

Клинический опыт применения аминокислот L-аргинин и L-карнитин с топическим препаратом, содержащим смесь 1%-ных бициклических монотерпеновых диолов, в комбинированной терапии различных форм гнездной алопеции



АННОТАЦИЯ

Гнездная алопеция — это иммунозависимое нерубцовое выпадение волос, сопровождающееся выработкой антител к антигенам волосяного фолликула с последующим прерыванием фазы роста и выпадением стержня волоса.

В описанном исследовании получен опыт применения аминокислот L-аргинин и L-карнитин в сочетании с наружной терапией средствами линии Time to Grow, содержащими 1% комбинацию бициклических монотерпеновых диолов, и физиопроцедурой (ультразвуковым фонофорезом) в составе комплексной и комбинированной терапии.



КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:

гнездная алопеция, факторы роста волоса, L-аргинин, L-карнитин, Time to Grow, бициклические монотерпеновые диолы, камфанедиол, пинадиол, фонофорез, SBN, SALT



**БАЛТАБАЕВ
Алиджон Мир-Алиевич**

Старший преподаватель кафедры дерматовенерологии и фтизиатрии, Кыргызско-российский славянский университет, Бишкек



**БАЛТАБАЕВ
Мир-Али Курбан-Алиевич**

Д.м.н., профессор, зав. кафедрой дерматовенерологии и фтизиатрии, Кыргызско-российский славянский университет, Бишкек

Гнездная алопеция (ГА) — это многофакторное нерубцовое выпадение волос, характеризующееся потерей иммунологической толерантности к волосяным фолликулам, сопровождаемое комплексом микроциркуляторных и нейротрофических нарушений, ведущих к последующему выпадению волоса [1, 2]. До настоящего времени вопросы этиологии ГА остаются дискуссионными, а существующие методы лечения не обеспечивают полного восстановления волос и профилактики рецидивов. Изучены иммунные аспекты развития воспаления вокруг волосяного фолликула с вовлечением Т-клеточного иммунитета и потерей иммунной толерантности, однако не выяснена роль пускового фактора, выступающего в качестве индуктора аутоиммунной агрессии.

Сейчас в лечении ГА базисной терапией являются лекарственные препараты, оказывающие иммуносупрессивный эффект [3-5]. В данной группе наибольшее

распространение получили **кортикостероидные средства**, применяемые как топически (эффективны при легкой степени ГА), так и системно (при среднетяжелом и тяжелом течении) [5–7]. Системная кортикостероидная терапия позволяет быстро достичь положительных клинических результатов, но характеризуется различной выраженностью нежелательных эффектов (в зависимости от дозы и длительности лечения), кратковременностью и нестойкостью эффекта. Подчас она проявляется рецидивами, что не всегда сопоставимо с побочными явлениями [3, 4, 7, 8].

Данная терапия является стандартизированной и патогенетической, но не этиологической, поскольку не влияет на инициальный фактор ГА, запускающий каскад патологических реакций и потерю иммунной привилегии волосяных фолликулов. Данные особенности вместе с невозможностью гарантии долгосрочного эффекта способствуют низкой комплаентности пациентов к системной иммуносупрессивной терапии.

ВЛИЯНИЕ ФАКТОРОВ РОСТА НА ВОЛОСЯНОЙ Фолликул

Существует ряд факторов, влияющих на индукцию и ингибирование ангиогенеза и цикла роста волосяного фолликула. Положительно влияют на васкуляризацию и ангиогенез вокруг волосяной луковицы [9, 10]:

- ▲ фактор роста эндотелия сосудов (VEGF);
- ▲ трансформирующий ростовой фактор β (TGF- β);
- ▲ инсулиноподобный фактор роста (IGF) и др.

Лечение алопеции с применением факторов роста показывает свою перспективность. Например, VEGF способствует стимулированию роста волос посредством улучшения трофики волосяных фолликулов и увеличения размера волосяной луковицы.

Миноксидил – одно из рекомендованных средств для лечения алопеции – улучшает рост волос, влияя на клетки дермального сосочка и увеличивая экспрессию VEGF [11, 12]. Его действие на волосяной фолликул объясняется двумя моментами. Во-первых, активацией калиевых (АТФ-зависимых) каналов, во-вторых, влиянием на пролиферацию различного пула клеток луковицы через стимуляцию синтеза простагландинов и VEGF посредством синтаз оксида азота (NO-синтаз) [13]. При сравнении 1 и 5% раствора миноксидила на обширных очагах возобновление роста волос чаще наблюдалось при использовании 5% средства [14]. Однако топический миноксидил неэффективен при тотальной и универсальной форме алопеции.

В исследовании 2011 г. проводилось наблюдение за 20 пациентами с гнездовой алопецией. В нем применялась

видеодерматоскопия и видеокапилляроскопия до и после аппликации дифенилциклопропена (ДФЦП). При проведении видеокапилляроскопии наблюдались статистически достоверные явления неангиогенеза. Отмечен рост содержания VEGF в кератиноцитах волосяных фолликулов, что приводило к увеличению числа капилляров и неангиогенеза в дерме [15].

В связи с неясностью этиологии и многокомпонентностью подходов к терапии данного дерматоза актуальным является улучшение микроциркуляции в хронической стадии гнездовой алопеции.

Аргинин (а-амино-8-гуанидино-валериановая кислота) – условно незаменимая аминокислота, впервые выделена в 1886 г. В биосистемах аргинин участвует в синтезе ряда анаболических гормонов, полиаминов и оксида азота, повышает концентрацию инсулина и инсулиноподобного фактора роста в плазме крови [16].

L-АРГИНИН И L-КАРНИТИН

Одним из субстратов **аргинина** в периферической крови является оксид азота (NO). Роль NO сводится к регуляции сосудистого тонуса, пролиферации, апоптоза и оксидантных процессов. Оксид азота также ответствен за противовоспалительные эффекты – например, снижение экспрессии молекул клеточной адгезии ICAM-1 (InterCellular Adhesion Molecules) [17, 18]. При среднем уровне концентрации аргинин может оказывать прямое вазодилатирующее действие вследствие стимуляции секреции инсулина и гормона роста; высокие уровни L-аргинина вызывают неспецифическую вазодилатацию [19].

Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) индуцирует высвобождение оксида азота из эндотелиальных клеток. Исследования показывают, что эндогенный NO усиливает синтез VEGF [20].

Учитывая эффект L-аргинина как донора оксида азота, рассмотрено влияние данной аминокислоты на индукцию ангиогенеза и васкуляризацию в хроническую стадию гнездовой алопеции. Оксид азота также по принципу положительной обратной связи увеличивает выработку VEGF, в связи с чем терапия L-аргинином улучшает микроциркуляцию перифолликулярного пространства и способствует возобновлению роста волос при гнездовой алопеции.

Свободный карнитин (3-гидрокси-4-N-триметиламиноасляная кислота) был впервые выделен из бычьей мускулатуры российскими учеными в 1905 г. Активными свойствами в биосистемах обладает только L-изомер (L-карнитин) – это антиоксидантное действие и защита

клеточных мембран от повреждения свободными радикалами кислорода и метаболитами молочной кислоты [21]. В медицине L-карнитин применяется при заболеваниях почек, требующих гемодиализа, при генетически обусловленном дефиците L-карнитина и в терапии мужского бесплодия [22].

Гипотеза о том, что L-карнитин, являясь диетической добавкой, обладает стимулирующим влиянием на рост волосных фолликулов в фазе анагена, была проанализирована в 2007 г. Волосные фолликулы в стадии анагена VI культивировали в присутствии L-карнитин-L-тартрата в течение 9 дней. Установлено, что L-карнитин стимулирует рост волос на голове путем регуляции пролиферации и апоптоза в фолликулярных кератиноцитах *in vitro*. Это можно использовать в лечении андрогенетической алопеции и других форм выпадения волос [23].

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

В нашем исследовании изучено клиническое влияние аминокислот L-аргинина и L-карнитина в сочетании с наружной терапией средствами линии Time to Grow и фонофорезом.

Наружная терапия проводилась по протоколу сертифицированной профессиональной программы лечения волос Time to Grow, разработанной Автономной некоммерческой организацией «Международный научно-практический центр "Трихология"» (Москва) [24]. Данная линия профессиональных средств имеет клинические рекомендации по лечению андрогенетического и диффузного телогенового выпадения волос. Компоненты подобраны комплексно, с учетом совместимости, синергии и особенностей патогенеза алопеции.

В исследовании впервые представлено использование данной терапии при гнездной алопеции. Она проводилась в стадию снижения активности аутоиммунного процесса и состояла из четырех последовательных этапов:

1. **Первый этап** — нанесение пилинга из 30 или 50% гликолевой кислоты и 2% салициловой кислоты. Ингредиенты пилинга оказывают стимулирующее влияние на васкуляризацию кожи очагов поражения. Экспозиция пилингов выбиралась индивидуально с расчетом на появление контактного дерматита.

2. **Второй этап** — нанесение постпилингового нейтрализатора (дикалия глицирризината) на 5-10 мин, затем его смывка. Дикалия глицирризинат оказывает противовоспалительное действие и нейтрализует действие пилинга, способствуя выравниванию стрессового индекса. В нейтрализаторе также содержится комплекс ингредиентов: ниацинамид, кальция пантотенат,

токоферола ацетат, оказывающих антиоксидантное и противовоспалительное действие.

3. **Третий этап** — сочетание поляризованного лосьона и процедуры фонофореза для активного проникновения ингредиентов в кожу скальпа. Ожидаемый эффект: антиоксидантный, противовоспалительный, антиандрогенный, а также стимуляция пролиферации кератиноцитов и усиление микроциркуляции.

4. **Четвертый этап** — применение активного лосьона для стимуляции роста волос. Он содержит запатентованный комплекс «пинадиол + камфанедиол», который способствует продукции оксида азота в кератиноцитах эпидермиса и эндотелиальных клетках сосудов кожи, стимулируя ангиогенез и микроциркуляцию. Дикалия глицирризинат оказывает противовоспалительное действие совместно с экстрактом из листьев зеленого чая, поддерживая антиоксидантный статус.

ОБОСНОВАНИЕ ТЕРАПИИ

Учитывая влияние оксида азота на васкуляризацию перифолликулярного пространства, патогенетически обоснованным представляется сочетание приема внутрь L-аргинина, являющегося субстратом для синтеза эндогенного NO, и использование Активного лосьона линии Time to Grow, содержащего смесь бициклических монотерпеновых диолов (1% камфанедиола и 1% пинадиола) как стимулятора активности NO-синтазы. Данная эквимолярная смесь разработана биофармацевтической компанией AGI Dermatics (США), специализирующейся на научных и прикладных исследованиях, а также разработках в области биологии клетки [25].

В Активном лосьоне данный компонент сочетается с ингредиентами, содержащими субстраты для синтеза стержня волоса (ацетилцистеин, ацетилметионин, метилсульфонилметан), и стимуляторами белкового синтеза (ниацинамид, АТФ). Биологическое действие данной смеси в качестве стимулятора генерации оксида азота в коже подтверждено рядом научных публикаций [26].

Установлено, что действие раствора эквимолярной смеси **бициклических монотерпеновых диолов (БЦМД)** зависит от их концентрации. Приведены результаты биологических и клинических тестов, подтверждающие способность стимулировать генерацию оксида азота (NO) кератиноцитами эпидермиса и периферический кровоток в коже человека. Особенностью БЦМД, в отличие от других стимуляторов микроциркуляции, является то, что они не вызывают усиленной генерации медиаторов воспаления (простагландинов) и не провоцируют воспаление, которое представлено аутоиммунной

Клинический опыт применения аминокислот L-аргинин и L-карнитин с топическим препаратом, содержащим смесь 1%-ных бициклических монотерпеновых диолов, в комбинированной терапии различных форм гнездной алопеции

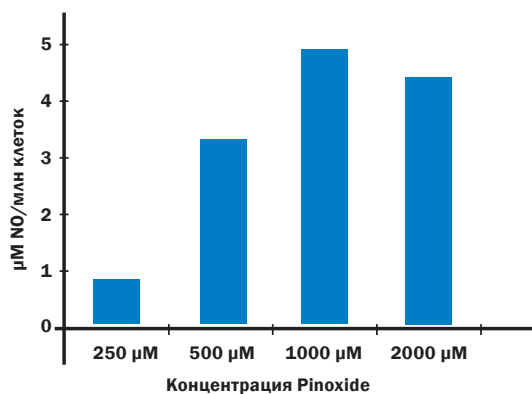


Рис. 1. Результаты эксперимента *in vitro* на стандартных кератиноцитах эпидермиса человека

агрессией к антигенам волосяного фолликула при гнездной алопеции.

На рис. 1 показаны результаты эксперимента *in vitro* на стандартных кератиноцитах эпидермиса человека, на которые наносили раствор БЦМД в различных концентрациях для стимуляции выработки оксида азота. Уровень NO определялся через 24 ч после нанесения колориметрическим нитрит/нитрат методом [27]. Результаты подтверждают достоверное увеличение концентрации оксида азота в 3-3,5 раза относительно физиологической нормы при оптимальных концентрациях БЦМД.

Разработанная комплексная терапия аминокислотами и наружная терапия по протоколу линии Time to Grow

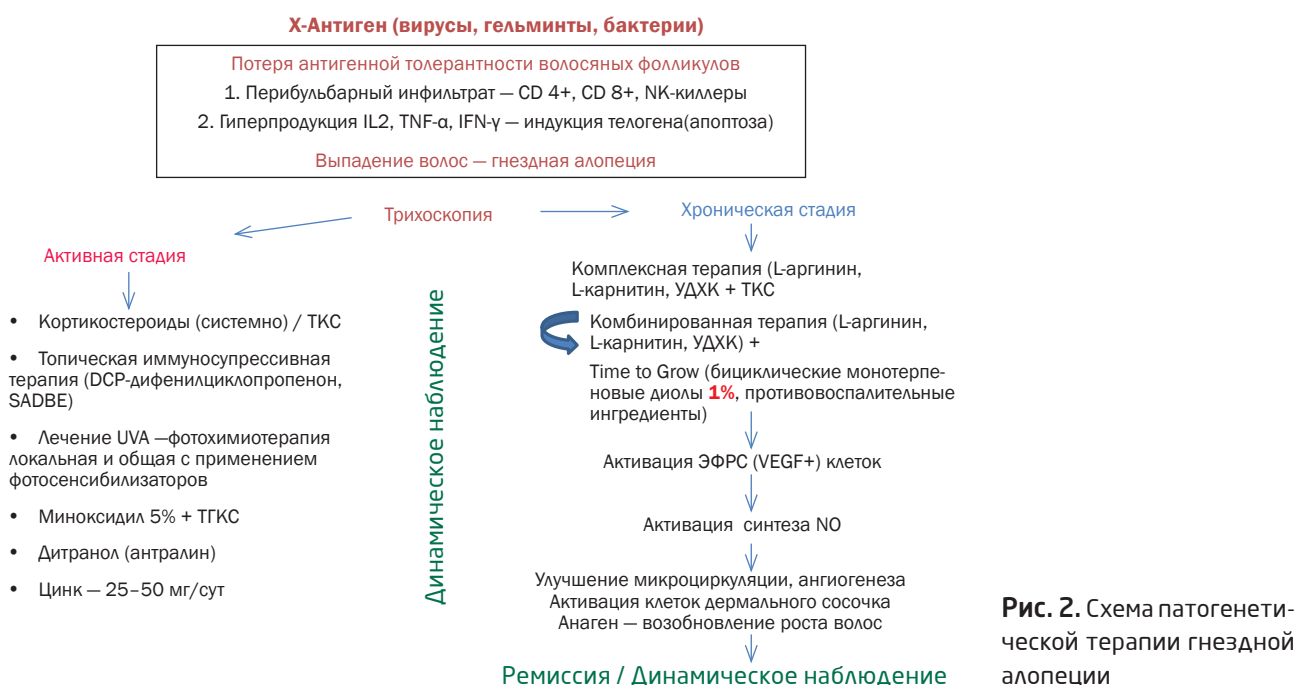
назначалась пациентам в хронической стадии выпадения волос или после достижения клинической и дерматоскопической ремиссии гнездной алопеции. Это обусловлено тем, что в активной стадии ГА в перibuльбарном инфильтрате и клетках эндотелия сосудов, питающих фолликул, наблюдается избыточная экспрессия VEGF+ клеток (согласно данным Гаджигороевой А. Г., 2015), что определяет нерациональность применения ангиопротекторных препаратов из-за возможности усугубления воспалительных изменений и последующего развития склероза фолликулярного пространства (рис. 2) [10].

По результатам разработанного комплексного метода лечения получен патент на изобретение [28].

КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ТЯЖЕСТИ ГНЕЗДНОЙ АЛОПЕЦИИ

Под нашим наблюдением находились 132 пациента с гнездной алопецией различной степени тяжести. Преобладающим контингентом среди больных были лица женского пола. Возраст пациентов варьировался от 16 до 60 лет, средний возраст с момента начала заболевания составил $30,57 \pm 0,82$ лет.

С целью объективизации выпадения волос на голове, теле и вовлечении в процесс ногтевых пластин была применена стандартизованная система оценки SBN, предложенная в 1999 г.: S – scalp (голова), B – body (тело), N – nail (ногти) (табл. 1) [29].



Степень потери волос на волосистой части головы (S_0 - S_5):

- ▲ S_0 – отсутствие потери волос;
- ▲ S_1 – потеря < 25% волос;
- ▲ S_2 – потеря 25-49% волос;
- ▲ S_3 – потеря 50-74% волос;
- ▲ S_4 – потеря 75-99% волос, с уточнением;
- ▲ S_{4a} – потеря 75-95% волос;
- ▲ S_{4b} – потеря 96-99% волос;
- ▲ S_5 – потеря 100% волос на голове.

Степень потери волос на других участках тела (B_0 - B_2):

- ▲ B_0 – волосы сохранены;
- ▲ B_1 – частичное выпадение волос;
- ▲ B_2 – полное выпадение волос.

Степень изменения ногтевых пластин (N_0 - N_{1a}):

- ▲ N_0 – без поражений;
- ▲ N_1 – частичное поражение;
- ▲ N_{1a} – тотальная ониходистрофия (дистрофия 20 ногтей).

Проведена корреляция между клинической тяжестью выпадения волос на голове и теле. У пациентов с клиническим фенотипом заболевания S_1 (легкая степень, 91 чел.) частичное выпадение волос на теле отмечено у 3 наблюдаемых, с фенотипом S_2 - S_3 (средняя степень, 26 чел.) – у 6 наблюдаемых, с фенотипом S_4 - S_5 (тяжелое течение, 15 чел.) – у 7 наблюдаемых. Полное отсутствие волос на теле зафиксировано еще у 7 пациентов с фенотипом S_4 - S_5 ($p < 0,005$).

Попытка найти зависимость между степенью тяжести выпадения волос и сопутствующей дистрофией ногтевых пластин, являющейся отягчающим фактором гнездовой алопеции, не увенчалась успехом. Так, у пациентов с легким течением заболевания (фенотип S_1) наблюдалось частичное изменение ногтевых пластин у 7 человек, тогда как при фенотипах S_2 - S_4 изменения ногтей были только у 2 человек ($p > 0,5$) (табл. 2).

СТАДИЙНОСТЬ ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ И SALT

Для описания стадии течения гнездовой алопеции внедрена методика, предложенная Гаджигоревой А. Г. (2015):

Активная стадия ГА – определялась наличием признаков расширения границ очага и зоны расшатанных волос, а также положительным тестом их выпадения.

Хроническая стадия ГА – отсутствие этих признаков.

Дерматоскопическая картина активной стадии определялась наличием перипеллярных знаков – «желтых» и «черных» точек – кадаверизированных и обломанных волос в устье фолликулов, а также пеньков в виде восклицательных знаков.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов в соответствии со степенью потери волос на голове, туловище и поражением ногтевых пластин ($p < 0,005$)

КЛИНИЧЕСКИЙ ФЕНОТИП (ПО ШКАЛЕ SBN)	ФОРМА ГА	ЧИСЛО БОЛЬНЫХ
$S_1B_0N_0$	ЛА	79
$S_1B_1N_0$	ЛА	5
$S_1B_0N_1$	ЛА	6
$S_1B_1N_0$	ЛА	1
$S_2B_0N_0$	ЛА	10
$S_2B_1N_0$	ЛА	3
$S_2B_0N_1$	ЛА	1
$S_3B_0N_0$	СА	9
$S_3B_1N_0$	СА	3
$S_{4a}B_0N_0$	СА	2
$S_{4a}B_1N_0$	СА	2
$S_{4b}B_1N_0$	ТА	2
$S_{4b}B_2N_0$	ТА/УА	3
$S_5B_1N_0$	ТА/УА	1
$S_5B_2N_0$	УА	4
$S_5B_2N_1$	УА	1
Итого		132

Сокращения: ЛА – локальная алопеция, СА – субтотальная алопеция, ТА – тотальная алопеция, УА – универсальная алопеция.

Активная стадия диагностирована у 75 (54%) пациентов, хроническая – у 57 (46%). Была выявлена статистически достоверная взаимосвязь между стадией течения и клинической тяжестью гнездовой алопеции ($p < 0,005$). В нашем исследовании проведена параллель между течением ГА и клиническими формами:

Таблица 2. Взаимозависимость клинического течения с параметром S (потеря волос на скальпе) у пациентов с гнездовой алопецией

КЛИНИЧЕСКАЯ ТЯЖЕСТЬ	S					ИТОГО
	S ₁	S ₂	S ₃	S _{4A}	S _{4B}	
Легкая	91	0	0	0	0	90
Среднетяжелая	0	14	12	0	0	26
Тяжелая	0	0	0	9	6	16

- ▲ легкая степень тяжести – локальная (очаговая и многоочаговая) ГА;
- ▲ средняя – субтотальная ГА;
- ▲ тяжелая – тотальная и универсальная ГА.

Для оценки тяжести выпадения волос и эффективности проводимого лечения на волосистой части головы в нашем исследовании использовалась **Шкала оценки тяжести алопеции SALT** (Severity Alopecia Tool), предложенная в 2004 г. [30]. Она позволяет подсчитывать степень распространенности потери волос на скальпе в баллах и процентном соотношении.

Измерения основывались на графической репрезентации скальпа и последующей оценке в зависимости от зон. Вся измеряемая площадь принималась за 100 баллов и делилась на 4 квадранта, соответствующих правой, левой, верхней и задней областям волосистой части головы. Площадь левой и правой сторон составила по 18%, верхней (теменной и макушечной зон) – 40%, затылочной (задней) – 24% (рис. 3).

Для оценки эффективности лечения использовалась следующая формула:

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

От показателя SALT до лечения отнимался SALT во время очередного осмотра, это число делилось на SALT до лечения, и результат умножался на 100%. Оценка лечения проводилась по абсолютным и относительным показателям (табл. 3) [31].

Проведена сравнительная характеристика клинической эффективности между пациентами, получавшими терапию без аминокислот, и комплексную терапию аминокислотами у пациентов с различной степенью тяжести гнездовой алопеции после достижения клинической ремиссии. Оценка эффективности лечения и возобновления роста волос проводилась при каждом посещении пациентов 1 р/мес с длительностью лечения от 3 до 6 мес в зависимости от тяжести ГА.

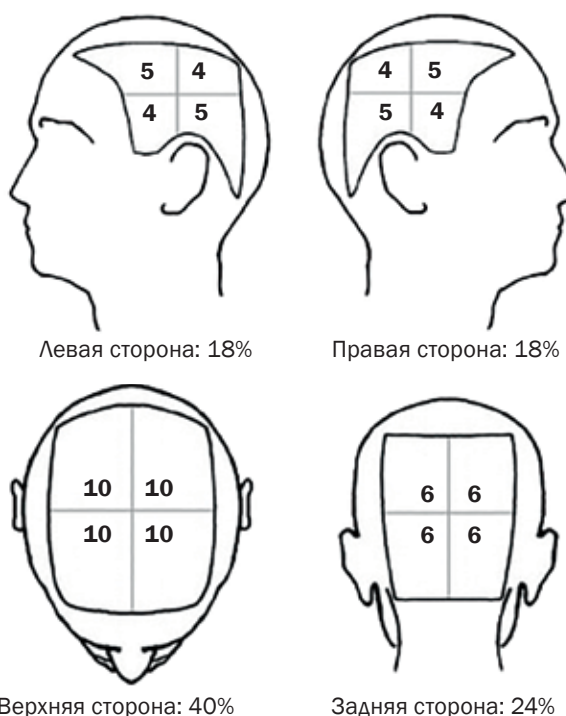


Рис. 3. Репрезентативная модель изображения скальпа и площадь его поверхности (Olsen E., 2004)

Таблица 3. Соотношение степени клинической тяжести ГА с показателем SALT до лечения (p < 0,005)

СТЕПЕНЬ КЛИНИЧЕСКОЙ ТЯЖЕСТИ	SALT ДО ЛЕЧЕНИЯ
Легкая	9,2 ± 0,57
Среднетяжелая	48,43 ± 2,68
Тяжелая	91,67 ± 2,29

В нашем исследовании использовалась только **топическая кортикостероидная терапия (ТКС)** во всех клинических группах. ТКС применялась в виде мазей сильного и очень сильного действия – мометазона фуроат 0,001%, бетаметазона дипропионат 0,05% и клобетазола пропионат 0,05%. Указанные мази наносились локально при легкой степени тяжести ГА (потеря волос до 25%), а также аппликационно (под окклюзионную повязку на ночь в течение 6 дней, на 7 день перерыв) 2 р/сут длительностью 1-2 мес при легкой степени тяжести ГА и 3-6 мес – при среднетяжелых и тяжелых формах ГА.

Для клинической оценки использовалась **Шкала оценки эффективности лечения** по следующим градациям:

- ▲ нет эффекта – отсутствие или незначительные изменения роста волос/веллуса < 5%;
- ▲ частичный эффект – возобновление роста от 6 до 49%;
- ▲ клинически значимое улучшение – от 50 до 94%;
- ▲ полное восстановление/ремиссия – свыше 95%.

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ГНЕЗДНОЙ АЛОПЕЦИИ БЕЗ АМИНОКИСЛОТ

В группе из 40 пациентов (30,53%), применявших указанную терапию, наблюдалось следующее распределение по клинической тяжести процесса:

- ▲ легкая степень – у 30 пациентов (75%);
- ▲ средняя – у 4 (10%);
- ▲ тяжелая – у 6 (15%).

Тотальная и универсальная форма гнездной алопеции были объединены, т.к. характеризовались полной потерей волосяного покрова на скальпе.

Пациентам назначались пероральные формы комплексов витаминов и микроэлементов для роста волос (Алфавит-Косметик, Витрум-бьюти, Лаваль – согласно рекомендованным аннотацией приемам) и одновременно – местное применение кортикостероидных мазей (мометазона фуроат 0,001%, бетаметазона дипропионат 0,05% и клобетазола пропионат 0,05%). Выявлена статистически недостоверная связь между эффективностью лечения и тяжестью гнездной алопеции ($p > 0,5$).

В группе с легкой степенью ГА абсолютный показатель SALT после лечения составил $4,8 \pm 0,89$ (до лечения $9,2 \pm 0,57$) ($p < 0,005$). Динамика изменений в группе с локальной формой ГА отличалась наибольшим восстановлением волос при ежемесячном наблюдении в течение 3 мес от начала лечения. Среднее значение SALT%, подсчитанное по формуле оценки эффективности терапии в группе с легкой степенью тяжести ГА, составило $51,55 \pm 6,66$ ($p < 0,001$) (табл. 4).

Из 30 (75%) пациентов с локальной формой гнездной алопеции у 8 (26,7%) наблюдалось полное зарастание очагов, при этом у 7 больных это был первый эпизод выпадения волос. У 6 (20%) пациентов возобновление роста оценено как клинически значимое. У 12 (40%) обследованных после окончания лечения отмечено частичное зарастание очагов, среди них 11 пациентов преимущественно имели первичный эпизод болезни. Отсутствие изменений или ухудшение состояния в виде расширения очагов гнездной алопеции после окончания терапии наблюдалось у 4 (13,3%) пациентов (рис. 4, 5), у 3 человек отмечено более двух эпизодов выпадения волос с длительностью последнего эпизода более 3 мес. Статистическая связь изменений не характеризовалась достоверностью ($p > 0,1$).

Таблица 4. Сравнение эффективности лечения пациентов с гнездной алопецией различной степени тяжести без аминокислот ($p < 0,005$)

СТЕПЕНЬ ТЯЖЕСТИ	ЭФФЕКТИВНОСТЬ				ИТОГО
	Нет (<5%)	Частичная (6–49%)	Значимая (50–95%)	Полная (>95%)	
Легкая	4	12	6	8	30
Среднетяжелая	3	1	0	0	4
Тяжелая	5	1	0	0	6
Всего	12	1	6	8	40

В группе пациентов со среднетяжелым течением наблюдались 4 (10%) пациента. Среднее значение SALT после лечения составило $55,05 \pm 2,38$ (до лечения $48,43 \pm 2,68$) ($p < 0,005$). Среднее значение SALT%, подсчитанное по формуле оценки эффективности терапии, составило $6,5 \pm 4,56$. Клинические изменения в данной группе характеризовались отсутствием изменений или увеличением очагов и появлением новых у 3 больных, что сочеталось с длительностью выпадения более 6 мес и количеством эпизодов более двух (рис. 6, 7).

У 2 пациентов с первым эпизодом ГА в анамнезе наблюдался наилучший клинический эффект по данным SALT – на 11 и 20% соответственно, что не зависело от продолжительности эпизода (у обоих пациентов 12 мес).

У 6 (15%) пациентов с тотальной и универсальной формами наблюдалось отсутствие значимого клинического эффекта после окончания 3-месячного курса лечения. Среднее значение SALT после лечения составило $87,55 \pm 5,77$ (до лечения $91,67 \pm 2,29$) ($p < 0,001$). По данным SALT% оценка эффективности лечения



Рис. 4. Фотографии пациентки с локальной формой ГА, получавшей терапию без включения аминокислот до начала лечения (А) и через 3 мес (Б)

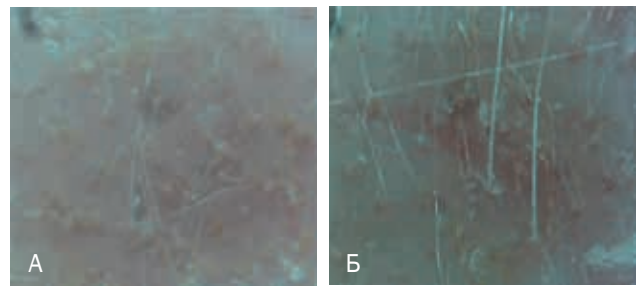


Рис. 5. Трихоскопия пациентки с локальной формой ГА, получавшей терапию без включения аминокислот до начала лечения (А) и через 3 мес (Б)



Рис. 6. Фотографии пациентки со среднетяжелой степенью ГА до лечения без включения аминокислот (А) и через 6 мес (Б)

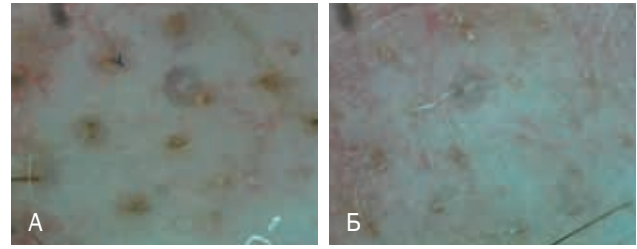


Рис. 7. Трихоскопия пациента со среднетяжелой степенью ГА до лечения без включения аминокислот (А) и через 6 мес (Б)

Таблица 5. Сравнительная характеристика показателей SALT до лечения, SALT после лечения и SALT% оценки эффективности лечения в группе, получавшей терапию аминокислот ($p < 0,005$)

СТЕПЕНЬ КЛИНИЧЕСКОЙ ТЯЖЕСТИ	SALT ДО	SALT ПОСЛЕ	SALT%
Легкая	$9,2 \pm 0,57$	$4,82 \pm 0,89$	$51,55 \pm 6,66$
Среднетяжелая	$48,43 \pm 2,68$	$55,05 \pm 2,38$	$6,5 \pm 4,56$
Тяжелая	$91,67 \pm 2,29$	$87,55 \pm 5,77$	$1,83 \pm 1,83$

характеризовалось отсутствием значимых изменений $1,83 \pm 1,83\%$ (табл. 5).

РЕЗУЛЬТАТЫ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ L-АРГИНИНА И L-КАРНИТИНА

Во второй клинической группе наблюдались 56 (42,74%) пациентов, получавших новую комплексную терапию L-аргинином и L-карнитином. Пациенты были распределены по клинической тяжести ГА в следующем соотношении:

- ▲ легкая – 38 (67,85%) человек;
- ▲ средняя – 11 (19,64%) человек;
- ▲ тяжелая (тотальная и универсальная формы) – 7 (12,5%) человек.

Назначение комплексного лечения проходило по следующей схеме:

1. **L-аргинин** (пероральная форма в виде раствора из расчета L-аргинина аспартата 200 мг/мл) – по 5 мл 2 р/сут во время еды. Суточная дозировка L-аргинина аспартата – 3,0 г, курс лечения – 20 дней.

2. **L-карнитин** (пероральная форма в виде раствора, 1 флакон 10 мл из расчета L-карнитина 200 мг/мл) – по 10 мл 2 р/сут во время еды. Суточная дозировка L-карнитина – 4,0 г, курс лечения – 20 дней.

К данной терапии пациентам также были назначены комплексы витаминов и микроэлементов для роста волос (Алфавит-Косметик, Витрум-бьюти, Лаваль – согласно рекомендациям производителей) и местные ТКС. Разработанная патогенетическая терапия аминокислотами назначалась пациентам в хроническую стадию выпадения волос или после достижения клинической и дерматоскопической ремиссии гнездовой алопеции.

Последовательное назначение препаратов обусловлено описанными ранее в статье положениями

Гаджигороевой А. Г. (2015). В частности, аминокислота L-аргинин, являясь субстратом для синтеза оксида азота, индуцирует ангиогенез и пролиферацию в области волосяного фолликула, что по принципу прямой связи может стимулировать продукцию VEGF. При активной стадии ГА это способствует усилению воспалительного процесса, в связи с чем данный способ рекомендован пациентам после снижения активности патологического процесса при объективном осмотре, подтвержденного видеодерматоскопией. При активном течении ГА назначались только топические кортикостероидные мази под окклюзионную повязку.

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

Клиническая эффективность комплексной терапии L-аргинином и L-карнитином в зависимости от степени тяжести характеризовалась статистически достоверной связью ($p < 0,005$) (табл. 6).

Из 38 пациентов с легким течением ГА у 23 (41,07%) человек наблюдалось полное восстановление терминальных волос. У 9 (16,07%) человек после окончания лечения отмечено клинически значимое зарастание очагов vellusными и терминальными волосами (рис. 8, 9), а у 5 (8,93%) – частичное зарастание. У 1 (2,56%) пациентки с локальной формой гнездовой алопеции отсутствовали изменения после окончания лечения, одновременно произошло прогрессирование ГА в виде расширения и увеличения количества очагов. У данной женщины наблюдался первый эпизод ГА длительностью около 3 мес.

В группе пациентов со среднетяжелым течением наблюдались 11 (19,64%) человек. Среднее значение SALT

Таблица 6. Сравнительная эффективность комплексной терапии L-аргинином и L-карнитином в зависимости от клинической тяжести гнездовой алопеции ($p < 0,005$)

СТЕПЕНЬ ТЯЖЕСТИ	ЭФФЕКТИВНОСТЬ				ИТОГО
	Нет (<5%)	Частичная (6–49%)	Значимая (50–95%)	Полная (>95%)	
Легкая	1	5	9	23	38
Среднетяжелая	4	5	1	1	11
Тяжелая	4	3	0	0	7
Всего	9	13	10	24	56

после лечения составило $33,35 \pm 5,49$ (до лечения $48,43 \pm 2,68$) ($p < 0,005$). Среднее значение SALT%, подсчитанное по формуле оценки эффективности терапии, составило $29,23 \pm 10,16$ ($p < 0,005$). Клинические изменения в данной группе характеризовались полным восстановлением волос у 1 (9,09%) пациента. Еще у одного пациента с первым эпизодом ГА в анамнезе наблюдался наилучший клинический эффект по данным SALT – 79,2%. Частичное возобновление волос зафиксировано у 5 (45,45%) человек. У 3 из 4 больных с отсутствием эффекта от лечения наблюдалось

увеличение очагов, что сочеталось с длительностью выпадения волос около 6 мес (рис. 10, 11).

В группе пациентов с тяжелым течением (ТА/УА) было 7 (12,5%) человек – отсутствие эффекта зафиксировано у 4 (57,14%) больных. Среднее значение SALT после лечения составило $83,7 \pm 6,61$ (до лечения $91,67 \pm 2,29$) ($p < 0,005$). Три (42,85%) пациента с тотальной формой гнездовой алопеции характеризовались положительными клиническими изменениями по SALT% оценки эффективности терапии на $11,81 \pm 5,43\%$ (табл. 7).



Рис. 8. Фото пациентки до лечения (А) и через 3 мес (Б) на фоне проведенной терапии с применением аминокислот L-аргинина и L-карнитина

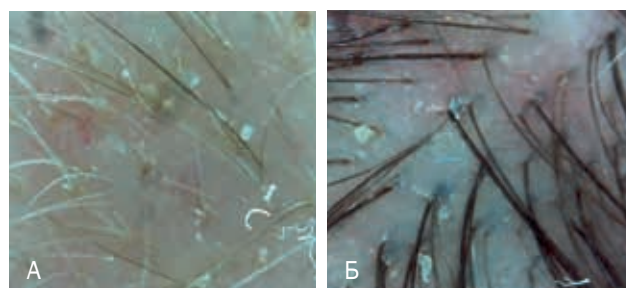


Рис. 9. Трихоскопия пациентки до (А) и через 3 мес после проведенной комплексной терапии (Б)

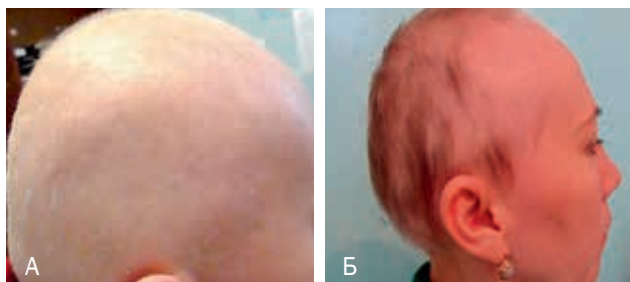


Рис. 10. Фотографии пациентки до (А) и через 5 мес после комплексного лечения (Б)

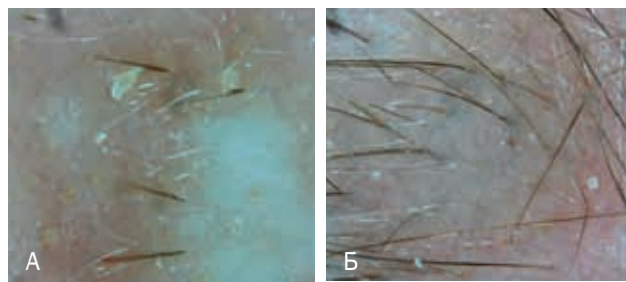


Рис. 11. Трихоскопия пациентки до (А) и через 5 мес после комплексного лечения (Б)

Таблица 7. Сравнительная характеристика показателей SALT до лечения, SALT после лечения и SALT% оценки эффективности лечения в группе, получавшей комплексную терапию с применением L-аргинина и L-карнитина ($p < 0,005$)

СТЕПЕНЬ КЛИНИЧЕСКОЙ ТЯЖЕСТИ	SALT ДО	SALT ПОСЛЕ	SALT %
Легкая	$9,2 \pm 0,57$	$2,1 \pm 0,7$	$83,22 \pm 4,26$
Среднетяжелая	$48,43 \pm 2,68$	$33,35 \pm 5,49$	$29,23 \pm 10,16$
Тяжелая	$91,67 \pm 2,29$	$83,7 \pm 6,61$	$11,81 \pm 5,43$

Комплексная терапия больных гнездовой алопецией с включением аминокислот L-аргинина и L-карнитина способствовала положительной клинической динамике, что сочеталось со значительным восстановлением волосяного покрова. Это было подтверждено стандартизированной оценкой эффективности после лечения по шкале SALT и клиническим изменениям.

Значительное клиническое улучшение и восстановление волос в очагах поражений зафиксировано в 83,22 ± 4,26% случаев у больных с легким течением гнездовой алопеции после лечения L-аргинином и L-карнитином. У больных среднетяжелыми формами наблюдалась менее положительная динамика – 29,23 ± 10,16%, что было достоверно выше по сравнению с результатами терапии без аминокислот – 6,5 ± 4,56% (p < 0,005). При анализе тяжелых форм ГА после проведенного лечения во всех клинических группах не наблюдалось значимых изменений.

РЕЗУЛЬТАТЫ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ АМИНОКИСЛОТ, НАРУЖНОЙ ТЕРАПИИ TIME TO GROW И ФОНОФОРЕЗА

В группе пациентов, получавших комбинированную патогенетическую терапию L-аргинином и L-карнитином с наружным нанесением средств Time to Grow и физиотерапевтическим методом (фонофорезом), наблюдалось 35 человек. Лечение аминокислотами проводилось по вышеописанной схеме. К ней были добавлены профессиональные средства линии Time to Grow (Автономная некоммерческая организация «Международный научно-практический центр «Трихология»») в комплексе с физиотерапевтической процедурой – ультразвуковым фонофорезом.

Процедура проводилась на ультразвуковом терапевтическом аппарате «Дельта» с импульсной волной – выходная мощность 9,6 Вт (3 уровня с коэффициентами заполнения 30, 40 и 50%), частота 1 МГц.

Наружная терапия с применением профессиональных средств линии Time to Grow совместно с фонофорезом проводилась 10-12 раз на курс с интервалом 3-5 дней при легкой степени тяжести ГА, 20 раз – при средней степени тяжести ГА, 24 раза – при тяжелых формах ГА. Повторная терапия проводилась через 1 мес в количестве 1-3 курса в зависимости от степени тяжести ГА и эффекта от предыдущего лечения. Перед началом наружной терапии пациентами была заполнена форма информированного согласия, проведена кожная аллергопроба.

Комбинированная терапия назначалась пациентам при хронической стадии ГА или после достижения клинической и дерматоскопической ремиссии заболевания ввиду возможного усугубления аутоиммунного процесса и воспалительных изменений при стимуляции ангиопротекторными препаратами (аминокислотами) и раздражающими средствами (пилингом Time to Grow). При активности ГА пациентам назначалась только местная терапия кортикостероидными мазями под окклюзионную повязку по ранее изложенной схеме.

Пациенты были также распределены по степени клинической тяжести ГА в следующем соотношении:
 ▲ легкая – 24 (68,57%) человека;
 ▲ средняя – 8 (22,85%) человек;
 ▲ тяжелая (тотальная и универсальная формы) – 3 (8,57%) человека.

Клиническая эффективность комплексной терапии в зависимости от степени тяжести характеризовалась статистически достоверной связью (p < 0,005) (табл. 8).

Таблица 8. Сравнительная эффективность комбинированной терапии L-аргинином, L-карнитином и наружными средствами линии Time to Grow с применением фонофореза в зависимости от клинической тяжести гнездовой алопеции (p < 0,005)

СТЕПЕНЬ ТЯЖЕСТИ	ЭФФЕКТИВНОСТЬ				ИТОГО
	Нет (<5%)	Частичная (6–49%)	Значимая (50–95%)	Полная (>95%)	
Легкая	0	2	5	17	24
Среднетяжелая	2	4	2	0	8
Тяжелая	2	1	0	0	3
Всего	4	7	7	13	35

Клинический опыт применения аминокислот L-аргинин и L-карнитин с топическим препаратом, содержащим смесь 1%-ных бициклических монотерпеновых диолов, в комбинированной терапии различных форм гнездовой алопеции

При легкой степени ГА мы наблюдали наибольший процент восстановления роста волос – у 17 пациентов (70,83%), который характеризовался полным зарастанием очагов (рис. 12, 13). Клинически значимое возобновление волос в очагах (более 50%) зафиксировано у 5 (20,83%) человек, частичный эффект – у 2 (8,3%) человек. Следует отметить, что новое комплексное лечение дало максимальный эффект при легкой степени тяжести ГА по сравнению с группой традиционной терапии.

В группе со среднетяжелым течением ГА полное восстановление волос отмечено не было, клинически

значимое улучшение наблюдалось у 2 (25%) человек. Частичное возобновление роста в очагах ГА было наибольшим в данной подгруппе и составило 4 (50%) человека (рис. 14, 15). Отсутствие эффекта наблюдалось у 2 пациентов с повторными рецидивами и длительностью последнего эпизода более 9 мес.

В подгруппе с тяжелым течением ГА частичные изменения выявлены у 1 пациента в виде пушкового волоса, который выпал через 6 мес после лечения. Это может указывать на реактивацию аутоагрессии к волосяным фолликулам. У 2 пациентов после двух курсов терапии не отмечалось каких-либо сдвигов.



Рис. 12. Фотографии пациента до (А) и через 4 мес после комбинированного лечения (Б)

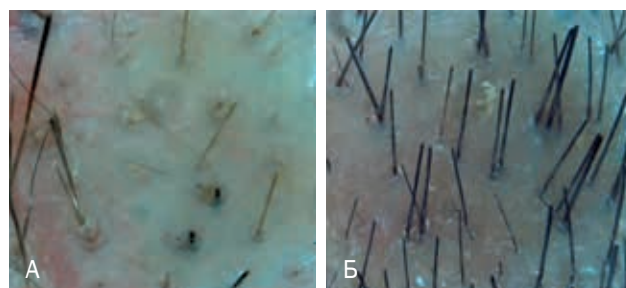


Рис. 13. Трихоскопия пациента до (А) и через 4 мес после комбинированного лечения (Б)



Рис. 14. Фотографии пациентки до (А) и после комбинированного лечения (Б)



Рис. 15. Трихоскопия пациентки до (А) и через 6 мес после комбинированного лечения (Б)

Таблица 9. Сравнительная характеристика показателей SALT до лечения, SALT после лечения и SALT% оценки эффективности терапии в группе, получавшей комбинированное лечение аминокислотами, наружными средствами линии Time to Grow и фонофорезом ($p < 0,005$)

СТЕПЕНЬ КЛИНИЧЕСКОЙ ТЯЖЕСТИ	SALT ДО	SALT ПОСЛЕ	SALT%
Легкая	9,2 ± 0,57	2,25 ± 1,04	88,17 ± 4,29
Среднетяжелая	48,43 ± 2,68	33,96 ± 6,57	33,92 ± 9,74
Тяжелая	91,67 ± 2,29	80 ± 15,71	14,81 ± 13,24

Среднее значение SALT после лечения в группе с легкой степенью тяжести ГА составило $2,25 \pm 1,04$ (до лечения $10,09 \pm 0,75$) (табл. 9). Среднее значение SALT%, подсчитанное по формуле оценки эффективности терапии, составило $88,17 \pm 4,29$. Динамика изменений в группе легкой ГА отличалась наибольшей степенью восстановления волос по SALT% – $88,17 \pm 4,29$. Тот же показатель в группе топических кортикостероидов составил $51,55 \pm 6,66$, а в группе аминокислот – $83,22 \pm 4,26$.

Значение SALT оценки эффективности лечения в группе со среднетяжелым течением ГА также отличалось наибольшим процентом возобновления волос ($33,92 \pm 9,74$) по сравнению с группой традиционной терапии ($6,5 \pm 4,56$) и группой аминокислот ($29,23 \pm 10,16$). SALT после лечения составил $33,96 \pm 6,57$ (до лечения $48,43 \pm 2,68$).

В группе с тяжелым течением ГА процент восстановления волос был более выраженным по сравнению с остальными клиническими группами – SALT оценка эффективности составила $14,81 \pm 13,2$. Однако данные изменения при анализе отдаленных результатов после 6 мес носили нестойкий характер.

Наилучший клинически сопоставимый эффект по SALT% наблюдался во 2-й и 3-й клинических группах. Эффективность терапии при легкой степени тяжести ГА в группе аминокислот составила $83,22 \pm 4,26\%$, в группе аминокислоты + Time to Grow + фонофорез – $88,17 \pm 4,29\%$.

При среднетяжелом течении ГА также наблюдалось клиническое улучшение во 2-й и 3-й группах, где эффективность терапии была сопоставимой – $29,23 \pm 10,16\%$ и $33,92 \pm 9,74\%$ соответственно.

При тяжелом течении ГА результат отличался незначительными изменениями во всех клинических группах, что указывает на выраженные

изменения иммунного ответа и подавление фазы анагена волосяного фолликула (табл. 10).

ВЫВОДЫ

Использование комплексного способа лечения гнездовой алопеции с включением аминокислот L-аргинина и L-карнитина способствовало ускорению возобновления роста волос в очагах при легкой и средней степени тяжести заболевания, что было подтверждено шкалой оценки тяжести алопеции SALT%.

Комплексное лечение показало значительное клиническое улучшение и восстановление волос в очагах поражений в $83,22 \pm 4,26\%$ случаев у больных с легким течением гнездовой алопеции, согласно шкале SALT эффективности лечения.

Проведение комбинированной терапии аминокислотами (L-аргинин и L-карнитин) и наружной терапии по протоколу линии Time to Grow, содержащей смесь 1% бициклических монотерпеновых диолов (камфанедиол и пинодиол) с применением фонофореза констатировало клинически значимое улучшение в $88,17 \pm 4,29\%$ случаев (в традиционной группе – $51,55 \pm 6,66\%$).

У больных среднетяжелыми формами гнездовой алопеции наблюдалась меньшая положительная динамика после комплексного ($29,23 \pm 10,16\%$) и комбинированного лечения ($33,92 \pm 9,74\%$), что было достоверно выше в сравнении с результатами традиционной группы ($6,5 \pm 4,56\%$) ($p < 0,005$).

При анализе тяжелых форм гнездовой алопеции после проведенного лечения во всех клинических группах не наблюдалось значимых изменений.

Таким образом, применение разработанного комплексного патогенетического способа лечения способствовало ускорению клинической ремиссии и возобновления роста волос в очагах.

Таблица 10. Сравнительная эффективность лечения больных с ГА различной степени тяжести по SALT% в разных клинических группах

СТЕПЕНЬ ТЯЖЕСТИ	ГРУППЫ ПАЦИЕНТОВ		
	1 (%), $p < 0,005$	2 (%), $p < 0,005$	3 (%), $p < 0,005$
Легкая	$51,55 \pm 6,66$	$83,22 \pm 4,26$	$88,17 \pm 4,29$
Среднетяжелая	$6,5 \pm 4,56$	$29,23 \pm 10,16$	$33,92 \pm 9,74$
Тяжелая	$1,83 \pm 1,83$	$11,81 \pm 5,43$	$14,81 \pm 13,24$

ЛИТЕРАТУРА

1. Гаджигороева А.Г. Клиническая трихология. М.: Практическая медицина 2014: 131–135.
2. Сербина И.М. Оценка степени тяжести гнездной алопеции. Дерматология та венерология 2014; 4(66): 65–71.
3. Гаджигороева А.Г. Лечение больных с различными клиническими вариантами гнездной алопеции с учетом патогенетических особенностей заболевания. Автореф. дис. ... на соискание уч. ст. д-ра мед. наук. Москва 2015.
4. Shapiro J., Lui H., Tron V., et al. Systemic cyclosporine and low-dose prednisone in the treatment of chronic severe alopecia areata: a clinical and immunopathologic evaluation. J Am Acad Dermatol 1997; 36: 114–117.
5. Joly P. The use of methotrexate alone or in combination with low doses of oral corticosteroids in the treatment of alopecia totalis or universalis. J Am Acad Dermatol 2006; 55: 632–6.
6. Tosti A., Piraccini B.M., Pazzaglia M., et al. Clobetasol propionate 0.05% under occlusion in the treatment of alopecia totalis/universalis. J Am Acad Dermatol 2003; 49: 96–98.
7. Olsen E.A., Carson S.C., Turney E.A. Systemic steroids with or without 2% topical minoxidil in the treatment of alopecia areata. Arch Dermatol 1992; 128: 1467–1473.
8. Скрипкин Ю.К., Винокуров И.Н. Комплексное лечение кортикостероидами и анаболическими гормонами больных с тяжелыми формами гнездной алопеции. Сов. мед. 1973; 2: 121–122.
9. Kozłowska U., Blume-Peytavi U., Kodelja V., Sommer C., Goerdts S., Majewski S., Jabłonska S., Orfanos C.E. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) in various compartments of the human hair follicle. Arch Dermatol Res 1998; 290(12): 661–668.
10. Peus D., Pittelkow M.R. Growth factors in hair organ development and the hair growth cycle. Dermatol Clin 1996; 14(4): 559–572.
11. Ozeki M., Tabata Y. In vivo promoted growth of mice hair follicles by the controlled release of growth factors. Biomaterials 2003; 24: 2387–2394.
12. Kim M.J., Lim C., Lee J.Y. et al. Visible-to-near IR quantum dot-based hypermulticolor high-content screening of herbal medicines for the efficacy monitoring of hair growth promoting and hair loss inhibition. J Biomol Screen, 2013; 18: 462–473.
13. Messenger A.G., Rundegren J. Minoxidil: mechanisms of action on hair growth. Br J Dermatol 2004; 150(2): 186–194.
14. Fiedler-Weiss V.C. Topical minoxidil solution (1% and 5%) in the treatment of alopecia areata. J Am Acad Dermatol 1987; 16: 745–748.
15. Ganzetti G., Campanati A., Simonetti O., Cataldi I., Giuliadori K., Offidani A.M. Videocapillaroscopic pattern of alopecia areata before and after diphenylcyclopropanone treatment. Int J Immunopathol Pharmacol 2011; 24(4): 1087–1091.
16. Yi J., Böger R.H., et al. The pharmacodynamics of L-arginine. J Nutr 2007; 137: 1650S–1655S.
17. Lucotti P., Monti L., Setola E. et al. Oral L-arginine supplementation improves endothelial function and ameliorates insulin sensitivity and inflammation in cardiopathic nondiabetic patients after an aortocoronary bypass. Metabolism 2009; 58(9): 1270–1276.
18. Гуревич М.А., Стуров Н.В. Дефицит оксида азота и поддержание сосудистого гомеостаза: роль мононитратов и проблемы цитопротекции. Трудный пациент 2006; 3: 23–29.
19. Ельский В.Н., Ватутин Н.Т., Калинин Н.В., Салахова А.М. Роль дисфункции эндотелия в генезе сердечно-сосудистых заболеваний. Журн. АМН України 2008; 14(1): 51–62.
20. Dulak J., Józkwicz A., Dembinska-Kiec A., Guevara I., Zdzienicka A., Zmudzinska-Grochot D., Florek I., Wójtowicz A., Szuba A., Cooke J.P. Nitric oxide induces the synthesis of vascular endothelial growth factor by rat vascular smooth muscle cells. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000; 20: 659–666.
21. Arduini A. Carnitine and its acyl esters as secondary antioxidants? Am Heart J 1992; 123: 1726–1727.
22. Zhou X., Liu F., Zhai S.M. Effect of L-carnitine and/or L-acetyl-carnitine in nutrition treatment for male infertility: a systematic review Asia Pac J Clin Nutr 2007; 16(Suppl 1): 383–390.
23. Foitzik K., Hoting E., Förster T., Pertile P., Paus R. L-carnitine-L-tartrate promotes human hair growth in vitro. Exp Dermatol 2007; 16(11): 936–945.
24. О программе Time to Grow. [Электронный ресурс] www.time-to-grow.pro/o-time-to-grow [дата доступа 18.04.2018].
25. AGI dermatics data shows efficacy of bicyclic monoterpene diols in treatment of molecular markers of photoaged skin. Press Release www.evaluategroup.com/Universal/View.aspx?type=Story&id=140239 [accessed 18.04.2018].
26. Brown D.A., Canning M.T., Nay S.L., Pena A.V., Yarosh D.B. Bicyclic monoterpene diols stimulate release of nitric oxide from skin cells, increase microcirculation, and elevate skin temperature. Nitric Oxide. 2006; 15(1): 70–76.
27. Шепель В.С. Об оксиде азота, его влиянии на процессы в коже и использовании в косметике. [Электронный ресурс] www.tusheflora.ru/review/publications/2010/nitrogen-oxide [дата доступа 18.04.2018].
28. Балтабаев М.К., Балтабаев А.М. Способ лечения алопеции. Патент на изобретение № 025550. Евразийская патентная организация, Евразийское патентное ведомство, Москва 30.01.2017.
29. Olsen E.A., Hordinsky M., McDonald-Hull S., et al. Alopecia areata investigational assessment guidelines. J Am Acad Dermatol 1999; 40: 242–246.
30. Olsen E.A., Hordinsky M.K., Price V.H., et al. Alopecia areata investigational assessment guidelines — Part II. J Am Acad Dermatol 2004; 51: 440–447.d
31. Elise A. Investigative guidelines for alopecia areata. Dermatol Therapy 2011; 24: 311–319.