

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ
КЫРГЫЗСКО-РОССИЙСКИЙ СЛАВЯНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
МЕДИЦИНСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ
КАФЕДРА ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИИ И ФТИЗИАТРИИ**

Составители: М.К. Балтабаев, А.М. Балтабаев

**ГНЕЗДНАЯ АЛОПЕЦИЯ
В ПРАКТИКЕ ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГА
ОБЗОР СОВРЕМЕННЫХ ДАННЫХ**

**УЧЕБНОЕ ПОСОБИЕ
(дополненное, переизданное)**

БИШКЕК - 2022

Составители: Балтабаев М.К. д.м.н., профессор кафедры
Балтабаев А.М. к.м.н., доцент кафедры

Рецензенты: Койбагарова А.А., д.м.н., профессор кафедры
дерматовенерологии КГМА

Садыкова Д.А., к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии и
фтизиатрии КРСУ

В учебном пособии представлен современный обзор этиопатогенеза, клинической картины и коморбидных состояний при гнездной алопеции, а также обзор основных трихоскопических паттернов в диагностике и протоколы лечения гнездной алопеции.

Учебное пособие предназначено для студентов медицинских ВУЗов, ординаторов и врачей практического здравоохранения.

Учебное пособие утверждено и рекомендовано в печать на заседании Ученого совета КРСУ 27.09.2022 года (протокол № 2).

Контактный адрес: Кыргызско - Российский Славянский Университет.
Медицинский факультет.
Кафедра дерматовенерологии и фтизиатрии КРСУ.
Бишкек, ул. Л. Толстого 102/5
конт. тел. 0772103190, 0558356095

Данное пособие не может быть тиражировано, копировано или опубликовано другим способом, как целиком, так и частями без письменного разрешения авторов. Ординаторы, врачи практического здравоохранения могут заказать пособие по электронному адресу: alijon.baltabayev@gmail.com

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
Общие сведения.....	7
1. Иммунные аспекты патогенеза гнездовой алопеции.....	7
2. Генетические аспекты патогенеза гнездовой алопеции.....	10
3. Инфекционная и паразитарная аспекты патогенеза гнездовой алопеции.....	11
4. Нейротрофические и микроциркуляторные аспекты патогенеза гнездовой алопеции.....	14
5. Изменение некоторых биохимических параметров при гнездовой алопеции.....	16
6. Коморбидность при гнездовой алопеции.....	16
7. Особенности клинического течения гнездовой алопеции.....	18
8. Современные методы диагностики гнездовой алопеции.....	22
9. Дифференциальная диагностика гнездовой алопеции	25
10. Обзор клинических случаев гнездовой алопеции.....	30
11. Современные аспекты лечения гнездовой алопеции.....	35
12. Материалы и методы собственных исследований	42
ТЕСТОВЫЕ ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ	47
СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ	50
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	55

ВВЕДЕНИЕ

Патологическое выпадение волос называется алопецией. Генез алопеций очень сложен. Приобретенные алопеции возникают в результате воздействия различных факторов, таких как инфекционные (сифилис, лепра, постковидное выпадение волос, глистные интоксикации), внешние (ионизирующее, лазерное и рентгеновское излучения) заболевания нейроэндокринной, кроветворной, гепатобилиарной систем, аутоиммунные болезни (системная красная волчанка, дерматомиозит, склеродермия, фолликулярный муциноз, липоидный некробиоз, фолликулярный плоский лишай). Выпадение волос наблюдается при Т- и В-клеточных лимфомах кожи за счет инфильтрации иммунными клетками волосяного фолликула. Следует отметить, что алопеция часто встречается как симптом интоксикации вследствие лекарственных препаратов (ятрогенный) (цитостатики, контрацептивы, антикоагулянты, таллий, тиреостатические препараты). Часто алопеция наблюдается как физиологическое состояние после родов, смена времен года, а также в климактерическом периоде. Алопеция может быть следствием дефицита железа, цинка, меди и витаминов группы В и Д, нарушения триптофанового обмена.

Изучая патогенез алопеций, следует выделить три ведущих компонента в патогенезе данной болезни: нарушения функционального или органического характера со стороны центральной и периферической нервной систем, нарушения эндокринного статуса больных алопецией и третья – иммунные нарушения, которые сопровождаются отложением иммунных комплексов и формированием лимфоцитарных инфильтратов вокруг фолликулов кожи, что дает повод думать об определяющей роли иммунных нарушений в патогенезе выпадения волос. Регулярно в практике дерматовенеролога встречается гнездовая алопеция. Впервые описание о круговидном выпадении волос дано в трудах древнеримского ученого А.К. Цельса, который представил четкую клиническую картину болезни, получившей название *alopescia areata*. Представители российской школы дерматологии XIX века придерживались в основном нервно-трофической теории гнездовой алопеции (А.И.Поспелов, Н.П.Мансуров, М.И. Манасеин, Т.П.Павлов и др.). До сих пор этиология и патогенез этого заболевания остаются окончательно не изученными.

Цель занятия: освоить знания по этиологии, патогенезу, клинике, диагностике и лечению гнездовой алопеции.

Студент должен знать:

Этиологию и патогенез гнездовой алопеции.

Клинику и клинические формы гнездовой алопеции.

Методы диагностики и дифференциальную диагностику гнездовой алопеции.

Принципы системного и местного лечения гнездовой алопеции.

Студент должен уметь:

Провести клинический осмотр больного.

Описать клиническую картину дерматоза.

Поставить предварительный диагноз, наметить план обследования больного.

Провести дифференциальную диагностику болезни.

Назначить соответствующее лечение.

Студент должен иметь представление:

О методике проведения диагностических тестов при гнездной алопеции.

Интегративная связь темы с другими дисциплинами:

1. Гистология. Физиология волос. Строение кожи и ее придатков.

2. Иммунология. Клеточный и гуморальный иммунитет. Аутоиммунитет.

3. Фармакология. Топические и системные кортикостероиды. Цитостатики. Витамины. Препараты, улучшающие ангиогенез. Микроэлементы.

4. Биохимия. Обмен аминокислот. Гормональная регуляция обмена веществ и функций организма. Обмен железа, цинка, серы, кремния, магния, меди и кальция.

Перечень практических навыков:

1. Физикальный осмотр больного.

2. Тест натяжения волос.

3. Диагностика гнездной алопеции при объективном осмотре больных.

4. Проведение топической терапии при гнездной алопеции.

5. Проведение системной терапии при гнездной алопеции.

Шифр по Международной классификации болезней МКБ-10

L63

КЛАССИФИКАЦИЯ

L63.0 Алопеция тотальная

L63.1 Алопеция универсальная

L63.2 Гнездная плешивость (лентовидная форма)

L63.8 Другая гнездная алопеция

ГНЁЗДНАЯ АЛОПЕЦИЯ

(синоним: плешивость)

Общие сведения

Гнёздная алопеция (ГА) – аутоиммунное Т-клеточно-опосредованное заболевание с многофакторными этиологическими аспектами, характеризующееся потерей иммунной толерантности клеток волосяного фолликула и последующим выпадением волосяного стержня [1,2,3,4,5].

В общей структуре дерматологических заболеваний ГА занимает от 4 до 12%. В демографической структуре заболеваемости распространенность составляет 1:1000, риск развития данного состояния у здоровых людей в течение жизни составляет 1,7% [2,3,5]. Спонтанная ремиссия наблюдается в большинстве случаев, однако у 7 % пациентов возможно развитие тотальных и субтотальных форм, с тенденцией к снижению развития тотальной формы с каждым десятилетием жизни [2]. Следует отметить, что пик заболеваемости приходится на молодой возраст от 15 до 30 лет [6], с риском развития тяжелых форм при дебюте заболевания до пубертатного периода [7,8].

1. ИММУННЫЕ АСПЕКТЫ ГНЁЗДНОЙ АЛОПЕЦИИ

Наиболее изученной в патогенезе ГА считается аутоиммунная теория, объясняющая инфильтрацию перibuльбарного пространства фолликула иммунными клетками, ведущей к индукции телогена и выпадению волоса, что указывает на признаки тканеспецифичного иммунного заболевания [1,2]. В перibuльбарном инфильтрате наблюдается преобладание Т-лимфоцитов CD8⁺(эффекторов) за счет кооперации с Т-хелперами (CD4⁺) (регуляторными клетками), макрофагами и клетками Лангерганса. Данные клетки участвуют в иммунном цитолизе клеток матрикса фолликула, ассоциированного с НК-клетками [9,10,11]. Воспалительный инфильтрат способен проникать внутрь волосяной луковицы, а также располагаться периваскулярно [12]. Считается, что инфильтрация Т-клеток начинается с одного фолликула, откуда происходит миграция неизбежно к близлежащим, что впоследствии ведет к образованию очага округлых очертаний по типу «роя пчёл» [1,2].

Наиболее характерные гистологические признаки - перibuльбарный лимфоцитарный инфильтрат вокруг волосяных фолликулов; в основном представленный CD4⁺ Т-клетками, с кооперацией CD8⁺ клеток и макрофагов [5,13,14].

Согласно последним исследованиям считается, что взаимодействие HLA-DR антигенов клеток волосяных фолликулов с цитотоксическими Т-лимфоцитами

происходит в результате их индукции IFN- γ [5,12,15,16], который оказывает синергичный антипролиферативный и апоптотический эффект с TNF- α . Данный аспект указывает на роль цитокина в формировании аутоиммунного ответа [17], за счет которого происходит иммунный цитолиз клеток ВФ, его продукция определяется активностью патологического процесса [18]. Таким образом, подтверждение иммунноопосредованного воспаления включает экспрессию не продуцируемых у здоровых лиц комплексов молекул HLA-DR, HLA-A, HLA-B, HLA-C и молекул, обеспечивающих межклеточную адгезию ICAM-1 на проксимальной части фолликулярного эпителия [5,14,19,16]. Регуляция экспрессии данных молекул, индуцируется IFN- γ продуцируемым Т-клетками [5,12,19]. При изучении цитокинового статуса 120 больных, было выявлено достоверное повышенный уровень γ -ИНФ, особенно в прогрессирующей стадии заболевания, и тенденция к повышению ИЛ-4 в стационарной стадии (Диденко И.В., 2006) [20]. Согласно исследованиям Katagiri K., Arakawa S. и соавт. (2007) IFN- γ индуцирует взаимодействие HLA-DR антигенов клеток волосяных фолликулов с цитотоксическими Т-лимфоцитами [17,15,21], и участвует в формировании аутоиммунного ответа, за счет которого происходит иммунный цитолиз клеток ВФ.

Центральное место в патогенезе ГА является нарушение иммунной привилегии волосяных фолликулов. Имеется ряд органов, обладающих различной степенью выраженности иммунной привилегии (ИП) или иммунопротективной зоны (ИЗ) [14], такие как: головной мозг, яички, беременная матка, передняя камера глаза и роговица, так и проксимальная часть луковицы ВФ. Все вышеперечисленные органы имеют схожие механизмы, обеспечивающие защиту от иммунноопосредованного воспаления. Медиаторы ИП ВФ включают: иммунносупрессивные цитокины альфа-МНС, TGF-beta1 и IGF-1A, которые продуцируются эпителием [12,14,22,15,23]. Кроме того, нижняя часть фолликулярного эпителия недостаточно вырабатывает молекулы главного комплекса гистосовместимости МНС I, в связи с чем наблюдается малое количество клеток Лангерганса вокруг и внутри ВФ. Эти клетки не экспрессируют молекулы DR [16,24]. Отсутствие молекул данного класса может создавать иммунологическую дилемму, так как возможна активация НК-клеток, которые запрограммированы на лизис МНС класс I-негативных клеток [16]. Фактор, ингибирующий миграцию макрофагов обеспечивает немедленное торможение цитолиза, вызванного НК-клетками [25,26]. Роль трансформирующего фактора роста-бетта (TGF-(3) и ИЛ-10 в поддержании иммунопротективной зоны в области волосяного фолликула описана разными авторами [27,15].

Признаки активности гнездной алопеции объясняются присутствием перibuльбарного инфильтрата, состоящего из лимфоцитов, вокруг ВФ в стадии анагена [14,28,29]. Привлечение CD8+ Т-клеток в зону инфильтрата объясняется экспрессией лиганда 2D (NKG2D) группой натуральных киллеров [5,14].

В активную стадию ГА наблюдаются признаки воспаления в виде: внутриклеточного отека, утолщения стенок сосудов, и расширения устьев фолликулов, апоптоза клеток матрикса ВФ. В активную стадию наблюдаются патологические взаимодействия FasL-эффекторных клеток воспалительного инфильтрата и Fas/Apo-рецепторов фолликулярного эпителия НЭВК волоса; обнаруживаются VEGF в эпителии, эндотелии сосудов и в клетках инфильтрата (до 12% клеток каждого типа). Ввиду избыточной экспрессии VEGF-фактора необходимо ограничить назначения ангиопротекторных препаратов в активную стадию заболевания из-за усугубления воспалительных изменений и развития склероза фолликулярного пространства (Гаджигороева А.Г.(2015) [30]. При переходе в хроническую стадию отмечаются: атрофия ВФ, накопление экстрацеллюлярного матрикса, включающего коллагеновые волокна, умеренно выраженный перифолликулярный и периваскулярный инфильтрат, склероз дермы [30,10,9,31]. При длительном течении наблюдается усугубление процессов атрофии и склероза ВФ - накопление фибробластических компонентов и нарушение васкуляризации [30]. При переходе в хроническую стадию отмечаются уменьшение плотности воспалительного инфильтрата, исчезновение апоптозных телец. В эпителиоцитах дермального сосочка присутствуют в незначительном количестве VEGF⁺-клетки, и отсутствуют в дерме. В матричной зоне присутствуют Ki67⁺-, bcl-2⁺- и CK15⁺-клетки, которые активируют зону bulge [30]. При иммуногистохимическом исследовании пациентов в хроническую стадию наблюдалось снижение ЭФРС (VEGF), ингибиторов апоптоза, СС127 и микроваскуляризации волосяной луковицы [10,9,30,32].

Наряду с изменением иммунной системы кожи, ряд исследователей придерживается предположения, что инициирующие каскад патологических реакций факторы влияют на центральные звенья иммунитета [4]. При оценке показателей системного иммунитета отмечалась гиперактивация иммунной системы, выражающейся увеличением концентрации циркулирующих иммунных комплексов в 1,6 раз, дефицит зрелых Т-лимфоцитов (CD3⁺), Т-хелперов (CD4⁺) и цитотоксических лимфоцитов (CD8⁺), что может свидетельствовать о наличии в организме пациентов, страдающих гнездной алопецией, системных признаков аутоиммунного процесса. Оценка параметров гуморального иммунного ответа показала, что концентрации сывороточных иммуноглобулинов классов А, М, G и Е не отличались от аналогичных показателей здоровых людей [33].

2. ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА ГНЁЗДНОЙ АЛОПЕЦИИ

По данным статистических отчетов заболеваемости ГА в США у 10% [2] родственников пациентов, наблюдались эпизоды очагового выпадения волос [42]. В России данный показатель составил - 8,13% [34]. Исследование семей с ГА в США показало, что примерно у одной трети пробандов имеется родственник с гнездной алопецией. Риск повторения у детей пациентов составляет приблизительно 5-6% [31,36,35].

В 2010 году было проведено исследование, которое выявило восемь генетических локусов связанных с HLA системой способствующих появлению алопеции. Выявлены области, как UL16-связывающий протеин, антиген - 4 цитотоксических Т-лимфоцитов (CTLA4), интерлейкины (IL-2 / IL-21 , IL-2RA) и несколько генов, контролирующих дифференцировку и поддержание регуляторных Т-клеток. Эти геномные области были также ассоциированы с другими аутоиммунными заболеваниями как ревматоидный артрит и целиакия [37,38,39].

Установлена статистически достоверная ассоциация гнездной алопеции с генами локусов главного комплекса гистосовместимости (HLA) DQ и DR [30]. Отмечено наличие HLA-DQB1*03 у 80% пациентов с гнездной алопецией, в 92% связь с тяжелыми формами: тотальная, универсальная [10,32].

Одним из высоких рисков ассоциации ГА с HLA системой, HLA-B12 - 3,59 в финской популяции и HLA-B18 (в Иерусалиме). Отмечено развитие тяжелых форм потери волос при наследовании генов антагонистов рецепторов к интерлейкину-1 [41].

Гнездная алопеция может являться структурным генетическим заболеванием, вызванное мутацией в генах, ответственных за продукцию филагтрина. Эта гипотеза лежит в основе развития тотальной потери волос в раннем возрасте при сочетании с атопическими заболеваниями [1,7,40,42,43,44]. В частности атопический дерматит, наиболее часто сочетающийся с ГА, определяется как эпидермальное структурное филагтрин обусловленное генетическое заболевание [1,43,45]. Эпидермальная целостность наилучшим образом поддерживается в неповрежденным участках кожи, тогда как ГА чаще всего развивается на участках лица и скальпа, подверженных травматизации [1,13].

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

3. ИНФЕКЦИОННАЯ ГИПОТЕЗА ПАТОГЕНЕЗА ГНЕЗДНОЙ АЛОПЕЦИИ

Одними из родоначальников паразитарной теории 19 века были ученые Gruby, Sabouraud R., считавшие причиной возникновения гнездной алопеции микрогрибки и микробациллы, предложив название «фитоалопеция», которое в дальнейшем при более детальном микроскопическом исследовании не получило подтверждения [13].

Имеется ряд клинических случаев предполагающих патогенетическую связь между вирусом гепатита В и С, вакцинацией от данных заболеваний и дебютом ГА [46,47,48]. Отмечено острое начало после вакцинации от ВГВ, и рецидивы заболевания после повторной иммунизации [46].

Помимо наследственной предрасположенности, способствующей развитию аутоиммунных заболеваний, таких как: сахарный диабет, красная волчанка, большая роль принадлежит инфекционным патогенам [5,49-53]. В исследовании Pender M.P.(2012) показана взаимосвязь между ранними проявлениями аутоиммунитета при волчанке и специфическими реакциями вируса Эпштейна-Барра (ВЭБ) по типу антигенной мимикрии. Была обследована группа пациентов с красной волчанкой у которых обнаружено наличие ДНК вируса Эпштейна-Барра и повышенным титром антител при раннем проявлении заболевания в сравнении с контрольной группой. Также продемонстрировано, что пациенты с ГА имеют дефицит CD8 + Т-клеток, что приводит к инфицированию ВЭБ органа-мишени, клональной экспансии ВЭБ и выработке антител, что приводит к инфильтрации аутореактивными Т-клетками [54]. Представляется интересным, что при гнездной алопеции наблюдается формирование перифолликулярного воспаления преимущественно аутореактивными CD8 + Т-клеток с примесью CD 4+, тогда как при персистирующей ВЭБ-инфекции идет супрессия данного клеточного звена. Отдельное внимание уделяется защитному влиянию витамина Д, дефицит которого рассматривается как маркер клинической тяжести некоторых аутоиммунных заболеваний [53,54].

В работе Беречкидзе (2012) выявлена повышенная сенсibilизация пациентов ГА к различным бактериальным антигенам, что проявлялось реакцией бласттрансформации лимфоцитов и реакцией пассивной геммаглютинации, способствовавшей развитию аутоиммунных процессов в коже и повреждением волосяного фолликула [53,55]. Также выявлен повышенный титр антител класса иммуноглобулина G к вирусам простого герпеса 6 типа и вирусу Эпштейна-Барр у пациентов с различной клинической тяжестью ГА в сравнении с группой здоровых лиц, что может указывать на повышенную экспрессию вирусных антител на мембране клеток волосяных фолликулов, инициирующее абберантные иммунные реакции и способствующее развитию данного дерматоза [55].

Некоторыми авторами отмечена триггерная роль ЦМВ в течение сахарного диабета 1 типа, ревматоидного артрита, гнездной алопеции и заболеваний щитовидной железы [56]. Так Grimes и соавт.(1996) обнаружили геном ЦМВ в биоптатах кожи у 11 из 29 пациентов с витилиго, которое часто ассоциировано с ГА ввиду общности механизмов патогенеза и является коморбидным состоянием [57]. Вероятность того, что гнездная алопеция может быть вызвана цитомегаловирусом (ЦМВ), впервые была предложена Skinner (1995) и другими авторами после обнаружения последовательностей ДНК ЦМВ методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в биоптатах кожи скальпа 9 из 10 пациентов [57-60]. Противоположная точка зрения, отображенная исследователями A.Tosti и соавт. (1996), указывала на отсутствие генома ЦМВ-инфекции в биоптатах скальпа, исследованных методом гибридизации *in situ*, что было прокомментировано авторами как ложно-положительный результат ПЦР анализа ввиду возможной его контаминации кровью при взятии материала [44]. В другом схожем исследовании García-Hernández и соавт.(1998) методом ПЦР анализа проводился анализ биоптатов кожи скальпа в 3 клинических группах: включавших пациентов с первым эпизодом ГА, пациентов с ВИЧ-инфекцией и сопутствующей ГА, и в третьей - пациентов с различными видами выпадения волос: андрогенетической, гнездной и рубцовыми. Ни в одной из трех групп не было обнаружено наличие генома ЦМВ в исследуемом материале [61]. Антагонистические мнения авторов и различающиеся результаты исследований, проведенных методом ПЦР, указывает на необходимость более тщательного изучения вопроса. Дальнейшие исследования на мышинных моделях не получили подтверждения данной гипотезы. Существует предположение, что инфекционный агент может выступать в качестве суперантигена, как это видно на примере релевантности стрептококковой инфекции и ревматического поражения сердца [46,62].

За последнее время отмечено возникновение рецидивов ГА у пациентов перенесших коронавирусную инфекцию или получивших вакцинацию. Так, исследователи Alfredo Rossi (2021) и др. отмечали рецидив гнездной алопеции, проявившейся в возникновении новых очагов и расширении предшествовавших у трех пациентов через 2-3 недели после получения вакцин: BNT162b2 mRNA и AZD1222/ChAdOx1 [63]. Выдвинуто предположения о том, что вакцинация способствует активации Th-1 ответа и продукции провоспалительных цитокинов, вследствие чего и наблюдается обострение аутоиммунного воспаления, аналогичные явления наблюдались после вакцинации от гепатита В и С, однако малое количество наблюдений требует более тщательного анализа.. Гнездная алопеция согласно данным

метаанализа 1826 пациентов наблюдалась в 7,8 % случаев, следует отметить что в 95,5% выпадение волос проходило в качестве рецидива, а не первичного эпизода заболевания [64].

Наличие периодов обострения в зависимости от времени года, также может быть объяснено рецидивами вирусных инфекций. Д'Овидио указал на сезонный цикл заболевания, с рецидивами преимущественно в феврале - марте, независимо от обострения atopического заболевания, что также может быть объяснено эпизодами вирусных инфекций [65].

Отмечена роль хронических инфекций и дисбиоза кишечника в манифестации гнездовой алопеции [46,66]. Так, согласно данным Корнишева В.Г. и соавт.(2012) у 33 больных ГА из 35 обследованных основной группы выявлен рост условно патогенных микроорганизмов (УПМ) (*Enterococcus*, *Klebsiella*, *Candida*, *St. aureus*, *Ps. aeruginosa*), из которых чаще встречались грибы рода *Candida* (31,4%), *St. aureus* (16,9%) и *Klebsiella* (11,2%). В прогрессирующей стадии заболевания дисбиоз 2 степени тяжести встречался более чем в 4 раза чаще, чем у пациентов в регрессирующей стадии [66]. Из УПМ у 1/3 пациентов встречался дисбиоз с пролиферацией *C. albicans*, которая обладает антигенным сходством с клетками волосяных фолликулов и желез внутренней секреции, и способствует накоплению аутоантител и отложению иммунных комплексов в указанных тканях у лиц, предрасположенных к аутоиммунным заболеваниям [66]. У 62,5% больных очаги хронической инфекции сочетались с дисбиозом кишечника. Основная задача нормобиоты кишечника заключается в поддержке неспецифических защитных реакций и стимуляции ассоциированной с кишечником иммунной системы(GULT) [67].

На сегодняшний день гельминтозы являются одними из глобальных пандемий всего человечества. По данным экспертов ВОЗ инфицированность гельминтами составляет приблизительно 1.5 миллиарда, или почти 24% населения мира, степень инвазии увеличивается в регионах неблагоприятных по социальным и санитарно-эпидемиологическим показателям. Наибольшая распространенность достигает в странах Африки, Америки, Китая и Юго-Восточной Азии [68].

По данным доступной нам литературы не удалось найти информацию о коморбидности гнездовой алопеции и персистенции некоторых гельминтов - токсокар и аскарид. Имеются упоминания о необходимости исключения гельминтов как причины развития ГА [60], но их влияния на течение алопеции не прослежено, в связи с чем было проведено исследование на собственном клиническом материале [69]

4. НЕЙРОТРОФИЧЕСКИЕ И МИКРОЦИРКУЛЯТОРНЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА ГНЁЗДНОЙ АЛОПЕЦИИ

В исторической справке Hebra F. отмечал возникновение очаговой алопеции после травм и заболеваний нервной системы [13]. В подтверждении нейротрофической теории Штейнрюк приводит данные эксперимента (1838), когда после перерезки седалищного нерва наблюдалась задержка роста волос и частичное их выпадение в иннервируемом дерматоме [34]. А.Г. Полотебнов приводил примеры очагового выпадения волос, развившейся после травматических процессов нервной системы, и подчеркивал некоторые неврологические симптомы: приступообразные головные боли и парестезии в очагах предшествовавшие очагам выпадения [13]. Согласно Марзеевой Г.И.(1965), у больных развитием ГА предшествовали анамнестические данные психических травм, эмоциональных стрессов в 35% [70]. И.Н. Винокуров(1971) констатировал функциональные нарушения нервной системы у 88,5% больных с различными формами (эмоциональные расстройства, тревога, истероидные расстройства) [71].

В исследовании Л.Д. Калюжной (1968) отмечено повышенное содержание адреналина и норадреналина в диализатах кожи и снижение уровня фермента церрулоплазмينا у мужчин на 15,6%, который является катализатором адреналина с активным центром из ионов меди, участвующим в синтезе кератина, меланогенезе и росте волос [72]. Таким образом, имеется патофизиологическое объяснение спазма сосудов в очагах алопеции, повышением содержания катехоламинов и активацией симпатической системы.

Остается недостаточно изученным роль нейрогенного воспаления в патогенезе алопеции, однако некоторыми авторами дается описание повреждения перифолликулярной иннервации [73,74]. Отмечено повышение количества иммунореактивных СП (субстанция П) нервных волокон в коже пациентов с ГА. В противоположность этому при более запущенных стадиях заболевания, уровень СП-протеинов и количество иммунореактивных СП нервных волокон снижается, одновременно с СП-разрушающим ферментом– нейтральной эндопептидазой. Данные результаты могут говорить об участии СП, нейтральной эндопептидазы и НК-1R в регулировании и модулировании иммунного ответа при гнездовой алопеции [74,75]. Экспрессия нейропептидов и их рецепторов как нервными, так и иммунными клетками позволяет проследить взаимосвязь между периферической НС, ЦНС и иммунной системами кожи, требующая дальнейших исследований [39,76].

Имеется ряд сообщений об изменении реологических параметров и микроциркуляции ВФ при гнездовой алопеции, которые характеризовались уменьшением количества функциональных капилляров, замедлением кровотока

и спазмом артериол [34,77]. Отмечалась взаимосвязь между степенью нарушения сосудистого русла и клиническими формами ГА [34]. У больных наблюдалось нарушение региональной гемодинамики [77] усиление агрегационных свойств, и повышение вязкости крови [78]. Длительный спазм капилляров также рассматривают как этиологический фактор очагового выпадения волос [79].

В работе G. Maramarosi et al.(1952), J.Beurey et. Al.(1972) изучение капилляроскопической картины у больных ГА характеризовалось уменьшением количества капиллярных петель в активную стадию заболевания [80,81].

Ф.Е. Cormia, А. Ernусу(1961) рассматривали патологические процессы в сосудах при ГА по типу васкулита, более выраженного при обширных площадях поражения(тотальной алопеции), а также наблюдали уменьшение кровоснабжения в очагах [82].

При электронно-микроскопическом исследовании в очагах алопеции обнаружено вовлечение до 75% капиллярной сети [83].

Методом лазерной доплеровской флоуметрии при оценке состояния кожной микроциркуляции при гнездной алопеции выявлены расстройства микроциркуляции, характеризующиеся снижением уровня перфузии кожи в 1,44 раза [27,83].

5. ИЗМЕНЕНИЕ НЕКОТОРЫХ БИОХИМИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ПРИ ГНЁЗДНОЙ АЛОПЕЦИИ

Изменение фракций гликопротеидов методом электрофореза нашло отражение в работе Р.Г. Гаджиева и соавт. (1977). Было установлено изменение гликопротеидного обмена (гексоз, сиаловых кислот и др.) у 77 больных с разными клиническими формами ГА, а именно повышение содержания альбумин-гликопротеидов и снижение уровня бета-гликопротеидов при тотальной и универсальной формах [84].

Дефицит серосодержащих аминокислот, участвующих в синтезе кератина отмечен у 70 больных с ГА на основании хроматографического исследования [85].

Исследования липидно-белкового обмена отражено в работе Г.И. Марзеевой (1965), где у 13 из 20 пациентов с гнездной алопецией выявлено повышение содержания холестерина в крови, у 10 человек низкий уровень фосфолипидов, у 11 - увеличение концентрации в-липопротеидов и у 10 больных - повышение глобулиновых фракций. Изменения данных показателей наиболее выражены при тяжелых формах [86].

Предположение об участии микроэлементов в патогенезе ГА упоминается в работах ряда авторов [87,88,89]. Снижение концентрации цинка в крови и волосах у больных гнездной алопецией и повышение меди описано в работе Е.Н.

Тимошковой [87]. Имеются противоположные данные Н. Mussalo-Rauhamaa и соавт. (1986), которые при исследовании ряда микроэлементов (Se, Rb, Zn, Fe, Co, Cu и др.) в сыворотке крови у пациентов гнездной алопецией финской национальности, не отметили достоверных различий с уровнем в крови у здоровых лиц [90]. Также имеются данные о комплексном лечении с включением препарата цинка. Данное положение обосновывается участием фермента цинк-зависимой хелатазы в синтезе кератина волоса [91,92].

6. КОМОРБИДНОСТЬ ПРИ ГНЕЗДНОЙ АЛОПЕЦИИ

Имеются данные об ассоциации ГА с заболеваниями дерматологического (атопический дерматит, витилиго, красный плоский лишай), нейроэндокринологического (аутоиммунный тиреоидит, гипотиреоз) и общетерапевтического профилей (паранеопластические синдромы, коллагенозы) [2,42,43,93]. Согласно литературным данным, встречались ассоциации с аутоиммунными заболеваниями: заболеваниями щитовидной железы (14,6%), сахарным диабетом (11,1%), воспалительными заболеваниями кишечника (2%), ревматоидным артритом – (3,9%), витилиго в 2,8% случаев, и псориаз у 6,3%. 4,3% пациентов с ГА наблюдались с диагнозом красная волчанка. Из 107 пациентов обследованных на наличие антинуклеарных антител - у 93,5% обнаружен положительный результат [42]. Признаки железодефицитной анемии выявлены у 19,6% [42].

В исследовании 2115 пациентов, у 38,2% отмечена атопия, проявляющаяся в виде аллергического ринита, астмы или экземы. Ассоциация атопии описана при тяжелых формах [7,43,93] предположительно связана с мутацией филлагрина и нарушением целостности эпидермального барьера [43].

Отмечена взаимосвязь гнездной алопеции и нарушения функции эндокринных органов, в частности изменений щитовидной железы. Аутоиммунные заболевания щитовидной железы, сочетались с гнездной алопецией в 8% до 28% случаев, однако количество тиреоидных антител не имело клинической корреляции с тяжестью гнездной алопеции [42,94,95].

S.A. Muller, R.K. Winkelmann (1963) выявили дисфункцию щитовидной железы у 8% больных в виде гипертиреоза, а также дисменорею и изменение либидо [2,96]. Из 198 обследованных с ГА, М.Л. Рыбакова (1972) у 15,5% случаев наблюдала эндемичное увеличение щитовидной железы [97]. Авторы S.S. Milgram, A.J. Mitchell et al. (1987) выявили у 11 из 45 пациентов с очаговым выпадением волос и изменением в содержании ТТГ, тироксина и трийодтиронина, и поэтому рекомендовано определение данных гормонов у всех пациентов [98]. H.Zaun (1976) исследуя функциональное состояние щитовидной железы с помощью радиоактивного йода в 69% из 71 пациентов выявил

нарушение выделения йода [99]. В данном аспекте представляется положительная динамика кожного процесса при назначении тиреоидных гормонов [96,100,99].

Изучено влияние дефицита витамина Д (25-гидрокси кальциферол) в патогенезе ряда иммуноопосредованных дерматозов. В работе Gade VKV. и соавт. (2018) приведено сравнительное обследование группы здоровых добровольцев и 45 пациентов с ГА, в результатах которой отмечалось снижение уровня витамина Д, коррелировавшего с тяжестью клинического течения и повышением С-реактивного протеина [101]. В другом исследовании, посвященном исследованию витамина Д у больных гнёздной алопецией, выявлено снижение уровня 25-гидрокси кальциферола менее 30 нг/мл, которое рассматривалось как фактор риска развития очагового выпадения волос [102].

Примерно у 25% пациентов в анамнезе отмечены психические проблемы, включая тревожность и депрессию. Ранее были охарактеризованы психические изменения у взрослых пациентов с дерматологической патологией: Ghanizadeh описаны эпизоды депрессии у 78% из 38 детей. Дистресс в развитии ГА может рассматриваться как предрасполагающий фактор, при давности не более чем 2 месяца от начала выпадения, предлагая рассматривать данную патологию как психосоматическую нозологию [103].

Ruiz-Doblado и соавт., обнаруживали психические изменения у 66% из 32 пациентов, которые наряду с отечественными исследователями наиболее часто характеризовались генерализованным тревожным расстройством и эпизодами депрессии [104].

Результаты исследования коморбидности пациентов с гнёздной алопеции согласно собственным данным описаны в главе 12.

7. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ГНЁЗДНОЙ АЛОПЕЦИИ

По шифру МКБ-10 очаговое выпадение волос различной степени тяжести соответствует диагнозу «гнёздная алопеция» шифр L63 и различным клиническим формам гнёздной алопеции: локальной, офиазису, неуточнённой (incognita), тотальной и универсальной алопециям (коды диагнозов: L63.8, L63.2, L63.8, L63.9, L63.0 и L63.1) [105].

Клинические проявления ГА имеют своеобразную симптоматику: чаще всего заболевание развивается асимптомно, но некоторые пациенты (14%) отмечают чувство жжения и зуд в области пораженных участков. Среди пациентов 80% имеют единичный очаг, 12,5% – 2 очага и 7,7% – множественные очаги поражения [31-37]. ГА чаще поражает кожу головы (66,8-95%), однако в патологический процесс могут

вовлекаться и другие области роста волос: борода у мужчин – 28% , брови – 3,8% , конечности – 1,3%. Возможно сочетанное поражение. Тотальная и универсальная алопеции встречаются у 7% пациентов и являются менее распространенными среди пациентов формами заболевания [1,37,93]. У 30% пациентов с ГА полная потеря волос развивается на протяжении 6 месяцев после начала заболевания. Sharma et al. [106] сообщал, что процесс облысения от момента начала и до развития ГА в среднем занимает 4 месяца. В дальнейшем эволюция ГА непредсказуема, но возможны рецидивы алопеции. В исследовании с участием 736 пациентов частота рецидивов в течение 5 лет составила 90% [2]. У 1% детей и 10% взрослых наблюдалась длительная ремиссия, в то же время у 22% детей и 34% взрослых рост волос не возобновился.

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

В зависимости от *площади вовлечения* различают следующие клинические формы гнездовой алопеции [8,53,71] (Рис.1-8): локальную, ретикулярную, супер- и цилиарную, лентовидную (офиазис и сисафио), субтотальную, тотальную и универсальную, и иногда различают стригущую форму Никольского (при этой форме обнаруживают патологию со стороны нервной системы в виде эпилепсии, шизофрении, ипохондрических состояний, истероидных реакций).



Рис. 1

Очаговая форма



Рис. 2

Ретикулярная форма



Рис. 3

Офиазис



Рис. 4

Сисафио



Рис. 5

Суперцилиарная



Рис. 6

Субтотальная



Рис. 7

Тотальная



Рис. 8

Тип barbae

Рис. 1-8 Клинические формы гнездовой алопеции

Локальная форма представлена обычно одним - тремя типичными округлыми очагами в области волосистой части головы или бороды размером 1 см и более. При данной форме может наблюдаться самопроизвольное восстановление роста волос в течение 3 месяцев от момента возникновения или же длительное персистирование. По существующей классификации патогенетических типов по Iceda Т. [7], считается, что локальная форма часто возникает при обычном типе гнездовой алопеции; она быстро дает полную ремиссию и не всегда требует лечения. Ретикулярный тип наблюдается при появлении множества мелких, не сливающихся очагов. Лентовидная форма (*офиазис*) характеризуется появлением сливающихся очагов выпадения в области от затылка и до заушных областей. Такая форма алопеции весьма торпидна к проводимой терапии; часто наблюдается ее сочетание с атопией. При потере волос в лобно-височно-темпоральной зоне диагностируют *сисафио*. При диффузном типе ГА наблюдается полное или частичное диффузное поредение волос с наличием волос в виде «восклицательного» знака по периферии очага. Суперцилиарная и цилиарная форма - сочетанное выпадение волос бровей и ресниц. Потеря волос в области бороды и усов - форма *barbae*. При субтотальной форме наблюдается потеря волос более 50%, однако сохраняются отдельные участки на волосистой части головы с длинными терминальными волосами, которые могут в последующем выпасть. Для тотальной алопеции характерно полное отсутствие волос на скальпе, с сохранением на других покровах. При универсальной форме отсутствуют щетинистые волосы (брови и ресницы), а также возможна полная утрата пушковых волос на туловище и терминальных в области подмышечных впадин и аногенитальной области. Тотальная и универсальная формы чаще развиваются при атопическом и прегипертензивном патогенетических типах заболевания по Ikeda (75% и 39% соответственно) [71,107]. Феномен *Марии-Антуанетты* или «внезапного поседения» связан с острым анагеновым выпадением пигментированных волос, с сохранением седых, что предположительно связано с сохранением иммунологической толерантности к фолликулам, содержащим депигментированные и/или седые волосы [71,108].

Клинико-патогенетическая гетерогенность гнездовой алопеции нашла отражение в разделении заболевания на типы, предложенные Iceda Т. А. в 1989 году: обычный, атопический, прегипертензивный, смешанный [7]. Обычный тип (без ассоциации с другими заболеваниями, более 80%) характеризуется рядом признаков: возрастом 20-40 лет, длительностью менее 3-х лет и одним эпизодом менее 6 месяцев, с благоприятным прогнозом. Атопический тип (10%) имеет ранее начало до 20 лет, с длительностью эпизода более 1 года и субтотальной (*офиазис*) или многоочаговой потерей волос, с переходом в тотальную форму в

75% случаев. Прегипертензивный тип (менее 5%) возникает у молодых лиц в пубертатный период с наследственным анамнезом гипертонии в семье, и ретикулярным типом потери волос с переходом в тотальную форму в 40%. Об аутоиммунном типе говорят при ассоциации гнездной алопеции с другими аутоиммунными заболеваниями и эндокринопатиями (менее 5%), при котором начало отмечается после 40 лет, с длительным торпидным течением и вероятностью перехода в тотальную форму в 10% случаев. Наличие сочетанного дистрофического изменения ногтей, атопических состояний и обширной потери волос в возрасте до 5 лет - служит неблагоприятным прогностическим признаком [7].

По *клиническому течению* гнездную алопецию можно разделить на три степени тяжести: легкую, среднюю и тяжелую. При *легкой* степени тяжести наблюдается локальное выпадение, протекающее на фоне обычного, реже смешанного или атопического типа гнездной алопеции. Данная форма относится к доброкачественной и поддается лечению унифицированными методами, также возможна спонтанная ремиссия дерматоза [8,71,108].

Наличие у пациента офаизиса или субтотальной формы алопеции, торпидного течения с тенденцией к распространению процесса и вовлечению близлежащих областей, оценивается как *среднетяжелая* степень.

О *тяжелой* степени говорят при наличии у больного субтотальной, тотальной форм потери волос, ассоциированных с аутоиммунным или прегипертензивным типами, рефрактерными к иммуносупрессивным методам, с вовлечением волосяного покрова лица, туловища, и их полной потере при универсальной форме [8,108].

Для *оценки степени тяжести потери волос* при ГА используют классификацию И.В. Шуцкого, в которой выделяют 4 степени тяжести: I степень – единичные очаги поражения диаметром 3–5 см; II степень – очаги поражения диаметром 5–10 см; III степень – субтотальная алопеция; IV степень – тотальная алопеция (ТА) и универсальная алопеция (УА) [8,109].

В международном «Руководстве по исследовательской оценке пациентов с ГА» с целью объективизации выпадения волос на голове, теле и вовлечении ногтевых пластин, а также оценки эффективности проводимой терапии была разработана стандартизованная система оценки SBN - (S-scalp(голова), B-body(тело), N-nail(ногти)) [110]. Степень потери волос на волосистой части головы (S0–S5):• S0 – отсутствие потери волос;• S1 – потеря <25% волос;• S2 – потеря от 25 до 49% волос;• S3 – потеря от 50 до 74% волос;• S4 – потеря 75–99% волос с уточнением:- S4a – потеря от 75 до 95% волос;- S4b – потеря 96–99% волос;• S5 – потеря 100% волос на голове. Степень потери волос на других участках тела (B0-B2):• B0 – волосы сохранены;• B1 – частичное выпадение

волос; • В2 – 100% выпадение волос. Степень изменения ногтевых пластинок (N0 -N1a): • N0 – без поражений; • N1 – частичное поражение; • N1a – тотальная ониходистрофия (дистрофия 20 ногтей).

Для оценки тяжести выпадения волос и эффективности лечения на волосистой части головы авторами E.Olsen и соавт. в 2004 году была предложена шкала оценки тяжести алопеции SALT(Severity Alopecia Tool) [111]. Она позволяет подсчитывать степень распространенности потери волос на скальпе в баллах и процентном соотношении. Измерения основываются на графической репрезентации скальпа и последующей ее оценке в зависимости от зон. Вся измеряемая площадь принимается за 100 баллов и делится на правую и левую, заднюю и верхнюю квадранты головы. Площадь левой и правой сторон по 18%; верхней (теменной и макушечной зон) - 40%; задняя сторона (затылочная)- 24 %. Каждая исследуемая сторона делится на 4 равные части и берется за 100%, затем в данной области подсчитывается процент выпадения и умножается на остаток абсолютного процента данной области поделенной на 100. В итоге получается процентная потеря волос в данном участке, которую можно суммировать с остальными показателями других зон и выводить значение общей потери волос на голове (рис.9). Для оценки эффективности лечения, применяется формула для оценки эффективности лечения по SALT% [42].

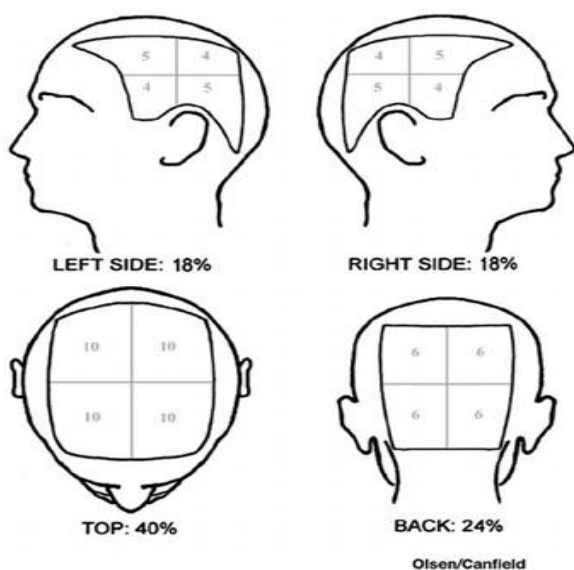


Рис. 9. Репрезентативная модель изображения скальпа и площадь его поверхности (E.Olsen, 2004)

Для проведения дифференциального диагноза ГА и ее форм со схожими заболеваниями важное значение имеет анализ врачом предшествовавших выпадению волос нервных потрясений, или психических болезней, интоксикаций вызванных химическими средствами или тяжелыми интеркуррентными заболеваниями; контакт с животными или наличие эндемичного очага по микозам, а также сопутствующих аутоиммунных или генетических заболеваний пациента и/или его родственников [42,112].

8. СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ГНЕЗДНОЙ АЛОПЕЦИИ

Для самостоятельной оценки стадии и характера течения выпадения, практикующими врачами могут быть использованы следующие диагностические приемы: тест выпадения или натяжения волос для определения зоны расшатанных волос; изучение корней волос под увеличительным стеклом или с помощью другой оптической техники; трихограмма; биопсия участка кожи и обзорные фотографии для наблюдения изменений в динамике заболевания. Отдельное внимание заслуживают методики изучения микроморфологических характеристик волоса, в частности цветная сканирующая микроскопия стержня, сканирующая ближнефокусная оптическая микроскопия и оптическая когерентная томография, позволяющие изучить физические и химические характеристики волос [1,95].

Световая микроскопия позволяет изучить состояние стержня и луковицы волос и определить стадию роста. При выпадении волос в фазе анагена определяется пигментированная луковица ввиду повышенного содержания меланина в бульбарной зоне и наружные оболочки волоса. Диспластический анаген характеризуется видом вытянутого волоса в виде веретена с оболочками [1,30,95,108].

Активность выпадения волос определяется зоной расшатанных волос и определяется степенью удаления волос в краевой зоне очага при ГА при потягивании. Данный тест позволяет определить степень активности заболевания в очагах [1,8,30].

Биопсия кожи волосистой части головы относится к инвазивным процедурам, и позволяет провести гистологическое исследование материала и уточнить диагноз в сомнительных клинических случаях (рубцовые алопеции). В методике используется punch-биоптат диаметром до 4-5 мм, который позволяет изучить глубокие слои дермы и гиподермы. Последовательное послойное изучение материала с использованием фиксирующих и красящих средств (например: гематоксилина и эозина) позволяет получить информацию о степени выраженности воспалительного инфильтрата и состоянии ВФ [1,30]. Различие в перибульбарном инфильтрате при активной стадии заболевания по типу «роя пчел» и его уменьшение при хронической, также могут иметь вспомогательное значение в диагностике и выборе тактики лечения [1,5,30,31,113].

Фотографирование также относится к достоверным методам визуализации, позволяя проводить динамическое достоверное наблюдение в процессе лечения, как для врача-исследователя так и для пациента в разных временных интервалах повторного осмотра. Рекомендуется проводить методику в четырех ракурсах: спереди, с обеих боковых сторон и сзади (затылочной) на равноудаленных расстояниях для фиксации изображения и проведением макросъемки очагов в

стандартных условиях, также является необходимым инструментом в арсенале врача, учитывая возможно длительный эпизод выпадения волос при ГА и для демонстрации пациенту изменений на фоне проводимой терапии. Для детальной оценки очагов и воспроизведения стандартизированных условий при каждом посещении пациентом врача, используется стереотаксическое устройство (СУ) для фотосъемки, позволяющее воспроизводить одинаковые условия для изучения области выпадения волос и оценивать результаты лечения. Временной интервал посещения в среднем составляет 3, 4, 6 и 12 месяцев от начала проводимого лечения [1,30].

Для достоверной оценки эффекта от проводимого лечения и наблюдения за возобновлением роста волос, а также определения морфометрических характеристик волос, требуются более детальная визуализация с использованием достижений компьютерного программирования. В настоящее время врачи-трихологи широко используют такие методы диагностики, как видеодерматоскопия, трихограмма, фототрихограмма, эпилюминесцентная микроскопия. Эти методы позволяют объективно оценивать морфометрические параметры волос, проводить подсчеты количества фолликулярных юнитов и волос, определять скорость их роста, с последующим анализом данных посредством программного обеспечения. Одной из программ является Trichoscan, одобренная GMP (General medical Practice), преимущественно используемая в англоязычных странах. В России, США и странах СНГ распространена программа TrichoScience©, совмещающая возможности дерматоскопии, трихоскопии и фототрихограммы. Программа позволяет вести базу данных с возможностью добавления собственных наблюдений и другие диагностические манипуляции [1,96,108].

Патогномоничными симптомами ГА при визуализации очага выпадения с помощью трихоскопии являются такие феномены, как наличие перипилярных знаков или «желтых точек» (пустующих фолликулов в фазе кеногена)-содержащих секрет сальных желез; дистрофических и обломанных волос в виде «пеньков» или «восклицательного знака», а также кадаверизированные волосы, содержащие размягченный кератин волос - (симптом «черных точек»). При длительном течении заболевания в устьях спавшихся волосяных фолликулов обнаруживаются кератиновые пробки или симптом «белых точек», также имеющий значение при рубцовых алопециях. Возможно обнаружение веллуса-пушкового светлого волоса, характерный признак для гнёздной алопеции, позволяющий дифференцировать с очагами при трихотилломании, при которой отрастающие волосы содержат пигмент [1,30,108]. Постепенное появление пигмента во вновь отрастающих волосах приводит к их неравномерному окрашиванию, феномену *полиозиса*. Следует отметить, что спонтанное

возобновление роста волос характерно для единичных очагов или при первых эпизодах гнездовой алопеции. В прогрессирующую стадию наблюдается расширение очагов с захватом соседних областей и слиянием с распространением в несколько зон волосистой части, головы, или по типу офиказиса, сисафио. Усиленное выпадение волос по краю очага определяется как зона расшатанных волос, шириной от 2-3 мм и до 1 см. Волосы в этой зоне легко извлекаются при их потягивании - тест натяжения, также характерны обломанные волосы - симптом «восклицательного знака» и наличие «черных точек» [1,96].

Дифференциальный диагноз ГА проводят со схожими очагами выпадения при трихотилломании (возможно их сочетание), рубцовыми алопециями, трихомикозами, токсическими и сифилитической алопециями [1,114].

При необходимости следует проводить ряд лабораторных исследований:

- микроскопического исследования кожи и волос на наличие патогенных грибов;
- микроскопического исследования волос, эпилированных из краевой зоны очага (выявление дистрофичных концов волос – признака, патогномоничного для ГА);
- гистологического исследования фрагмента кожи волосистой части головы. Гистологически ГА характеризуется состоящим в основном из Т-клеток воспалительным инфильтратом внутри и вокруг луковиц анагеновых волосяных фолликулов. Однако гистопатологические признаки ГА зависят от стадии заболевания, в случае хронического течения заболевания классические признаки могут отсутствовать;
- клинического анализа крови;
- серологических исследований для исключения красной волчанки и сифилиса;
- определения в крови уровня кортизола (при планировании лечения глюкокортикоидными средствами системного действия - до лечения и спустя 4 недели после его окончания);
- биохимического анализа крови: АЛТ, АСТ, общий белок, билирубин, холестерин, сахар крови, щелочная фосфатаза (при подозрении на токсическую алопецию, а также перед назначением фотохимиотерапии с применением фотосенсибилизаторов внутрь);
- обзорной рентгенографии черепа (для исключения объёмных образований области турецкого седла);
- анализа крови на гормоны щитовидной железы (T_3 свободного, T_4 свободного, ТТГ, АТ к ТПО, АТ к ТГ) для исключения патологии щитовидной железы и пролактин для исключения гиперпролактинемии [72].

9. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ГНЕЗДНОЙ АЛОПЕЦИИ

Дифференциальный диагноз проводят с трихотилломанией, диффузной токсической алопецией, трихофитией волосистой части головы, рубцовыми алопециями, сифилитической алопецией (табл. 1-5), рис. 10,11.

Таблица 1. Дифференциально-диагностический алгоритм при гнездной алопеции и трихотилломании

Клинические и другие признаки	Гнездная алопеция	Трихотилломания
Этиологический фактор	Мультифакторная причина болезни	Мультифакторная причина болезни, чаще заболевания нервной системы
Начало заболевания	Постепенное	Внезапное
Локализация очагов	Волосистая часть головы	Расположение очагов на висках, темени, ресницах, в области бровей.
Форма очагов	Овальная	Неправильных очертаний
Состояние длины волос	Одинаковая длина волос	Различная длина волос
Стадия роста волос	Дистрофические изменения волос, находящиеся в стадии анагена, реже телогена	Анаген или телоген, дистрофические волосы отсутствуют
Дистрофия ногтей	Наблюдается	Отсутствует, возможно обгрызание ногтей

Таблица 2. Дифференциально-диагностический алгоритм при гнездной и токсической алопециях

Клинические и другие признаки	Гнездная алопеция	Диффузная токсическая алопеция
Этиологический фактор	Мультифакторная причина болезни	Токсическое воздействие лекарственных препаратов, солей тяжелых металлов.
Стадия роста волос	Дистрофические изменения волос, находящиеся в стадии анагена, реже телогена	Выпадение волос в стадии анагена

Интоксикационный синдром	Отсутствует	Выражен
Поражение кожных покровов и слизистых оболочек	Отсутствует	Чаще встречается
Острое или хроническое поражение внутренних органов	Не наблюдается	Наблюдается

Таблица 3. Дифференциально-диагностический алгоритм при гнездной алопеции и дерматофитиях волосистой части головы

	Гнёздная алопеция	Трихомикозы (рис. 10,11)
Этиология	Не известна, имеется ряд коморбидных состояний	Возбудители из рода -Microsporum, Trichophyton
Эндемичность	Отсутствует,	Пути передачи: прямой контактный, непрямой через средства обихода, половой. Зоны с повышенной температурой и влажностью, скотоводческие районы с неблагоприятной эпид.обстановкой по микозам
Характер выпадения волос и локализация	Нерубцовое выпадение волос на коже головы(ресниц, бровей, бороды) и на туловище; воспалительные элементы отсутствуют	Нерубцовое выпадение волос, однако в некоторых случаях после инфильтративно-нагноительных формах (керион Цельзи) возможна вторичная рубцовая атрофия. Локализация: в/ч головы по краю, бороды по типу паразитарного сикоза. Воспалительные элементы – полиморфны: пустулы, папулы, корки и т.д.
Поражение ногтевых пластин	При тяжелых формах выпадения по типу ониходистрофии и трахионихии	Возможно поражение ногтевых пластин по гипертрофическим или атрофическим типам преимущественно стоп и межпальцевых промежутков

Жалобы	Отсутствуют, редко- зуд и жжение, гипестезия	Зуд, болезненность в очагах
Лампа Вуда	Свечение отсутствует/редко желто-оранжевое свечение за счет обсеменения сапрофитных форм <i>Malassezia</i>	Микроспория- изумрудно-зеленое. Трихофития- отсутствует.
Трихоскопические признаки	«Желтые и черные» точки, «восклицательный» знак, <i>pili annulate</i> в стадию прогрессирования; зона расщатанных волос, феномен полиозиса-отрастание беспигментных стержней	Наличие обломанных стержней по типу эндотрикс/эктотрикс на уровне гладкой кожи на 2--3 мм или 5-8 мм, пораженные волосы в виде крючков и запятых, «азбуки Морзе». Имеется мелкопластинчатое шелушение, воспалительные папуло-пустулезные элементы в виде «бордюра» по краям очагов



Рис. 10 (а, б) Инфильтративно-нагноительная форма дерматофитии в/ч головы у ребенка.



Рис. 11 (а,б) а- Трихоскопия поверхностной формы трихофитии в/ч головы. Визуализируются характерные для трихомикозов признаки: перекрученные волосы в виде «пороссячьего хвостика», крючков и запятых, «азбуки Морзе», обломанные волосы.



б- эпифлюоресцентное свечение (лампа Вуда) и наличие зеленоватого свечения на фоне однородного фиолетово-синего более характерное для микроспорума.

Таблица 4. Дифференциально-диагностический алгоритм при гнездной алопеции и сифилитическом выпадении волос

Клинические и другие признаки	Гнездная алопеция	Сифилитическая алопеция
Этиологический фактор	Мультифакторная причина болезни	<i>Treponema pallidum</i>
Серологические реакции	Отрицательные	Положительные
Другие клинические признаки	Может наблюдаться дистрофия ногтей, является проявлением ряда наследственных комплексов	Появляется вместе с другими проявлениями сифилиса – лейкодерма, папулезные, розеолезные сифилиды
Восстановление роста волос	Наблюдается, но часты повторные рецидивы дерматоза	Восстановление волос наблюдается полностью

Таблица 5. Дифференциально-диагностический алгоритм при гнездной и рубцовой алопециях

Клинические и другие признаки	Гнездная алопеция	Рубцовая алопеция
Этиологический фактор	Мультифакторная причина болезни	Мультифакторная причина болезни
Характеристика очагов	Кожа в очаге без особенностей, возможна гиперемия	Рубцовая атрофия в очаге поражения, фолликулярный аппарат не выражен, рассасывание придатков кожи.
Восстановление роста волос	Наблюдается, но часты повторные рецидивы дерматоза	Отсутствует

10. ОБЗОР КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ ГНЁЗДНОЙ АЛОПЕЦИИ

Клинический случай 1

Пациент А., 1989 года обратился на прием в связи с появлением очагов выпадения волос на голове, их расширением и обильным выпадением волос. Данное выпадение наблюдается в течение 2 лет, данный эпизод - второй, который длился на протяжении 2 месяцев. Во время первого эпизода заболевания – отмечал положительную динамику кожного процесса и зарастание очагов после проведения раздражающего наружного лечения и приема поливитаминных комплексов.

Клинический анализ крови: гемоглобин - 157 г/л; эритроциты – $5,5 \times 10^{12}$ /л; ЦП -0.86; тромбоциты – 234×10^9 /л; лейкоциты – $9,1 \times 10^9$ /л; палочкоядерные нейтрофилы – 3%; сегментоядерные нейтрофилы – 60%; эозинофилы – 1%; базофилы – 1%, лимфоциты – 27%, моноциты – 8%; СОЭ – 4 мм/ч. **Биохимические анализы:** АЛТ – 31,6 Ед/л; АСТ- 20,8 Ед/л; Щелочная фосфатаза - 43.7 МЕ/л; холестерин -3.5 ммоль/л; общий белок - 76.8 г/л; Т3 - 1.61 нмоль/л; Т4 -135.1 нмоль/л; ТТГ -2.99 мМЕ/л, Гликогемоглобин-5,7%, Общий тестостерон-12,7 нмоль/л, пролактин-153мЕД/л.. Из сопутствующих состояний выявлен дефицит витамина Д сыворотки – 29 нг/мл.

При осмотре, наблюдались множественные очаги выпадения волос на коже головы различной формы и размеров от 5 до 15 см в диаметре. Ногтевые пластины не изменены. Pull-тест (тест натяжения волос) – положительный (4-5 волос). На трихоскопии отмечалось наличие патогномичных симптомов гнездной алопеции – «желтых» (пустующих фолликулов в фазе кеногена) и единичных «чёрных» точек (трихомалация, признак острой стадии и прогрессирования патологического процесса); волос в виде «восклицательного знака» и обломанных «пеньков», единичных vellusных волос.

На основании клинических, анамнестических и трихоскопических паттернов выставлен диагноз: Гнездная алопеция, многоочаговая форма, активная стадия. Рекомендовано к лечению: витамин D – 5000 МЕ утром ежедневно в течение 2 мес., цинка сульфат (10мг) 2 раза в сутки, после еды в течение 1 мес. Наружно: мазь бетаметазона дипропионат 0,05% - наносить на очаги выпадения волос 2 раза в сутки, в течение 2 месяцев.

При последующих посещениях через два месяца отмечено расширение и слияние очагов в связи с чем было рекомендовано проведение системной иммуносупрессивной терапии преднизолоном из расчета 40 мг/сутки с последующим снижением по 5 мг/неделю и полной отменой. Аспаркам – 1 таблетка 3 раза в сутки, во время приема преднизолона.



а



б



в

Рис. 12 Пациент А., 32 года. Фото пациента с многоочаговой формой ГА после лечения системной терапии преднизолоном 40 мг/сутки: 1а-в

В течение месяца после проведенного лечения преднизолоном отмечалась положительная динамика (рис. 10 **а-в**): возобновление роста пушкового волоса и заростание очагов, снижение активности процесса при трихоскопии – отсутствие «черных» точек, волос в виде «восклицательного» знака.

Видеотрихоскопия (увеличение* 40 раз): прицельное обследование пограничной зоны выпадения волос (рис. 13). Определяется зона патогномичные признаки ГА - «желтые точки», единичные «черные точки» - признак острой стадии и прогрессирования патологического процесса.

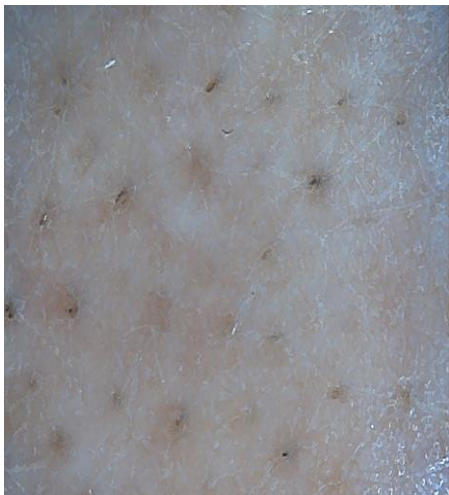


Рис. 13 Трихоскопия пациента с локальной формой гнездовой алопеции

Клинический случай 2

Пациентка Б., 1994 г.р. обратилась с жалобами на выпадение волос по всей волосистой части головы, также одной брови. Начало заболевания связывает с перенесенной простудой и периодической мигренозной головной болью. Страдает в течение 1 года. Вначале появился очаг выпадения в затылочной области, который расширился и увеличивался в размерах, далее появились новые очаги в теменной области и процесс распространился по всей волосистой части головы. Обращалась к дерматологу - применяла настойку стручкового перца, чеснока, принимала поливитамины, эффект был незаметен. Через два месяца отметила поредение в области правой брови и в последствии ее выпадение. Одновременно наблюдалось увеличение старых очагов в размерах, их слияние и постепенное облысение по всей коже скальпа с сохранением «островков» волос.

Анамнез жизни: ОРВИ, переболела вирусным гепатитом А в возрасте 5 лет, ветряная оспа в детстве, рецидивирующий лабиальный герпес, мигрень. Наследственный анамнез отрицает. Семейный статус: замужем. Беременностей- 1, абортов- 2. Менструальный цикл- регулярный, 28 дней. Со слов больной наблюдается по поводу ДЖВП у гастроэнтеролога. Аллергия на пищевые продукты – белок коровьего молока.

Клинический анализ крови: гемоглобин - 118 г/л; эритроциты - 4.0×10^{12} /л; ЦП -0.90; тромбоциты – 253×10^9 /л; лейкоциты - 4.9×10^9 /л; палочкоядерные нейтрофилы – 3%; сегментоядерные нейтрофилы – 55%; эозинофилы – 1%; базофилы – 1%, лимфоциты – 35%, моноциты – 5%; СОЭ – 4 мм/ч. **Биохимические анализы:** АЛТ - 7.23 Ед/л; АСТ- 13.43 Ед/л; Щелочная фосфатаза - 43.7 МЕ/л; холестерин -3.5 ммоль/л; ферритин-15,3 нг/мл; Т3 - 1.61 нмоль/л; Т4 -135.1 нмоль/л; ТТГ -2.99 мМЕ/л. Витамин Д- 60 МЕ/мл.

Локальный статус: дерматоз распространенный, имеются диффузные очаги облысения в теменной, теменно-затылочной, и затылочной областях, с единичными «островками» сохраненных волос. Тест натяжения- положительный

(рис 14. а-в). Рост пушкового волоса на теле сохранен. Ногтевые пластины не изменены.

На основании клинических и трихоскопических критериев выставлен диагноз: Гнёздная алопеция, субтотальная форма, активная стадия.



а



б



в

Рис. 14 Фотографии пациентки с субтотальной формой гнёздной алопеции (а-в).

При трихоскопии определяются характерные для ГА признаки: волосяные фолликулы в очагах сохранены, имеется зона расшатанных волос, обломанные пеньки волос в виде «восклицательного знака», «желтые точки», единичные «черные точки» -- признак острой стадии и прогрессирования патологического процесса, также непигментированный пушковый волос (рис. 15).

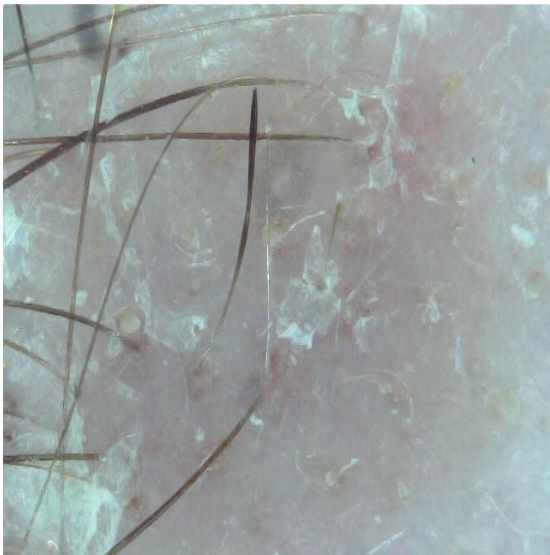


Рис. 15 Трихоскопия пациентки с субтотальной формой ГА.

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

11. СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ ГНЁЗДНОЙ АЛОПЕЦИИ

Отсутствие лечения. Согласно наблюдениям Британской ассоциации дерматологов спонтанная ремиссия возможна у 80% пациентов с ГА с ограниченным выпадением и длительностью эпизода менее 1 года [1,30,37,116].

Топические кортикостероиды (ТКС) (уровень доказательности 2+). ТКС сильно действия широко используются для лечения, однако их доказательство эффективности ограничено [37,107,117,116,118,119,120,121,96]. Аствацатуров К.Р. одним из первых использовал безигольчатый аппликатор для внутрикожного введения гидрокортизона и адрезона в очаги у 42 больных гнездной алопецией, отмечая безболезненность, простоту выполнения манипуляции и отсутствие побочных эффектов как положительные стороны данной методики [1,30,122,116].

Согласно Кохрановскому обзору 17 рандомизированных клинических исследований по гнездной алопеции, только одно исследование, посвященное топическим стероидам имело доказательность при краткосрочном применении и не имело при длительном [107,116,123]. В рандомизированном клиническом испытании 25 % крема с дексаметазоном у 70 пациентов, у большей части

леченых ТКС отмечено небольшое улучшение в сравнении с плацебо группой, однако результаты не были статистически достоверными [118].

Клобетазол пропионат применяемый под окклюзионную повязку может быть эффективным средством у некоторых больных [119,120]. В исследовании 28 пациентов с ТА/УА с длительностью течения около 7 лет, 0,5% мазь клобетозола пропионата наносимая под окклюзионную пленку в течение 6 из 7 дней каждой недели на протяжении 6 месяцев привела к возобновлению роста волос у 5 пациентов (18%) [119]. Пациенты наносили мазь на одну половину скальпа, с течением времени лечения отсутствие изменений наблюдалось на индифферентной стороне. Фолликулит являлся одним из часто встречаемых побочных эффектов топическими стероидами. В испытании с применением пены с 0,5% клобетазола пропионата у 34 пациентов с умеренной и тяжелой степенью алопеции было назначено нанесение препарата на половину головы в случайном порядке. После 12 недель лечения в большей части очагов с применением клобетазола, отмечалось не менее 50% возобновления роста волос (7 в сравнении с 34) [119].

Внутриочаговое введение кортикостероидов (уровень доказательности 3). Внутриочаговое введение депонированных стероидов стимулирует возобновление роста волос на стороне инъекций у некоторых пациентов [1,30,116]. Согласно данным Burton J. (1971) возобновление роста волос наблюдалось в 33 из 34 очагов у 11 пациентов ГА, получавших триамцинолон гексацетонид, и в 16 из 25 очагов у 17 пациентов, получавших триамцинолон ацетонид. Эффект от лечения продолжался на протяжении 9 месяцев [124]. Согласно данным исследования в Саудовской Аравии у 62% пациентов наблюдалось полное восстановление волос после месячного курса триамцинолона ацетонида; ответ на проводимую терапию был более выражен при наличии менее чем 5 очагов размерами до 3 см [135]. Инъекции гидрокортизона ацетата (25 мг/мл) и триамцинолона ацетонида (5-10 мг/мл) наиболее широко используются, данный метод рекомендован при наличии ограниченного выпадения волос [30,116,125].

Множественные инъекции кортикостероидами могут быть проведены, однако следует обращать внимание на дискомфорт со стороны пациента и атрофию кожи как частый побочный эффект внутриочагового введения, в частности триамцинолона, которая разрешается в течение нескольких месяцев [-5,30,96,116]. Данная терапия неприменима при быстро прогрессирующем течении ГА и обширном распространении очагов.

Системные кортикостероиды (уровень доказательности 3). Длительный ежедневный прием пероральных кортикостероидов способствует росту волос у некоторых пациентов [106,116,126,127,128,129]. Olsen Е.А. и соавт.(1992) в

частично контролируемом исследовании предоставили данные о возобновлении роста волос более чем в 25% у 30-47% пациентов получивших лечение пероральным преднизолоном (начиная с 40 мг/сутки) в течение 6 недель по снижающей схеме [126].

Комплексное лечение преднизолоном из расчета 20-30мг сутки в сочетании с наружными кортикостероидами и анаболическими препаратами при тяжелых формах ГА проводил И.Н. Винокуров(1969), отмечая хорошие результаты с незначительными побочными явлениями [72].

Разными группами авторов предложены схемы пульс-терапии с использованием различных форм кортикостероидов: (преднизолон внутривенно 2г) Burton JL, Shuster S.(1975) [130], внутривенно метилпреднизолон 250 мг 2 раза в день на протяжении 3 дней [127,128]. Пероральный преднизолон 300 мг один раз в месяц [183], дексаметазон 2 раза в неделю [129]. Таким образом, у 60% пациентов с обширными очагами ГА было показано значимое косметическое улучшение в ответ на пульс-терапию кортикостероидами, в то время как менее 10% с тяжелыми формами ответили на лечение [116]. Имеются данные о побочных эффектах краткосрочной и долгосрочной терапии системными кортикостероидами, что требует рационального подхода к выбору лечения[116,117].

Контактная иммунотерапия (уровень доказательности 2++). Была описана в 1976 году Rosenberg E. W. и L. Drake [131]. Контактные аллергены используемые в лечении ГА включают: динитрохлорбензол, дибутиловый эфир скваровой кислоты, дифинилциклопропенон [116,132]. Клинический протокол применения контактной иммунотерапии был описан Harple R. и соавт. (1983) [133]. Пациента сенсibilизировали 2% раствором дифенилциклопропенона (ДФЦП), применяемого на ограниченный участок кожи головы [134,135,136]. Для объяснения механизма действия местной иммунотерапии предложены две концепции. Согласно L. Daman и соавт. (1978) [137], за счет привлечения популяции Т-клеток аллергеном, происходит элиминация антигена из волосяного фолликула. По мнению Harple R.(1981) [138] подавление атоиммунной реакции происходит в результате привлечения неспецифических Т-супрессоров, которые способствуют проявлению «антигенной конкуренции» в области на которую наносят ирритант. Автор предполагает, что за счет изменения баланса между разными популяциями Т-клеток, происходит подавление воспаления и нарушение выработки провоспалительных цитокинов, которое в последующем ведет к возобновлению роста [114-139].

Обзор имеющихся в доступе исследований по контактной иммунотерапии, говорит о достижении значимого эффекта у 50-60% пациентов, однако разброс эффективности в лечении варьирует от 9 до 87% [94-132]. При

отсутствии эффекта в течение 6 месяцев от начала процедур, лечение может быть остановлено. По данным канадских исследователей, клинически значимый эффект наблюдался у 30% пациентов после 6 месяцев терапии, но процент улучшения увеличивался до 78% после 32 месяцев, что говорит о длительной терапии как более эффективной [146-140]. Однако рецидивы наблюдались в 62% у пациентов после значимого улучшения. Клинический эффект у пациентов с ТА/УА формами достигал 17% и не увеличивался после 9 месяцев проводимого лечения [74-116,114-139].

Динитрохлорбензол (ДНХБ). Впервые о повторном росте волос у двух пациентов после местного применения ДНХБ сообщили E. Rosenberg и L. Drake в 1976 г. [178-131]. В последующих работах было показано, что общая эффективность применения ДНХБ при лечении гнездной алопеции составляет от 25 до 89% [116-141,119-142]. Согласно опыту применения Б.Т. Глухенького, Л.Д. Калюжной (1984) при использовании 1% спиртового раствора ДНХБ 1 раз в неделю в течение 3 - 8 месяцев отмечался полный регресс процесса у 25 из 32 больных [13-143]. Положительный опыт применения ДНХБ у 82 больных с различными клиническими формами ГА на протяжении 10 лет наблюдали А.Ю. Родин и соавт.(1995) [35-144]. Клиническое выздоровление и удовлетворительный косметический эффект наблюдался у 95,5% больных с локальной формой заболевания. При субтотальной - у 66,6% больных, и у 52,9% - с универсальной. Рецидив болезни после лечения раствором ДНХБ наблюдался у 6 (7,3%) больных гнездной алопецией [35-144].

Фотохимиотерапия: псорален и УФА (уровень доказательности 3). Описаны данные неконтролируемых исследований применения псоралена и УФА при ГА, с использованием орального и топического псоралена [81-145,137-146,195-147,151-148]. Некоторые обзоры по лечению предполагают отсутствие значимого эффекта от ПУВА-терапии [118-149]. Возможны рецидивы во время лечения, поэтому требуется продолжение терапии для поддержания роста волос, что может приводить к высокой кумулятивной дозе УФА. А. Mitchel и соавт.(1984) наблюдали восстановление роста волос у 8 (36,3%) из 22 пациентов при сочетании местного 0,1% 8-метоксипсорален и УФ-облучения, и полное восстановление роста - у 2 (9%) [150-150]. По данным Е.В. Авербах (1985) приемлемый косметический эффект наблюдался у 66 (76,75%) из 86 пациентов с различными клиническими формами ГА, что также зависело от тяжести, давности и длительности рецидива [1-151].

Миноксидил (уровень доказательности 2-). Показано, что в клетках кожных сосочков, изолированных из ВФ волосистой части головы человека, добавление миноксидила приводило к усилению экспрессии мРНК ЭФРС [149-152]. Его действие на волосяной фолликул, объясняется во-первых активацией калиевых

(АТФ-зависимых каналов), а во-вторых влиянием на пролиферацию различного пула клеток луковицы, посредством стимуляции синтеза простогландинов и ЭФРС (эндотелиального фактора роста сосудов) посредством NO-синтаз (оксида азота) [99-153,147-154].

В исследовании Zachary I., Glikli G.(2001) удалось доказать роль ЭФРС в развитии кровоснабжения и его влиянии на образование оксида азота и простациклина [202-155]. К. Уано и соавт. высказали предположение о том, что избыточная экспрессия ЭФРС в эпителиальном влагалище корня способствовала усилению кровоснабжения волосяного фолликула, ускоренному росту волос и появлению терминального волоса [201-155].

При сравнении 1 и 5% раствора миноксидила при обширных очагах, возобновление роста более часто наблюдалось при применении 5% миноксидила [103-156,196-157,104-158,167-159,169-160]. Однако топический миноксидил неэффективен при ТА/УА [74-116,167-159,196-157].

Дитранол (уровень доказательности 3). Клинические отчеты по применению антралина (дитранола) и других контактных ирритантов не так обширны [161,162,163]. В одном открытом исследовании у 18% пациентов с обширными очагами алопеции достигнут косметически значимый результат при применении антралина [161]. Опубликованные данные свидетельствуют о том, что для достижения значимого эффекта необходимо частое в высоких концентрация применение дитранола.

Цитостатики. Циклоспорин А впервые был выделен из культуры гриба *Tolypocladium inflatum* Gams в 1969 г. в исследовательской лаборатории фирмы "Sandoz" (Швейцария), как соединение с иммуносупрессивной активностью [164].

Полученные данные на экспериментальных моделях животных, и подтвержденные затем в клинических исследованиях, свидетельствуют о циклоспорине, как о средстве обладающим иммуносупрессивным эффектом и способном стимулировать рост волос [30,165,166]. Однако побочные системные эффекты у пациентов с тяжелыми формами ГА и незначительный косметический результат ограничивают его применение [166].

По мнению А. Gupta и соавт. (1990) снижением количества инфильтрирующих иммунных клеток, участвующих в реакциях гиперчувствительности замедленного типа являются свидетельством того, что циклоспорин меняет соотношение иммунорегуляторных лимфоцитов вокруг волосяных фолликулов [165]. Аналогичный эффект наблюдали в своем исследовании V.C. Но и соавт.(1993) изучая действие циклоспорина у больных гнездной алопецией. Авторы установили изменение баланса иммунорегуляторных лимфоцитов вокруг волосяных фолликулов: ингибирование

активации Т-хелперов, а также продукции интерлейкина 2, интерферона- γ [65,121]. После применения ингибиторов кальциневрина отсутствие эффекта наблюдалось у 11 пациентов с ГА среднего и тяжелого течения, пролеченных топических такролимусом на протяжении 24 недель [167].

Сульфасалазин (уровень доказательности 3). Несколько неконтролируемых исследований заявили о терапевтических эффектах сульфасалазина при гнездной алопеции [168,169,170]. При исследовании 26 пациентов с тяжелыми формами алопеции (более 40% потери волос) из 22 пациентов, завершивших курс лечения у 6 наблюдалось полное восстановление, у 9 частичное. Из 15 респондентов у 10 наблюдался рецидив. [171].

Метотрексат (уровень доказательности 3). При обзоре 22 пациентов с ТА/УА получивших лечение метотрексатом из расчета 15-25 мг в неделю в сочетании с преднизолоном 10-20 мг/суточно, у 14 было достигнуто полное восстановление, в том числе у 3 из 6 участников получавших монотерапию метотрексатом [123-121,132-172].

Аналоги простагландина F2a при выпадении ресниц (уровень доказательности 2-). Гипертрихоз в области ресниц побочный эффект топического лечения открытоугольной глаукомы аналогами простагландина F2a-латанопростом и биматопростом. В исследовании 48 пациентов с УА, у 45% пациентов было достигнуто полное или клинически значимое восстановление роста ресниц при применении топического латанопроста на протяжении 2 лет, в сравнении с нерандомизированной контрольной группой [173,174]. Однако 16-недельное исследование у 11 пациентов с выпадением ресниц не отметило улучшения ни от терапии латанопростом ни биматопростом [136-175]. Исследования J. Michelet и соавт. показали, что обе изоформы PGHS(простагландина) иммунологически локализованы в кожных сосочках ВФ человека в фазе анагена, а в фазе анагена и катагена в кожных сосочках ВФ иммунологически выявляется только PGHS-1 [55-176].

Биологическая терапия (уровень доказательности 3). В открытом исследовании 17 пациентов со средним и тяжелым течением гнездной алопеции не было отмечено улучшения после терапии этанрецептом [177]. В рандомизированных клинических испытаниях 45 пациентов с тяжелой степенью и затяжным течением гнездной алопеции не было значимого улучшения от алексацепта в сравнении с группой плацебо [178]. Согласно данным мета-анализа из 12 исследований с когортой из 346 пациентов применившими JAK-ингибиторы: тофацитиниб - 248 и руксолитиниб - 58 положительный клинический эффект наблюдался у 66 % пациентов, однако среди наиболее частых побочных эффектов отмечены рецидивирующие инфекции и изменения

лабораторных показателей крови. После отмены терапии через 3 месяца у 74 % пациентов наблюдался рецидив алопеции [179].

Изопринозин (уровень доказательности 2). Инозин пранобекс обладает иммуностимулирующим и противовирусным эффектом. Ранние неконтролируемые исследования докладывали о смешанных результатах лечения [68-180]. У 32 пациентов с торпидным течением отмечена клиническая ремиссия у 50% , принимавших Изопринозин в течение 12 недель в сравнении с неконтролируемой плацебо группой [181].

Лазеротерапия (уровень доказательности 3). Инфракрасный диодный лазер использовался в лечении очаговой алопеции у 16 пациентов. Частичное или полное восстановление наблюдалось в 32 из 34 очагов, причем отсутствие роста наблюдалось в очагах не подвергшихся облучению [181]. Схожие результаты наблюдались у 9 детей по данным Al-Mutairi N. (2009), получавших терапию эксимерным лазером [183].

Гипнотерапия (уровень доказательности 3). В нерандомизированном исследовании 20 пациентов (с преимущественно тяжелыми формами ГА) получавших гипнотерапию отмечено значительное снижение показателей тревожности и депрессии, в сравнении с 21 пациентами не получавшими данное лечение [116,184]. Данное заключение указывает на роль нефармакологической помощи пациентам с ГА.

Резюме

Учитывая многогранность и неясность этиологии ГА существуют теории, описывающие каскад патологических реакций, ведущих к потере иммунологической толерантности волосяного фолликула (ВФ) и аутоагрессии существуют разные теории. Наиболее характерные гистологические признаки - перibuльбарный лимфоцитарный инфильтрат вокруг волосяных фолликулов; в основном представленный CD4⁺ Т-клетками, с примесью CD8⁺ клеток [43,19,177].

В международных клинических протоколах основным принципом лечения гнёздной алопеции является применение иммуносупрессивных препаратов [116,185,186]. В зависимости от тяжести течения глюкокортикостероиды применяются локально при легкой и средней тяжести, тогда как при выпадении более 50% волос на скальпе и вовлечении кожного покрова рекомендуется сочетание кортикостероидов с цитостатиками, сочетание которых дает синергичный иммуносупрессивный эффект и уменьшает выраженность побочных эффектов системной терапии [116,185,186]. Частота проявлений побочных явлений от проводимой терапии варьирует в зависимости от длительности применения и дозировки, что не всегда сопоставимо с по-

ложительным клиническим течением дерматоза, носящим кратковременный характер ввиду развития синдрома отмены после прекращения иммуносупрессии [185-187].

Наиболее частые побочные явления такие как: синдром Иценко-Кушинга, обострение инфекционных заболеваний, гипертензия, язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки, требуют тщательного анализа анамнеза жизни пациентов для предотвращения ятрогенного эффекта [185-188]. Наличие возможных рецидивов заболевания и невозможность прогноза течения вне зависимости от проводимого лечения ограничивает возможности проведения постоянного иммуносупрессивного лечения. Потеря иммунной толерантности волосяного фолликула с последующим развитием перибульбарного аутоиммунного Т-клеточного воспаления указывает на необходимость поиска и установления инициального триггера [54].

12. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Под нашим ретроспективным наблюдением находилось 132 пациента (51 мужчина и 81 женщина) в возрасте от 13 до 65 лет (средний возраст $30,56 \pm 0,81$ года) с различной клинической тяжестью ГА. Обследование, наблюдение и лечение больных проводилось амбулаторно на базе Центра Семейной медицины № 10 (г. Бишкек, ул. Боконбаева, 61), медицинского центра «Доверие» (г. Бишкек, ул. Юнусалиева, 173/7) с 2014 по 2019 года [23]. Все пациенты имели клинически подтвержденный диагноз: Гнёздная алопеция, что соответствовала диагнозу «Гнёздная алопеция» (шифр L63 по МКБ-10) и различным клиническим формам: локальная (другие виды), офаизис, неуточнённая (incognita), тотальная и универсальная алопеции (коды диагнозов: L63.8, L63.2, L63.9, L63.0 и L63.1). Сбор данных также включал сведения о возрасте пациента при первом эпизоде алопеции, количестве эпизодов и продолжительности последнего эпизода. Проводился опрос на перенесенные инфекционные заболевания в течение 1 года или вакцинации, и возможные триггеры в развитии исследуемой нозологии. Для верификации диагноза наряду с определением ряда патогномичных симптомов использовали видеодерматоскопию (трихоскопия) очагов выпадения волос, которую проводили с помощью периферийного видеодерматоскопического оборудования и ряда патогномичных признаков [1, 96].

По клиническому течению ГА оценивали по степеням тяжести: легкая, средняя и тяжелая [1,8,31]. Активность выпадения волос определяли зоной расшатанных волос и степенью удаления волос в краевой зоне очага при ГА при потягивании (pull-test). Данный тест позволяет определить степень активности заболевания в очагах [1].

В рамках нашего исследования, перед началом лечения пациентам было также рекомендовано клиническое обследование у смежных специалистов для выявления сопутствующей патологии с ГА (табл. 6) [50].

Таблица 6. Сопутствующие изменения и заболевания органов и систем у 132 больных гнёздной алопецией

Патология	Число больных	
	абс.	%
Хронический гепатит	3	1,54
Диффузные изменения печени	15	7,7
Неалкогольный стеатогепатоз печени	8	4,1
Гранулемы печени	1	0,51
Хронический калькулезный холецистит, холецистэктомия	7	3,59
Хронический холецистит	16	8,2
Дискинезия желчевыводящих путей	11	5,64
Полип желчного пузыря	3	1,54
Холестаз	3	1,54
Липоматоз поджелудочной железы	1	0,51
Хронический панкреатит	8	4,1
Аппендэктомия	6	3,07
Хронический гастрит	5	2,6
Хронический пиелонефрит	8	4,1
Кисты/очаговые образования почек	2	1,02
МКБ. Микролитиаз почек	6	3,07
Узловой зоб	10	5,13
Аденоматоз щитовидной железы	4	2,05
Аутоиммунный тиреоидит	7	3,56
Гипотиреоз	2	1,02
Атопический дерматит	6	3,07
Экзема (пищевая аллергия)	11	5,64
Крапивница	4	2,05
Себорейный дерматит	2	1,02
Псориаз	1	0,51
Андрогенетическая алопеция	6	3,07
Сезонный ринит, поллиноз, астма	15	7,7
Витилиго	3	1,54
Аутоиммунные заболевания соединительной ткани	1	0,51
Неврологическая патология (головные боли, межпозвоночные грыжи, неврит)	8	4,1
Железодефицитная анемия	12	6,15

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

В нашем исследовании наличие в анамнезе эпизода ГА у близких родственников отмечалось у 7 (3,56%) пациентов, из них у 5 наблюдалось очаговое выпадение волос в молодом возрасте однократно, без рецидивов. У 2 пациентов наблюдался отягощенный семейный анамнез, когда у родных сестер и братьев, а также родителей отмечались несколько длительных эпизодов выпадения или же торпидные формы ГА на протяжении более 10 лет.

По данным УЗИ гепатобилиарной системы и биохимических анализов были получены следующие результаты: у 3(1,54%) пациентов с диффузными изменениями паренхимы печени и повышенными печеночными тестами при дальнейшем обследовании у 2 пациентов получены положительные результаты ПЦР на вирусный гепатит С. По данным анамнеза у больных гепатитом С наблюдался первый эпизод ГА продолжительностью от 2 до 6 мес. 8(4,1%) обследованным с эхографическими признаками диффузного изменения паренхимы печени и полученными биохимическими анализами, установлен клинический диагноз неалкогольного стеатогепатита печени (НАСП). Сопутствующий сонографический признак -- липоматоз поджелудочной железы верифицирован у одного пациента. Пациента с гранулемой печени, обследовал хирург для уточнения диагноза, больной поставлен на динамическое наблюдение. У 3(1,54%) из 16(8,2%) обследованных с признаками дискинезии желчевыводящих путей (ДЖВП) выявлен хронический калькулезный холецистит. Признаки застоя желчи (холестаза) и сопутствующих доброкачественных выростов на слизистой желчного пузыря (полип) выявлены у 3 пациентов с ГА, которых также на диспансерный учет поставил гастроэнтеролог. Хронический панкреатит в фазе клинической ремиссии установлен у 8(4,1%) обследованных.

Интересными представляются полученные анамнестические данные предшествовавшей аппендэктомии у 6 (3,07%) пациентов, коррелировавшие с клинически более тяжелыми формами течения ГА: у 1 больного -- универсальная, у 3 -- многоочаговая и субтотальная формы ГА. Двое пациентов с локальной формой ГА, характеризовались повторяющимися рецидивами, что может указывать на возможную связь резекции червеобразного отростка и потерей иммунологической толерантности волосяного фолликула (ВФ), что может способствовать более тяжелым клиническими проявлениями ГА.

При обследовании мочевыводящей системы у 8 (4,1%) пациентов диагностированы признаки хронического пиелонефрита, у 2 (1,02%) кисты почек, у 6 (3,07%) мочекаменная болезнь почек.

На основании сонографических исследований щитовидной железы и клинического заключения эндокринолога выставлены следующие диагнозы: узловой зоб у 10 (5,13%), аденоматоз щитовидной железы у 4 (2,05%) больных ГА. Аутоиммунный тиреоидит верифицирован у 7 (3,56%) пациентов. Двое больных с клинической картиной гипотиреоза были поставлены на учет к эндокринологу. Следует отметить, что количественные показатели тиреоидных антител не коррелируют с клинической тяжестью ГА, что соответствует данным международных источников [42,189].

Ввиду общности этиопатогенетических аспектов возникновения аллергодерматозов в одну группу были объединены 6 (3,07%) пациентов с атопическим дерматитом, 11 (5,64%) с экземой, 4 (2,05%) с хронической крапивницей и себорейным дерматитом 2 (1,02%). У 2 пациентов с ранним началом атопического дерматита в детском возрасте наблюдались тяжелые клинические формы ГА (тотальная/универсальная алопеция -- ГА/УА), что соответствует клинико-патогенетическому (атопическому) типу по Iceda, согласно данным зарубежных авторов, связанному с мутацией филлагрина и нарушением целостности эпидермального барьера [7, 43]. У 4 (2,05%) пациентов с экземой различной локализации, наблюдалась корреляция эксацербации экзематозного процесса с рецидивом ГА, что указывает на возможную патогенетическую взаимосвязь этих нозологий и требует дальнейшего изучения [19]. Сезонный ринит (риноконъюнктивит), поллиноз, аллергический бронхит (астма) наблюдались у 15 (7,7%) больных. Вышеуказанные аллергические состояния аналогичны проявлениям атопических заболеваний, так как в основе имеется гиперпродукция IgE. Мы не обнаружили источников литературы, указывающих на корреляцию тяжести течения ГА и уровня общего и специфического IgE в сыворотке крови больных, что представляется перспективным для дальнейшего изучения и нахождения общих моментов этиопатогенеза. Псориаз наблюдался у 1 пациентки с универсальной формой, что по данным литературы [42] встречается в 6,3% случаев ГА. Коморбидность с витилиго наблюдалось у 3 (1,54%) больных, что, по данным литературы, встречается в 2,8% случаев [42, 94]. У одного пациента универсальная форма ГА сочеталась с акральная и периорифициальной локализацией витилиго; одна пациентка с очагами депигментации в области подмышечных впадин и лба наблюдалась с многоочаговой формой ГА.

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

Учитывая данные предыдущих авторов о влиянии тяжести гнездовой алопеции и уровня витамина D сыворотки, было обследовано 30 пациентов с различной клинической тяжестью ГА, которым проводили исследование уровня (25-ОН витамина D, нмоль/л). Выраженный дефицит витамина D, определяемый уровнем менее 10 нг/мл, распространен на Ближнем Востоке и Южной Азии, где средние значения колеблются от 4 до 12 нг/мл (менее 30

нмоль/л). Референсные значения витамина D здоровых лиц рекомендованы от 75 до 250 нмоль/л [190].

У пациентов с легкой степенью тяжести ГА (16 человек) средняя концентрация витамина D составила $56,75 \pm 0,62$ нмоль/л ($p > 0,5$). При среднетяжелом течении (11 пациентов) отмечалось более значимое снижение витамина D -- $32,67 \pm 0,91$ нмоль/л в сравнении с легким, что указывает на развитие выраженного гиповитаминоза D и является фактором предрасполагающим к отягощению клинического течения и коморбидным состоянием (табл. 7). У пациентов с тяжелым течением ГА (ГА/УА) уровень витамина D наблюдался также низким -- $32,9 \pm 0,84$ нмоль/л, сопоставимым со среднетяжелым течением.

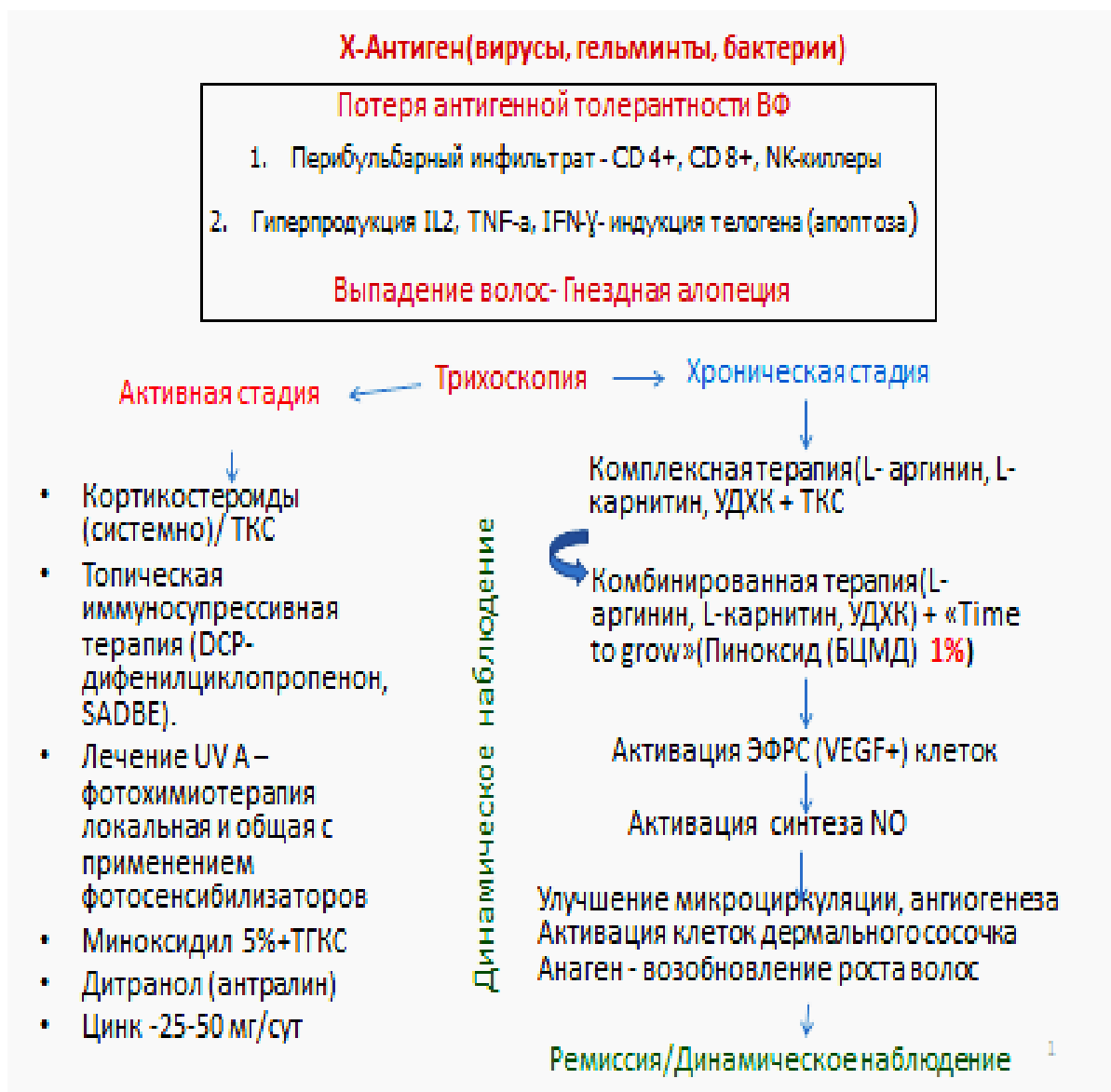
Таблица 7. Изменение уровня 25-ОН витамина D у 30 пациентов с различной клинической тяжестью ГА; $p > 0,5$

Степень тяжести ГА	Витамин D, нмоль/л
Легкая	$56,75 \pm 0,62$
Среднетяжелая	$32,67 \pm 0,91$
Тяжелая	$32,9 \pm 0,84$

Согласно полученным данным отмечается снижение уровня витамина D у пациентов с ГА, что коррелирует с прогрессированием клинической тяжести течения ГА, и рассматривается как индикатор усугубления тяжести патологического процесса.

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

Патогенетическая схема терапии гнездной алопеции



ТЕСТОВЫЕ ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

1. Какая точка зрения патогенеза гнездной алопеции является общепринятой на современном этапе?
 - а) Аллергическая
 - б) Инфекционная
 - в) Аутоиммунная
 - г) Неврогенная
 - д) Генетическая

2. Какими клетками преимущественно представлен инфильтрат вокруг волосяного фолликула в активную стадию при гнездной алопеции?
 - а) CD4⁺ Т-клетками, с примесью CD8⁺ клеток по типу «роя пчёл»
 - б) NK-клетками
 - в) CD3+-клетками
 - г) макрофагами, базофилами
 - д) нет инфильтрата

3. С помощью какого теста можно определить расширение очага при ГА?
- а) тест на мытье волос
 - б) исследование под лампой Вуда
 - в) микроскопическое исследование на мицелии гриба
 - г) определение зоны расшатанных волос
 - д) тест на беременность
4. Какое изменение со стороны кожных придатков или кожи может сочетаться при гнездовой алопеции, помимо выпадения волос?
- а) Появление крапивницы
 - б) Усиление рефлекса «гусиной кожи»
 - в) Изменение ногтевых пластин по типу симптома «наперстка»
 - г) Выпадение зубов
 - д) Усиление потоотделения.
5. Какой трихоскопический признак наблюдается в стадию регресса гнездовой алопеции?
- а) Появление веллуса
 - б) Симптом «восклицательного знака»
 - в) Симптом «черных точек»
 - г) Появление «зигзагообразных волос».
6. Какая из нижеуказанных шкал, используется для оценки тяжести выпадения при ГА?
- а) SCORAD
 - б) SALT
 - в) EASI
 - г) PASI.
7. Первый очаг облысения на коже головы чаще появляется?
- а) В лобной области
 - б) В теменной области
 - в) В области затылка
 - г) В височной области
 - д) В паховой области.
8. Синонимом полной потери волос на скальпе при гнездовой алопеции является?
- а) Локальная
 - б) Тотальная
 - в) Ретикулярная
 - г) Офиазис
 - д) Диффузная
9. Какие коморбидные состояния чаще всего наблюдаются при гнездовой алопеции?
- а) Аутоиммунный тиреодит
 - б) Атопический дерматит
 - в) Красный плоский лишай
 - г) Пиодермия
 - д) Андрогенетическая алопеция.

10. Патогистологические изменения характерные для прогрессирующей стадии алопеции?

- а) Атрофия сосочков фолликула
- б) Деформация луковицы волоса
- в) Расширение и утолщение сосудов в дерме, симптом «роя пчел»
- д) Разрушение нервно-рефлекторного аппарата кожи.

11. В какой стадии гнездной алопеции наблюдается появление «желтых» точек, зоны расшатанных волос?

- а) Активная
- б) Подострая
- в) Хроническая
- г) Анагеновая
- д) Телогеновая

12. В какие сроки возможно самостоятельное восстановление очага при ГА при первом эпизоде выпадения?

- а) 3 месяца
- б) одна неделя
- в) На шестом месяце
- г) через 6 месяцев
- д) никогда

13. Выделите трихоскопический признак не соответствующий диагнозу гнездная алопеция

- а) «желтые точки»
- б) «черные точки»
- в) «восклицательный знак»
- г) «белые точки»
- д) Симптом Поля-Пинкуса

14. Как называется метод диагностики, выявляющий основные признаки гнездной алопеции?

- а) Микроскопия
- б) Трихоскопия (дерматоскопия)
- в) Рентгенография
- г) ЭЭГ
- д) Компьютерная томография.

15. Какие препараты не следует назначать назначают в активной стадии гнездной алопеции?

- а) Цитостатики
- б) Вазоактивные препараты: никотиновая кислота, пентоксифиллин
- в) Глюкокортикостероидные мази
- г) Препараты цинка
- д) Преднизолон.

16. Метод топической аллергической реакции включает втирание?
- Раствором Витамина В₁₂
 - дифенилциклопропенон
 - Настойкой чеснока
 - Экстрактом Алоэ
 - Растительным маслом.
17. При тяжелой форме алопеции преднизолон назначают в следующей дозе?
- 10 мг/сут
 - 20 мг/сут
 - 30 мг/сут
 - 40 мг/сут
 - 60 мг/сут.
18. Какие из подходов к лечению ГА не являются патогенетическими?
- Кортикостероидная терапия
 - Жидкий азот
 - Цитостатики
 - Витамины
 - Д'Арсонваль
19. В какой концентрации раствор миноксидила используется в сочетании с кортикостероидными мазями окклюзионно?
- 1%
 - 10%
 - 5%
 - 2%
 - 15%.
20. Для топической инъекционной терапии при гнездной алопеции используют?
- Витамины группы В
 - Мометазона фураат
 - Актовегин
 - Бетаметазона дипропионат
 - Клобетазола пропионат 0,05%.

Правильные ответы на тесты:

- | | | |
|--------|----------|---------------|
| 1. – в | 9. – а,б | 16. - б |
| 2. - а | 10.- в | 17. – в,г |
| 3. - г | 11.- а | 18. – б, г, д |
| 4. - в | 12.- а | 19. - в |
| 5. - а | 13.- д | 20. – г |
| 6. - б | 14.- б | |
| 7. - в | 15.- б | |
| 8. - б | | |

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ:

Задача 1

Пациентка А., 25 лет обратилась на прием в связи с возникновением очага выпадения волос в теменной области, когда полгода назад возник очаг, который постепенно увеличивался в размерах. Появление очага ни с чем не связывает, заметила случайно. Через месяц после появления первого очага, отметила появление нового в правой теменной области, который не изменился в размерах и зарастает на момент осмотра пушковым волосом. Беспокоит избыточное выпадение волос после мытья- в количестве 150 волос, при однократном подсчете через день. Первый эпизод очагового выпадения волос в жизни. Из наследственного анамнеза: у отца наблюдалось схожее выпадение в детском возрасте. Аллергологический анамнез - «пищевая аллергия на цитрусовые». Из перенесенных заболеваний: ОРВИ, беспокоят периодические головные боли 3-4 раза в неделю. Физиологические отправления регулярные, менструальный цикл - 28 дней, месячные безболезненные. Обращалась на приеме к дерматологу по месту жительства, прошла курс лечения витаминами группы В, физиопроцедуры Д'Арсонваль № 10, однако эффекта от лечения не заметила, стали появляться мелкие очаги. Дерматологический статус: дерматоз невоспалительный, представлен очаговым выпадением волос в теменной области(макушке) волосистой части головы, размеры 3*2,5 см. Определяется зона расшатанных волос, тест натяжения положительный. Второй очаг- в правой височно-теменной области, размерами 1*2,5 см, зарастает велусом. Волосы на теле- сохранены. Ногтевые пластины- не изменены.

Фотография очага выпадения на расстоянии 15 см (рис. 1) : определяется очаг выпадения с пустующими фолликулами по центру и наличием единичного велуса по периферии очага. Видеотрихоскопия (увеличение* 40 раз): прицельное обследование пограничной зоны выпадения волос (рис. 2). Определяется зона расшатанных волос, «желтые точки», единичные «черные точки» - признак острой стадии и прогрессирования патологического процесса, а также велус.



Рис. 1.

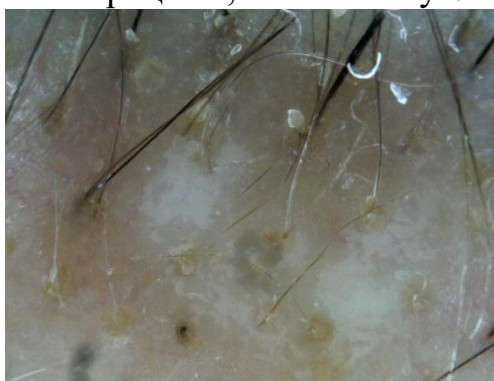


Рис. 2.

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

Данные биохимических обследований не обнаружили отклонений от нормальных показателей. ИФА на аскариды, токсокары и лямблии- отрицательные.

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

Вопрос: Ваш диагноз?

Ответ: Гнездная алопеция. Локальная (очаговая) форма. Легкая степень. Активная стадия. S1B0N0. SALT- 3,2. Железодефицитная анемия легкая степень тяжести.

Задача 2

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

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

Фотография очагов выпадения: определяются сливающиеся разнообразные по форме(географических очертаний) очаги выпадения на голове, с наличием велуса по периферии (рис. 3 а,б).



Рис. 3 а,б

а

б

Видеотрихоскопия (увеличение*40 раз): обследование пограничной зоны выпадения волос. Определяются признаки хронической стадии- желто-коричневые точки, «белые» точки, и единичный велус (рис. 4).

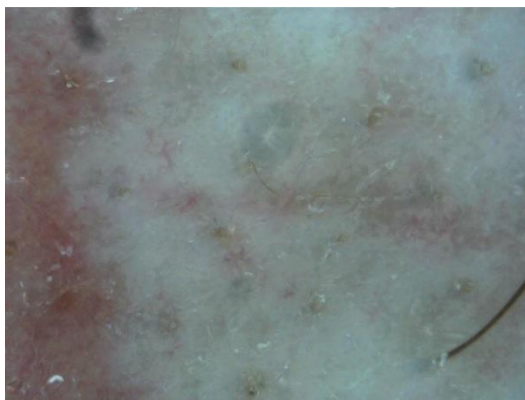


Рис. 4.

Данные биохимических обследований не обнаружили отклонений от нормальных показателей. ИФА на аскариды, токсокары и лямблии- отрицательные.

Данные инструментального обследования: эхо-признаки жировой дистрофии печени и хронического холецистита.

Вопрос: Ваш диагноз?

Ответ: Гнездная алопеция. Многоочаговая (субтотальная) форма. Среднетяжелой степени. Хроническая стадия. S2B0N0. SALT- 53.

Задача 3

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

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

Список использованной литературы

1. Гаджигороева, А. Г. Клиническая трихология [Текст] / А. Г. Гаджигороева. – М. : «Практическая медицина», 2014. – 184 с.
2. 152. Muller, S. A. Alopecia areata: an evaluation of 736 patients [Text] / S. A. Muller, R. K. Winkelmann // Arch Dermatol. – 1963. – Vol. 88, N 2. – P. 290–297.
3. Safavi, K. Prevalence of alopecia areata in the First National Health and Nutrition Examination Survey [Text] / K. Safavi // Arch Dermatol. – 1992. – Vol. 128, N 5. – P. 702.
4. Wang, E. Etiopathogenesis of alopecia areata: Why do our patients get it? [Text] / E. Wang, K. J. McElwee // Dermatol Ther. – 2011. – Vol. 24, N 3. – P. 337–347.
5. What causes alopecia areata? [Text] / K. J. McElwee, A. Gilhar, D. J. Tobin [et al.] // Exp Dermatol. – 2013. – Vol. 22, N 9. – P. 609–626.
6. Trueb, R. M. Haare. Praxis der trichologie [Text] / R. M. Trueb. – Darmstadt : Steinkopf Verlag, 2003 – 584 p.
7. 126. Ikeda, T. A new classification of alopecia areata [Text] / T. Ikeda // Dermatologica. – 1965. – Vol. 131, N 6. – P. 421–445.
8. Сербина, И. М. Оценка степени тяжести гнездовой алопеции [Текст] / И. М. Сербина // Дерматология та венерология. – 2014. – Т. 66, № 4. – С. 65–71.
9. Соотношение процессов апоптоза, пролиферации, неоангиогенеза и клеточной дифференцировки при иммунном воспалении в очагах гнездовой алопеции [Текст] / А. Г. Гаджигороева, Е. А. Коган, Н. Н. Потекаев, Г. П. Терещенко // Клиническая дерматология и венерология. – 2010. – № 2. – С. 23–31.
10. Исследование местных иммунных механизмов воспаления при гнездовой алопеции с учетом активности заболевания [Текст] / Н. Н. Потекаев, Е. А. Коган, А. Г. Гаджигороева [и др.] // Клиническая дерматология и венерология. – 2010. – № 5. – С. 103–108.
11. Role of cytotoxic T cells in chronic alopecia areata [Text] / C. Bodemer, M. Peuchmaur, S. Fraitag [et al.] // J Inv Dermatol. – 2000. – Vol. 114, N 1. – P. 112–116.
12. Collapse and restoration of MHC class-I-dependent immune privilege: exploiting the human hair follicle as a model [Text] / T. Ito, N. Ito, A. Bettermann [et al.] // Am J Pathol. – 2004. – Vol. 164, N 2. – P. 623–634.
13. 22. Кулагин, В. И. Очаговая алопеция [Текст] : учебное пособие для врачей / В. И. Кулагин, А. Б. Яковлев, Г. И. Суколин. – 2-е изд. – М. : Новик, 2013. – 23 с.
14. Gilhar, A. Alopecia areata [Text] / A. Gilhar, A. Etzioni, R. Paus // N Engl J Med. – 2012. – Vol. 366, N 16. – P. 1515–1525.
15. Katagiri, K. In vivo levels of IL-4, IL-10, TGFbeta1 and IFN-gamma mRNA of the peripheral blood mononuclear cells in patients with alopecia areata in comparison to those in patients with atopic dermatitis [Text] / K. Katagiri, S. Arakawa, Y. Hatano // Arch Dermatol Res. – 2007. – Vol. 298, N 8. – P. 397–401.126
16. MHC class I expression in murine skin: developmentally controlled and strikingly restricted intraepithelial expression during hair follicle morphogenesis and cycling, and response to cytokine treatment in vivo [Text] / R. Rückert, U. Hofmann, C. van der Veen [et al.] // J Invest Dermatol. – 1998. – Vol. 111, N 1. – P. 25–30.
17. Calcitonin gene-related peptide (CGRP) may award relative protection from interferon- γ -induced collapse of human hair follicle immune privilege [Text] / M. Kinori, M. Bertolini, W. Funk [et al.] // Exp Dermatol. – 2012. – Vol. 21, N 3. – P. 223–226.
18. Investigation of the inflammatory mechanisms in alopecia areata [Text] / E. D. Cetin, E. Savk, M. Uslu [et al.] // Am J Dermatopathol. – 2009. – Vol. 31, N 1. – P. 53–60.
19. HLA and ICAM-1 expression in alopecia areata in vivo and in vitro: the role of cytokines [Text] / A. J. McDonagh, J. A. Snowden, C. Stierle [et al.] // Br J Dermatol. – 1993. – Vol. 129, N 3. – P. 250–256.
20. Диденко, И. В. Иммуноопосредованные аспекты патогенеза гнездовой алопеции и методы их реабилитации [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.36, 14.00.11 / И. В. Диденко. – Ростов-на-Дону, 2006. – 18 с.
21. Lesional alopecia areata T lymphocytes downregulate epithelial cell proliferation [Text] / C. Thein, P. Strange, E. R. Hansen, O. Baadsgaard // Arch Dermatol Res. – 1997. – Vol. 289, N 7. – P. 384–388.
22. Gilhar, A. Lymphocytes, neuropeptides, and genes involved in alopecia areata [Text] / A. Gilhar, R. Paus, R. S. Kalish // J Clin Invest. – 2009. – Vol. 117, N 8. – P. 2019–2027.
23. Wahl, S. M. TGF-beta: a mobile purveyor of immune privilege [Text] / S. M. Wahl, J. Wen, N. Moutsopoulos // Immunol Rev. – 2006. – Vol. 213. – P. 213–227.

24. The human hair follicle immune system: cellular composition and immune privilege [Text] / T. Christoph, S. Müller-Röver, H. Audring [et al.] // *Br J Dermatol.* – 2000. – Vol. 142, N 5. – P. 862–873.
25. Apte, R. S. Local inhibition of natural killer cell activity promotes the progressive growth of intraocular tumors [Text] / R. S. Apte, E. Mayhew, J. Y. Niederkorn // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 1997. – Vol. 38, N 6. – P. 1277–1282.
26. Systemic cyclosporine and low-dose prednisone in the treatment of chronic severe alopecia areata: a clinical and immunopathologic evaluation [Text] / J. Shapiro, H. Lui, V. Tron, V. Ho // *J Am Acad Dermatol.* – 1997. – Vol. 36, N 1. – P. 114–117.
27. Верхогляд, И. В. Иммунологическое обоснование патогенетического применения эксимерного лазера при гнездной алопеции [Текст] : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.11 / И. В. Верхогляд. – М., 2010. – 48 с.
28. Alopecia areata update : part II. Treatment [Text] / A. Alkhalifah, A. Alsantali, E. Wang [et al.] // *J Am Acad Dermatol.* – 2010. – Vol. 62, N 2. – P. 191–202.
29. Autoimmune hair loss (alopecia areata) transferred by T lymphocytes to human scalp explants on SCID mice [Text] / A. Gilhar, Y. Ullmann, T. Berkutzki [et al.] // *J Clin Invest.* – 1998. – Vol. 101, N 1. – P. 62–67.
30. Гаджигороева, А. Г. Лечение больных с различными клиническими вариантами гнездной алопеции с учётом патогенетических особенностей заболевания [Текст] : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.10. – М., 2015. – 44 с.
31. Суворова, К. Н. Гнездная алопеция. Часть 1. Этиология и патогенез [Текст] / К. Н. Суворова, А. Г. Гаджигороева // *Вестник дерматологии и венерологии.* – 1998. – № 5. – С. 67–73.
32. Expression of vascular endothelial growth factor, apoptosis inhibitors (survivin and p16) and CCL27 in alopecia areata before and after diphencyprone treatment: an immunohistochemical study [Text] / O. Simonetti, G. Lucarini, M. L. Bernardini [et al.] // *Br J Dermatol.* – 2004. – Vol. 150, N 5. – P. 940–948.
33. Особенности системного иммунитета пациентов с прогрессирующей стадией гнездной алопеции [Текст] / Т. В. Николаева, А. И. Смолягин, Л. Г. Воронина, Н. П. Сетко // *Проблемы современной науки и образования.* – 2016. – Т. 76, № 34. – С. 105–109.
34. Кулагин, В. И. Современные особенности клиники, нейроэндокринные, сосудистые, иммунные механизмы патогенеза гнездной алопеции и дифференцированные методы терапии больных [Текст] : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.11 / В. И. Кулагин. – М., 1992. – 35 с.
35. Concordance rate of alopecia areata in identical twins supports both genetic and environmental factors [Text] / T. A. Rodriguez, K. E. Fernandes, K. L. Dresser [et al.] // *J Am Acad Dermatol.* – 2010. – Vol. 62, N 3. – P. 525–527.
36. Familial aggregation of alopecia areata [Text] / B. Blaumeiser, I. van der Goot, R. Fimmers [et al.] // *J Am Acad Dermatol.* – 2006. – Vol. 54, N 4. – P. 627–632.
37. Очаговая алопеция: причины, клинические формы, методы лечения [Текст] / Реферативный обзор статьи С. Bolduc, H. Lui, J. Shapiro «Alopecia Areata: treatment and medication» по материалам «Medicine» (Apr 13, 2009) // *Клиническая иммунология, инфектология, аллергология.* – 2009. Т. 8, № 27. <https://kiai.com.ua/ru-issue-article-369/Ochagovaya-alopeciya-prichiny-klinicheskie-formy-metody-lecheniya>
38. Genome-wide association implicates T-cell and NK-cell activation pathways in alopecia areata [Text] / L. Petukhova, M. Duvic, M. Hordinsky [et al.] // *Nature.* – 2010. – Vol. 466, N 7302. – P. 113–117.
39. Hordinsky, M. K. Overview of alopecia areata [Text] / M. K. Hordinsky // *J Invest Dermatol Symp Proc.* – 2013. – Vol. 16, N 1. – P. 13–15.
40. Потекаев, Н. Н. Современные представления об этиологии и патогенезе очаговой алопеции [Текст] / Н. Н. Потекаев, Г. П. Терещенко, А. Г. Гаджигороева // *Клиническая дерматология и венерология.* – 2009. – № 4. – С. 4–12.
41. A molecular approach to alopecia areata [Text] / R. B. Jr Skinner, W. H. Light, C. Leonardi [et al.] // *J Invest Dermatol.* – 1995. – Vol. 104, Suppl 5. – 3S–4S.
42. Autoimmune, atopic, and mental health comorbid conditions associated with alopecia areata in the United States [Text] / K. P. Huang, S. Mullangi, Y. Guo, A. A. Qureshi // *JAMA Dermatol.* – 2013. – Vol. 149, N 7. – P. 789–794.
43. Loss-of-function mutations in the filaggrin gene and alopecia areata: strong risk factor for a severe course of disease in patients comorbid for atopic disease [Text] / R. C. Betz, J. Pforr, A. Flaquer [et al.] // *J Invest Dermatol.* – 2007. – Vol. 127, N 11. – P. 2539–2543.
44. No correlation between cytomegalovirus and alopecia areata [Text] / A. Tosti, M. La Placa, F. Placucci [et al.] // *J Invest Dermatol.* – 1996. – Vol. 107, N 3. – P. 443.

45. Cutting edge: role of macrophage migration inhibitory factor in inhibiting NK cell activity and preserving immune privilege [Text] / R. S. Apte, D. Sinha, E. Mayhew [et al.] // *J Immunol.* – 1998. – Vol. 160, N 12. – P. 5693–5696.
46. Ercolini, A. M. The role of infections in autoimmune disease [Text] / A. M. Ercolini, S. D. Miller // *Clin Exp Immunol.* – 2009. – Vol. 155, N 1. – P. 1–15.
47. Innate immune response to viral infection [Text] / S. Koyama, K. J. Ishii, C. Coban, S. Akira // *Cytokine.* – 2008. – Vol. 43, N 3. – P. 336–341.
48. No evidence of cytomegalovirus DNA in alopecia areata [Text] / M. J. García-Hernández, M. J. Torres, J. C. Palomares // *J Invest Dermatol.* – 1998. – Vol. 110, N 2. – P. 185.
49. Pratt C.H., King L.E. Jr, Messenger A.G. et al. Alopecia areata. *Nat Rev Dis Primers* 2017; 3: 17011.
50. Балтабаев А.М., Балтабаев М.К. Сопутствующая патология у пациентов с гнездовой алопецией. *Российский журнал кожных и венерических болезней* 2020; 23(6): 414-421. [Balta-baev A.M., Baltabaev M.K. Comorbidity in patients with alopecia areata. *Rossiyskiy zhurnal ko-zhnykh i venericheskikh bolezney* 2020; 23(6): 414-421.
51. Dioverti M.V., Razonable R.R. Cytomegalovirus. *Microbiol Spectr* 2016; 4(4). <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.DMIH2-0022-2015>.
52. Staras S.A., Dollard S.C., Radford K.W. et al. Seroprevalence of cytomegalovirus infection in the United States, 1988-1994. *Clin Infect Dis* 2006; 43 (9): 1143-1151.
53. Адашкевич В.П., Мяделец О.Д., Тихоновская И.В. Алопеция. Москва: Медицинская книга, Издательство НГМА; 2000. [Adaskevich V.P., Myadelets O.D., Tikhonovskaya I.V. Alopecia. Moscow : Medical book, Izdatel'stvo NGMA; 2000]
54. Балтабаев А.М., Клинический опыт противорецидивного лечения гнездовой алопеции / Балтабаев А.М., Балтабаев М.К. // *Южно-Уральский медицинский журнал.* – 2022. – №1 – С. 40-58.
55. Беречкидзе Т.Т., Ломоносов К.М. Вирусная гипотеза патогенеза гнездовой алопеции. *Российский журнал кожных и венерических болезней* 2012; (2): 56-58
56. Murayama J, Jisaki F, Ayata M et al: Cytomegalovirus genomes demonstrated by polymerase chain reaction in synovial fluid from rheumatoid arthritis patients. *Clin Exp Rheumatol* 1992;10(2):161-4.
57. Grimes PE, Sevall J, Vodjani A: Cytomegalovirus DNA identified in skin biopsy specimens of patients with vitiligo. *J Am Acad Dermatol.* 1996;35(1):21-6. [https://doi.org/10.1016/S0190-9622\(96\)90490-9](https://doi.org/10.1016/S0190-9622(96)90490-9)
58. Skinner RB Jr, Light WH, Leonardi C, Bale GF, Rosenberg EW. A molecular approach to alopecia areata. *J Invest Dermatol.* 1995;104(5 Suppl):3S-4S. <https://doi.org/10.1038/jid.1995.27>
59. Skinner RB Jr, Light WH, Bale GF, Rosenberg EW, Leonardi C. Alopecia areata and presence of cytomegalovirus DNA. *JAMA.* 1995;273(18):1419-20.
60. Offidani A, Amerio P, Bernardini ML, Feliciani C, Bossi G. Role of cytomegalovirus replication in alopecia areata pathogenesis. *J Cutan Med Surg.* 2000;4(2):63-5. <https://doi.org/10.1177/120347540000400204>
61. García-Hernández MJ, Torres MJ, Palomares JC, Rodríguez-Pichardo A, Aznar J, Camacho F. No evidence of cytomegalovirus DNA in alopecia areata. *J Invest Dermatol.* 1998;110(2):185. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1747.1998.00115.x>. PMID: 9457919
62. Ross, E. K. Update on primary cicatricial alopecias [Text] / E. K. Ross, E. Tan, J. Shapiro // *J Am Acad Dermatol.* – 2005. – Vol. 53, N 1. – P. 1–37.
63. Rossi A, Magri F, Michelini S, Caro G, Di Fraia M, Fortuna MC, Pellacani G, Carlesimo M. Recurrence of alopecia areata after covid-19 vaccination: A report of three cases in Italy. *J Cosmet Dermatol.* 2021 Dec;20(12):3753-3757. doi: 10.1111/jocd.14581. Epub 2021 Nov 6. PMID: 34741583
64. Nguyen B, Tosti A. Alopecia in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *JAAD Int.* 2022 Jun;7:67-77. doi: 10.1016/j.jdin.2022.02.006. Epub 2022 Feb 22. PMID: 35224518; PMCID: PMC8860672
65. R d'Ovidio, F d'Ovidio. Recidive stagionali dell'alopecia areata. *G Ital Dermatol Venereol.* 1995;130:295-8. https://www.researchgate.net/profile/Roberto-Dovidio-2/publication/285314558_Recidive_stagionali_nell'alopecia_areata/links/568d848e08aeaa1481ae6738/Recidive-stagionali-nell'alopecia-areata.pdf Ссылка активна на 26.09.2021
66. Корнишева, В. Г. Гнездовая алопеция и хронический кандидоз [Текст] / В. Г. Корнишева, Г. А. Соколова // *Вестник дерматологии и венерологии.* – 2000. – № 4. – С. 57–59.
67. Шевяков, М. А. Коррекция дисбиоза кишечника: современные подходы [Текст] / М. А. Шевяков // *Лечащий врач.* – 2007. – № 6. – С. 10–14.

68. Гельминтные инфекции, передаваемые через почву. Информационный бюллетень №366. Май 2014 г. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs366/ru/>
69. Балтабаев А.М. Значение кишечных паразитов в патогенезе гнездовой алопеции. Вестник КРСУ // 2017;17(3). 91-95.
70. Марзеева, Г. И. К патогенезу гнездовой плешивости. Гистохимические и биохимические исследования в дерматологии [Текст] / Г. И. Марзеева, М. А. Ронкин // Тр. 1-го Моск. Мед. инт-та им. И. М. Сеченова. – М., 1964. – Т.31. – С. 111–121.
71. Винокуров, И. Н. Гнездное облысение (этиология, патогенез, терапия) [Текст] : автореф. дис. ... д-ра. мед. наук / И. Н. Винокуров. – М., 1969. – 32 с.
72. Калюжная, Л. Д. Некоторые нейро-гуморальные факторы в патогенезе круговидного облысения [Текст] : дис. ... канд. мед. наук / Л. Д. Калюжная. – Киев, 1968. – 400 с.
73. Cutter, F. M. Cephalgic alopecia areata: a syndrome of neuralgiform head pain and hair loss responsive to botulinum A toxin injection [Text] / F. M. Cutter, M. R. Pittelkow // Cephalalgia. – 2006. – Vol. 26, N 6. – P. 747–751.
74. Neuropeptide control mechanisms in cutaneous biopsy: physiological mechanisms and clinical significance [Text] / E. M. J. Peters, M. Ericson, J. Hosi [et al.] // Invest Dermatol. – 2006. – Vol. 126, N 9. – P. 1937–1947.
75. Substance P as an immunomodulatory neuropeptide in a mouse model for autoimmune hair loss (alopecia areata) [Text] / F. Siebenhaar, A. A. Sharov, E. M. Peters [et al.] // J Invest Dermatol. – 2007. – Vol. 127, N 6. – P. 1489–1497.
76. Structure and function of cutaneous nerves in alopecia areata [Text] / M. K. Hordinsky, W. Kennedy, G. Wendelschafer-Crabb [et al.] // J Invest Dermatol. – 1995. – Vol. 104, 5 Suppl. – 28S–29S.
77. Глазырина, Э. В. Нарушение регионарной гемодинамики и транскапиллярного обмена у больных гнездовой алопецией [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.11 / Э. В. Глазырина. – М., 1995. – 21 с.
78. Clobetasol propionate 0.05% under occlusion in the treatment of alopecia totalis/universalis [Text] / A. Tosti, V. M. Piraccini, M. Pazzaglia [et al.] // J Am Acad Dermatol. – 2003. – Vol. 49, N 1. – P. 96–98.
79. Фомкина, И. Г. Комплексная патогенетическая терапия больных очаговой алопецией с учетом показателей гемостаза и реологии крови [Текст] : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.11 / И. Г. Фомкина. – М., 1997.
80. Determination of vascular flow in peladic patches with xenon 133 [Text] / J. Beurey, M. Weber, A. Bertrand [et al.] // Bull Soc Fr Dermatol Syphiligr. – 1972. – Vol. 79, N 2. – P. 176–180.
81. Maramosi, G. Pathogenesis of alopecia areata and vitiligo [Text] / G. Maramosi, E. Naggy // Dermatol Wochenschr. – 1952. – Vol. 126, N 50. – P. 1185–1189.
82. Cormia, F. E. Circulatory changes in alopecia. Preliminary report with a summary of the cutaneous circulation of the normal scalp [Text] / F. E. Cormia, A. Ernyce // Arch Dermatol. – 1961. – Vol. 84, N 5. – P. 772-789.
83. Тонкин, Н. Патоморфологические исследования при гнездном облысении [Текст] / Н. Тонкин, Е. Попхристова // Вестник дерматологии и венерологии. – 1982. – № 6. – С. 37–41.
84. Изменение гликопротеидов сыворотки крови у больных с различными формами гнездного облысения [Текст] / Р. Г. Гаджиев, М. М. Доватдарова, Г. А. Гусейн-Заде, М. С. Панахин // Вестник дерматологии и венерологии. – 1977. – № 6. – С. 55–59.
85. Пурышева, В. В. Обменные, гормональные и функциональные нарушения у больных круговидным облысением и комплексная их терапия [Текст] : дис. ... канд. мед. наук / В. В. Пурышева. – Одесса, 1980. – 206 с.
86. Марзеева, Г. И. К морфологии и гистохимии гнездовой плешивости [Текст] / Г. И. Марзеева, В. Б. Золотаревский // Вестник дерматологии и венерологии. – 1965. – № 11. – С. 8–12.
87. Тимошкова, Е. Н. Обмен цинка и меди у больных гнездовой плешивостью [Текст] / Е. Н. Тимошкова // Вестник дерматологии и венерологии. – 1984. – № 9. – С. 57–59.
88. Тимошкова, Е. Н. Комплексное лечение больных алопецией препаратами цинка и меди [Текст] / Е. Н. Тимошкова, М. М. Левин, В. А. Лосева // Вестник дерматологии и венерол. – 1986. – № 3. – С. 56–58.
89. Bruske, K. Zinc and its status in some dermatologic diseases- a statistical assessment [Text] / K. Bruske, K. Salfeid // Z Hautkr. – 1987. – Vol. 62, Suppl 1. – P. 125–131.
90. Mussallo-Rauhamaa, H. Element concentrations in serum, erythrocytes, hair and urine of alopecia patients [Text] / H. Mussallo-Rauhamaa, E. L. Lakomaa, V. Kianto // Acta dermatovenerol. – 1986. – Vol. 66, N 2. – С. 103–109.

91. Gelmetti, C. Clinical trial of zinc in treatment of alopecia areata in children [Text] / C. Gelmetti, F. Gianni // *Chron. Dermatol.* – 1982. – Vol. 13, N 4. – P. 409–415
92. Sonnichsen, N. Zink therapie der alopecia areata [Text] / N. Sonnichsen, C. Reinicke, C. Hermann // *Dermatol Meschr.* – 1984. – Bd. 170, N 7. – S 437-442.
93. Profile of 513 patients with alopecia areata: associations of disease subtypes with atopy, autoimmune disease and positive family history [Text] / C. Goh, M. Finkel, P. J. Christos, A. A. Sinha // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2006. – Vol. 20, N 9. – P. 1055–1060.
94. Prevalence of thyroid diseases in patients with alopecia areata [Text] / S. Puavilai, G. Puavilai, S. Charuwichitratana [et al.] // *Int J Dermatol* – 1994. – Vol. 33, N 9. – P. 632–623.
95. Zlotogorskiy A., Shapiro D. Trihology. Transl. from Engl. Kiev: Rodovid; 2013. (in Russian)
96. Freinkel, R. K. Hair growth and alopecia in hypothyroidism [Text] / R. K. Freinkel N. Freinkel // *Act. Dermatol.* – 1972. – Vol. 106, N 3. – P. 349–352.
97. Рыбакова, М. Л. Материалы к патогенезу и лечению круговидного облысения [Текст] : дис. ... канд. мед. наук / М. Л. Рыбакова. – Свердловск, 1972. – 200 с.
98. Alopecia areata, endocrine function and auto-antibodies in patients 16 years of age or younger [Text] / S. S. Milgraum, A. Mitchell, G. E. Baco, J. E. Rasmussen // *J Am Acad Dermatol.* – 1987. – Vol. 17, N 1. – P. 57–61.
99. Zaun, H. Alopecia areata, sinnvolle diagnostic in der praxis [Text] / H. Zaun // *Akt Dermatol.* – 1976. – Vol. 2, N 3. – P. 105–111.
100. Rivlin, R. S. The dermatologist's role in the treatment of obesity [Text] / R. S. Rivlin // *Int. J. Dermatol.* – 1976. – Vol. 15, N 6. – P. 446–449.
101. Gade, VKV. An investigation of vitamin D status in alopecia areata [Text] / VKV. Gade, A. Mony, M. Munisamy, L. Chandrashekar, M. Rajappa // *Clin Exp Med.* – 2018. Vol.10: 10.1007/s10238-018-0511-8.
102. Mahamid, M. Association between vitamin D levels and alopecia areata [Text] / M. Mahamid, O. Abu-Elhija, M. Samamra, A. Mahamid, W. Nseir // *Isr Med Assoc.* – 2014; Vol. 16, N 6. – P. 367-70.
103. Ghanizadeh, A. Comorbidity of psychiatric disorders in children and adolescents with alopecia areata in a child and adolescent psychiatry clinical sample [Text] / A. Ghanizadeh // *Int J Dermatol.* – 2008. – Vol. 47, N 11. – P. 1118–1120.
104. Ruiz-Doblado, S. Alopecia areata: psychiatric comorbidity and adjustment to illness [Text] / S. Ruiz-Doblado, A. Carrizosa, M. J. García-Hernández // *Int J Dermatol.* – 2003. – Vol. 42, N 6. – P. 434–437.
105. <https://mkb-10.com/index.php?pid=11249>
106. Sharma, V. K. Pulsed administration of corticosteroids in the treatment of alopecia areata [Text] / V. K. Sharma // *Int J Dermatol.* – 1996. – Vol. 35, N 2. – P. 133–136
107. Рук, А. Даубер Р. Болезни волос и волосистой части головы [Текст] / А. Рук, Р. Даубер ; пер. с англ.: Е. В. Авербах, М. О. Олисовой ; под ред. Ю. К. Скрипкина. – М. : Медицина, 1985. – 528 с.
108. Суворова, К. Н. Гнездная алопеция. Часть 2. Клиника и диагностика [Текст] / К. Н. Суворова, А. Г. Гаджигорова // *Вестник дерматологии и венерологии.* – 1998. – № 6. – С. 59–61.
109. Мавров, И. И. Основы диагностики и лечения в дерматологии и венерологии [Текст] : руководство для врачей, интернов, студентов / И. И. Мавров, Л. А. Болотная, И. М. Сербина. – Харьков : Факт, 2007. – 792 с.
110. Alopecia areata investigational assessment guidelines. [Text] / E. A. Olsen, M. K. Hordinsky, S. McDonald-Hull [et al.] // *J Am Acad Dermatol.* – 1999. – Vol. 40, N 2. – P. 242–246.
111. Alopecia areata investigational assessment guidelines. Part II [Text] / E. A. Olsen, M. K. Hordinsky, V. H. Price [et al.] // *J Am Acad Dermatol.* – 2004. – Vol. 51, N 3. – P. 440–447.
112. Балтабаев, М. К. Частная дерматология [Текст] / М. К. Балтабаев. – Бишкек: Кыргызско-Российский Славянский Университет, 2013. – 482с.
113. Bertolini, M. Alopecia areata as a model for T cell-dependent autoimmune diseases [Text] / M. Bertolini, A. Gilhar, R. Paus // *Exp Dermatol.* – 2012. – Vol. 21, N 6. – P. 477–479.
114. Балтабаев А.М., Ткачев В.П., Балтабаев М.К. Дифференциально-диагностические критерии гнездной алопеции. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2016; 19(6): 359-364. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9588-2016-19-6-359-36>
115. Балтабаев А.М., Балтабаев М.К. Сопутствующая патология у пациентов с гнездной алопецией. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2020;23(6). С. 414-421.
116. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of alopecia areata [Text] / A. G. Messenger, J. McKillop, P. Farrant [et al.] // *Br J Dermatol.* – 2012. – Vol. 166, N 5. – P. 916–926.
117. Bolduc, H. Alopecia Areata: treatment and medication [Text] / C. Bolduc, J. Shapiro // *Dermatol. Therapy.* – 2001. – Vol. 14. P. 306-316.

118. Charuwichitratana, S. Randomized double-blind placebo-controlled trial in the treatment of alopecia areata with 0,25% desoximetasone cream [Text] / S. Charuwichitratana, P. Wattanakrai, S. Tanrattanakorn // *Arch Dermatol.* – 2000. – Vol. 136, N 10. – P. 1276–1277.
119. Clobetasol propionate 0.05% under occlusion in the treatment of alopecia totalis/universalis [Text] / A. Tosti, B. M. Piraccini, M. Pazzaglia [et al.] // *J Am Acad Dermatol.* – 2003. – Vol. 49, N 1. – P. 96–98.
120. Efficacy and safety of a new clobetasol propionate 0,05% foam in alopecia areata: a randomized, double-blind placebo-controlled trial [Text] / A. Tosti, M. Iorizzo, G. L. Botta [et al.] // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2006. – Vol. 20, N 10. – P. 1243–1247.
121. Ho, V. C. Immunosuppressive agents in Dermatology [Text] / V. C. Ho, D. M. Zloty // *Dermatol Clin.* – 1993. – Vol. 11, N 1. – P. 73–85.
122. Аствацатуров, К. Р. Лечение некоторых форм алопеции внутрикожным введением кортикостероидов при помощи безигольчатого инъектора [Текст] / К. Р. Аствацатуров // *Вестник дерматологии.* – 1972. – № 3. – С. 74–76.
123. Interventions for alopecia areata [Text] / F. M. Delamere, M. M. Sladden, H. M. Dobbins [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2008. – N 2. – CD004413.
124. Burton, J. L. A comparison of intralesional triamcinolone hexacetonide and triamcinolone acetonide in alopecia areata [Text] / J. L. Burton, D. Porter // *Br J Dermatol.* – 1971. – Vol. 85, N 272. – P. 3.
125. Kubeyinje, E. P. Intralesional triamcinolone acetonide in alopecia areata amongst 62 Saudi Arabs [Text] / E. P. Kubeyinje // *East Afr Med J.* – 1994. – Vol. 71, N 10. – P. 674–675.
126. Olsen, E. A. Systemic steroids with or without 2% topical minoxidil in the treatment of alopecia areata [Text] / E. A. Olsen, S. C. Carson, E. A. Turney // *Arch Dermatol.* – 1992. – Vol. 128, N 11. – P. 1467–1473.
127. Pulse methylprednisolone therapy for severe alopecia areata: an open prospective study of 45 patients [Text] / A. Friedli, M. P. Labarthe, E. Engelhardt [et al.] // *J Am Acad Dermatol.* – 1998. – Vol. 39, N 4 (Pt 1). – P. 597–602.
128. Pulse of methylprednisolone in alopecia areata [Text] / J. Perriard-Wolfensberger, F. Pasche-Koo, C. Mainetti [et al.] // *Dermatology.* – 1993. – Vol. 187, N 4. – P. 282–285.
129. Sharma, V. K. Twice weekly 5 mg dexamethasone oral pulse in the treatment of extensive alopecia areata [Text] / V. K. Sharma, S. Gupta // *J Dermatol.* – 1999. – Vol. 26, N 9. – P. 562–565.
130. Burton, J. L. Large doses of glucocorticoid in the treatment of alopecia areata [Text] / J. L. Burton, S. Shuster // *Acta Derm. Venereol.* – 1975. Vol. 55, N 493. – P. 6.
131. Rosenberg, E. W. Alopecia areata [Text] / E. W. Rosenberg, L. Drake // *Arch Dermatol.* – 1976. – Vol. 112, N 2. – P. 256.
132. Efficacy of topical sensitizers in the treatment of alopecia areata [Text] / C. K. Rokhsar, J. L. Shupack, J. J. Vafai [et al.] // *J Am Acad Dermatol.* – 1998. – Vol. 39, N 5, Pt 1. – P. 751–761.
133. Happle, R. Diphencyprone in the treatment of alopecia areata [Text] / R. Happle, B. M. Hausen, L. Wiesner-Menzel // *Acta Derm Venereol* – 1983. – Vol. 63, N 1. – P. 49–52.
134. Predictive model for immunotherapy of alopecia areata with diphencyprone [Text] / M. C. Wiseman, J. Shapiro, N. MacDonald [et al.] // *Arch Dermatol.* – 2001. – Vol. 137, N 8. – P. 1063–1068.
135. Tosti, A. Contact urticaria during topical immunotherapy [Text] / A. Tosti, L. Guerra, F. Bardazzi // *Contact Dermatitis.* – 1989. – Vol. 21, N 3. – P. 196–197.
136. Henderson, C. A. Vitiligo complicating diphencyprone sensitization therapy for alopecia universalis [Text] / C. A. Henderson, A. Lichyshyn // *Br J Dermatol.* – 1995. – Vol. 133, N 3. – P. 496–497.
137. Daman, L. Treatment of alopecia areata with dinitrochlorobenzene [Text] / L. Daman, W. Rosenberg, L. Drake // *Arch Dermatol.* – 1978. – Vol. 114, N 7. – P. 1036–1038.
138. Happle, R. Antigenic competition as a therapeutic concept for alopecia areata [Text] / R. Happle // *Arch Dermatol Res.* – 1980. – Vol. 267, N 1. – P. 109–114.
139. Goldsmith, L. Summary of alopecia areata research workshop and future research directions [Text] / L. Goldsmith // *J Invest Dermatol.* – 1991. – Vol. 96, N 5. – P. 98–100S.
140. McElwee, K. J. Partial restoration of hair growth in the DEBR model for Alopecia areata after in vivo depletion of CD4+ T cells [Text] / K. J. McElwee, E. M. Spiers, R. F. Oliver // *Br J Dermatol.* – 1999. – Vol. 140, N 3. – P. 432–437.
141. Happle, R. Dinitrochlorobenzene therapy for alopecia areata [Text] / R. Happle, K. Cebulla, K. Echternacht-Happle // *Arch Dermatol.* – 1978. – Vol. 114, N 11. – P. 1629–1631.
142. Hehir, M. Alopecia areata with DNCB [Text] / M. Hehir, A. du Vivier // *Clin Exp Dermatol.* – 1979. – Vol. 4, N 3. – P. 385–387.

143. Глухенький, Б. Т. Опыт лечения круговидного облысения динитрохлорбензолом [Текст] / Б. Т. Глухенький, Л. Д. Калужная // I Республиканская конференция дерматовенерологов Калмыцкой АССР : тезисы докладов. – Элиста, 1984. – С. 65–66.
144. Родин, А. Д. Опыт местносенсибилизирующей терапии ДНХБ больных гнездной алопецией [Текст] / А. Д. Родин, Т. К. Чучунова, В. И. Русинова // Актуальные вопросы дерматовенерологии : сб. науч. статей. – Астрахань–Москва, 1995. – С. 81–83.
145. Claudy, A. L. PUVA treatment of alopecia areata [Text] / A. L. Claudy, D. Gagnaire // Arch Dermatol. – 1983. – Vol. 119, N 12. – P. 975–978.
146. Lassus, A. Treatment of alopecia areata with three different PUVA modalities [Text] / A. Lassus, A. Eskelinen, E. Johansson // Photodermatology. – 1984. – Vol. 1, N 3. – P. 141–144.
147. Van der Schaar, W. W. An evaluation of PUVA therapy for alopecia areata [Text] / W. W. van der Schaar, J. H. Sillevius Smith // Dermatologica. – 1984. – Vol. 168, N 5. – P. 250–252.
148. Mitchell, A. J. Topical photochemotherapy for alopecia areata [Text] / A. J. Mitchell, M. C. Douglass // J Am Acad Dermatol. – 1985. – Vol. 12, N 4. – P. 644–649.
149. Healy, E. PUVA treatment for alopecia areata – does it work? A retrospective review of 102 cases [Text] / E. Healy, S. Rogers // Br J Dermatol. – 1993. – Vol. 129, N 1. – P. 42–44.
150. Mitchell, A. Alopecia areata: pathogenesis and treatment [Text] / A. Mitchell, E. J. Krull // Am Acad Dermatol. – 1984. – Vol. 11, N 5, Pt 2. – P. 763–765.
151. Авербах, Е. В. Фотохимиотерапия больных очаговой алопецией. Клинико-иммунологическое, иммуногенетическое исследование [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е. В. Авербах. – М., 1985. – 25 с.
152. Minoxidil upregulates the expression of vascular endothelial growth factor in human hair dermal papilla cells [Text] / S. Lachgar, M. Charveron, Y. Gall [et al.] // Br J Dermatol. – 1998. – Vol. 138, N 3. – P. 407–411.
153. Evaluation of oral minoxidil in the treatment of alopecia areata [Text] / V. Fiedler-Weiss, J. Rumsfeld, C. Buys [et al.] // Arch Dermatol. – 1987. – Vol. 123, N 11. – P. 1488–1490.
154. Messenger, A. G. Minoxidil: mechanisms of action on hair growth [Text] / A. G. Messenger, J. Rundegren // Br J Dermatol. – 2004. – Vol. 150, N 2. – P. 186–194.
155. Zachary, I. Signaling transduction mechanisms mediating biological actions of the vascular endothelial growth factor family [Text] / I. Zachary, G. Gliki // Cardiovasc Res. – 2001. – Vol. 49, N 3. – P. 568–581.
156. Fenton, D. A. Topical minoxidil in the treatment of alopecia areata [Text] / D. A. Fenton, J. D. Wilkinson // Br Med J. – 1983. – Vol. 287, N 6398. – P. 1015–1017.
157. Vestey, J. P. A trial of 1% minoxidil used topically for severe alopecia areata [Text] / J. P. Vestey, J. A. Savin // Acta Derm Venereol. – 1986. – Vol. 66, N 2. – P. 179–180.
158. Fiedler-Weiss, V. C. Topical minoxidil solution (1% and 5%) in the treatment of alopecia areata [Text] / V. C. Fiedler-Weiss // J Am Acad Dermatol. – 1987. – Vol. 16, N 3 (Pt 2). – P. 745–748.
159. Price, V. H. Double-blind, placebo-controlled evaluation of topical minoxidil in extensive alopecia areata [Text] / V. H. Price // J Am Acad Dermatol. – 1987. – Vol. 16, N 3, Pt 2. – P. 730–736.
160. Price, V. Progress in dermatology [Text] / V. Price, E. Khoury // Bull Dermatol Found. – 1991. – Vol. 25:1.
161. Fiedler-Weiss, V. C. Evaluation of anthralin in the treatment of alopecia areata [Text] / V. C. Fiedler-Weiss, C. M. Buys // Arch Dermatol. – 1987. – Vol. 123, N 11. – P. 1491–1493.
162. Nelson, D. A. Anthralin therapy for alopecia areata [Text] / D. A. Nelson, R. L. Spielvogel // Int J Dermatol. – 1985. – Vol. 24, N 9. – P. 606–607.
163. Treatment of alopecia areata by anthralin-induced dermatitis [Text] / C. Schmoekkel, I. Weissmann, G. Plewig [et al.] // Arch Dermatol. – 1979. – Vol. 115, N 10. – P. 1254–1255.
164. Borel, J. F. Mechanism of action and rationale for cyclosporin A in psoriasis [Text] / J. F. Borel // Br J Dermatol. – 1990. – Vol. 122, Suppl 36. – P. 5–12.
165. Oral cyclosporine for the treatment of alopecia areata. A clinical and immunohistochemical analysis [Text] / A. K. Gupta, C. N. Ellis, K. D. Cooper [et al.] // J Am Acad Dermatol. – 1990. – Vol. 22, N 2 (Pt 1). – P. 242–250.
166. Systemic cyclosporine and low-dose prednisone in the treatment of chronic severe alopecia areata: a clinical and immunopathologic evaluation [Text] / J. Shapiro, H. Lui, V. Tron, V. Ho // J Am Acad Dermatol. – 1997. – Vol. 36, N 1. – P. 114–117.
167. Price, V. H. Topical tacrolimus in alopecia areata [Text] / V. H. Price, A. Willey, B. K. Chen // J Am Acad Dermatol. – 2005. – Vol. 52, N 1. – P. 138–139.

168. Bakar, O. Is there a role for sulfasalazine in the treatment of alopecia areata? [Text] / O. Bakar, O. J. Gurbuz // *Am Acad Dermatol.* – 2007. – Vol. 57, N 4. – P. 703–706.
169. Ellis, C. N. Sulfasalazine for alopecia areata [Text] / C. N. Ellis, M. F. Brown, J. J. Voorhees // *J Am Acad Dermatol.* – 2002. – Vol. 46, N 4. – P. 541–544.
170. Rashidi, T. Treatment of persistent alopecia areata with sulfasalazine [Text] / T. Rashidi, A. A. Mahd // *Int J Dermatol.* – 2008. – Vol. 47, N 8. – P. 850–852.
171. Aghaei, S. An uncontrolled, open label study of sulfasalazine in severe alopecia areata [Text] / S. Aghael // *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* – 2008. – Vol. 74, N 6. – P. 611–613.
172. Joly, P. The use of methotrexate alone or in combination with low doses of oral corticosteroids in the treatment of alopecia totalis or universalis [Text] / P. Joly // *J Am Acad Dermatol.* – 2006. – Vol. 55, N 4. – P. 632–636.
173. Coronel-Perez, I. M. Latanoprost in the treatment of eyelash alopecia in alopecia areata universalis [Text] / I. M. Coronel-Perez, E. M. Rodriguez-Rey, F. M. Camacho-Martinez // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2010. – Vol. 24, N 4. – P. 481–485.
174. Faghihi, G. The efficacy of latanoprost in the treatment of alopecia areata of eyelashes and eyebrows [Text] / G. Faghihi, F. Andalib, A. Asilian // *Eur J Dermatol.* – 2009. – Vol. 19, N 6. – P. 586–587.
175. Lack of efficacy of topical latanoprost and bimatoprost ophthalmic solutions in promoting eyelash growth in patients with alopecia areata [Text] / I. Roseborough, H. Lee, J. Chwalek [et al.] // *J Am Acad Dermatol.* – 2009. – Vol. 60, N 4. – P. 705–706.
176. Activation of cytoprotective prostaglandin synthase-1 by minoxidil as a possible explanation for its hair growth-stimulating effect [Text] / J. F. Michelet, S. Commo, N. Billoni [et al.] // *J Invest Dermatol.* – 1997. – Vol. 108, N 2. – P. 205–209.
177. Etanercept does not effectively treat moderate to severe alopecia areata: an open-label study [Text] / B. E. Strober, K. Siu, A. F. Alexis [et al.] // *J Am Acad Dermatol.* – 2005. – Vol. 52, N 6. – P. 1082–1084.
178. Alefacept for severe alopecia areata: a randomized, double-blind, placebo-controlled study [Text] / B. E. Strober, K. Menon, A. McMichael [et al.] // *Arch Dermatol.* – 2009. – Vol. 145, N 11. – P. 1262–1266.
179. Yu DA, Kim YE, Kwon O, Park H. Treatment outcome of oral tofacitinib and ruxolitinib in patients with alopecia areata: A systematic review and meta-analysis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2021 Sep-Oct;87(5):621-627. doi: 10.25259/IJDVL_975_19. PMID: 34379968.
180. Berth-Jones, J. Treatment of alopecia totalis with a combination of inosine pranobex and diphencyprone compared to each treatment alone [Text] / J. Berth-Jones, P. E. Hutchinson // *Clin Exp Dermatol.* – 1991. – Vol. 16, N 3. – P. 172–175
181. Inosiplex for treatment of alopecia areata: a randomized placebo-controlled study [Text] / S. Georgala, A. C. Katoulis, A. Befon [et al.] // *Acta Derm Venereol.* – 2006. – Vol. 86, N 5. – P. 422–424.
182. Use of the pulsed infrared diode laser (904 nm) in the treatment of alopecia areata [Text] / M. Waiz, A. Z. Saleh, R. Hayani, S. O. Jubory // *J Cosmet Laser Ther.* – 2006. – Vol. 8, N 1. – P. 27–30.
183. Al-Mutairi, N. 308-nm excimer laser for the treatment of alopecia areata in children [Text] / N. Al-Mutairi // *Pediatr Dermatol.* – 2009. – Vol. 26, N 5. – P. 547–550.
184. Hypnosis in refractory alopecia areata significantly improves depression, anxiety, and life quality but not hair regrowth [Text] / R. Willemsen, P. Haentjens, D. Roseeuw, J. Vanderlinden // *J Am Acad Dermatol.* – 2010. – Vol. 62, N 3. – P. 517–518.
185. Strazzulla L.C., Wang E.H.C., Avila L. et al. Alopecia areata: An appraisal of new treatment approaches and overview of current therapies. *J Am Acad Dermatol* 2018; 78(1): 15-24.
186. Cranwell W.C., Lai V.W., Photiou L. et al. Treatment of alopecia areata: An Australian expert consensus statement. *Australas J Dermatol* 2019; 60(2): 163-170.
187. Buchman A.L. Side effects of corticosteroid therapy. *J Clin Gastroenterol* 2001; 33(4): 289-294.
188. Балтабаев М.К., Балтабаев А.М. Клинический опыт применения ганцикловира в комплексной терапии различных форм истинной акантолитической пузырчатки. *Вестник дерматологии и венерологии* 2015; 91(3): 124-130.
189. Puavilai S., Puavilai G., Charuwichitratana S., Sakuntabhai A., Sriprachya-Anunt S. Prevalence of thyroid diseases in patients with alopecia areata. *Int J Dermatol.* 1994;33(9):632-3.
190. Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е., Дзеранова Л.К., Каронова Т.Л., Ильин А.В. и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых // *Проблемы эндокринологии.* 2016;62(4):60-84.