пациента было проведено детальное исследование стационарной стадии ГА, характеризующейся прекращением появления новых очагов облысения и отсутствием тенденции к расширению.

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

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

4.2 Результаты иммунологических анализов

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

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

Иммунологическое исследование выявило существенные нарушения клеточного звена иммунитета у пациентов с гнёздной алопецией. Наиболее значимые изменения затронули популяцию CD4-лимфоцитов, количество которых продемонстрировало статистически достоверное снижение на 20%

($p < 0,01$). Параллельно отмечалась тенденция к снижению количества CD3- и CD8-лимфоцитов (на 9% и 14% соответственно), а также уменьшение общего количества лимфоцитов на 7% как в абсолютных, так и в относительных значениях. Анализ показателей врожденного иммунитета выявило снижение фагоцитарной активности нейтрофильных гранулоцитов (на 37%, $p < 0,01$). Выявленные изменения указывают на существенную компрометацию механизмов врожденной иммунной защиты у пациентов с данной патологией.

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

Показатель	Контрольная группа (n = 30)	Больные (n = 120)	p
Лимфоциты, 10^9 / л	$2,31 \pm 0,12$	$2,18 \pm 0,09$	$> 0,1$
Лимфоциты, %	$30,2 \pm 1,5$	$28,3 \pm 1,2$	$> 0,1$
CD3 (Т-лимфоциты), %	$67,7 \pm 2,7$	$61,8 \pm 1,8$	$> 0,1$
CD4 (Т-хелперы), %	$43,3 \pm 1,8$	$36,3 \pm 1,3$	$< 0,01$
CD8 (Т-цитотокс.), %	$23,4 \pm 1,3$	$20,3 \pm 1,2$	$> 0,1$
CD4 / CD8	$1,85 \pm 0,13$	$1,79 \pm 0,12$	$> 0,1$
CD20 (В-лимф.), %	$14,7 \pm 1,0$	$17,3 \pm 1,2$	$> 0,1$
IgA, г/л	$2,08 \pm 0,15$	$2,49 \pm 0,11$	$< 0,05$
IgM, г/л	$1,73 \pm 0,13$	$2,32 \pm 0,10$	$< 0,01$
IgG, г/л	$11,3 \pm 0,9$	$15,2 \pm 1,1$	$< 0,01$
ЦИК, г/л	$2,36 \pm 0,17$	$3,29 \pm 0,12$	$< 0,001$
ФАЛ, %	$74,4 \pm 4,8$	$54,2 \pm 4,0$	$< 0,01$
ФЧ	$7,2 \pm 0,6$	$6,4 \pm 0,5$	$> 0,1$
ФНО- α	$8,45 \pm 0,52$	$14,77 \pm 0,83$	$< 0,001$
ИЛ-1 β	$1,88 \pm 0,15$	$3,15 \pm 0,23$	$< 0,001$
ИЛ-6	$2,86 \pm 0,18$	$4,38 \pm 0,29$	$< 0,001$
ИЛ-8	$3,46 \pm 0,22$	$6,76 \pm 0,37$	$< 0,001$
ИЛ-4	$12,48 \pm 0,72$	$10,37 \pm 0,59$	$< 0,05$
ИЛ-10	$7,33 \pm 0,46$	$5,38 \pm 0,32$	$< 0,01$

p – достоверность различия к данным контрольной группы

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

Исследование гуморального звена иммунной системы показало повышение уровней IgG на 34% ($p < 0,01$) IgM на 32% ($p < 0,01$) и IgA на 18% ($p < 0,05$). Одновременно наблюдалось повышение уровня циркулирующих иммунных комплексов - на 38% ($p < 0,001$).

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

Анализ иммунологических показателей у пациентов с длительностью гнездной алопеции до 6 месяцев (средняя продолжительность $4,5 \pm 0,7$ мес.)

выявил комплексные нарушения иммунного статуса. В клеточном звене иммунитета зарегистрировано достоверное снижение популяции CD4-лимфоцитов ($p < 0,05$) и угнетение фагоцитарной активности нейтрофилов (ФАЛ, $p < 0,02$). Параллельно наблюдалась активация гуморального звена иммунитета, характеризующаяся повышением сывороточных концентраций IgM ($p < 0,05$), IgG ($p < 0,05$) и циркулирующих иммунных комплексов ($p < 0,02$).

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

Исследуемый параметр	Группа контроля	Продолжительность патологии	
		Не более 6 месяцев (n = 88)	Свыше 6 месяцев (n = 32)
Лимфоциты, $10^9/\text{л}$	$2,31 \pm 0,12$	$2,25 \pm 0,13$	$2,11 \pm 0,11$
Лимфоциты, %	$30,2 \pm 1,5$	$29,6 \pm 1,5$	$27,5 \pm 1,5$
CD3, %	$67,7 \pm 2,7$	$64,4 \pm 2,2$	$60,3 \pm 2,2^1$
CD4, %	$43,3 \pm 1,8$	$37,7 \pm 1,8^1$	$35,4 \pm 1,5^3$
CD8, %	$23,4 \pm 1,3$	$22,6 \pm 1,6$	$19,3 \pm 1,3^1$
CD4 / CD8	$1,85 \pm 0,13$	$1,68 \pm 0,13$	$1,85 \pm 0,11$
CD20, %	$14,7 \pm 1,0$	$15,7 \pm 1,4$	$18,2 \pm 1,2^1$
IgA, г/л	$2,08 \pm 0,15$	$2,33 \pm 0,13$	$2,57 \pm 0,12^2$
IgM, г/л	$1,73 \pm 0,13$	$2,16 \pm 0,13^1$	$2,41 \pm 0,13^3$
IgG, г/л	$11,3 \pm 0,9$	$14,5 \pm 1,2^1$	$16,4 \pm 1,1^3$
ЦИК, г/л	$2,36 \pm 0,17$	$2,95 \pm 0,15^2$	$3,45 \pm 0,14^{4(1)}$
ФАЛ, %	$74,4 \pm 4,8$	$58,4 \pm 4,3^2$	$51,8 \pm 4,4^3$
ФЧ	$7,2 \pm 0,6$	$6,7 \pm 0,7$	$6,2 \pm 0,4$
ФНО- α	$8,45 \pm 0,52$	$12,22 \pm 0,88^4$	$16,03 \pm 0,94^{4(3)}$
ИЛ-1 β	$1,88 \pm 0,15$	$2,63 \pm 0,24^2$	$3,43 \pm 0,27^{4(1)}$
ИЛ-6	$2,86 \pm 0,18$	$3,67 \pm 0,34^1$	$4,73 \pm 0,34^{4(2)}$
ИЛ-8	$3,46 \pm 0,22$	$5,28 \pm 0,42^3$	$7,53 \pm 0,44^{4(3)}$
ИЛ-4	$12,48 \pm 0,72$	$11,42 \pm 0,61$	$9,79 \pm 0,62^2$
ИЛ-10	$7,33 \pm 0,46$	$6,08 \pm 0,35^1$	$4,96 \pm 0,35^{4(2)}$

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

Анализ иммунологических показателей у пациентов с длительностью гнездной алопеции более 6 месяцев (средняя продолжительность $2,4 \pm 0,6$ лет) выявил прогрессирующее усугубление иммунных нарушений. В отличие от пациентов с меньшей длительностью заболевания, у которых отмечались

значимые изменения ($p < 0,02-0,05$) в 5 из 13 исследованных параметров, при хронизации процесса количество измененных показателей увеличилось до 9. Углубление иммунологического дисбаланса характеризовалось нарастающей супрессией клеточного звена иммунитета с параллельной активацией гуморальных механизмов. Документировано достоверное снижение всего спектра Т-клеточных маркеров: CD4-, CD3-, CD8-лимфоцитов ($p < 0,05$), сопровождающееся угнетением фагоцитарной активности. Активация гуморального звена иммунитета проявлялась повышением CD20-лимфоцитов и всех классов иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG), а также циркулирующих иммунных комплексов. При этом уровень ЦИК демонстрировал статистически значимое повышение ($p < 0,05$) по сравнению с группой пациентов с меньшей длительностью заболевания, тогда как остальные показатели имели аналогичную тенденцию без достижения уровня статистической значимости.

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

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

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

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

Показатель	Контрольная группа (n = 30)	Степень тяжести ГА		
		Легкая (n = 53)	Средняя (n = 40)	Тяжелая (n = 27)
Лимфоциты, 10 ⁹ / л	2,31 ± 0,12	2,26 ± 0,10	2,18 ± 0,11	2,07 ± 0,12
Лимфоциты, %	30,2 ± 1,5	29,5 ± 1,4	28,5 ± 1,3	26,8 ± 1,7
CD3, %	67,7 ± 2,7	63,7 ± 2,3	62,3 ± 2,2	58,9 ± 2,3 ²
CD4, %	43,3 ± 1,8	38,5 ± 1,5 ¹	36,8 ± 1,5 ²	33,4 ± 1,6 ⁴⁽¹⁾
CD8, %	23,4 ± 1,3	22,4 ± 1,5	19,4 ± 1,3 ¹	18,1 ± 1,4 ²
CD4 / CD8	1,85 ± 0,13	1,87 ± 0,13	1,93 ± 0,13	1,94 ± 0,13
CD20 (В-лимф.), %	14,7 ± 1,0	15,6 ± 1,4	17,4 ± 1,3	18,8 ± 1,3 ¹
IgA, г/л	2,08 ± 0,15	2,24 ± 0,15	2,55 ± 0,14 ¹	2,75 ± 0,14 ³⁽¹⁾
IgM, г/л	1,73 ± 0,13	2,16 ± 0,15 ¹	2,28 ± 0,14 ²	2,61 ± 0,14 ⁴⁽¹⁾
IgG, г/л	11,3 ± 0,9	14,7 ± 1,2 ¹	15,7 ± 1,2 ²	17,6 ± 1,3 ⁴
ЦИК, г/л	2,36 ± 0,17	2,93 ± 0,14 ²	3,29 ± 0,14 ³	3,72 ± 0,16 ⁴⁽³⁾
ФАЛ, %	74,4 ± 4,8	58,3 ± 4,2 ¹	52,8 ± 4,4 ²	50,6 ± 4,8 ³
ФЧ	7,2 ± 0,6	7,1 ± 0,5	6,4 ± 0,5	5,6 ± 0,5 ¹
ФНО-α	8,45 ± 0,52	11,96 ± 0,89*	15,19 ± 0,90 ²	17,59 ± 0,83 ⁴⁽¹⁾
ИЛ-1β	1,88 ± 0,15	2,32 ± 0,22	3,12 ± 0,25 ³	4,30 ± 0,31 ⁴⁽³⁾
ИЛ-6	2,86 ± 0,18	3,50 ± 0,29	4,47 ± 0,33 ¹	5,32 ± 0,35 ⁴
ИЛ-8	3,46 ± 0,22	5,31 ± 0,37**	7,09 ± 0,42 ¹	8,12 ± 0,46 ³
ИЛ-4	12,48 ± 0,72	12,04 ± 0,63	10,15 ± 0,61 ¹	8,21 ± 0,64 ⁴⁽¹⁾
ИЛ-10	7,33 ± 0,46	6,25 ± 0,32*	5,34 ± 0,26 ¹	4,31 ± 0,24 ⁴⁽²⁾

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

Анализ данных, представленных в таблице 4.14, демонстрирует прогрессирующее усугубление иммунологических нарушений по мере нарастания тяжести гнездовой алопеции. Выявлена четкая корреляция между степенью тяжести заболевания и количеством измененных иммунологических параметров: при легком течении - 8 из 19 показателей, при средней степени

тяжести - 13, при тяжелом течении - 16. Наиболее выраженные изменения зарегистрированы в клеточном звене иммунитета, с характерной стадийностью нарушений. При легком течении документировано изолированное снижение CD4-хелперных лимфоцитов ($p < 0,05$). Средняя степень тяжести характеризовалась более выраженным уменьшением CD4 ($p < 0,02$) в сочетании со снижением CD8 ($p < 0,05$). Тяжелое течение заболевания сопровождалось снижением CD3 ($p < 0,02$), CD4 ($p < 0,001$) и CD8 ($p < 0,02$) лимфоцитов.

Исследование иммунологического статуса выявило прямую зависимость между тяжестью заболевания и масштабом иммунологических нарушений. У пациентов с лёгким течением заболевания были отклонения 4 иммунологических параметров, при среднетяжелом течении 5 параметров и при тяжёлых формах заболевания 7 параметров.

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

Анализ цитокинового профиля выявил зависимость степени нарушений от тяжести заболевания. При тяжёлой и средней степени тяжести гнездовой алопеции документированы изменения всего спектра исследованных цитокинов, в то время как при лёгкой форме отмечались нарушения большинства показателей относительно контрольной группы. При лёгком течении заболевания зарегистрировано умеренное повышение провоспалительных цитокинов: ФНО- α в 1,4 раза (+42%), ИЛ-8 в 1,5 раза (+53%), на фоне незначительного снижения противовоспалительного ИЛ-10 в 1,2 раза (-18%). Нарастание тяжести заболевания сопровождалось прогрессирующим углублением цитокинового дисбаланса. При средней степени тяжести уровень ФНО- α повышался в 1,8 раза (+80%), при тяжёлом течении - в 2 раза (+108%). Аналогичная динамика наблюдалась для ИЛ-1 β : повышение в 1,6 раза (+65%) и

2,3 раза (+229%) соответственно; ИЛ-6: в 1,6 раза (+56%) и 1,9 раза (+86%); ИЛ-8: в 2 раза (+205%) и 2,3 раза (+234%). Одновременно отмечалось снижение противовоспалительных медиаторов: ИЛ-10 в 1,4 раза (-37%) при средней и в 1,7 раза (-70%) при тяжелой степени; ИЛ-4 - в 1,2 раза (-23%) и 1,5 раза (-52%) соответственно.

Сравнительный анализ показал, что у пациентов со средней и тяжелой формами отмечалось повышение всех провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8) относительно группы с легким течением ($p < 0,05$ – $< 0,001$). При этом уровни ФНО- α и ИЛ-1 β при тяжелом течении превышали показатели группы средней тяжести ($p < 0,05$ – $< 0,001$). Содержание противовоспалительных медиаторов (ИЛ-4 и ИЛ-10) при средней степени тяжести было ниже показателей группы с легким течением, а при тяжелой форме регистрировались минимальные значения, отличающиеся от обеих групп сравнения.

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

Уровень клеточных и гуморальных иммунных показателей у пациентов с гнездовой алопецией зависел от стадии заболевания, а также была установлена связь между уровнем цитокинов в сыворотке крови и стадией болезни (таблица 4.15).

Анализ иммунологических показателей выявил различную степень нарушений в зависимости от стадии заболевания. При прогрессирующей стадии установлено снижение CD3, CD4, CD8-лимфоцитов, ФАЛ и ФЧ и повышение CD20-лимфоцитов, IgA, IgM, IgG и ЦИК ($p < 0,05$ – $< 0,001$).

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

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

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

При иммунологическом анализе в стационарной стадии заболевания было выявлено умеренное количество нарушений, затрагивающих пять ключевых параметров иммунной системы. Наблюдалась статистически значимая редукция популяции CD4-лимфоцитов и показателей фагоцитарной активности лейкоцитов ($p < 0,02$), которая сочеталась с повышением концентрации

иммуноглобулинов классов М и G ($p < 0,01$ и $p < 0,02$ соответственно), а также уровня циркулирующих иммунных комплексов ($p < 0,01$).

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

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

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

Оценка цитокинового профиля продемонстрировала наличие нарушений при всех стадиях заболевания, с максимальной выраженностью изменений при прогрессирующей и стационарной стадиях, и относительно меньшей степенью отклонений в регрессивной стадии.

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

Нарушениями иммунологического статуса в прогрессирующей стадии ГА подтверждается повышением уровней провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6; $p < 0,05$ – $< 0,01$) на фоне снижения противовоспалительного ИЛ-10 ($p < 0,05$) относительно показателей стационарной стадии.

При регрессивной стадии наблюдается восстановление функции и восстановление уровней ИЛ-1 β , ИЛ-4 и ИЛ-10 до референсных значений, с тенденцией к нормализации показателей ФНО- α , ИЛ-6 и ИЛ-8.

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

ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ГНЁЗДНОЙ АЛОПЕЦИЕЙ

Для сравнительной оценки эффективности различных методов лечения ГА пациенты были разделены на четыре терапевтические группы. При формировании групп особое внимание уделялось обеспечению сопоставимого представительства различных клинических форм заболевания в каждой группе для минимизации систематической ошибки выборки.

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

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

5.1. Результаты лечения больных гнездой алопецией с использованием традиционных методов

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

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

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

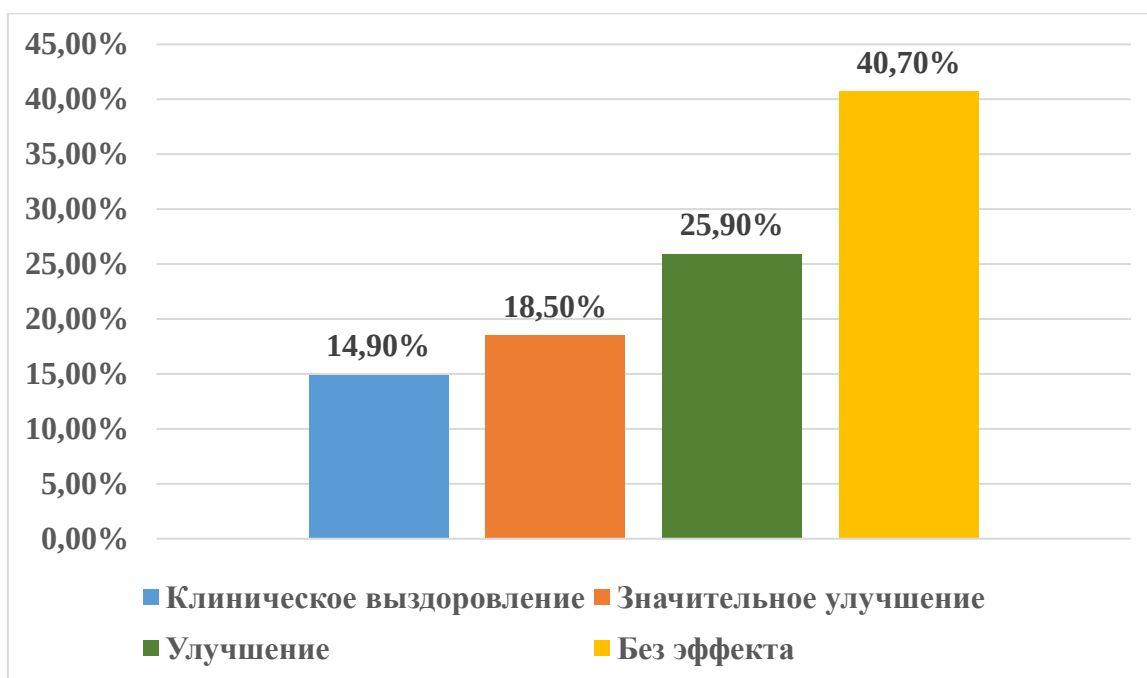


Рисунок 5.1. – Результаты лечения больных гнёздной алопеции традиционными методами

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

Проведенный анализ результатов терапии выявил существенную зависимость клинической эффективности от степени тяжести гнёздной алопеции (ГА). У пациентов с лёгкой формой заболевания были получены следующие результаты: хорошие результаты было достигнуто у 69,3% пациентов, полная ремиссия – у 38,6%, а значительное улучшение - у 30,7%. У оставшихся больных данной группы (30,7%) был достигнут удовлетворительный терапевтический эффект. Существенно менее благоприятные результаты наблюдались в группе пациентов со среднетяжёлым течением заболевания. В данной когорте положительный терапевтический ответ был зарегистрирован только у 10,0% пациентов, удовлетворительные результаты продемонстрировали 30,0% больных, а в большинстве случаев (60,0%) проводимая терапия оказалась

неэффективной. Особенно показательным, что при тяжёлых формах заболевания традиционные терапевтические подходы не привели к значимому клиническому улучшению.

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

Исследование динамики восстановления волосяного покрова показало, что реактивация фолликулярного аппарата, характеризующаяся визуально заметным набуханием устьев волосяных фолликулов, наблюдалась у 62,5% пациентов ($n = 16$). Средний период до начала этих изменений составил $5,3 \pm 0,6$ недели после инициации терапии, а первые признаки роста волос фиксировались через $8,3 \pm 1,0$ недели. При этом временные параметры существенно варьировали в зависимости от стадии заболевания: при регрессивной стадии реактивация фолликулов наступала через $3,4 \pm 0,5$ недели, а рост волос - через $4,7 \pm 0,8$ недели; при стационарной стадии эти показатели составили $5,6 \pm 0,7$ и $8,7 \pm 1,4$ недели соответственно; при прогрессирующей стадии процессы восстановления

были наиболее замедленными - $7,2 \pm 1,1$ недели до реактивации фолликулов и $11,1 \pm 1,7$ недели до начала роста волос.

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

Альтернативный паттерн регенерации, зафиксированный у 18,5% пациентов, характеризовался гетерогенным восстановлением волосяного покрова. В очагах алопеции наблюдался симультанный рост как пушковых, так и частично или полностью пигментированных волос

Анализ показал, что в прогрессирующей стадии заболевания выпадение волос с зоной расшатанных волос постепенно уменьшилось. Спустя 2 месяца лечения число пациентов с нестабильными фолликулами сократилось до 10 человек, а при завершении курса лечения этот показатель снизился до 8 пациентов, что указывает на положительную динамику с коэффициентом снижения в 1,25 и 1,5 раза соответственно.

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

Как видно из таблицы 5.1. у больных с ГА после проведения курса традиционной терапии наблюдалась недостаточная эффективность в отношении показателей иммунологических нарушений. Как видно, из 12 параметров иммунной системы положительная динамика была зарегистрирована только для двух показателей - иммуноглобулинов классов А и М. При изучении взаимосвязи между клиническими результатами и иммунологическим статусом обнаружено,

что у десяти пациентов, отмечалась нормализация девяти из двенадцати измененных показателей, причем особенно важным является восстановление уровня CD4-лимфоцитов. Напротив, у семнадцати пациентов иммунологические показатели оставались на патологическом уровне.

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

Показатель	Контрольная группа	До лечения	После лечения
Лимфоциты, $\times 10^9 / \text{л}$	$2,31 \pm 0,12$	$2,19 \pm 0,16$	$2,15 \pm 0,15$
Лимфоциты, %	$30,2 \pm 1,5$	$28,8 \pm 1,6$	$27,9 \pm 1,5$
CD ₃ (Т-лимфоциты), %	$67,7 \pm 2,7$	$62,3 \pm 2,4$	$63,8 \pm 2,2$
CD ₄ (Т-хелперы), %	$43,3 \pm 1,8$	$37,7 \pm 1,8^1$	$38,2 \pm 1,7^1$
CD ₈ (Т-супрессоры), %	$23,4 \pm 1,3$	$21,3 \pm 1,5$	$22,2 \pm 1,6$
CD ₄ / CD ₈	$1,85 \pm 0,13$	$1,77 \pm 0,15$	$1,73 \pm 0,14$
CD ₂₀ (В-лимфоциты), %	$14,7 \pm 1,0$	$16,9 \pm 1,3$	$17,4 \pm 1,4$
IgA, г/л	$2,08 \pm 0,15$	$2,43 \pm 0,17^1$	$2,48 \pm 0,15$
IgM, г/л	$1,73 \pm 0,13$	$2,27 \pm 0,14^2$	$2,08 \pm 0,13$
IgG, г/л	$11,3 \pm 0,9$	$15,3 \pm 1,2^2$	$14,6 \pm 1,1^1$
ЦИК, г/л	$2,36 \pm 0,17$	$3,32 \pm 0,16^3$	$2,97 \pm 0,15^2$
ФАЛ, %	$74,4 \pm 4,8$	$53,8 \pm 4,4^3$	$57,6 \pm 4,6^2$
ФЧ	$7,2 \pm 0,6$	$6,4 \pm 0,5$	$6,6 \pm 0,5$
ФНО- α , пг/мл	$8,45 \pm 0,52$	$14,26 \pm 0,88^4$	$12,45 \pm 0,83^3$
ИЛ-1 β , пг/мл	$1,88 \pm 0,15$	$3,21 \pm 0,25^4$	$2,76 \pm 0,22^3$
ИЛ-6, пг/мл	$2,86 \pm 0,18$	$4,27 \pm 0,33^3$	$3,94 \pm 0,29^3$
ИЛ-8, пг/мл	$3,46 \pm 0,22$	$6,54 \pm 0,40^4$	$5,83 \pm 0,37^4$
ИЛ-4, пг/мл	$12,48 \pm 0,72$	$10,48 \pm 0,64^1$	$10,93 \pm 0,10,63$
ИЛ-10, пг/мл	$7,33 \pm 0,46$	$5,43 \pm 0,36^3$	$5,86 \pm 0,38^2$

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

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

5.2. Результаты лечения больных гнёздной алопецией традиционными методами с использованием мази мивал

Анализ клинического материала второй группы, включающей 30 пациентов, показал, что лёгкая форма заболевания диагностирована у 13 пациентов (43,3%), средняя степень тяжести - у 10 больных (33,4%), а тяжёлая форма наблюдалась у 7 человек (23,3%). При оценке стадийности патологического процесса установлено преобладание прогрессирующей стадии, которая была зафиксирована у 16 пациентов. При анализе распределения стадий заболевания в исследуемой популяции было установлено, что стационарная стадия ГА наблюдалась у 9 пациентов, тогда как регрессивная стадия была диагностирована у 5 больных. Распределение пациентов по степени тяжести заболевания позволила выявить следующие закономерности распределения стадий патологического процесса. В подгруппе с лёгкой формой ГА (n=13) преобладала прогрессирующая стадия, зарегистрированная у 6 пациентов, в то время как стационарная и регрессивная стадии отмечались у 4 и 3 больных соответственно. Среди пациентов со среднетяжёлым течением заболевания (n=10) также доминировала прогрессирующая стадия (5 случаев), при этом стационарная стадия была диагностирована у 3 пациентов, а регрессивная - у 2. Наиболее неблагоприятное распределение наблюдалось в группе с тяжёлой формой ГА (n=7), где значительно превалировала прогрессирующая стадия (5 пациентов), стационарная стадия была выявлена лишь у 2 больных, а случаи регрессивной стадии отсутствовали.

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



Рисунок 5.2. – Результаты лечения больных гнездной алопеции с применением мази мивал

Исследование корреляции между эффективностью лечения и клиническими характеристиками заболевания выявило четкую зависимость результатов от тяжести и стадии патологического процесса. Анализ терапевтической эффективности в группе пациентов с лёгкой степенью гнездной алопеции продемонстрировал исключительно благоприятные результаты лечения. У преобладающего большинства пациентов (8 человек, 61,5%) было достигнуто полное клиническое выздоровление, а у оставшихся пяти больных (38,5%) зарегистрировано значительное улучшение клинической картины. При оценке результатов лечения пациентов со среднетяжёлым течением заболевания была выявлена более сдержанная терапевтическая динамика: полная клиническая ремиссия была достигнута лишь у десятой части пациентов (10,0%), значительное улучшение состояния наблюдалось у 30,0% больных. У половины

пациентов данной группы (50,0%) было зарегистрировано умеренное улучшение, тогда как минимальный терапевтический эффект отмечался у 10,0% обследованных. В группе пациентов с тяжёлой формой заболевания (n=6), получавших терапию мазью мивал, удовлетворительный терапевтический эффект был достигнут лишь у 28,6% случаев.

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

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

Хорошие результаты были в группе пациентов с регрессирующей стадией заболевания (n=5), где у подавляющего большинства больных (4 пациента, 80,0%) было достигнуто полное клиническое выздоровление, а у оставшихся больных (20,0%) наблюдалось существенное улучшение клинической картины. Восстановление волосяного покрова наблюдалось в 76,7% случаев в виде появления пушковых волос и в 23,3% наблюдался смешанный тип восстановления.

Динамика иммунологических показателей до и после применения мази мивал отражена в таблице 5.2.

Таблица 5.2. – Изменения иммунологических показателей у пациентов в процессе лечения мазью мивал

Показатель	Контрольная группа	До лечения	После лечения
Лимфоциты, $\times 10^9 / \text{л}$	$2,31 \pm 0,12$	$2,21 \pm 0,15$	$2,18 \pm 0,13$
Лимфоциты, %	$30,2 \pm 1,5$	$27,7 \pm 1,6$	$28,4 \pm 1,6$
CD ₃ (Т-лимфоциты), %	$67,7 \pm 2,7$	$62,6 \pm 2,2$	$64,3 \pm 2,3$
CD ₄ (Т-хелперы), %	$43,3 \pm 1,8$	$37,4 \pm 1,7^2$	$38,5 \pm 1,6^1$
CD ₈ (Т-супрессоры), %	$23,4 \pm 1,3$	$20,6 \pm 1,6$	$21,7 \pm 1,5$
CD ₄ / CD ₈	$1,85 \pm 0,13$	$1,77 \pm 0,13$	$1,78 \pm 0,12$
CD ₂₀ (В-лимфоциты), %	$14,7 \pm 1,0$	$17,6 \pm 1,3$	$16,4 \pm 1,2$
IgA, г/л	$2,08 \pm 0,15$	$2,49 \pm 0,15^1$	$2,38 \pm 0,14$
IgM, г/л	$1,73 \pm 0,13$	$2,22 \pm 0,14^2$	$2,02 \pm 0,13$
IgG, г/л	$11,3 \pm 0,9$	$15,7 \pm 1,2^3$	$14,2 \pm 1,1^1$
ЦИК, г/л	$2,36 \pm 0,17$	$3,19 \pm 0,15^3$	$2,84 \pm 0,14^1$
ФАЛ, %	$74,4 \pm 4,8$	$55,7 \pm 4,5^3$	$61,5 \pm 4,6^1$
ФЧ	$7,2 \pm 0,6$	$6,8 \pm 0,5$	$6,9 \pm 0,5$
ФНО- α , пг/мл	$8,45 \pm 0,52$	$14,43 \pm 0,86^4$	$10,37 \pm 0,66^{2(3)}$
ИЛ-1 β , пг/мл	$1,88 \pm 0,15$	$2,96 \pm 0,24^3$	$2,32 \pm 0,20$
ИЛ-6, пг/мл	$2,86 \pm 0,18$	$4,18 \pm 0,32^3$	$3,52 \pm 0,25^1$
ИЛ-8, пг/мл	$3,46 \pm 0,22$	$6,61 \pm 0,39^4$	$4,84 \pm 0,32^{3(3)}$
ИЛ-4, пг/мл	$12,48 \pm 0,72$	$10,41 \pm 0,63^1$	$11,74 \pm 0,66$
ИЛ-10, пг/мл	$7,33 \pm 0,46$	$5,44 \pm 0,35^3$	$6,03 \pm 0,40^1$

Примечание: достоверность различия к показателям контрольной группы:

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

Анализ результатов монотерапии мазью мивал показал нормализацию четырех ключевых показателей (IgA, IgM, ИЛ-1 β и ИЛ-4) и одновременно наблюдалась хорошая динамика в отношении других иммунологических маркеров, включая CD4, IgG, ЦИК, ФАЛ, а также провоспалительных и противовоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-10).

Проведенное сравнительное исследование установило топиического применения преимущество мази мивал над стандартными методами лечения, что подтверждается достижением повышения показателя клинической эффективности, составившего 63,3% случаев.

5.3. Результаты лечения больных гнёздной алопецией с использованием тимогара и мази, содержащей 1-хлорметилсилатран.

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

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

Анализ эффективности комбинированного применения тимогара в сочетании с мазевой формой 1-хлорметилсилатрана в терапии гнёздной алопеции представлен на рисунке 5.3.

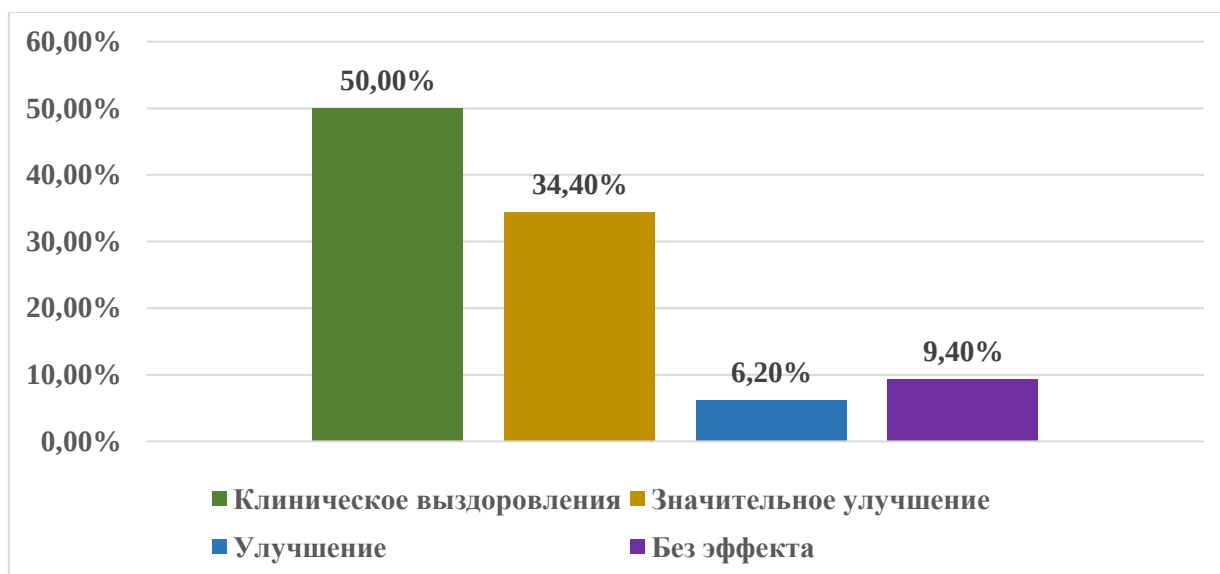


Рисунок 5.3. – Результаты комплексного лечения больных гнездой алопецией

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

Исследование выявило четкую корреляцию между степенью тяжести заболевания и эффективностью лечения. Комбинированное лечение показало стопроцентную результативность у больных с лёгкой и средней степенью тяжести. В подгруппе с лёгким течением заболевания у подавляющего большинства больных (85,7%) было достигнуто полное клиническое выздоровление, тогда как у оставшихся пациентов (14,3%) зарегистрировано значительное улучшение. Среди пациентов со среднетяжелым течением заболевания также преобладали положительные терапевтические исходы, однако их соотношение было менее оптимистичным: полная клиническая ремиссия наблюдалась у 60% больных, а значительное улучшение у 40%.

Анализ эффективности проводимой терапии показал следующие результаты: полное клиническое выздоровление и значительное улучшение наблюдались в равных долях – по 25% случаев (2 пациента), что в совокупности составило 50% положительного ответа на лечение. У одного пациента (12,5%) отмечалось умеренное улучшение, тогда как в 37,5% случаев (3 пациента) терапия оказалась неэффективной.

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

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

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

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

Показатель	Контрольная Группа	До лечения	После лечения
Лимфоциты, $\times 10^9 / \text{л}$	$2,31 \pm 0,12$	$2,1 \pm 0,11$	$2,2 \pm 0,12$
Лимфоциты, %	$30,2 \pm 1,5$	$29,3 \pm 1,7$	$29,7 \pm 1,7$
CD ₃ (Т-лимфоциты), %	$67,7 \pm 2,7$	$60,8 \pm 2,1^1$	$63,7 \pm 2,2$
CD ₄ (Т-хелперы), %	$43,3 \pm 1,8$	$34,8 \pm 1,6^3$	$37,9 \pm 1,7^1$
CD ₈ (Т-цитотокс.), %	$23,4 \pm 1,3$	$19,4 \pm 1,5^1$	$21,7 \pm 1,6$
CD ₄ / CD ₈	$1,85 \pm 0,13$	$1,85 \pm 0,14$	$1,76 \pm 0,13$
CD ₂₀ (В-лимф.), %	$14,7 \pm 1,0$	$16,9 \pm 1,2$	$15,8 \pm 1,1$
IgA, г/л	$2,08 \pm 0,15$	$2,58 \pm 0,16^1$	$2,33 \pm 0,15$
IgM, г/л	$1,73 \pm 0,13$	$2,20 \pm 0,12^3$	$1,96 \pm 0,11$
IgG, г/л	$11,3 \pm 0,9$	$14,6 \pm 1,1^2$	$13,2 \pm 1,0$
ЦИК, г/л	$2,36 \pm 0,17$	$3,46 \pm 0,16^4$	$2,88 \pm 0,15^1$
ФАЛ, %	$74,4 \pm 4,8$	$50,8 \pm 4,3^3$	$63,4 \pm 4,6$

ФЧ	7,2 ± 0,6	6,0 ± 0,5	6,6 ± 0,6
ФНО-α, пг/мл	8,45 ± 0,52	15,61 ± 0,91 ⁴	10,37 ± 0,73 ¹⁽⁴⁾
ИЛ-1β, пг/мл	1,88 ± 0,15	3,50 ± 0,27 ⁴	2,33 ± 0,21
ИЛ-6, пг/мл	2,86 ± 0,18	4,68 ± 0,35 ⁴	3,34 ± 0,25
ИЛ-8, пг/мл	3,46 ± 0,22	7,06 ± 0,41 ⁴	4,35 ± 0,33 ¹⁽⁴⁾
ИЛ-4, пг/мл	12,48 ± 0,72	10,15 ± 0,61 ²	11,76 ± 0,65
ИЛ-10, пг/мл	7,33 ± 0,46	5,18 ± 0,34 ³	6,45 ± 0,38

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

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

Применение комплексной терапии с включением тимогара и мази с 1-хлорметилсилатраном продемонстрировало выраженный иммуномодулирующий эффект, что подтверждается нормализацией 71,4% измененных показателей (10 из 14). В частности, достигнута нормализация уровней CD3 и CD8-лимфоцитов, иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG), функциональной активности лейкоцитов и ключевых цитокинов (ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-4, ИЛ-10). Остальные иммунологические параметры также продемонстрировали положительную динамику, что в совокупности свидетельствует о высокой клинко-иммунологической эффективности предложенного метода терапии в сравнении с традиционными подходами к лечению гнездной алопеции.

5.4. Результаты лечения больных гнездной алопецией с применением иммуностимулятора тимоцина и мази мивал.

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

Результаты лечения пациентов с гнездовой алопецией, которые получали тимоцин и мазь с 1-хлорметилсилатраном, представлены на рисунке 5.4.

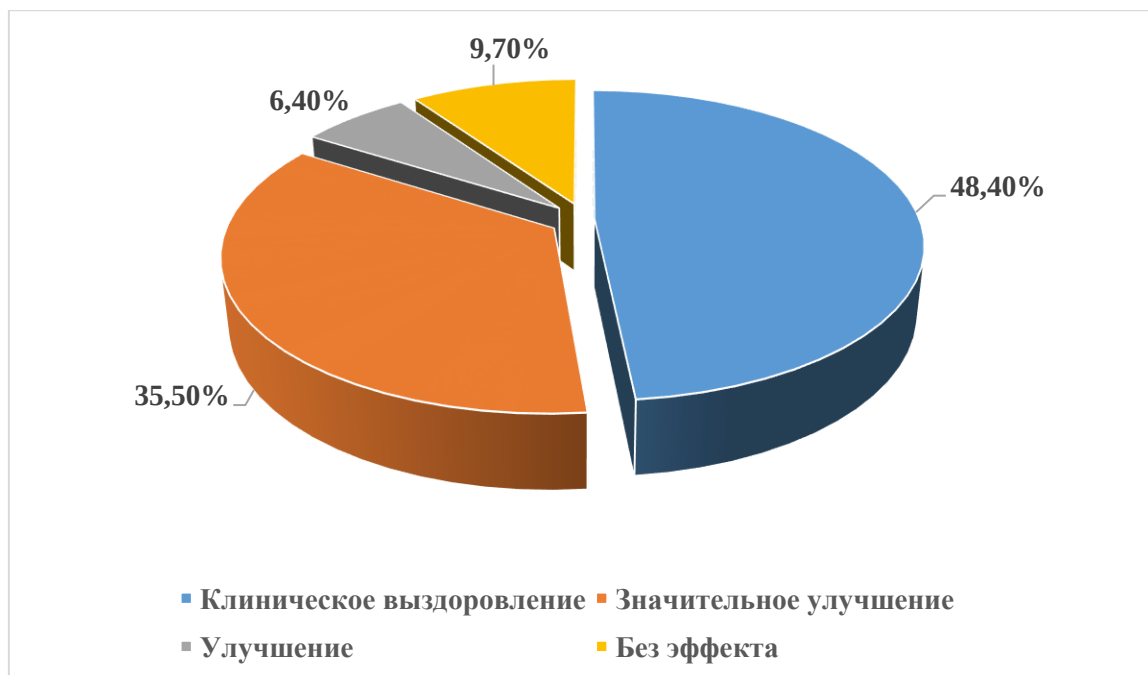


Рисунок 5.4. – Результаты комбинированного лечения больных гнездовой алопецией

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

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

Оценка результатов лечения в группе пациентов с тяжёлым течением заболевания выявила симметричное распределение терапевтических исходов. Половина пациентов (50%, n=4) продемонстрировала положительный ответ на терапию, при этом случаи полного клинического выздоровления и значительного улучшения состояния распределились в равных пропорциях, составив по 25% от общего числа наблюдений в данной подгруппе. Среди оставшихся пациентов у 2 больных (25%) наблюдалось умеренное улучшение клинической картины, тогда как у других 2 пациентов (25%) без эффекта.

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

При регрессирующей стадии у 80% пациентов достигнуто полное клиническое выздоровление, у 20% – значительное улучшение. При стационарной стадии наблюдалось клиническое выздоровление – у 45,4%, значительное улучшение – у 36,4%, умеренное улучшение – у 18,1%. В прогрессирующей стадией заболевания большинство пациентов (80%)

продемонстрировали выраженный терапевтический ответ, при этом клиническое выздоровление и значительное улучшение составили по 40% от общего числа наблюдений. У оставшихся пациентов наблюдались умеренное улучшение клинической картины у 6,7% больных, а в 13,3% случаев терапевтического эффекта достичь не удалось. Восстановление волосяного покрова характеризовалось преобладанием смешанного типа роста волос (18 пациентов, 58,1%) над пушковым типом (13 пациентов, 41,9%).

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

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

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

ИЛ-10, пг/мл	$7,33 \pm 0,46$	$5,18 \pm 0,34^3$	$6,45 \pm 0,38$
---------------------	-----------------	-------------------	-----------------

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

Углубленное исследование иммунологического статуса пациентов с гнездовой алопецией, результаты которого отражены в таблице 5.4, выявило значительные отклонения большинства изученных параметров - 14 из 19 показателей (73,7%) демонстрировали патологические изменения. Выявленные нарушения характеризовались биполярным характером иммунологического дисбаланса. С одной стороны, наблюдалось угнетение клеточного компонента иммунной системы, что проявлялось депрессией основных субпопуляций Т-лимфоцитов (CD3, CD4, CD8), снижением функциональной активности лейкоцитарного звена (ФАЛ), а также редукцией продукции противовоспалительных медиаторов - интерлейкинов 4 и 10 (ИЛ-4, ИЛ-10). Параллельно регистрировалась патологическая активация гуморального звена иммунитета, характеризующаяся повышением уровней всех классов иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG), увеличением концентрации циркулирующих иммунных комплексов и гиперпродукцией провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8).

Применение комплексного лечения привело к нормализации 71,4% измененных показателей (10 из 14), включая уровни CD3 и CD8-лимфоцитов, иммуноглобулины трёх классов (IgA, IgM, IgG), функциональную активность лейкоцитов и ключевые цитокины (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-4, ИЛ-10), остальные иммунологические параметры также показали тенденцию к нормализации.

Проведенный сравнительный анализ показал превосходство комплексных методов лечения над традиционными методами лечения. Особую эффективность показала комбинированная терапия с применением тимогара и мази с 1-хлорметилсилатраном, что подтверждается как клиническими, так и иммунологическими параметрами.

В ходе исследования установлено, что разработанные методы, реализованные в группах 3 и 4 (включающие комбинацию тимогара, мази с 1-

хлорметилсилатраном, тимоцина и мази мивал), обеспечивают достоверно более высокую результативность. Суммарная доля пациентов, достигших клинического выздоровления и значительного улучшения, составила 84,4% в группе 3 и 83,9% в группе 4, что существенно превосходит показатели традиционной терапии (группа 1, 33,4%, $P < 0,01$) и монотерапии мазью мивал (группа 2, 63,3%, $P < 0,02$).

Проведенное сравнительное исследование методов лечения гнездовой алопеции позволило установить корреляцию между тяжестью заболевания и эффективностью различных терапевтических подходов. У пациентов с лёгким течением патологического процесса наблюдалась максимальная результативность инновационных методов лечения: как комбинированная терапия и комплексное лечение, так и монотерапия мазью мивал продемонстрировали абсолютную эффективность (100% положительных исходов), существенно превосходя результаты традиционного лечения, эффективность которого составила 70,4%. При анализе результатов лечения пациентов со среднетяжёлым течением заболевания было установлено, что комбинированный и комплексный терапевтические подходы сохраняли свою максимальную эффективность (100%). Монотерапия мазью мивал, хотя и продемонстрировала более скромные результаты (46,7%), значительно превзошла традиционные методы лечения, показав преимущество в 5,5 и 2,5 раза соответственно. При тяжелой форме только комплексное и комбинированное лечение обеспечили положительный результат (50%), в то время как альтернативные методы оказались неэффективны.

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

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

Катамнестическое исследование охватило двухлетний период наблюдения за пациентами, достигшими положительных результатов лечения. Программа диспансерного наблюдения включала многокомпонентный комплекс профилактических мероприятий, реализуемый междисциплинарной командой специалистов. Основными направлениями профилактической работы являлось лечение сопутствующих заболеваний после консультации профильных специалистов (стоматолога, оториноларинголога, нефролога, эндокринолога, гастроэнтеролога, невролога и др.). Оценка эффективности лечения основывалась на сравнительном анализе клинических показателей до и после терапии,

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

Анализ частоты рецидивов в период диспансерного наблюдения выявил следующее распределение: в группе традиционной терапии (1-я группа) зарегистрировано 12 рецидивов с различной частотой встречаемости (один

пациент с 4 рецидивами, два пациента с 3 рецидивами, два пациента с 1 рецидивом). В группе монотерапии мазью мивал отмечено 14 случаев обострения (один пациент с 4 рецидивами, три пациента с 2 рецидивами, четыре пациента с 1 рецидивом). Группа больных получающая комплексное и комбинированное лечение, характеризовала меньшим количеством рецидивов (по 10 случаев): в группе комплексной терапии - четыре пациента с 2 рецидивами и два пациента с 1 рецидивом; в группе комбинированного лечения - два пациента с 3 рецидивами и два пациента с 2 рецидивами. У большинства больных этиологический фактор рецидивов установить не удалось, хотя часть больных связывали обострения со стрессом или обострением сопутствующих заболеваний.

ГЛАВА 6. ОБЗОР РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

На основе 1-хлорметилсилатрана разработаны препараты силокаст и мазь мивал, проявившие высокую эффективность при лечении алопеции. В их состав кроме 1-ХМС входят из фармакологически активных компонентов димексид (диметилсульфоксид), облепиховое и лавандовое масла [24, с. 45-51; 28, с. 27-32]

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

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

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

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

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

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

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

Результаты исследования показали, что 2%-ная мазь мивал увеличивала густоту шерстного покрова на 25,6%, длину волоса – на 21,2%, толщину – на 5%.

Причем различия в длине и толщине волоса не были статистически достоверными.

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

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

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

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

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

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

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

Таким образом, результаты проведенных нами экспериментов позволяют заключить, что мазь 1-хлорметилсилатрана в изученных концентрациях обладает выраженным пилотропным действием, однако наиболее эффективна её 5% концентрация.

Во второй серии экспериментов на 3 группах морских свинок изучено влияние тимогара и мази 1-хлорметилсилатрана на пилотропную активность.

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

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

Результаты, полученные в опытных группах животных, показали, что применение только мази мивал увеличивает густоту шерстного покрова в 1,23 раза, длину волоса – в 1,24 раза, толщину – в 1,04 раза, применение тимогара и мази мивал увеличивает соответствующие показатели в 1,4; 1,33 и 1,11 раза соответственно. Добавление тимогара привело к повышению указанных

показателей в 1,14; 1,07 и 1,07 раза по сравнению с применением монотерапии мазью мивал.

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

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

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

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

В третьей серии экспериментов изучено влияние совместного применения мази 1-хлорметилсилатрана и тимоцина на рост шерсти у морских свинок.

Результаты экспериментов показали, что применение мази мивал способствовало увеличению густоты шерстного покрова в 1,25 раза, длины волоса – в 1,2 раза, толщины волоса – в 1,05 раза. Совместное применение тимоцина и мази мивал способствовало увеличению этих показателей в 1,68, 1,42

и 1,22 раза соответственно. Совместное применение тимоцина и мази мивал оказалось эффективнее монотерапии мази мивал по этим же показателям в 1,34; 1,18 и 1,16 раза.

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

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

Таким образом, мазь 1-хлорметилсилатран и иммуномодулирующие препараты тимогар и тимоцин оказывают благоприятное действие на рост шерстного покрова у морских свинок. Наиболее оптимальным является совместное применение 1-хлорметилсилатрана и тимоцина.

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

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

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

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

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

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

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

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

У пациентов наблюдались различные клинические варианты гнездовой алопеции. Чаще очаговая алопеция начиналась с волосистой части головы: в 64,7% случаев – с височно-теменных областей, в 23,2% – с затылочной, в 12,1% – с лобной. Очаговое выпадение волос на бороде и усах встречалось у 76,5% пациентов, в то время как у 23,5% оно сочеталось с очаговым выпадением волос на голове. Анализ этиологических факторов развития алопеции выявил следующее распределение: более половины пациентов (54,4%) не смогли идентифицировать конкретную причину заболевания, тогда как 26,2% связывали начало патологического процесса с перенесенным стрессом, а 19,4% – с предшествующей инфекцией.

Результаты наших исследований подтверждают данные других авторов [3, с. 149-154; 9, с. 108-115; 29, с. 138], в работах которых показана основная роль нервного стресса и перенесенной инфекции или обострения хронических очагов инфекции среди причин, способствовавших развитию/обострению ГА у детей и взрослых больных. Так, в работе Касымова А.О. (2019) [29, с. 138] выявлено,

что нервный стресс, перенесенная инфекция или обострения хронических очагов инфекции, среди факторов риска ГА составили соответственно 31,5% и 15,4%, что примерно одинаково с результатами наших исследований. В то же время, отсутствие факторов риска ГА в указанной работе показали меньше больных (39,2%), чем в нашей работе.

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

В исследуемой когорте (n=120) распределение клинических форм гнездной алопеции характеризовалось следующим образом: очаговая или локальная форма диагностирована у 53 пациентов (44,2%), субтотальная форма - у 40 (33,3%), тотальная (распространённая или универсальная) форма - у 27 (22,5%). Анализ количественного распределения очагов алопеции выявил превалирование пациентов с минимальным количеством очагов: 1-2 очага наблюдались у 34 пациентов (28,3%), 3-5 очагов - у 30 (25,0%), 6-9 очагов - у 19 (15,8%), множественные очаги (10 и более) - у 5 (4,2%). Тотальная или универсальная форма заболевания верифицирована у 32 пациентов (26,7%).

Стратификация пациентов проводилась на основании общепринятых критериев оценки тяжести гнездной алопеции, где ключевым параметром служила площадь поражения скальпа. В соответствии с данным критерием сформированы три группы: лёгкая форма заболевания (I степень тяжести) с площадью облысения до 25%, средняя степень тяжести (II степень) с поражением 25-50% поверхности, и тяжёлая форма (III степень) с вовлечением

более 50% площади скальпа. Распределение пациентов по группам продемонстрировало преобладание лёгких форм заболевания: 44,2% (n=53) составили пациенты первой группы с клиническими вариантами S1B0N0-S1B0N1, 33,3% (n=40) - пациенты второй группы с вариантами S2B0N0-S2B1N1, и 22,5% (n=29) - пациенты третьей группы с вариантами S3B0N0-S5B2N1. Тяжёлая форма гнездной алопеции встречалась у мужчин почти в 2,8 раза чаще, чем у женщин: у 20 мужчин (16,7%) и 7 женщин (5,8%). Средняя степень тяжести наблюдалась у 20% мужчин (n = 24) и 13,3% женщин (n = 16), то есть в 1,5 раза чаще среди мужчин. Лёгкая форма была у 25,8% мужчин (n = 31) и 18,3% женщин (n = 22), что на 1,3 раза чаще встречается у мужчин.

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

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

В исследуемой когорте субтотальная форма гнездной алопеции верифицирована у 40 пациентов с распространёнными очагами алопеции, при этом у превалирующего большинства (38 пациентов) площадь поражения варьировала в пределах 25-50% поверхности скальпа, тогда как у 2 пациентов отмечалось более обширное поражение (50-75% и более). Темпоральная

характеристика прогрессирования заболевания демонстрировала значительную вариабельность: от подострого течения (3-6 недель) у части пациентов до хронического процесса длительностью от нескольких месяцев до нескольких лет у большинства обследованных.

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

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

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

Комплексная оценка иммунологического статуса пациентов с гнездовой алопецией включала анализ параметров клеточного и гуморального иммунитета, а также цитокинового профиля с учетом про- и противовоспалительных медиаторов. Выраженность иммунологических нарушений демонстрировала четкую корреляцию с длительностью, тяжестью и активностью патологического процесса. Сравнительный анализ выявил прогрессирование иммунологического дисбаланса с увеличением продолжительности заболевания: у пациентов с анамнезом до 6 месяцев отмечались существенные изменения ($p < 0,02 - 0,05$) в 5 из 13 исследованных параметров, тогда как при длительности заболевания более 6 месяцев количество измененных показателей возрастало до 9. Характер иммунологических нарушений проявлялся генерализованной супрессией клеточного звена иммунитета, включая снижение CD4-лимфоцитов, статистически значимое ($p < 0,05$) уменьшение популяций CD3- и CD8-лимфоцитов, а также угнетение фагоцитарной активности. Параллельно

наблюдалась активация гуморального звена с повышением уровней CD20-лимфоцитов, иммуноглобулинов классов А, М, G и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), причем различия в концентрации ЦИК достигали статистической значимости ($p < 0,05$) при сравнении групп с различной длительностью заболевания, а остальные показатели демонстрировали аналогичную динамику.

Выявленные нами у больных ГА низкие цифры содержания показателей клеточного иммунитета (CD4 и CD8-лимфоциты), преимущественно Т-хелперных лимфоцитов (CD4), больше выраженные в прогрессирующей стадии болезни и менее – в стационарной, уменьшение иммунорегуляторного индекса (CD4 / CD8), подтверждают данные других исследователей [18, с. 35-38; 28, с. 27-32; 29, с. 138; 30, с. 59-63; 101, с. 1421-1446; 116, с. 1243; 190, с. 101-110], которые также определили нарушения в клеточном иммунитете у больных ГА. Так, Касымов А.О., (2019) [28, с. 27-32; 29, с. 138] в своей работе установил, что в крови у больных ГА цифры содержания CD4-лимфоцитов снижаются в зависимости от тяжести ГА, у больных с тяжёлым течением отмечается низкий уровень всех 3 показателей клеточного иммунитета (CD3, CD4 и CD8-лимфоцитов).

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

Прогрессирование заболевания сопровождалось дальнейшим нарастанием цитокинового дисбаланса. У пациентов с длительностью патологического процесса более 6 месяцев зафиксировано более выраженное повышение провоспалительных медиаторов: ИЛ-8 превышал референсные значения в 2,2 раза, ФНО- α - в 1,9 раза, ИЛ-1 β - в 1,8 раза, ИЛ-6 - в 1,6 раза. Одновременно

наблюдалось углубление дефицита противовоспалительных цитокинов: концентрация ИЛ-10 была снижена в 1,5 раза, ИЛ-4 - в 1,3 раза относительно нормы.

Комплексная оценка иммунологического статуса выявила прогрессирующее нарастание количества измененных параметров с увеличением тяжести заболевания: при легком течении отмечались отклонения 5 из 13 исследованных показателей, при средней степени тяжести - 7 показателей, при тяжёлом течении - 10 показателей. Показательным признаком тяжести заболевания оказалось нарушение состояния клеточного звена иммунитета: при лёгкой форме заболевания снижение популяции CD4 хелперных лимфоцитов ($p < 0,05$), при средней степени тяжести наблюдалось сочетанное угнетение CD4 ($p < 0,02$) и CD8 лимфоцитов ($p < 0,05$), при тяжёлом течении сопровождалось выраженным снижением всех исследованных субпопуляций лимфоцитов - CD3 ($p < 0,02$), CD4 ($p < 0,001$) и CD8 ($p < 0,02$).

Исследование гуморального иммунитета выявило прямую взаимосвязь между тяжестью заболевания и выраженностью иммунологических нарушений. У пациентов с лёгким течением наблюдались отклонения четырех параметров иммунной системы: уровней IgM, IgG, ЦИК и ФАЛ. При среднетяжелом течении уровней нарушений расширялся до пяти показателей (IgM, IgG, ЦИК, ФАЛ и IgA), при тяжёлых формах заболевания, помимо вышеуказанных показателей, отмечались измененных 7 параметров (IgM, IgG, ЦИК, ФАЛ, IgA, ФЧ и CD20). Сравнительный анализ между группами выявил более глубокие иммунологические нарушения при тяжёлых формах заболевания, что подтверждалось снижением CD4-лимфоцитов ($p < 0,05$) в сочетании с повышением уровней IgA, IgM и ЦИК ($p < 0,05-0,01$).

Исследование уровня цитокинов свидетельствует о нарастании продукции провоспалительных медиаторов по мере увеличения тяжести заболевания. При лёгкой форме заболевания наблюдалось умеренное повышение уровней ФНО- α и ИЛ-8 – в 1,4 раза (42%) и в 1,5 раза (на 53%) соответственно, что сопровождалось снижением уровня противовоспалительного цитокина ИЛ-10 в

1,2 раза (на 18%). В прогрессирующей стадии отмечалось повышение концентрации ФНО- α . При среднетяжёлом течении его уровень превышал контрольные значения в 1,8 раза (на 80%), при тяжёлых формах увеличение достигало 108%.

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

Данные нашего исследования подтверждаются результатами работ других авторов, которые также выявили у больных ГА повышение уровня провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ФНО – α , ИЛ-8 [28, с. 27-32; 29, с. 138; 79, с. 1866; 98, с. 286-290] и снижение концентрации ИЛ-4 и ИЛ-10 [28, с. 27-32; 29, с. 138; 48, с. 52-60; 79, с. 1866; 98, с. 286-290 и др.]

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

Комплексный анализ иммунологического статуса пациентов с ГА выявил характерные нарушения, включающие снижение показателей клеточного звена иммунитета и активацию гуморального иммунитета. Изменения иммунологических показателей были взаимосвязаны с распространённостью, степенью тяжести, стадией развития и продолжительностью заболевания.

Результаты иммунологического анализа больных ГА выявили комплексные нарушения иммунного статуса, характеризующиеся угнетением клеточного иммунитета и активацией гуморального, нарушением цитокинового баланса с преобладанием провоспалительного компонента.

Для оценки эффективности различных методов терапии больные были распределены на четыре группы. Базисная терапия, применявшаяся во всех группах, включала комплексное воздействие с использованием витаминов группы В, никотиновой кислоты, микроэлементов (медь, железо, цинк), а также физиотерапевтических методов: ультрафиолетового облучения, ионофореза и дарсонвализации. В первой группе пациенты получали только традиционные средства, во второй группе – традиционные средства в сочетании с мазью мивал, в третьей – сочетание тимогара и мазью 1-хлорметилсилатраном, а в четвертой – сочетание с иммуностимулятором тимоцин и мазью мивал.

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

В первой группе положительный результат лечения традиционными средствами был зафиксирован у 33,4% пациентов, из которых 14,9% достигли клинического выздоровления, а 18,5% – значительного улучшения. Удовлетворительные результаты наблюдались у 25,9%, а неудовлетворительные – у 40,7%. Изучение динамики иммунологического статуса в процессе лечения выявило существенные различия между группами пациентов с различным терапевтическим ответом. В когорте с положительным клиническим эффектом (n=10) к завершению терапевтического курса наблюдалось восстановление большинства иммунологических параметров: 9 из 12 исходно измененных показателей (75%) достигли референсных значений, включая нормализацию популяции CD4-лимфоцитов. В группе пациентов с отсутствием терапевтического эффекта (17 человек) все иммунологические показатели сохраняли патологические отклонения на протяжении всего периода наблюдения. Таким образом, эффективность традиционной терапии ГА была невысокой и составила 37,1%.

Анализ показал, что во второй группе положительный эффект был достигнут у 63,3% пациентов, удовлетворительный – у 20,0%, неудовлетворительный – у 16,7%. На фоне лечения нормализовались четыре показателя иммунитета (IgA, IgM, ИЛ-1 β , ИЛ-4), а также отмечала

положительная динамика других параметров иммунного статуса, включая CD4, IgG, ЦИК, ФАЛ, ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-10. Следует отметить, что у больных с положительными результатами лечения наблюдалась полная нормализация всех изменённых иммунологических показателей, тогда как при удовлетворительных и неудовлетворительных результатах сохранялись отдельные нарушения иммунологического статуса. В сравнительном аспекте монотерапии мазью мивал продемонстрировала превосходство над традиционной терапией, обеспечив положительный эффект в 63,3% случаев.

В третьей группе был отмечен высокий уровень клинической и иммунологической эффективности комплексного лечения. У 50,0% пациентов удалось достичь клинического выздоровления, у 34,4% – значительного улучшения, а у 6,2% – улучшения. Лечение оказалось неэффективным только у 9,4% пациентов с тяжёлыми формами гнездовой алопеции. Исходная оценка иммунологического статуса пациентов выявила отклонения в 73,7% исследованных параметрах (14 из 19 показателей) характеризующихся двунаправленными изменениями. Исследование иммунологического статуса выявило биполярный характер нарушений иммунной системы. Наблюдалась выраженная депрессия клеточного иммунитета, характеризующаяся снижением основных субпопуляций Т-лимфоцитов (CD3, CD4, CD8), редукцией фагоцитарной активности лейкоцитов (ФАЛ), а также уменьшением продукции противовоспалительных медиаторов - интерлейкинов 4 и 10 (ИЛ-4, ИЛ-10). Параллельно регистрировалась патологическая активация гуморального компонента иммунной системы, проявляющаяся повышением концентрации всех классов иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG), увеличением уровня циркулирующих иммунных комплексов и гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, включая фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α) и интерлейкины 1 β , 6 и 8 (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8).

Применение комплексной терапии с включением тимогара и мази 1-хлорметилсилатрана показало выраженный иммуномодулирующий эффект, что подтверждалось нормализацией 71,4% изменённых иммунологических

показателей (10 из 14). Нормализация уровней CD3 и CD8-лимфоцитов, IgA, IgM, IgG, ФАЛ и цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-4, ИЛ-10) свидетельствовало о преимуществах данного метода лечения.

Анализ результатов комбинированной терапии в четвертой группе исследования показал её высокую эффективность. Клиническое выздоровление было достигнуто у 48,4% пациентов, значительное улучшение - у 35,5%, умеренное улучшение - у 6,4% больных. Отсутствие эффекта наблюдалось лишь у 9,7% пациентов. В результате лечения была достигнута нормализация 10 параметров иммунного статуса, включая популяции CD3 и CD8-лимфоцитов, всех иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG), показатели фагоцитарной активности лейкоцитов и цитокиновый профиль (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-4, ИЛ-10). Полученные результаты убедительно демонстрируют преимущества комбинированной терапии с применением тимогара и мази с 1-хлорметилсилатраном над альтернативными методами лечения.

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

Таким образом, анализ непосредственных результатов лечения показал явное преимущество комплексного и комбинированного методов лечения гнездовой алопеции по сравнению с другими подходами. Положительные клинические результаты были достигнуты у значительно большего числа пациентов. Комплексная и комбинированная терапия оказали гораздо более

эффективное влияние на иммунологические нарушения, характерные для этого заболевания.

Катамнестическое наблюдение выявило различную частоту и характер рецидивирования в исследуемых группах. В группе традиционной терапии (первая группа) зарегистрировано 12 рецидивов с неравномерным распределением: один пациент с 4 рецидивами, два пациента с 3 рецидивами и два пациента с единичным рецидивом. Во второй группе отмечено максимальное число обострений - 14 случаев (один пациент с 4 рецидивами, три пациента с 2 рецидивами, четыре пациента с единичным рецидивом). Группы комплексной и комбинированной терапии характеризовались меньшей частотой рецидивирования (по 10 случаев): в третьей группе - четыре пациента с 2 рецидивами и два пациента с единичным рецидивом, в четвертой группе - два пациента с 3 рецидивами и два пациента с 2 рецидивами.

Результаты исследования показали, что комплексное и комбинированное лечение, включающее тимогар, мазь с 1-хлорметилсилатраном и иммуностимулятор тимоксин с мазью мивал, является эффективным методом лечения больных гнездной алопецией как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе. Наилучшие результаты были достигнуты в группе, использовавшей как мазь с 1-хлорметилсилатраном, так и иммуномодулирующий препарат тимогар, что, вероятно, связано с более полноценной нормализацией иммунологических показателей, способствующей более полному излечению пациентов.

Выводы

1. Установлено, что 2%, 5% и 10%-ные мази 1-хлорметилсилатрана на вазелиновой основе обладают выраженным пилотропным действием, при этом наиболее эффективной является 5% мазь [13-А, 15-А, 16-А, 17-А].
2. Применение мази мивал способствовало увеличению густоты шерстного покрова в 1,25 раза, длины волос в 1,2 раза и толщины волос в 1,05 раза. Совместное использование тимоцина и мази мивал привело к увеличению этих показателей в 1,68; 1,42 и 1,22 раза соответственно. Применение тимоцина по сравнению с тимогаром способствовало увеличению количества волос в 1,18 раза, длины волос в 1,1 раза и толщины волос в 1,08 раза [15-А, 16-А, 17-А].
3. При лёгкой и средней степени тяжести заболевания наблюдалось снижение уровня CD4 и CD8. Тяжёлое течение сопровождалось угнетением клеточного звена иммунитета с достоверным снижением всех ключевых популяций лимфоцитов (CD3, CD4, CD8). Исследование иммунного статуса выявило активацию гуморального звена иммунной системы, что подтверждалось повышением IgA, IgM, IgG и ЦИК. Установлена прямая взаимосвязь с уровнями провоспалительных медиаторов (ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8) и обратная зависимость с концентрацией противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10) [1-А, 2-А, 3-А, 4-А, 5-А, 10-А, 13-А, 14-А, 18-А].
4. Эффективность комплексного и комбинированного методов лечения ГА составила 84,4% и 83,9% соответственно. Клиническое выздоровление было достигнуто у 50,0% и 48,4% больных, а значительное улучшение у 34,4% и 35,5% пациентов соответственно. Полученные результаты в 2,5 раза ($p<0,01$) превышали показатели традиционной терапии и в 1,3 раза ($p<0,05$) – показатели монотерапии мазью мивал. Под влиянием разработанного методов лечения у больных с ГА наблюдалась нормализация большинства измененных иммунологических показателей [1-А, 2-А, 3-А, 4-А, 5-А, 6-А, 7-А, 8-А, 9-А, 11-А, 12-А].

Рекомендации по практическому применению результатов исследования

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

Список литературы

1. Алтаева А.А., Рустембекова С.А. Исследование содержания макро- и микроэлементов в волосах при алопециях [Текст] /А.А. Алтаева, С.А. Рустембекова // Трихология. – 2017. - № 1. – С. 46-53.
2. Амирова Э.Ф. [и др.] Оценка состояния перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы при железодефицитной анемии у детей с соматической патологией [Текст] / Э.Ф. Амирова [и др.] // Дневник казанской медицинской школы. – 2018. – Т. 3. – С. 115-121.
3. Антонова С.Б. [и др.] Выпадение волос (алопеция) у детей: этиология, эпидемиология, особенности клинического течения, дифференциальная диагностика [Текст] / С.Б. Антонова [и др.] // Педиатрия. – 2020. –Т. 99. - № 6. – С. 148-154.
4. Артемьева С.И. [и др.] Перспективные направления лечения тяжёлых форм Alopecia Areata [Текст] / С.И. Артемьева [и др.] // Dermatovenereology. – 2019. - № 3. – С. 19-28.
5. Балтабаев А.М. Значение кишечных паразитов в патогенезе гнездовой алопеции / А.М. Балтабаев // Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета. – 2017. – Т. 17. - № 3. – С. 91-95.
6. Балтабаев А.М., Балтабаев М.А. Сопутствующая патология у пациентов с гнездовой алопецией [Текст] / А.М. Балтабаев, М.А. Балтабаев // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2020. – Т. 23. - № 6. – С. 414-421.
7. Бозоров С.С. Особенности клинического течения, патогенеза и терапии гнездовой алопеции у детей: дисс. ... доктора философии (PhD), доктора по специальности / С.С. Бозоров. Душанбе, 2023. -168с.
8. Бозоров С.С. Сравнительная оценка показателей местного кровотока при различных формах гнездовой алопеции у детей [Текст] / С.С. Бозоров // Наука и инновация. – 2020. - № 4. – С. 273-279.
9. Бозоров С.С. Факторы, влияющие на развитие гнездовой алопеции у детей (обзор литературы) [Текст] / С.С. Бозоров // Здравоохранение Таджикистана. – 2022. - №1. – С. 108-115.

10. Бозоров С.С., Мирзоева М.Х., Мухамадиева К.М. Ҳолати микросиркулятсия хангоми хлоазма ва алопетсияи лонавӣ [Матн] / С.С. Бозоров, М.Х. Мирзоева, К.М. Мухамадиева // Авҷи Зухал. – 2020. - №2. – С. 27-32.
11. Болотная Л.А., Сариан Е.И. Болезни волос [Текст] / Л.А. Болотная, Е.И. Сариан // Европейский журнал внутренних болезни и семейной медицины. – 2017. – № 1. – С. 31-38.
12. Бучаева З.К., Алиева П.М. Динамика ряда показателей у больных очаговой алопецией после применения лазероплазмотерапии [Текст] /З.К. Бучаева, П.М. Алиева // Голова и шея. – 2019. - № 2. – С. 28-32.
13. Бучаева З.К., Алиева П.М. Лазерные и клеточные технологии в лечении больных очаговой алопецией [Текст] / З.К. Бучаева, П.М. Алиева // Медицинский алфавит. Дерматология. – 2020. - № 6. - С. 52-54.
14. Быкова Ю.Н. Применение тромбоцитарной аутоплазмы в терапии сложного случая гнездовой алопеции [Текст] / Ю.Н. Быкова// Трихология. – 2018. - № 1. – С. 102-107.
15. Варга Р., Щетинина О.В. Тиреоидный статус у детей и подростков с алопецией [Текст] / Р. Варга, О.В. Щетинина // Forcipe. – 2019. – Т. 2. – С. 72-73.
16. Возианова С.В., Гордая И.И. Перспективы изучения влияния метаболического синдрома на возникновение и течение гнездовой алопеции [Текст] / С.В. Возианова, И.И. Гордая // Дерматология ва венерология. – 2017. - №4. – С. 39-41.
17. Гаджигороева А.Г. [и др.] Результаты многоцентрового открытого рандомизированного сравнительного исследования по изучению преимуществ, эффективности и переносимости лечения выпадения волос у женщин с использованием моно- и комбинированной терапии препаратами для роста волос [Текст] / А.Г. Гаджигороева [и др.] // Клиническая дерматология и венерология. – 2020. – Т. 19. - № 4. – С. 570-576.

18. Гаджигороева А.Г. Лечение локальных форм гнездной алопеции с учетом патогенетических особенностей развития заболевания [Текст] / А.Г. Гаджигороева // Врач. – 2017. - № 2. – С. 35-38.
19. Гаджигороева А.Г., Потееаев Н.Н., Терещенко Г.П. [и др.] Эпидемиология гнездной алопеции и ее ассоциации с атопическим дерматитом: сравнительный анализ данных Московского центра дерматовенерологии и косметологии и федерального регистра [Текст] / А.Г. Гаджигороева [и др.] // Медицинский совет. – 2025. – Т. 19. - № 14. – С. 212-223.
20. Галлямова Ю.А. Выбор терапии тяжёлых форм гнездной алопеции [Текст] / Ю.А. Галлямова // Вестник дерматологии и венерологии. – 2025. – Т. 101. - № 2. – С. 94–99.
21. Гончарова Э.В. Тотальная алопеция при аутоиммунном тиреоидите, пути решения [Текст] / Э.В. Гончарова // Научный журнал «Студенческий». – 2019. - № 11. – С. 42-48.
22. Дамарад А.Л. Существующие стратегии лечения гнездной алопеции (*Alopecia areata*) у детей [Текст] / А.Л. Дамарад // Дерматовенерология. Косметология. – 2017. – Т. 3. - № 4. – С. 426-437.
23. Жукова О.В. [и др.] Ассоциация витилиго с другими аутоиммунными заболеваниями кожи [Текст] / О.В. Жукова [и др.] // Клиническая дерматология и венерология. – 2022. – Т. 21. - № 6. – С. 792-797.
24. Жучков М.В., Котляров С.Н. Кожные проявления целиакии: что нужно знать практикующему врачу-гастроэнтерологу? [Текст] / М.В. Жучков, С.Н. Котляров // Consilium medicum. – 2017. –Т. 19. - № 8. – С. 45-51.
25. Зоирова Н.П., Саидов Б.И., Абдиева Д.Х. Комбинированный метод лечения больных алопецией [Текст] / Н.П. Зоирова, Б.И. Саидов, Д.Х. Абдиева // Вестник Академии медицинских наук Таджикистана. – 2018. – Т. 8. - № 3. – С. 313-318.
26. Исмаилова Ф.З. [и др.] Эффективность верапамиловой мази и препарата кальция при лечении очаговой алопеции [Текст] / Ф.З. Исмаилова [и др.] // Молодой ученый. – 2017. - № 5. – С. 76-78.

27. Калинин С.Ю., Ворслов Л.О., Терушкин Р.А. Гнёздная алопеция как клиническое проявление аутоиммунного воспаления на фоне дефицита витамина D [Текст] /С.Ю. Калинин, Л.О. Ворслов, Р.А. Терушкин // Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение. – 2020. – Т. 9. - № 2. – С. 99-105.
28. Касымов А.О. Клинико-иммунологические нарушения у больных гнёздной алопецией / А.О. Касымов, О.И. Касымов // Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения. – 2017. - №1. – С. 27-32.
29. Касымов А.О. Эпидемиология, факторы риска, клинико-иммунологические особенности и оптимизация лечения больных гнёздной алопецией в Республике Таджикистан (на примере г. Душанбе): дисс. ... канд. мед. наук [Текст] / А.О. Касымов. Душанбе, 2019. -129 с.
30. Касымов О.И., Касымов А.О., Каримов Х. Современные перспективы лечения гнёздной алопеции [Текст] / О.И. Касымов [и др.] // Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения. – 2022. - № 3. – С. 59-63.
31. Кашутин С.Л. [и др.] Морфологическая характеристика эпидермиса и дермы при диффузной, андрогенетической и гнёздной алопециях [Текст] / С.Л. Кашутин [и др.] // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2018. – Т. 21. - № 2. – С. 106-109.
32. Коваленко К.А., Козлова Д.В. Гнёздная алопеция: особенности манифестации, эпидемиологии и течения в детской популяции [Текст] / К.А. Коваленко, Д.В. Козлова // Forcipe. – 2022. – Т. 5. - № 3. – С. 249-250.
33. Корнишева В.Г., Кукушкина К.С. Значение витамина D в иммунной системе и патогенезе аутоиммунных процессов кожи (обзор) [Текст] / В.Г. Корнишева, К.С. Кукушкина // Проблемы медицинской микологии. – 2018. – Т.20. - №3. – С.15-20.
34. Корнишева В.Г., Кукушкина К.С., Якубовская М.В. Уровень концентрации 25-гидроксикальциферола у пациентов с гнёздной алопецией [Текст] / В.Г. Корнишева, К.С. Кукушкина, М.В. Якубовская // XII научно-практическая

конференция дерматовенерологов и косметологов. –Санкт-Петербург. – 2018. – С. 67-68.

35. Кузьменко А.И. [и др.] Влияние витамина D3 и экдистерона на свободнорадикальное окисление липидов [Текст] / А.И. Кузьменко [и др.] // Биохимия. – 2017. –Т. 69. - № 6. – С. 712-715.
36. Кукушкина К.С., Корнишева В.Г., Разнатовский К.И. Дефицит витамина D у больных гнездой алопецией и атопическим дерматитом [Текст] / К.С. Кукушкина, В.Г. Корнишева, К.И. Разнатовский // Проблемы медицинской микологии. – 2022. – Т. 24. - № 4. – С. 77- 81.
37. Кукушкина К.С., Корнишева В.Г., Разнатовский К.И., Согомонян Л.М. Эффективность применения колекальциферола в комплексном лечении гнездовой алопеции у больных с дефицитом и недостаточностью витамина D [Текст] / К.С. Кукушкина [и др.] // Проблемы медицинской микологии. – 2023. – Т. 25. - № 2. – С. 52-58.
38. Курако И.А., Войнилов К.Л. Влияние уровня витамина D на клинику гнездовой алопеции [Текст] / И.А. Курако, К.Л. Войнилов // Молодежь, наука, медицина. – 2017. – С. 558-559.
39. Мамиров В.А. [и др.] Эффективность комбинированной терапии при очаговой алопеции [Текст] / В.А. Мамиров [и др.] // Вопросы науки и образования. – 2019. - № 31. – С. 52-57.
40. Москвин С.В. Лазерная терапия алопеции: методы, подходы и нерешенные проблемы [Текст] / С.В. Москвин // Трихология. – 2018. - № 3. – С. 54-67.
41. Муниева С.Х. Таджибаев У.А., Раззоков Х. Клинико-иммунологическая эффективность пигментина в лечении больных витилиго [Текст] / С.Х. Муниева, У.А. Таджибаев, Х. Раззоков // Материалы 26-й науч.-практ. конф. ИПОСЗ РТ. – Душанбе, 2018. – С. 88-90
42. Николаева Т.В. [и др.] Математическая модель нарушений микроэлементного статуса при гнездовой алопеции [Текст] / Т.В. Николаева [и др.] // Оренбургский медицинский вестник. – 2018. – Т. 6. - № 3. – С. 32-37.

43. Николаева Т.В. [и др.] Показатели антиоксидантной активности и перекисного окисления липидов у больных гнездной алопецией [Текст] / Т.В. Николаева [и др.] // Оренбургский медицинский вестник. – 2017. - № 1(17). – С. 29-33.
44. Николаева Т.В. [и др.] Результаты репликативного анализа ассоциаций полиморфных маркеров генов, ассоциированных с гнездной алопецией [Текст] / Т.В. Николаева [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2016. - № 6. – С. 1-9.
45. Новиков К.А., Тамразова О.Б., Баграмова Г.Э. Применение иммуномодулирующих свойств эксимерного лазера 308 нм в терапии гнездной алопеции [Текст] / К.А. Новиков, О.Б. Тамразова, Г.Э. Баграмова // Иммунопатология, Аллергология, Инфектология. – 2017. - № 1. – С. 46-51.
46. Паршина Н.В. [и др.] Тиреоидный статус у детей и подростков с алопецией [Текст] / Н.В. Паршина [и др.] // Медицина: теория и практика. – 2019. – Т. 4. – С. 417-418.
47. Пац Н.В. Результаты применения нового способа лечения очаговой алопеции, обусловленной дисмикроэлементозом, у детей и подростков [Текст] / Н.В. Пац // Журнал ГрГМУ. – 2008. - № 4. - С.100-103.
48. Сербина И.М. Иммуноморфологические особенности формирования гнездной алопеции [Текст] / И.М. Сербина // Дерматология и венерология. – 2016. - № 3. – С. 52-60.
49. Сетко Н.П., Николаева Т.В., Воронина Л.Г. Прогностическая модель формирования заболеваемости гнездной алопецией в зависимости от содержания металлов в объектах окружающей среды [Текст] / Н.П. Сетко, Т.В. Николаева, Л.Г. Воронина //Здоровье населения и среда обитания. – 2017. - № 4. – С. 14-18.
50. Сидоренко Л.И., Хайченко С.В., Макарова И.Г. Опыт применения подкожного введения озоно-кислородной газовой смеси и электрофореза магния сульфата в сочетании с витамином В6 в лечении больных очаговой

- алопецией [Текст] / Л.И. Сидоренко, С.В. Хайченко, И.Г. Макарова // Здоровоохранение Дальнего Востока. – 2017. - № 4. – С. 124-125.
51. Скрипкин Ю.К. [и др.] Дерматовенерология. Национальное руководство / Ю.К. Скрипкин [и др.]. – М.: ГЭОТАР, 2017. – 895 с.
52. Снарская Е.С. Комплексный подход к коррекции нерубцовой алопеции различного генеза [Текст] / Е.С. Снарская // Эффективная фармакотерапия. – 2017. - № 40. – С. 12-18.
53. Сон С.У., Сун Ч.Х. Композиция для предотвращения или лечения выпадения волос, содержащая белок хемокинового лиганда 1, содержащего с-х-с мотив (CXCL1) [Текст] / С.У Сон., Ч.Х. Сун. // Фед.служба по интеллек. собст. – 2020. - 27 с.
54. Сон С.У., Сун Ч.Х. Фармацевтическая композиция для предотвращения или лечения выпадения волос, содержащая белок-хемокинового лиганда 1, содержащего с-хс мотив (cxcl1), и миноксидил в качестве активных ингредиентов [Текст] / С.У. Сон, Ч.Х. Сун // Фед. служба по интеллек. собст. – 2019. - 22 с.
55. Тихоновская И.В., Лесничая О.В. Патоморфологические проявления гнездовой алопеции [Текст] / И.В. Тихоновская, О.В. Лесничая // Вестник ВГМУ. – 2017. – Т.16. - №1. – С. 80-87.
56. Ходжаева С.М., Бабабекова Н.Б. Оптимизация лечения очаговых алопеций у детей [Текст] / С.М. Ходжаева, Н.Б. Бабабекова // Молодой учёный. – 2017. - №16. – С. 100-102.
57. Цимбаленко Т.В. Опыт применения комплекса «Компливит Формула роста волос» в качестве биологической активной добавки к пище у мужчин и у женщин с диффузным телогеновым выпадением волос [Текст] / Т.В. Цимбаленко // Косметика и медицина. – 2018. - № 2. – С. 1-7.
58. Шарипов Р.Х., Махмудова З.Р., Мамаризаев И.К. Пониженный уровень витамина Д как фактор риска развития атопических заболеваний [Текст] / Р.Х. Шарипов, З.Р. Махмудова, И.К. Мамаризаев // Научные исследования. – 2021. - №1. – С. 51-52.

59. Alamoudi S.M. [et al.] Association Between Vitamin D and Zinc Levels with Alopecia Areata Phenotypes at a Tertiary Care Center [Text] / S.M. Alamoudi [et al.] // *Cureus*. – 2021. – V.13, № 4. – P. 1-7.
60. Aleisa A. [et al.] Response to ustekinumab in three pediatric patients with alopecia areata [Text] / A. Aleisa [et al.] // *Pediatric dermatology*. – 2019. – V. 36. - № 1. – P. 44-45.
61. Al-Refu K. Hair Loss in Children, Etiologies, and Treatment [Text] / K. Al-Refu // *Hair and Scalp Disorders*. – 2017. – P. 255-268.
62. Alshahrani A.A. [et al.]. Prevalence and clinical characteristics of alopecia areata at a tertiary care center in Saudi Arabia [Text] / A.A. Alshahrani [et al.]. // *Dermatology research and practice*. – 2020. – V. 2. – P. 10-20.
63. Andersen Y.M. [et al.] Patient characteristics and disease burden of alopecia areata in the Danish Skin Cohort [Text] / Y.M. Andersen [et al.] // *BMJ Open*. – 2022. – V. 16. - №12. – P. 531- 537.
64. Atanaskova Mesinkovska N. Emerging Unconventional Therapies for Alopecia Areata [Text] / N. Atanaskova Mesinkovska // *J Investig Dermatol Symp Proc*. – 2018. – V. 19. –P. 32-33.
65. Atluru N.C. [et al.] A clinical profile of childhood alopecia areata in a tertiary care hospital in Chennai, India [Text] / N. C. Atluru [et al.] // *Indian Journal of Pediatric Dermatology*. – 2019. – V. 20, № 4. – P. 320-324.
66. Barbach Y. [et al.] The Association of Diffuse Alopecia Areata and Psoriasis Vulgaris in a Young Child [Text] / Y. Barbach [et al.] // *Madridge J. Dermatol. Res*. – 2018. – V. 3. - № 2. – P. - 81-82.
67. Benigno M. [et al.] A Large Cross-Sectional Survey Study of the Prevalence of Alopecia Areata in the United States [Text] / M. Benigno [et al.] // *Clinical, cosmetic and investigational dermatology*. – 2020. – V. 13. – P. 259.
68. Bhat Y.J. [et al.] Vitamin D level in alopecia areata [Text] / Y.J. Bhat [et al.] // *Indian J. Dermatol*. – 2017. – V. 62. - № 4. – P. 407–410.
69. Bimbi C., Kyriakou G., Wollina U. Occlusive treatment enhances efficacy of tacrolimus 0.1% in a pediatric patient with severe alopecia areata: Case report and

- literature review [Text] / C. Bimbi, G. Kyriakou, U. Wollina // *Pediatric Dermatology*. – 2020. – V.38, №5. – P. 339-340.
70. Borde A. Alopecia areata and the gut—the link opens up for novel therapeutic interventions [Text] / Borde A., Astrand A. // *Expert opinion on therapeutic targets*. – 2018. – V. 22, № 6. – P. 503-511.
71. Caldwell C.C. [et al.] Prevalence of pediatric alopecia areata among 572,617 dermatology patients [Text] / C.C. Caldwell [et al.] // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2017. – V. 77. - № 5. – P. 980-981.
72. Castelo-Soccio L. Pediatric dermatology [Text] / L. Castelo-Soccio, P. McMahon // *The Journal of clinical and aesthetic dermatology*. – 2017. – V. 10, № 3. – P. 8-15.
73. Chaudhary S. [et al.] Alopecia Areata (Khalitya) in Children: Ayurvedic Management [Text] / S. Chaudhary [et al.] // *Journal of Ayurvedic and Herbal Medicine*. – 2019. – V. 5, № 2. – P. 35-40.
74. Chelidze K., Lipner S.R. Nail changes in alopecia areata: an update and review [Text] / K. Chelidze, S.R. Lipner // *International journal of dermatology*. – 2018. – V. 57, № 7. – P. 776-783.
75. Chong J.H. [et al.] High-dose pulsed corticosteroid therapy combined with methotrexate for severe alopecia areata of childhood [Text] / J.H. Chong [et al.] // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. – 2017. – V. 31. - № 11. – P. 476-477.
76. Conic R.Z. [et al.] Comorbidities in pediatric alopecia Areata [Text] / R. Z. Conic [et al.] // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. – 2020. – V. 34, №12. –P. 2898-2901.
77. Craiglow B.G., King B.A. Tofacitinib for the treatment of alopecia areata in preadolescent children [Text] / B.G. Craiglow, B.A. King // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2019. – V. 80, № 2. – P. 568-570.
78. Crowley E.L. [et al.] The use of Janus kinase inhibitors in alopecia areata: a review of the literature [Text] / E.L. Crowley [et al.] // *Journal of cutaneous medicine and surgery*. – 2019. – V. 23. - № 3. – P. 289-297.

79. Dai Z, Wang EHC, Petukhova L, Chang Y, Lee E.Y., Christiano A.M. Blockade of IL-7 signaling suppresses inflammatory responses and reverses alopecia areata in C3H/HeJ mice [Text] / Z. Dai [et al.] // *Sci Adv.* – 2021. – V. 7. - № 14. – P. 1866
80. Dainichi T., Kabashima K. Alopecia areata: what's new in epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and therapeutic options? / T. Dainichi, K. Kabashima // *J Dermatol Sci.* – 2017. - № 86. – P. 3–12.
81. Darwin E. [et al.] Alopecia areata: review of epidemiology, clinical features, pathogenesis, and new treatment options [Text] / E. Darwin [et al.] // *International journal of trichology.* – 2018. – V. 10, № 2. – P. 51-59.
82. Drucker A.M., Thompson J.M., Li W.Q. Incident alopecia areata and vitiligo in adult women with atopic dermatitis: Nurses' Health Study 2 / A.M. Drucker, J.M. Thompson, W.Q. Li // *Allergy.* – 2017. – V. 72. - № 5. – P. 831–4.
83. Egeberg A. [et al.] Comorbidities of alopecia areata: a population-based cohort study [Text] / A. Egeberg [et al.] // *Clinical and Experimental Dermatology.* – 2020. -V.46. – P. 342-351.
84. Erpolat S., Sarifakioglu E., Ayyildiz A. 25-hydroxyvitamin D status in patients with alopecia areata [Text] / S. Erpolat, E. Sarifakioglu, A. Ayyildiz // *Advances in Dermatology and Allergology.* – 2017. – V. 34. - № 3. – P. 248-252.
85. Fenniche S., Hammami H., Zaouak A. Association of khellin and 308-nm excimer lamp in the treatment of severe alopecia areata in a child [Text] / S. Fenniche, H. Hammami, A. Zaouak // *Journal of Cosmetic and Laser Therapy.* – 2018. – V. 20. - № 3. – P. 156-158.
86. Foitzik-Lau K. Alopecia Areata [Text] / K. Foitzik-Lau // *Harper's Textbook of Pediatric Dermatology.* – 2019. – P. 2139-2146.
87. Gaumond S.I., Kamholtz I, Opstal M, Jimenez J.J. 0479 Biologics for the treatment of alopecia areata: a comprehensive review of clinical trials [Text] / S.I. Gaumond [et al.] // *J Invest Dermatol.* – 2025. – V. 145. -№ 8. – P. 82.

88. George E.A. [et al.] Influence of climate factors on pediatric alopecia areata flares in Philadelphia, Pennsylvania [Text] / E.A. George [et al.] // Sci Rep. – 2021. –V. 11. – P. 210-234.
89. Gerkowicz A. [et al.] The role of vitamin D in non-scarring alopecia [Text] / A. Gerkowicz [et al.] // Int. J. Mol. Sci. - 2017. - V. 18. - № 12. – P. 1-12.
90. Ghaffari J. [et al.] Association among Thyroid Dysfunction, Asthma, Allergic Rhinitis and Eczema in Children with Alopecia Areata [Text] / J. Ghaffari [et al.] // Open Access Maced J Med Sci. – 2017. –V. 5. –P. 305-309.
91. Gil-Quiñones S.R. [et al.] Effect of PTPN22, FAS/FASL, IL2RA and CTLA4 genetic polymorphisms on the risk of developing alopecia areata: A systematic review of the literature and metaanalysis [Text] / S.R. Gil-Quiñones [et al.] // PLoS One. – 2021. –V. 4. - № 16. –P. 84- 99.
92. Guo L. [et al.] Benefit and risk profile of tofacitinib for the treatment of alopecia areata: a systemic review and meta-analysis [Text] / L. Guo [et al.] // Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. – 2020. – V. 34, № 1. – P. 192-201.
93. Gupta A.K., Carviel J., Abramovits W. Treating alopecia areata: current practices versus new directions [Text] / A.K. Gupta, J. Carviel, W. Abramovits // American journal of clinical dermatology. – 2017. – V. 18. - № 1. – P. 67-75.
94. Han T.Y. [et al.] Alopecia areata and overt thyroid diseases: A nationwide population-based study [Text] / T.Y. Han [et al.] // J Dermatol. 2018. – V.45. - №12. – P. 1411-1417. 154
95. Ho H.Y. [et al.] Increased Alopecia Areata Risk in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and the Impact of Methylphenidate Use: A Nationwide Population-Based Cohort Study [Text] / H.Y. Ho [et al.] // International Journal of Environmental Research and Public Health. – 2021. – V. 18. - №. 3. – P. 1286-1293.
96. Hubiche T. [et al.] Poor long-term outcome of severe alopecia areata in children treated with high dose pulse corticosteroid therapy [Text] / T. Hubiche [et al.] // Br. J. Dermatol. – 2018. – V. 158. – P. 1136–1137.

97. Juárez-Rendón K.J. [et al.] Alopecia Areata. Current situation and perspectives [Text] / K.J. Juárez-Rendón [et al.] // Arch Argent Pediatr. - 2017. – V. 1, № 115. –P. 404-411.
98. Kasumagić-Halilovic E. [et al.] Serum Levels of Interleukin-2 in Patients with Alopecia Areata: Relationship with Clinical Type and Duration of the Disease [Text] / E. Kasumagić-Halilovic [et al.] // Skin Appendage Disord. – 2018. –V. 4. - № 4. –P. 286-290.
99. King B, Mesinkovska N, Senna M, Luo X, Minkiewicz J, Selfridge A. Efficacy and safety of etrasimod in alopecia areata: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase 2 study [Text] / B. King [et al.] // J Eur Acad Dermatol Venereol. – 2025. – V. 39. -№ 6. – P. 1174–1184.
100. Kussini J, Pfützner W, Mühlenbein S. A case of unexpected successful treatment of alopecia areata with tralokinumab in a patient with atopic dermatitis [Text] / J. Kussini, W. Pfützner, S. Mühlenbein // Int J Dermatol. – 2025. – V. 64. -№ 10. – P. 1905–1906.
101. Lai H.J., Ye Z.M., Chen S.Q., McElwee K.J., Guo H.W. Immune therapies for alopecia areata: evidence and new perspectives [Text] / H.J. Lai [et al.] // Expert Rev Clin Immunol. – 2025. – V. 21. -№ 10. – P. 1421–1446.
102. Laitinen I. [et al.] Comorbidities of Alopecia Areata in Finland between 1987 and 2016 [Text] / I. Laitinen [et al.] // Acta Derm Venereol. – 2020. –V. 25, № 100. – P. 10-11.
103. Lee H. [et al.] Racial Characteristics of Alopecia Areata in the United States [Text] / H. Lee [et al.] // J Am Acad Dermatol. – 2020. – V.83. - №4. – P.1064-1070.
104. Lee H.H. [et al.] Epidemiology of alopecia areata, ophiasis, totalis and universalis: A systematic review and meta-analysis [Text] / H.H. Lee [et al.] // J Am Acad Dermatol. - 2019. - V.82. - № 3. –P. 675-782.
105. Lee S. [et al.] Comorbidities in alopecia areata: A systematic review and meta-analysis [Text] / S. Lee [et al.] // J Am Acad Dermatol. – 2019. - V. 80, №2. – P. 466-477.

106. Lee Y.B., Lee W.S. Efficacy of antihistamines in combination with topical corticosteroid and superficial cryotherapy for treatment of alopecia areata: a retrospective cohort study direction [Text] / Y.B. Lee, W.S. Lee // J Am Acad Dermatol. – 2021. – V. 84. -№ 4. – P. 1152–1154.
107. Lensing M., Jabbari A. An overview of JAK/STAT pathways and JAK inhibition in alopecia areata [Text] / M. Lensing, A. Jabbari // Front Immunol. – 2022. –V. 13. – P. 955035.
108. Lim R.K. [et al.] Predictors of Vitamin D Insufficiency in Children and Adolescents with Alopecia Areata [Text] / R.K. Lim [et al.] // Cureus. – 2022. – V. 7. - № 4. – P. 229-234.
109. Litaïem N. [et al.] Koilonychia in a Patient with Alopecia Areata [Text] / N. Litaïem [et al.] // J Clin Aesthet Dermatol. – 2021. –V. 14. - № 2. –P. 42-43.
110. Liu L.Y., King B.A., Craiglow B.G. Alopecia areata is associated with impaired health-related quality of life: A survey of affected adults and children and their families [Text] / L.Y. Liu, B.A. King, B.G. Craiglow // J Am Acad Dermatol. – 2018. –V.79, № 3. – P. 556-558.
111. Mahmoudi H. [et al.] Dermoscopic Findings in 126 Patients with Alopecia Areata: A Cross-Sectional Study [Text] / H. Mahmoudi [et al.] // Int J Trichology. – 2018. –V. 10. –P.118-123.
112. Marahatta S., Agrawal S., Adhikari B.R. Psychological Impact of Alopecia Areata [Text] / S. Marahatta, S. Agrawal, B.R. Adhikari // Dermatol Res Pract. – 2020. –V. 24. –P. 887-934.
113. Minokawa Y., Sawada Y., Nakamura M. Lifestyle Factors Involved in the Pathogenesis of Alopecia Areata [Text] / Y. Minokawa, Y. Sawada, M. Nakamura // Int J Mol Sci. - 2022. – Vol. 18. –V. 23. - № 3. –P. 1038.
114. Montgomery K., White C., Thompson A. A mixed methods survey of social anxiety, anxiety, depression and wig use in alopecia [Text] / K. Montgomery, C. White, A. Thompson // BMJ Open. – 2017. –V. 4. - № 7. –P. 154-168.
115. Navarro-Trivino F.J., Arias-Santiago S., Gilaberte-Calzada Y. Vitamin D and the Skin: A Review for Dermatologists [Text] / F.J. Navarro-Triviño, S. Arias-

- Santiago, Y. Gilaberte-Calzada // *Actas Dermosifiliogr.* – 2019. – V. 110. - № 4. – P. 262-272.
116. Passeron T, King B, Seneschal J, et al. Inhibition of T-cell activity in alopecia areata: recent developments and new directions [Text] / T. Passeron [et al.] // *Front Immunol.* – 2023. -№14. – P. 1243556.
117. Pham C, Sung C, Juhasz M, et al. The Role of antihistamines and dupilumab in the management of alopecia areata: a systematic review [Text] / C. Pham [et al.] // *J Drugs Dermatol.* – 2022. – V. 21. -№ 10. – P. 1070–1083.
118. Phan K., Lee G., Fischer G. Methotrexate in the treatment of paediatric alopecia areata: Retrospective case series and updated meta-analysis [Text] / K. Phan, G. Lee, G. Fischer // *Australas J Dermatol.* – 2020. –V.61. - № 2. – P. 119-124.
119. Pratt C.H., King L.E., Messenger A.G. Alopecia areata / C.H. Pratt, L.E. King, A.G. Messenger // *Nature reviews Disease primers.* – 2017. - № 3. – P. 1038
120. Rehman F., Dogra N., Wani M.A. Serum Vitamin D levels and Alopecia areata- A hospital based case control study from North-India [Text] / F. Rehman, N. Dogra, M.A. Wani // *International journal of trichology.* – 2019. – V. 11. - № 2. – P. 49-57.
121. Renert-Yuval Y.E., Guttman-Yassky B.C. 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
122. Roest Y.B. [et al.] Nail Involvement in Alopecia Areata: A Questionnaire-based Survey on Clinical Signs, Impact on Quality of Life and Review of the Literature [Text] / Y.B. Roest [et al.] // *Acta Derm Venereol.* – 2018. –V. 7. - № 98. – P. 212-217.
123. Rustagi A.S., Weiss N.S. Thyroid Function Screening in Children with Alopecia Areata [Text] / A.S. Rustagi, N.S. Weiss // *JAMA dermatology.* – 2018. – V. 154. - № 5. – P. 628- 629.
124. Sattar F. [et al.] Efficacy of Oral Vitamin D3 Therapy in Patients Suffering from Diffuse Hair Loss (Telogen Effluvium) [Text] / F. Sattar [et al.] // *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* – 2021. –V. 67. –P. 68-71.

125. Seleit I. [et al.] Polymorphism of FAS and FAS Ligand Genes in Alopecia Areata: A Case-control Study in Egyptian Population [Text] / I. Seleit [et al.] // Indian J Dermatol. – 2018. – V. 3. – P. 220-226.
126. Sharma M.K. [et al.] A Clinico-Epidemiological Study of Scalp Hair Loss in Children (0-18 Years) in Kota Region, South-East Rajasthan [Text] / M.K. Sharma [et al.] // Indian J Dermatol. – 2019. –V. 64, № 4. –P. 285-291.
127. Siddappa H. [et al.] Evaluation of vitamin D in pediatric alopecia areata: A case–control study of thirty patients in a tertiary care hospital [Text] / H. Siddappa [et al.] // Indian Journal of Paediatric Dermatology. – 2019. – V. 20. - № 1. – P. 32-35.
128. Sorrell J. [et al.] Shedding light on alopecia areata in pediatrics: a retrospective analysis of comorbidities in children in the national alopecia areata registry [Text] / J. Sorrell [et al.] // Pediatric dermatology – 2017. – V. 34. - № 5. – P. 271-272.
129. Suchonwanit P., Kositkuljorn C., Pomsoong C. Alopecia Areata: An Autoimmune Disease of Multiple Players [Text] / P. Suchonwanit, C. Kositkuljorn, C. Pomsoong // Immunotargets Ther. – 2021. –V. 29. - № 10. – P. 299-312.
130. Tabara K. [et al.] Serum concentrations of selected proinflammatory cytokines in children with alopecia areata [Text] / K. Tabara [et al.] // Advances in Dermatology and Allergology – 2019. – V. 36. - № 1. – P. 63-69.
131. Tang A, Rachko G, Manzo Margiotta F, Levine J, Del Duca E, Ungar B. Alopecia Areata and Atopic Dermatitis: Common Mechanisms and Emerging Therapeutics [Text] / A. Tang [et al.] // Journal of Inflammation Research. – 2026. -№ 19. – P. 1-20.
132. Tavoletti G, Chiei-Gallo A, Barei F, Marzano A.V., Ferrucci S.M. Tralokinumab as a therapeutic option for patients with concurrent atopic dermatitis and alopecia areata [Text] / G. Tavoletti [et al.] // Int J Dermatol. – 2024. – V. 63. -№ 3. – P. 374–375.
133. Thompson J.M. [et al.] The role of micronutrients in alopecia areata: a review [Text] / J.M. Thompson [et al.] // American journal of clinical dermatology. – 2017. – V. 18. - № 5. – P. 663-679.

134. Treatment of pediatric alopecia areata: A systematic review [Text] / V.R. Barton [et al.] // J Am Acad Dermatol. – 2022. –V. 86. - № 6. – P. 1318-1334.
135. Unal M., Gonulalan G. Serum vitamin D level is related to disease severity in pediatric alopecia areata [Text] / M. Unal, G. Gonulalan // Journal of cosmetic dermatology. – 2018. – V. 17. - № 1. – P. 101-104.
136. Uzuncakmak T.K. [et al.] Demographic and Clinical Features of 1,641 Patients with Alopecia Areata, Alopecia Totalis, and Alopecia Universalis: A Single-Center Retrospective Study [Text] / T.K. Uzuncakmak [et al.] // Skin Appendage Disord. – 2021. –V. 7. –P. 8-12.
137. Vano-Galvan S., Camacho F. New Treatments for Hair Loss [Text] / S. Vañó-Galván, F. Camacho // Actas Dermosifiliogr. – 2017. –V. 108. - № 3. – P.221-228.
138. Wang S. [et al.] Role of family history in patchy alopecia areata [Text] / S. Wang [et al.] // Dermatol Online J. – 2018. –V.15. - № 24. –P. 4-6.
139. Wohlmuth Wieser I. [et al.] Childhood alopecia areata – data from the National Alopecia Areata Registry [Text] / I. Wohlmuth Wieser [et al.] // Pediatric dermatology. – 2018. – V. 35, № 2. – P. 164- 169.
140. Wolf J.J., Hudson Baker P. Alopecia areata: factors that impact children and adolescents [Text] / J. J. Wolf, P. Hudson Baker // Journal of Adolescent Research. – 2019. – V. 34. - №. 3. – P. 282-301.
141. Wu S.Z. [et al.] Treatment of pediatric alopecia areata with anthralin: A retrospective study of 37 patients [Text] / S.Z. Wu [et al.] // Pediatric dermatology. – 2018. – V. 35. - № 6. – P. 817-820.
142. Younis M., Mahmoud W.A. Clinico-Epidemiological Study of Pediatric Hair and Scalp Disorders [Text] / M. Younis, W.A. Mahmoud // The Egyptian Journal of Hospital Medicine. – 2020. – V. 81. - № 2. – P. 1462-1469.
143. Yun D., Silverberg N.B., Stein S.L. Alopecia areata treated with hydroxychloroquine: A retrospective study of nine pediatric cases [Text] / D. Yun, N.B. Silverberg, S.L. Stein // Pediatric dermatology. – 2018. – V. 35. - № 3. – P.361-365.

144. Zerbinati N., Esposito C., D'Este E. Topical Immunotherapy of Alopecia Areata: A Large Retrospective Study / N. Zerbinati, C. Esposito, E. D'Este // Dermatol Ther (Heidelb). – 2018. - №. 8. – P. 101–110.

Публикация по теме диссертации

Статьи в рецензируемых журналах

- [1-А.]. Зоирова Н.П. Лечение алопеции с использованием тимогара [Текст] / П.Т. Зоиров, Б.И. Саидзода, Н.П. Зоирова // Здоровоохранение Таджикистана. 2017. №3. – С. 79-80.
- [2-А.]. Зоирова Н.П. Эффективность лечения гнездой алопеции с использованием иммуномодулятора [Текст] / Б.И. Саидзода, Н.П. Зоирова // Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения. 2019. №1. – С. 71-75.
- [3-А.]. Зоирова Н.П. Паҳншави ва самаранокии табобати alopecia areata [Матн] / Б.И. Саидзода, Н.П. Зоирова // Авчи Зухал. 2023. №4. – С. 61-64.
- [4-А.]. Зоирова Н.П. Распространённость и эффективность методов лечения гнездой алопеции [Текст] / Б.И. Саидзода, Н.П. Зоирова // Наука и инновация. 2024. № 3. – С. 65-68.
- [5-А.] Зоирова Н.П. Изменение показателей иммунного статуса у пациентов с гнездой алопецией на фоне комбинированной терапии [Текст] / Б.И. Саидзода, А.О. Касымов, Н.П. Зоирова // Здоровоохранение Таджикистана. 2026. №1 (368). – С. 102-109.

Статьи и тезисы в журналах и сборниках конференции

- [6-А.]. Зоирова Н.П. «Тимоцин» при лечении псориаза и нейродермита [Текст] / П.Т. Зоиров, А.А. Хусайнов, Х.М. Собиров // Материалы круглого стола «Достижения, перспективы, актуальные проблемы дерматовенерологии», посвященной 25-летию независимости Республики Таджикистан, 11-12 июля 2016. – С. 31-32.
- [7-А.]. Зоирова Н.П. «Тимогар» при лечении псориаза и нейродермита [Текст] / П.Т. Зоиров, А.А. Хусайнов, Х.М. Собиров // Материалы круглого стола «Достижения, перспективы, актуальные проблемы дерматовенерологии», посвященной 25-летию независимости Республики Таджикистан, 11-12 июля 2016. – С. 23-25.

- [8-А.]. Зоирова Н.П. Лечение алопеции с использованием тимогара [Текст] / П.Т. Зоиров // М-лы IX Республиканской научно-практич. конференция на тему «Наука и молодежь» посвященной 26-ти летию независимости республики Таджикистан и году молодежи. Республиканский медицинский колледж. г. Душанбе. 2017. – С. 79-81.
- [9-А.]. Зоирова Н.П. Табобати мўйрезии бо истифодаи тимогар [Матн] / Б.И. Саидзода // Авҷи Зухал. 2018. №1 – С. 35-38.
- [10-А.]. Зоирова Н.П. Иммуномодулятор в лечении гнездовой алопеции [Текст] / П.Т. Зоиров // М-лы X Республиканской научно-практич. конференции. Республиканский медицинский колледж. г. Душанбе. 2018. – С. 47-51.
- [11-А.]. Зоирова Н.П. Лечение больных гнездовой алопецией [Текст] / П.Т. Зоиров, М.Ф. Хомидов // Материалы 66-ой годичной международной научно-практической конференции ТГМУ им. Абуали ибни Сино. 2018. – С. 138-140.
- [12-А.]. Зоирова Н.П. Лечение больных гнездовой алопецией [Текст] / Б.И.Саидзода // Рахмановские чтения. Московской дерматологической школе 150 лет: от истоков до современной дермато-венерологии и косметологии. XXXVI Научно-практическая Конференция с международным участием. Сборник тезисов. 2019. г. Москва. – С. 76-77.
- [13-А.]. Зоирова Н.П. Лечение гнездовой алопеции 1 – хлорметилсилатраном и иммуностимулятор тимотином [Текст] / Б.И. Саидзода, Р.И. Абдурахмонов // Материалы 70 юбилейной научно-практич. конф. ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино. 2022. – С. 85-86.
- [14-А.]. Зоирова Н.П. Распространенность гнездовой алопеции и эффективность различных методов её лечения [Текст] / Б.И.Саидзода, Р.И. Абдурахмонов // Материалы 71 годичной научно-практич. конф. ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино. 2023. – С. 508-510.
- [15-А.]. Зоирова Н.П. Эффективность силатрана и тимотиона для роста шерсти кроликов (экспериментальное исследование) [Текст] / Б.И. Саидзода, М.М. Ахмедов // Материалы Республиканской научно-практич. конф. ГОУ

«Хатлонский медицинский государственный медицинский университет» (V-годовая). 2024. – С. 449-450.

[16-А.]. Зоирова Н.П. Эффективность мази мивал и тимогина на рост шерсти морских свинок (экспериментальное исследование) [Текст] / Б.И. Саидзода, Б.Ш. Гадоев // Материалы 72 годичной научно-практич. конф. ГОУ ТГМУ им. Абуали ибни Сино. 2024. – С. 276.

[17-А.]. Зоирова Н.П. Клинико-экспериментальное исследование эффективности комплексного лечения при гнездовой алопеции [Текст] / Б.И. Саидзода, М.Ф. Хомидов // Материал республиканской научно-практической конференции ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» на тему: «Современные стратегии диагностики и лечения внутренних и эндокринных заболеваний в условиях коморбидности». Душанбе 2026. С. 152-153.

[18-А.]. Зоирова Н.П. Показатели иммунного статуса у пациентов с гнездовой алопецией [Текст] / Б.И. Саидзода, А.А. Хусайнов // Материал республиканской научно-практической конференции ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» на тему: «Современные стратегии диагностики и лечения внутренних и эндокринных заболеваний в условиях коморбидности». Душанбе 2026. С. 156.