

**МИНИСТЕРСТВО ВЫСШЕГО И СРЕДНЕГО СПЕЦИАЛЬНОГО
ОБРАЗОВАНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН**

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН**

ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

На правах рукописи
УДК: 616.5+616.594.14-085

Махматкулов Хуршид Чориевич

СОВРЕМЕННОЕ ТЕЧЕНИЕ И ТЕРАПИЯ ОЧАГОВОЙ АЛОПЕЦИИ

ДИССЕРТАЦИЯ

На соискание степени магистра

Специальность 5А 510108 – Дерматовенерология

**Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор Г.А.Исмаилова**

Ташкент – 2014

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
Глава 1. СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЭТИОЛОГИИ, ПАТОГЕНЕЗА И ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ГНЕЗДНОЙ АЛОПЕЦИЕЙ И МЕТОДЫ ИХ КОРРЕКЦИИ	9
1.1. Современные аспекты этиологии и патогенеза гнездной алопеции. Роль иммунологических нарушений в патогенезе гнездной алопеции.....	9
1.2. Современная тактика ведения и терапии больных с гнездной алопецией.....	18
Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	27
2.1. Общая клиническая характеристика больных гнездной алопецией...	27
2.2. Методы исследования	39
2.2.1. Иммунологические исследования	39
2.2.2. Методы терапии	40
2.2.3. Статистическая обработка полученных результатов.....	41
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	42
3.1. Состояние иммунного статуса у больных гнездной алопецией.....	42
3.2. Клиническая эффективность комплексной терапии больных гнездной алопецией.....	49
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	60
ВЫВОДЫ	73
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	74
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	75

СПИСОК УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ГА	- гнездная алопеция
УФО	- ультрафиолетовое облучение
ИФА	- иммуноферментный анализ
СТГ	- соматотропный гормон
ТТГ	- тиреотропный гормон
Т3	- трийодтиронин
Т4	- тироксин
ВПГ	- вирус простого герпеса
ЦМВ	- цитомегаловирус
Ig G	- иммуноглобулин G

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность. Проблема гнездной алопеции (ГА) остается одной из актуальных проблем дерматологии. В развитии заболевания показана роль нервной системы, нейроэндокринных факторов, роль локальных и системных иммунных нарушений, аутоиммунного компонента, фагоцитоза, сосудистых изменений, а также наследственная и инфекционная теории и др., причем данное заболевание в определенной степени зависит также от экологических, климатогеографических, профессиональных факторов, а также индивидуальных особенностей организма. Выпадение волос любой локализации приводит к развитию косметического дефекта, особенно при локализации на открытых участках кожи, что само по себе является ведущим психотравмирующим фактором, нередко приводящим к суицидальным попыткам [15, 35, 73, 82, 90]. Важно отметить, что клиника гнездной алопеции весьма вариативна: от одиночного очага до универсального поражения с вовлечением ногтевых пластинок, что усиливает косметический дефект и отрицательно воздействует как на самих больных, так и на окружающих. В этих случаях у больных возникают различные невротические расстройства [1, 8, 18, 22, 41, 91, 99].

Существует множество теорий, пытающихся объяснить появление гнездной алопеции. Считалось, что в волосистую часть головы могут внедряться микробациллы, хотя последние не выявлялись, значимость инфекционного агента не исключалась, так как нередко у больных наблюдались продромальные явления в виде головных болей, нарушения сна и общего недомогания. Затем очаговую алопецию стали связывать с воздействием фолликулярно-нейро-тропных вирусов, так как в клинической картине дерматоза наблюдается эксцентрический рост очагов облысения, четкость границ и появление очагов обсеменения [2, 12, 13, 21, 93]. Доказательством инфекционной природы очаговой алопеции служат семейные случаи дерматоза, наблюдаемые в 5-20% случаев [17, 39, 45, 103].

Многие исследователи рассматривают очаговую алопецию как трофо-невроз кожи, когда острое или хроническое перенапряжение нервной системы приводит к функциональным нарушениям в коре головного мозга [1, 10, 14, 38, 68].

Развитие иммунологии в последние годы позволяет по-иному трактовать некоторые ранее полученные данные, касающиеся иммунной системы. Выявляемые иммунологические нарушения у больных с гнездной алопецией могут быть связаны с различными причинами: с наличием очагов хронической вирусной и бактериальной инфекции, с повышенной частотой выявляемыми у больных, страдающих гнездной алопецией, воспалительных клеточных инфильтратов в дерме, сенсibilизацией с вовлечением желез внутренней секреции, в частности, щитовидной железы и надпочечников [24,49,64,88,132,149,203]. Полученные многими авторами результаты позволили предположить, что выявляемые иммунологические изменения в какой-то степени свидетельствуют об участии аутоиммунных компонентов при гнездной алопеции на фоне сниженной неспецифической иммунологической резистентности и развития вторичного иммунодефицита.

Несмотря на огромный арсенал патогенетических средств для лечения данного дерматоза, поиск наиболее эффективных методов терапии остаётся одной из насущных задач современной дерматологии, поскольку актуальность проблеме в последние годы придаёт значительный рост пациентов с алопецией, малоэффективность проводимой терапии [7,33,89,108,11,118,201].

Необходимо продолжение работ в области иммунологических исследований как одного из ведущих звеньев в развитии гнездной алопеции, что позволит значительно улучшить терапию данного дерматоза.

Цель исследования – оптимизация терапии гнёздной алопеции с учетом особенностей клинического течения и иммунного статуса.

Задачи исследования:

1. Изучить клиническое течение различных форм очаговой алопеции.

2. Изучить состояние иммунного статуса при различных клинических формах гнездовой алопеции.

3. Определить клиническую значимость IgG к ВПГ и ЦМВ в ИФА у больных гнездовой алопецией.

4. Разработать патогенетический подход и определить клиническую эффективность применения препарата «Гроприносин» в комплексной терапии больных с гнездовой алопецией.

Научная новизна исследования:

Изучена клиника современного течения гнездовой алопеции в зависимости от степени тяжести и показаны наиболее часто встречающиеся клинические варианты. У больных гнездовой алопецией выявлено состояние вторичного иммунодефицита, которое может определять клиническое течение дерматоза. Показана эффективность применения в комплексном лечении больных гнездовой алопецией препарата гроприносин. Применение гроприносина в качестве иммуномодулятора в комплексной терапии больных гнездовой алопецией позволяет повышать терапевтическую эффективность и удлинять сроки клинической ремиссии.

Впервые обосновано применение в комплексном лечении больных гнездовой алопецией препарата «Гроприносин», оказывающего иммуномодулирующий эффект.

Научная и практическая значимость результатов исследований.

Разработан комплексный метод лечения гнездовой алопеции с применением препарата гроприносин, позволяющий оптимизировать терапию.

Применение препарата «Гроприносин» в комплексной терапии больных гнездовой алопецией позволило достигнуть клинического выздоровления у 66,6% больных против 41,6% в группе сравнения, а также примерно в 2 раза удлинить сроки клинической ремиссии.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Современное течение гнездной алопеции сопровождается преобладанием локализованных форм, преимущественно очаговой и полиочаговой.

2. Для пациентов с гнездной алопецией характерно развитие вторичной иммунологической недостаточности, степень выраженности которой зависит от клинической формы дерматоза. Включение в комплексную терапию гроприносина способствует коррекции показателей иммунограмм, а именно, усилению функциональной активности Т-хелперов, устранению дисбаланса иммунорегуляторных Т-лимфоцитов и концентрации сывороточных иммуноглобулинов.

3. Применение гроприносина способствует значительному снижению титров в ИФА IgG к ВПГ и ЦМВ, а именно к ВПГ в 1,3-2,6 раза соответственно срокам в 14 дней и 3 месяца; в 1,3-3,9 раза соответственно через 14 дней и 3 месяца после лечения. Этот эффект препарата, по-видимому, обусловлен его интерферониндуцирующим действием.

4. Разработан комплексный метод лечения гнездной алопеции с применением гроприносина, позволяющий оптимизировать терапию за счёт иммуномодулирующего эффекта препарата. Применение препарата гроприносина в комплексной терапии больных гнездной алопецией позволило достигнуть клинического выздоровления у 66,6% больных против 41,6% в группе сравнения, а также примерно в 2 раза удлинить сроки клинической ремиссии.

Апробация работы. Результаты работы доложены на кафедральных конференциях по ходу выполнения магистерской диссертации (2011 – 2013 гг.).

Внедрение результатов исследования в практику.

Результаты исследований и наблюдений внедрены в практику работы Республиканской клинической кожновенерологической больницы МЗ РУз, Ташкентского областного кожновенерологического диспансера, а также в

педагогическую деятельность кафедры кожных и венерических болезней Ташкентской медицинской академии.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 96 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов исследования, главы содержащей результаты собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и литературного указателя, включающего 240 источника. Работа включает 7 таблиц и иллюстрирована 20 рисунками.

Глава 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЭТИОЛОГИИ, ПАТОГЕНЕЗА И ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ГНЕЗДНОЙ АЛОПЕЦИЕЙ И МЕТОДЫ ИХ КОРРЕКЦИИ

1.1. Современные аспекты этиологии и патогенеза гнездной алопеции. Роль иммунологических нарушений в патогенезе гнездной алопеции.

Первые сведения о сущности гнездной алопеции появились еще в XIX веке, когда стал дискутироваться вопрос о паразитарной этиологии данного заболевания. Были продемонстрированы микрогрибки, обнаруженные в очагах облысения, которые и рассматривались как причина данного дерматоза. Впоследствии “паразитарная” теория была практически отвергнута и появились другие гипотезы, в частности, инфекционная. Были указаны случаи контактиозности гнездной алопеции, что укладывалось в возможность наличия какого-либо инфекционного агента, тем более что некоторыми авторами описывались своеобразные продромальные явления, позволяющие говорить об инфекционно-вирусной природе происхождения заболевания. Имелись даже сообщения о возможности влияния своеобразных нейротропных фильтрующихся вирусов на возникновение гнездной алопеции. Этот вирус в последующем стал рассматриваться как пило-фолликулярно-нейротропный. Вероятность патогенетического воздействия вируса объяснялась наличием эксцентричного роста очага поражения, четкостью границ и округлостью его формы, а также появлением вокруг основного мелких очагов «обсеменения». Кроме того, в литературе имеются сведения о возникновении массовых вспышек гнездной алопеции в одной конкретной местности, что также является подтверждением возможности инфекционной природы данного дерматоза [13, 45, 53, 67, 78, 79].

Было отмечено, что нередко случаи гнездной алопеции носят семейный характер, причем частота этих форм составляет от 5 до 20%. Наличие семейных случаев гнездной алопеции могут быть рассмотрены с двух позиций: во-первых, данный факт указывает на возможность инфекционной природы дерматоза, во-вторых, имеется определенная генетическая детерминированность гнездной алопеции [8, 64, 74, 76, 77, 98, 102, 115].

Имеются сведения о том, что различные инфекционные агенты способны поражать нервную систему, приводя к развитию нервно-трофических изменений, что, в конечном счете, приводит к выпадению волос на определенном участке волосистой части головы или любого другого участка кожного покрова человека [13, 45, 53, 150].

Многочисленные факторы, подтверждающие значимость нервно-трофических нарушений в патогенезе гнездной алопеции, приводятся в наиболее ранних сообщениях. Так, было указано на возникновение выпадения волос после сотрясения головного мозга, когда отмечалось выпадение волос не только на волосистой части головы, но и в области бровей и ресниц [22, 41, 52].

С. Н. Богданович и соавт. [17] подчеркивали особую роль трофических нервов и их влияние на состояние волосяного покрова, полагая, что гнездная алопеция развивается из-за недостаточно полноценного питания волос, наблюдали атрофию кожи в очагах круговидного облысения.

Н. К. Боголепов и И. И. Винокуров [18] приводят примеры возникновения гнездной алопеции после различных травматических повреждений нервной системы, в результате душевных потрясений, подчеркивают определенные невротические симптомы: головные приступообразные боли, парестезии, предшествующие появлению гнездной алопеции. Долгое время невротическая теория доминировала в патогенезе гнездной алопеции, когда приводились дополнительные сведения, касающиеся воздействия психиче-

ских и физических травм, стрессовых ситуаций на организм человека и приводящих к развитию гнездной [1, 8, 29, 38, 50, 136].

Считается, что под влиянием острого или хронического перенапряжения центральной нервной системы развиваются функциональные нарушения в коре головного мозга, явления частичного торможения с изменением нормальных взаимоотношений коры и подкорки, с возможным образованием в таламо-гипоталамической области застойных очагов возбуждения и торможения с последующей дезорганизацией вегетативной деятельности. Последняя протекает, главным образом, в форме общего преобладания симпатического отдела с выраженным местным повышением возбудимости адренергических аппаратов кожи. Одним из проявлений этой вегетативной диссоциации является нарушение нейрогуморальных соотношений. В крови больных гнездной алопецией повышается симпатомиметическая и угнетается холинэстеразная активность, а в коже, в особенности в очагах алопеции, накапливаются адренергические вещества [1, 5, 18]. Все эти изменения способствуют развитию нервно-дистрофического процесса, причем определённая роль отводится и сосудистому компоненту. Возникшие на этом фоне очаги алопеции также могут являться источником новых патологических импульсов в кору головного мозга.

Из вышесказанного можно выделить три основных звена в патогенезе гнездной алопеции: первичное основное кортикальное нарушение, вегетативная диссоциация с нейро-гуморальными сдвигами, нервно-дистрофические изменения в коже. И.Н.Винокуров провел исследование электроэнцефалографических показателей у 30 больных гнездной алопецией, которое показало значительные изменения биоэлектрической активности головного мозга у 16 больных, причем степень изменений ЭЭГ соответствовала тяжести гнездной алопеции. Анализ полученных результатов позволил предположить определенное участие передних отделов мозгового отдела в патогенезе гнездной [18].

Следует указать, что у больных с гнездной алопецией довольно часто выявляются явления невроза, которые у большинства пациентов протекают в виде невротического синдрома или психастении. Данные больные, как правило, жалуются на частые головные боли, плохой сон, раздражительность, мнительность, ослабление памяти и другие симптомы.

Большинство авторов, отдавая предпочтение нейрогенным факторам в развитии гнездной алопеции, особо выделяют различные психогенные аспекты, изучение которых имеет актуальность в связи с тем, что широко рассматриваются проблемы психосоматики при различных кожных заболеваниях. Тщательный сбор анамнестических данных позволяет установить факт психотравмирующего фактора (нервный шок, нравственное потрясение, умственное переутомление и др.), который предшествовал возникновению очагов гнездной алопеции [44, 51, 52, 69, 91].

Е. В. Авербах [3] при обследовании 86 больных гнездной алопецией установила факт психогенного воздействия у 34,9% пациентов в виде клинических проявлений дерматоза в сроки от 2 недель до 3 месяцев.

В литературе имеются данные, указывающие на более частое влияние различных психических травм на развитие гнездной алопеции, когда частота данного признака (фактора) может составлять от 30% до 75% случаев.

Отдавая должное воздействию психотравмы, которая предшествует выпадению волос, необходимо подчеркнуть наличие у больного определенного преморбидного состояния, т.е. определенного эмоционального фона, который и предопределяет выраженность психосоматической реакции организма больного. Таким образом, формируется своеобразный порочный круг, разорвать который бывает довольно сложно [1, 5, 19, 26, 41].

Следует подчеркнуть, что психические травмы и нервные срывы имеют прямое отношение не только к факту выпадения волос, но и в последующем течении болезни, так как изменение нервно-психического фона у этих больных способствует дезорганизации психо-энергетических адаптив-

ных систем, в частности, дофаминергических, что, в свою очередь, может сопровождаться срывами обменных процессов на различных уровнях нервной системы, от центральной до периферической. Нервная система регулирует физиологическую смену волос, которая характеризуется качественными и количественными изменениями нервных образований в сосочке волоса. Определенные реактивные процессы происходят при этом в нервно-рецепторном аппарате кожи, волосяная луковица подвергается циклическим изменениям, следующим друг за другом и соответствующим трем фазам развития: анагеновая (фаза роста), в которой находится основная часть волос (более 80%), телогеновая (покой) и катагеновая (переходная фаза), составляющая примерно 15-20% [1, 14, 18, 22, 96].

При гнездной алопеции различный процент волос вступает преждевременно в телогеновую фазу или подвергается различной степени дистрофии в анагеновой фазе с постепенным расширением участков облысения, на границах которых обнаруживается много анагеновых волос.

М. А. Адылов [5] установил, что возникновение, клиническое течение и эффективность лечения алопеции зависят от силы центральной и тонуса вегетативной нервных систем. У больных со слабой силой и симпатическим тонусом нервной системы заболевание характеризуется более тяжелым течением и низкой эффективностью проводимой терапии.

В литературе имеются сведения о частой дисфункции щитовидной железы у больных гнездной алопецией, которое рассматривается как одно из проявлений диэнцефальных нарушений.

Современные радиоиммунные методы позволяют выявлять различные функциональные нарушения в эндокринной системе на всех ее уровнях. Следует подчеркнуть, что ярким подтверждением участия гормонов щитовидной железы в патогенетических механизмах выпадения волос является обоснованное применение тиреоидных гормонов с положительным терапевтическим эффектом [6, 17, 28, 51, 6].

Наряду с функциональными нарушениями гормональной секреции щитовидной железы у больных с гнездной алопецией отмечаются изменения со стороны секреции коры надпочечников, когда наблюдается достоверное повышение секреции 17-оксикортикостероидов, зависящее от клинической формы указанного дерматоза [20, 21, 58, 87, 155].

И. Н. Винокуров [30] провел кольпоцитологические исследования функционального состояния яичников у 129 женщин с различными клиническими формами гнездной алопеции и при этом выявил у большинства пациенток эстрагенную недостаточность различной степени выраженности, что в дальнейшем позволило автору обосновать применение женских половых гормонов, причем в этих случаях отмечалась нормализация функционального состояния яичников [69, 118, 127, 138, 151].

Таким образом, приведенные литературные данные свидетельствуют о значительном влиянии различных эндокринных нарушений со стороны щитовидной железы, коры надпочечников, половых желез и гипофиза на развитие и течение гнездной алопеции.

Сделаны попытки выявить их патогенетическую значимость, и предлагаются различные терапевтические мероприятия, направленные на коррекцию эндокринных сдвигов у больных с гнездной алопецией. Необходимо отметить, что дисфункция эндокринных желез нередко связана с иммунологическими нарушениями.

Уместно указать, что рассмотрение иммунологических аспектов при гнездной алопеции объясняется обнаружением антител к клеткам щитовидной железы и сочетанием гнездной алопеции с иммунотиреоидитом, а также получением терапевтического эффекта у данных пациентов при назначении им кортикостероидных препаратов [7, 21, 24, 27, 34, 49, 58, 62, 114, 135].

У больных с гнездной алопецией наблюдаются гистологически выраженные клеточные лимфоцитарные инфильтраты вокруг волосяных фолликулов, а также могут обнаруживаться циркулирующие антитела к щито-

видной железе, надпочечникам, клеткам стенок желудка и другим тканям, что, наряду с положительным эффектом от применяемой кортикостероидной терапии, подтверждает факт значительного участия иммунной системы в механизмах развития гнездной алопеции.

Полученные многими авторами результаты позволили предположить, что выявляемые иммунологические изменения в какой-то степени свидетельствуют об участии аутоиммунных компонентов при гнездной алопеции на фоне сниженной неспецифической иммунологической резистентности. Эти иммунологические изменения, возможно, не являются первичными в процессах дистрофии фолликулов, но они являются обязательными компонентами в развитии гнездного облысения.

Об участии иммунных факторов в патогенезе гнездной алопеции свидетельствуют данные по изучению состояния клеточно-опосредованного иммунитета, когда выявлялось пониженное количество Т-лимфоцитов в периферической крови, что, по-видимому, обусловлено накоплением этих клеток в очагах поражения и повреждением вследствие этого фолликулярных структур. В пользу эпидермотропизма цитотоксических лимфоцитов говорит и периваскулярная инфильтрация лейкоцитов в области волосяных луковиц и обнаружение на клеточной мембране циркулирующих лимфоцитов и антител против эндотелиальных клеток капиллярной сети волосяных луковиц [27, 32, 34, 131, 132, 146].

Е. В. Авербах [3], проводя изучение иммунного статуса 61 больного гнездной алопецией, выявила значительный дефицит в клеточном звене иммунитета, когда отмечалось достоверное снижение абсолютного и относительного количества Т-лимфоцитов с супрессией их функциональной активности, а также было выявлено повышение содержания в сыворотке крови иммуноглобулина М и уменьшение иммуноглобулина G. Автор предлагает использовать указанные иммунологические показатели как своеобразные прогностические стигмы.

Нарушения иммунных механизмов при гнездной алопеции носят различный характер и имеют различный уровень изменений, которые и определяют преимущественную форму гнездной алопеции. Так, было установлено, что снижение активности лизосомальных ферментов нейтрофильных лейкоцитов у больных гнездной алопецией связано с клиническими проявлениями дерматоза. Выявляемые иммунологические нарушения у больных с гнездной алопецией могут быть связаны с различными причинами: с наличием очагов хронической инфекции, воспалительных клеточных инфильтратов в дерме, сенсibilизацией с вовлечением желез внутренней секреции, в частности, щитовидной железы и микроциркуляцией. Необходимо обратить внимание на наличие тесной связи лимфоидных клеточных инфильтратов с сосудами, а обнаружение васкулитов и периваскулитов при гнездной алопеции заставляет особо рассматривать проблему нарушений микроциркуляции при данном дерматозе, так как в большей или меньшей степени она влияет на трофику волясяных фолликулов [58, 121, 122].

Для оценки наследственного фактора в развитии гнездной алопеции стали применяться иммуногенетические методы, и в частности, изучение распределения антигенов гистосовместимости различных классов. Было отмечено, что при гнездной алопеции достоверно повышается частота встречаемости таких антигенов, как HLA-B13: HLA-B27: HLA-CW1: HLA-CW3 и других.

В настоящее время многоэлементный анализ волос является одним из основных методов оценки элементного статуса популяции. Волосы, реагируя на множество экологических, культурных и социальных факторов, особенности диеты и места проживания, становятся своеобразным интегральным показателем, который используется для оценки состояния организма при различных заболеваниях, в нашем случае при гнездной алопеции. С помощью нейтронно-активационного анализа, проведенного в лаборатории ИЯФ АН РУз, было выявлено достоверное снижение определенных микроэлементов,

таких как медь и цинк, при фокальной форме дерматоза, при субтотальной – хлор, йод, медь, селен, цинк, при диффузной – повышение концентрации тяжелых металлов – ртути, кобальта, свинца и других; вместе с тем у больных с ГА выявляется повышенное содержание *Helicobacter Piloni* [233].

Каждая из представленных концепций гнездной алопеции в определенной степени отображает отдельные патогенетические стороны возникновения данного дерматоза, ввиду чего, наверное, правильно будет рассматривать указанное заболевание, как синдром полиэтиологического характера, развивающийся на фоне сосудистой патологии, по-видимому, генетически обусловленной, под влиянием различных разрешающих факторов (психоэмоциональных, нейрогенных, инфекционных очагов хронической инфекции и др.) с функциональными нарушениями в высших отделах головного мозга, диэнцефальной области, вегетативной нервной системы (ее симпатического отдела), гипофиза с последующим вовлечением в патологический процесс адренергических и гормональных нарушений на клеточном уровне, сопровождающихся дистрофическими процессами в нейрососудистом аппарате волосяных фолликулов и влияющих на основные циклы их развития (анаген – катаген– телоген), на функциональное состояние кератиноцитов. К сожалению, отсутствует системный подход в изучении этой проблемы, а отрывочные и противоречивые данные по этиологии и патогенезу гнездной алопеции требуют дополнительного углубленного изучения.

В аспекте основного иммунного механизма можно было рассматривать также отдельные находки, указывающие на возможную иницирующую или триггерную роль скрытых инфекций и паразитов: токсоплазма, цитомегаловирусной и других вирусных инфекций, бактериальной и микотической сенсibilизации, гельминтозов и лямблиоза. В частности, нельзя отрицать роль вирусной инфекции в иммунопатогенезе, чему отчасти посвящены часть наших исследований.

1.2. Современная тактика ведения и терапии больных с гнездной алопецией

Терапия гнездной алопеции претерпевала изменения в соответствии с задачами, формулировавшимися на базе полученных фактов. В XIX веке и в первые десятилетия XX века целью лечебных воздействий было раздражение, гиперемизация и оживление кожи, а лечение сводилось к втиранию сильных раздражающих средств (спиртоэфирных жидкостей с аконифом, шпанскими мушками, перцем, фенолом, молочной кислотой и т.д.) к примеру, мышьяка, как общеукрепляющего и тонизирующего нервную систему средства, инъекциям пилокарпина, возбуждающим периферические м - холинореактивные структуры.

Раздражающие и гиперемизирующие средства остались в числе общепринятых и основных назначений в середине прошлого века. Их список пополнился кротоновой пастой и пастой Розенталя (с хлороформом), хризарином и псориазином. Ранее применяли криомассаж, парафиновые аппликации, эритемные дозы УФО, токи Д' Арсонваля, диатермию шейных симпатических узлов; в системной терапии кроме мышьяка использовали витамины, железо, бром, гормональные средства. В 70-80 гг. XX века была применена методика фотохимиотерапии и местной иммунотерапии с использованием ирритантов; на их успешность указывал ряд авторов. Необходимо отметить, что значительно усовершенствовалось применение системных кортикостероидных препаратов в комплексном лечении больных гнездной алопецией. Стала шире использоваться местная гормональная терапия. К. А. Аствацатуров одним из первых с успехом применил внутрикожное введение гидрокортизона и адрезона безыгольным инъектором. Аналогичные результаты были получены и другими авторами [12, 13, 15, 21, 40, 205, 206, 225]. Появились сообщения об эффективности раствора миноксидила при лечении больных гнездной алопецией.

В соответствии с антигенной концепцией иммунопатогенеза гнездной алопеции в основную группу патогенетической терапии дерматоза многие дерматологи к началу XX века стали относить глюкокортикоиды, циклоспорин (сандимун-неорал), топические ирританты, иммуногены и ПУВА. В то же время продолжает увеличиваться и арсенал других средств с заявленной эффективностью, включая сосудорасширяющие, седативные, вегетотропные, психотропные, метаболические, общеукрепляющие, регенераторные, иммуностимулирующие средства, которые классифицируют как адьювантную (дополнительную) или же традиционную терапию, а в ряде публикаций и как базовое лечение [217, 221, 222, 228, 231, 235, 237].

Оценки разными авторами эффективности и безопасности тех или иных средств патогенетической и традиционной терапии значительно варьируют не только в зависимости от возраста лечившихся пациентов, но и в связи с высокой вариабельностью клинических фенотипов, известной частотой спонтанных рецидивов при легких ограниченных формах гнездной алопеции и рефрактерностью к терапии тяжелых тотальных и универсальных форм. Это отражается и в разной структуре клинических форм и тяжести гнездной алопеции в экспериментальных группах исследователей и в различающихся популяциях пациентов, обращающихся в разные лечебные учреждения с преобладанием легких начинающих заболеваний в практической сети и более сложных и тяжелых форм в консультативных и научных учреждениях.

Хотя большинство старых средств давно не применяется, современные списки предлагаемых сегодня способов лечения гнездной алопеции тоже обширны и содержат более 100 наименований. В последние десятилетия особенно увеличилось количество исследований и публикаций об иммунных механизмах патогенеза гнездной алопеции и соответствующих патогенетических методах лечения.

Однако некоторые исследователи по-прежнему считают эту болезнь загадкой и не удовлетворены современной терапией. D. Honeyman et al.,

[164], отмечая достижения в изучении иммунопатологии гнездной алопеции, указывает на недостаточную ясность причин появления антител к волосяным фолликулам, непредсказуемое течение заболевания, гетерогенность фенотипов, а также такие поразительные факты, как возникновение гнездной алопеции на фоне агаммаглобулинемии, Т-клеточной лимфопении, СПИД, психогенных стрессов. Авторы подчеркивают, что на эти вопросы нет простых ответов и необходимы такие исследования, которые смогут заполнить остающийся пробел в нашем понимании этиологии и патогенеза гнездной алопеции, чтобы обеспечить более цельный холистический взгляд на этот загадочный дерматоз и сделать действительно значительный поворот в терапии дерматоза.

При более оптимистичном взгляде нельзя отрицать пользу как иммуносупрессивной и иммуномодулирующей терапии, так и традиционных средств и усовершенствованных физиотерапевтических процедур. Лечение гнездной алопеции можно оптимизировать при внимательном индивидуальном подходе с учетом возраста, фоновых нарушений, противопоказаний к препаратам и тщательной оценке прогноза, который менее благоприятен при раннем дебюте, длительном течении, тотальной, универсальной, лентовидной формах, быстром выпадении отрастающего веллюса, частых рецидивах, сочетании с атопическим дерматитом и респираторной атопией, иммунодефицитами, аутоиммунными заболеваниями, семейном накоплении [89, 90, 101, 130, 147, 150, 154, 158, 160].

Прогноз сопоставляют с оценкой тяжести по площади поражения и с патогенетическими типами. По классификации Т. Jreda [166], выделяется 4 степени тяжести: I - единичные очаги алопеции размером до 5 см; II - очаги до 10 см в диаметре; III - субтотальная алопеция; IV - тотальная универсальная алопеция. В. П. Адаскевич и соавт. приводят следующую схему: легкая - до 25% поражения площади волосистой части головы; средняя - 25-50%; тяжелая - более 50%. Патогенетические типы авторы разделяют на обычный,

атопический, аутоиммунный, прегипертензивный, смешанный. В. П. Адаскевич и соавт. обоснованно дополнили эту классификацию выделенным ими подростковым типом [8].

Дополнительные указания относительно прогноза течения болезни и предполагаемой эффективности назначенного лечения дают наблюдения за динамикой процесса в очагах поражения, в том числе, ширина «зоны расщепленных волос» по периферии очагов, сохранение в числе эпилированных волос дистрофических обломанных волос типа “восклицательных знаков”, кадавализированных волос, быстрое выпадение отрастающего веллюса, полиозис.

R. Ovidio et al. [203] суммировали наблюдения ряда авторов о некоторых ранее незамеченных особенностях отрастания волос, которые могут отражать разные патогенетические моменты. Среди особых клинических форм отрастания волос в очагах алопеции они перечислили:

1. Инверсная реакция Кебнера или феномен Rembok;
2. Мишеневидное отрастание волос (теория волн);
3. Castling - феномен (наблюдение при топической иммунотерапии);
4. Псевдомонилетрикс и “ревитализированные” волосы – восклицательные знаки;
5. Феномен Марии-Антуанетты с депигментацией.

Первые два типа отрастания волос связывают с функцией тучных клеток, третий феномен - с высвобождением нейромедиаторов при ирритации невралного рефлекса (по трофоневралному механизму), четвертый рассматривается, как эпифеномен обратимого повреждения в нижней части фолликулярных структур, при пятом типе предполагают аутоиммунную реакцию на острый стресс, мишенью которой становятся меланоциты, связанные с меланогенезом протеины при аномальной экспрессии HLA I класса на луковице анагенового волоса.

При выборе лечебных воздействий чрезвычайно важно оценить по клиническим признакам фазу воспалительного процесса. К. Н. Суворова [101] подчеркивает, что неправильный выбор терапии (например, несвоевременное применение топической иммунотерапии), не соответствующий клинической фазе, может ухудшить состояние пациента. Это связано с последовательной сменой фаз патофизиологии в очагах гнездной алопеции. Было показано, что в начальной стадии повреждение детерминируется тучными клетками и макрофагами, затем появляются лимфоциты Th2, а в хронической фазе преобладает Th1-лимфоцитарная реакция. Авторы считают, что окончательное решение о выборе подходящей терапии должно быть принято дерматологом на основе четкого установления клинической фазы у каждого больного. В изученной литературе имеется немало указаний, основанных на клинических наблюдениях врачей, на нежелательность назначения тех или иных средств в прогредиентной или же, напротив, в регрессивной фазе [1, 7, 11].

Из существующих методов терапии больных гнездной алопецией можно выделить несколько основных групп: 1) фотосенсибилизаторы в сочетании с УФО и другими препаратами, в том числе и гормональными, седативными, витаминами ; 2) гормональные препараты, применяющиеся в общей и наружной терапии гнездной алопеции; 3) другие физические факторы (рефлексо- и вакуумтерапия, криомассаж); 4) наружные средства (миноксидил, контактные аллергены и другие); 5) другие патогенетические методы (с применением микроэлементов, иммуномодуляторов) [15, 25, 31, 47, 92, 118].

Применению фотосенсибилизаторов в терапии гнездной алопеции посвящено значительное количество работ. В этой связи необходимо отметить, что УФО кожного покрова у здоровых лиц оказывает определенное влияние на систему гипоталамус-гипофиз, на функциональную активность клеток Лангерганса, участвующих в иммунных процессах и т.д. [3,15,47,59,118,129].

Значительное место в терапевтическом арсенале применяемом у больных гнездной алопецией заняли фурукумариновые препараты, способные sensibilizировать кожу к действию света и стимулировать образование меланоцитами пигмента меланина и другие обменные и иммунные процессы при облучении ее ультрафиолетовыми лучами.

Попытки добиться стойких терапевтических результатов от назначения больших доз кортикостероидов не оправдались, так как большинство исследователей отмечали нестойкий терапевтический эффект, наряду с возникновением ряда побочных осложнений гормональной терапии (акне, тучность, помутнение хрусталика, повышение артериального давления и т.д.).

Особое направление приняло наружное применение кортикостероидных препаратов в виде мазей, кремов и внутрикожных инъекций в очаге гнездной алопеции. Из большого количества работ, посвященных терапии гнездной алопеции, обращает на себя внимание включение в комплексное лечение препаратов цинка. В этих случаях применяется серноокислый цинк в таблетках по 0,2 (содержащих 45 мг цинка) 3 раза в день в течение 6 месяцев и до 2 лет, что позволило добиться полного восстановления волос у большинства больных с гнездной алопецией [114, 135, 148, 182].

Необходимо отметить, что, у больных с гнездной алопецией выявлены патогенетические нарушения содержания и соотношения цинка и меди в крови, волосах, моче и кале, установлены отклонения в резорбции микроэлементов в тонком кишечнике. Заслуживает внимания использование гелий-неоновых лазеров в терапии гнездной алопеции. Этот тип лазера усиливает пролиферацию фибробластов кожи, трофико-регенеративные процессы, микроциркуляцию, интенсифицирует пластические функции клеток. Некоторые дерматологи применяют местно 1%-ный спиртовой раствор ДНХВ, криомассаж сухим азотом, физиотерапевтические (дарсонваль, импульсная терапия, высокочастотная электротерапия, миллиметровая терапия и др.) процедуры [22, 29, 106, 180].

В последние годы появился ряд лекарственных препаратов, оказывающих определенный терапевтический эффект при наружном применении. Одним из них является препарат «Регейн», обладающий стимулирующим влиянием на рост волос. Активным компонентом «Регейн» является миноксидил, растворенный в этиловом спирте. Механизм его стимулирующего влияния на рост волос до конца не установлен. Изучено влияние миноксидила на пролиферацию кератиноцитов человека в культуре клеток. В высоких концентрациях препарат угнетает включение тимидина в ДНК, а в более низких концентрациях деление клеток и их активность сохранялась в течение более длительного времени. Миноксидил повышает скорость синтеза ДНК в корне волоса во время циклов роста волос. Под действием миноксидила волосяной фолликул увеличивается до такой степени, что может дать возможность нормальному росту волос. Это объясняется сосудорасширяющим действием миноксидила. Было указано, что вначале лечение должно проводиться пероральным применением миноксидила в дозировке по 0,005 2-3 раза в день в течение 10-20 дней, а затем возможно уже наружное применение препарата в виде 5% раствора. Рост волос восстанавливается через 35 недель от начала терапии [33, 35, 142, 176, 211].

Несмотря на кажущуюся простоту клинических проявлений гнездовой алопеции, имеются различные представления об ее классификации. В работе Г. И. Марзеевой [66] были представлены следующие формы заболевания: очаговая, лентовидная, субтотальная, тотальная и универсальная, что находит свое отражение и в других исследованиях.

Л. Д. Калюжная [51], подчеркивая тяжесть заболевания, выделила 4 стадии гнездовой алопеции: I степень - наличие 1-5 очагов; II степень - множественные очаги, занимающие до 1/2 поверхности волосистой части головы с периферической зоной расшатанных волос; III степень - множественные очаги по всей поверхности головы, но волосы еще сохранены в области бороды, усов, бровей, на туловище и конечностях; IV степень - волосы полно-

стью отсутствуют на голове, туловище, конечностях, т.е. универсальная форма.

Некоторые авторы относят полное выпадение волос, включая и пушковые, по всей поверхности кожного покрова, к злокачественной алопеции. Авторы выделяют 3 стадии процесса: прогрессивную, стационарную и регрессивную. В. П. Адаскевич и соавт. [8] выделяют: очаговую алопецию; «офияз» - процесс распространяется вдоль края волосистой части головы; полная или почти полная потеря волос на голове; исчезновение волос на теле. Предполагаются и другие варианты заболевания: очаговая, офияз, субтотальная, тотальная.

Сложность в ряде случаев представленных схем обосновывает стремление к простой и клинически аргументированной классификации гнездной алопеции. Необходимо учитывать, что в некоторых случаях волосы полностью выпадают на голове (включая брови, ресницы, область бороды, усов), а также возникают отдельные или множественные очаги на туловище или конечностях, волосы начинают редеть в подкрыльцовых впадинах и на лобке, т.е. половина волосистого покрова еще сохраняется на туловище и конечностях. В этом случае следует говорить о промежуточной форме между тотальной и универсальной формами алопеции. В случаях, когда гнездная алопеция сочетается с изменением ногтевых пластинок необходимо при окончательном диагнозе обозначать этот процесс как ониходистрофия.

Следует подчеркнуть такой важный раздел в лечении больных гнездной алопеции, как «комплаентность», т.е. удобство и возможность применения предлагаемого метода лечения. Возможности определяются затратами времени на процедуры и средств для покупки лекарств, а также наличием лекарств в настоящий момент в аптеках (рекомендуемые и достаточно эффективные при гнездной алопеции дитранол и спленин чаще в аптеках отсутствуют). Предпочтения пациентов связаны с удобством пользования препаратом; здесь имеют значение частота употребления в течение дня, эстетиче-

ское восприятие наружных средств (запах, загрязнение препаратом кожи, волос) дискомфорт из-за раздражения кожи, болезненность процедуры. Это может существенно изменить терапевтическую панораму в реальной жизни [8, 58, 90, 104].

Нужно полагать, что современный арсенал терапии гнездной алопеции, включающий как сильнодействующие патогенетические фармакологические средства и ПУВА-терапию, так и разнообразную адъювантную группу, во многих случаях дает возможность своевременно купировать это поражение при условии дифференцированного выбора мероприятий в соответствии с фазой иммунного воспаления и элиминации возможных триггеров, что полностью зависит от внимательного отношения и квалификации врача.

Таким образом, несмотря на огромный имеющийся арсенал методов и средств терапии ГА успехи в терапии болезни требуют оптимизации и разработки новых подходов, чему и посвящено наше исследование.

Глава 2

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая клиническая характеристика больных гнездной алопецией

Под нашим клиническим наблюдением находилось 57 больных с различными формами гнездной алопеции в возрасте от 16 до 44 лет, находящихся на стационарном и амбулаторном лечении в клинике РККВБ МЗ РУз. Мужчин было 32(56,1%) и женщин – 25 (43,9%) больных. Распределение больных гнездной алопецией по возрасту и полу представлено в таблице 2.1 и рисунке 2.1.

Таблица 2.1

Распределение больных гнездной алопецией в зависимости от возраста и пола

Возраст больных	Мужчины		Женщины	
	абс	%	абс	%
15-20	10	31,2	5	20
21-30	12	37,6	10	40
31-40	10	31,2	10	40
итого	32	100,0	25	100,0

Из рисунка 2.1 видно, что больных юношеского возраста (до 20 лет) было 15 (26,3%), молодого возраста - 22 (38,6%) и среднего возраста - 20 (35,1%).

Среди наблюдаемых нами больных основное количество представлено лицами наиболее активного возраста от 21 до 40 лет (72,8%).

Среди основного количества больных отмечается преобладание пациентов мужского пола (56,1%) по сравнению с лицами женского пола (43,9%).

По мере увеличения возраста число больных несколько уменьшается, а также изменяется соотношение лиц мужского и женского пола.

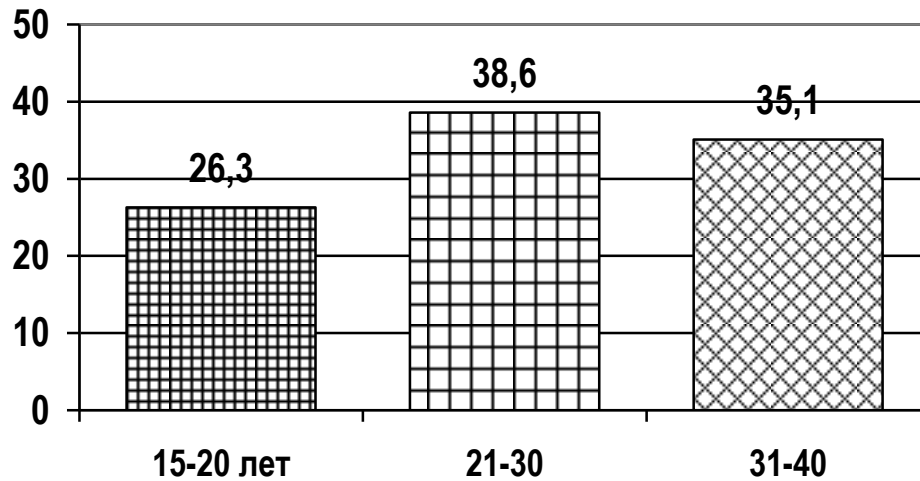


Рис. 2.1. Распределение больных в зависимости от возраста

Таблица 2.2

Распределение больных гнездной алопецией в зависимости от длительности дерматоза

Длительность заболевания	Мужчины		Женщины	
	абс	%	абс	%
До 6 мес.	13	40,6	10	40
От 6 мес. до 1 года	7	21,8	5	20
1-3 лет	6	18,7	3	12
3-5 лет	3	9,3	3	12
5-10 лет	2	7,9	2	8
Свыше 10 лет	1	3,1	2	8
Всего	32	100,0	25	100,0

При анализе данных о длительности заболевания (табл. 2.2 и рис. 2.2), нами получены следующие результаты: почти половина больных страдала

кожным заболеванием не более 6 месяцев; еще меньше больных было с длительностью заболевания от 6 месяцев и до 3 лет и единичные случаи при большей длительности указанного дерматоза.

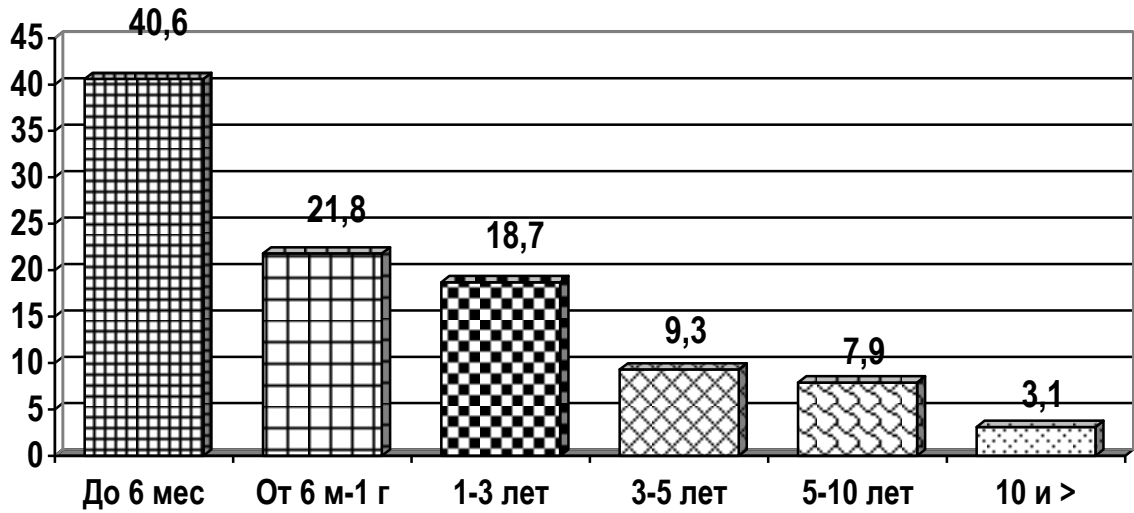


Рис. 2.2. Распределение больных в зависимости от длительности дерматоза

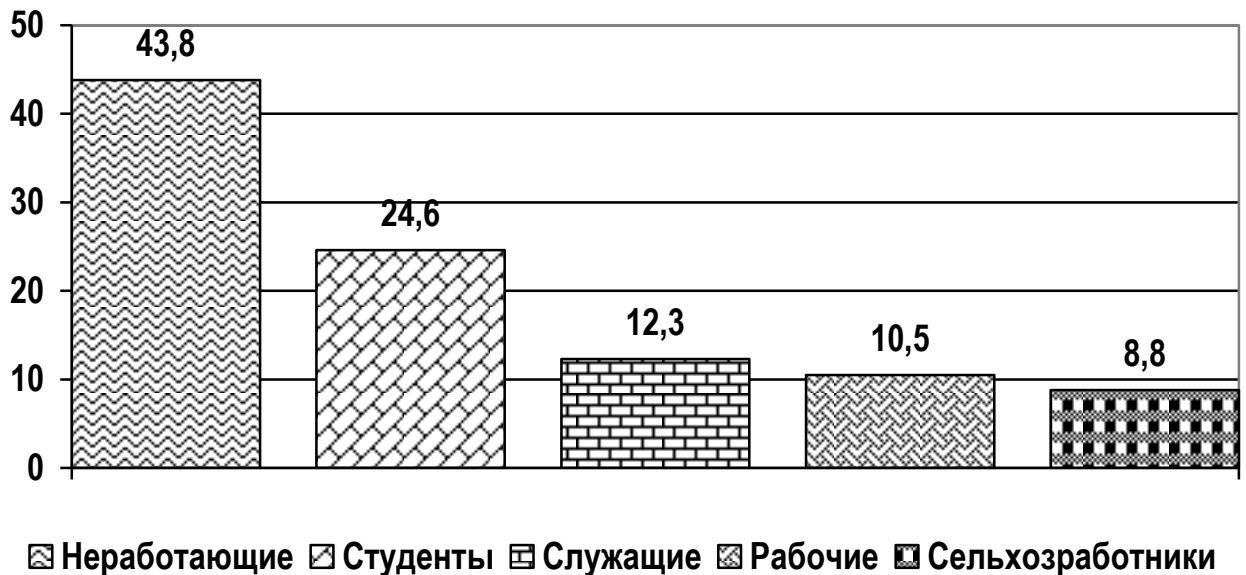


Рис. 2.3. Социальный состав больных гнездовой алопецией

Из 57 больных гнездовой алопецией наибольшую группу составили неработающие - 25 (43,8%) больных, обучающихся в высших и средних

учебных заведениях - 14 (24,6), рабочих – 6 (10,5%), служащих – 7(12,3%), работников сельского хозяйства – 5 (8,8%) больных (рис. 2.3).

При изучении факторов, провоцирующих начало дерматоза, было установлено, что у 19 (33,3%) больных заболеванию предшествовали нервно-психические травмы, у 3 (5,3%)- воздействие химических реактивов (бытовая химия), у 6 (10,5%) - наличие глистной инвазии (рис. 2.4).

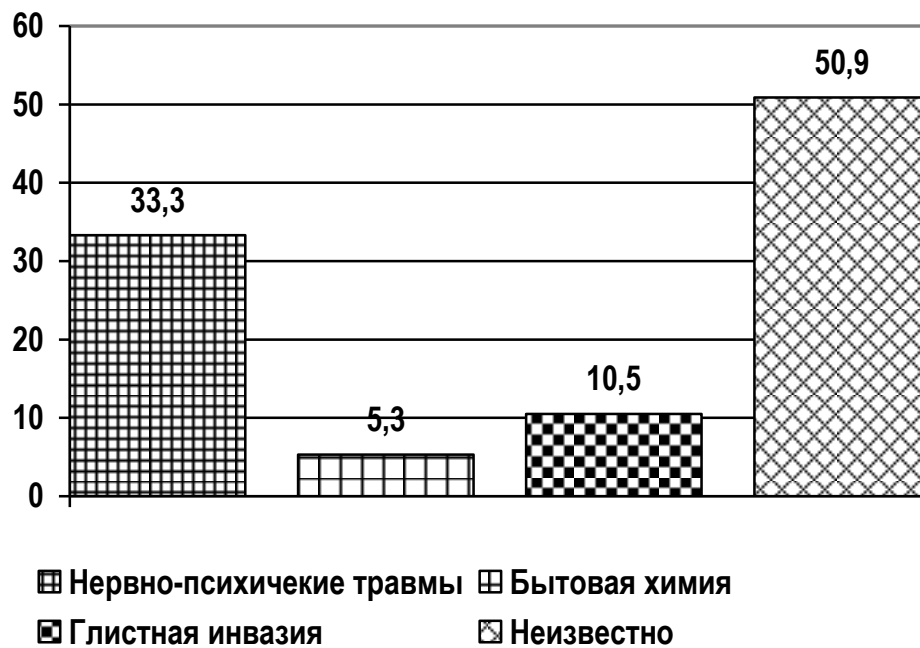


Рис. 2.4. Факторы, провоцирующие начало дерматоза

Остальные 38 (66,7%) больных не могли связать возникновение своего кожного заболевания с каким-либо провоцирующим агентом.

Известно, что на возникновение и течение основного заболевания определенное влияние оказывают разнообразные сопутствующие заболевания, ввиду чего все наблюдаемые нами больные проходили обязательное обследование и консультирование у врачей смежных специальностей: гастроэнтеролог, эндокринолог, невропатолог, отоларинголог, и другие, что позволило установить следующие разновидности сопутствующей патологии (табл. 2.3).

Таблица 2.3

Сопутствующая патология у больных с гнездной алопецией

Сопутствующие заболевания	Число больных	% от общего числа больных
Глистная инвазия	14	24,5
Заболевания щитовидной железы	7	12,3
Заболевания полости рта и желудочно-кишечного тракта (кариес, тонзиллит, гастрит, колит)	9	15,8
Заболевания мочевыделительной системы (хронический пиелонефрит, цистит, простатит)	5	8,8
Заболевания органов дыхания	5	8,8
Заболевания сердечно-сосудистой системы	4	7,0
Итого:	44	77,2

Следует указать, что региональными заболеваниями в Средней Азии являются заболевания щитовидной железы, кроветворной системы и желудочно-кишечного тракта, что и было подтверждено в собственных исследованиях.

Сопутствующая патология со стороны кожи выявлена у 4 больных, причем у 2 больных диагностировался псориаз, у 1 - вульгарные угри, у 1 - витилиго. Ранее в литературе были указаны случаи сочетания гнездной алопеции с другими аутоиммунными заболеваниями, в частности, псориазом и витилиго [8, 94].

Немаловажное значение в возникновении болезни имеет перенесенная патология, в частности, хронические воспалительные заболевания, преимущественно вирусной и бактериальной природы. Так, в наших исследованиях 33 - часто болели ОРВИ, 14 - герпес губ, щек, 5-генитальный герпес, 3- опоя-

сывающий лишай, 8 - урогенитальный хламидиоз, 6 - урогенитальный уреоплазмоз.

При тщательном сборе анамнеза определенный интерес представляет выяснение первоначального участка выпадения волос. Установлено, что у 48(85%) больных первичные очаги выпадения волос локализовались на волосяной части головы; из них у 29 (50,8%) кожно-патологический процесс начинался с затылочной области. У 3 (5,3%) больных мужского пола выпадение волос начиналось с области бороды и усов. Первые признаки дерматоза были, как правило, единичными, что наблюдалось у 38 (66,7%) больных у которых выявлялось не более 1-2 очагов поражения, в то время как множественные очаги (3 и более) очагов наблюдалось у 19 (33,3%) больных гнездовой алопецией.

В собственных исследованиях очаги поражения имели характерную округлую или овальную форму и были полностью лишены волосяного покрова. Поверхность очагов, как правило, имела бледную окраску, без какого-либо шелушения, по краям очагов имелась «зона расшатанных волос». В очаге сохранялись единичные истонченные волосы в виде восклицательных знаков. У больных, с длительностью заболевания более 3 лет наблюдалась частичная атрофия волосяных фолликулов. Подавляющее большинство больных (86%) особых жалоб не предъявляли. Только у 16 (28%) больных гнездовой алопецией отмечались различной интенсивности субъективные ощущения в очагах выпадения волос, которые выражались в виде повышенной чувствительности кожи, появлению парестезий, причем иногда прямо накануне очередного выпадения волос. Продолжительность интервалов между возникновением новых очагов непостоянна. Так, у 45 (78,9%) больных новые очаги поражения возникали через несколько дней или недель. У 12 (21,1%) - через несколько месяцев, а иногда и лет. В случаях возникновения очаговой формы алопеции, как правило, предшествовало диффузное выпадение волос на го-

лове.

При распределении больных по клиническим формам гнездной алопеции была использована классификация В. И. Кулагина (1992) и результаты представлены в таблице 2.4.

Таблица 2.4

Распределение больных гнездной алопецией в зависимости от клинической формы дерматоза

Клинические формы	Мужчины		Женщины		Всего	
	абс	%	абс	%	абс	%
Локальная форма	22	68,7	16	64	38	66,7
- очаговая	13	40,6	9	36	22	38,6
- полиочаговая	8	25	7	28	15	26,3
- лентовидная	1	3,1	0	0	1	1,7
Субтотальная форма	6	18,7	6	24	12	21
Тотальная форма	2	6,3	3	12	5	8,8
Универсальная форма	2	6,3	0	0	2	3,5
Всего:	32	100,0	25	100,0	57	100,0

Как видно из таблицы 2.4, основная часть из обследованных больных имели локализованную форму: у 22 – очаговая (рис. 2.5), у 15 - полиочаговая, у 1 - лентовидная формы. Лентовидная форма (офиазис Цельса) отмечался у 1 больного мужского пола (пример 1). Следует указать, что для лентовидной формы гнездной алопеции характерен переход очага на гладкую кожу, что имеет прогностически неблагоприятное течение (рис. 2.6). В результате прогрессирования патологического процесса и слияния мелких очагов у 12 (21%) больных образовались обширные участки выпадения волос - субтотальная форма дерматоза (рис. 2.7;2,8). При этой форме также наблюдалось единичное выпадение волос в области бровей и ресниц.

У большинства больных сохранялись единичные волосы, расположенные в краевой зоне - затылочной и височных областях. При дальнейшем прогрессировании процесса волосы выпадают не только на волосистой части головы, но и в области ресниц, бровей, частично на теле, а у мужчин - на бороде. Это тотальная форма и в нашем исследовании она отмечалась у 5 больных (рис. 2.9). Универсальная форма алопеции регистрировалась у 2 больных и выражалась отсутствием волос по всей поверхности кожного покрова (рис. 2.10).

У большинства больных, из числа с локализованной и субтотальной формами гнездовой алопеции, установлена прогрессирующая стадия заболевания 32 (64 %), при которой при легком потягивании волос по краю очага происходит их безболезненная эпиляция на расстоянии 1,5-2 см от края очага облысения - так называемая “зона расшатанных волос”. Эпилированные из пограничной зоны волосы дистрофичны и имеют корневые щели. У 12 (24%) больных наблюдалась стационарная стадия алопеции, при которой “зона расшатанных волос” определялась нечетко или не определялась совсем. У 6 (12 %) регистрировалась регрессирующая стадия заболевания, характеризующаяся ростом пушковых волос (веллус) в очаге облысения. Иногда уже отросшие волосы в очаге облысения отличались по цвету и толщине от рядом растущих нормальных волос, а иногда имели даже пеструю окраску (полиозис).

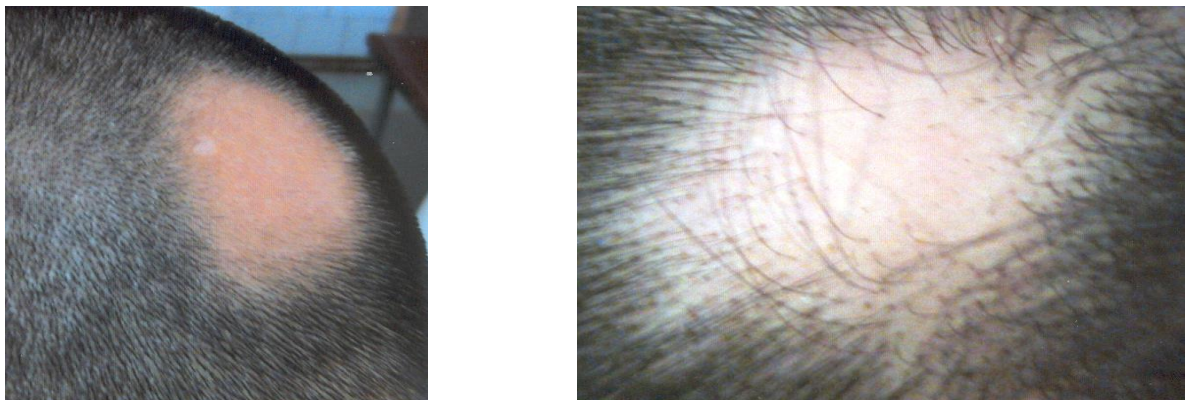


Рис. 2.5. Больные А. и К. с очаговой формой гнездовой алопеции



Рис. 2.6. Больной С. с лентовидной формой гнездной алопеции

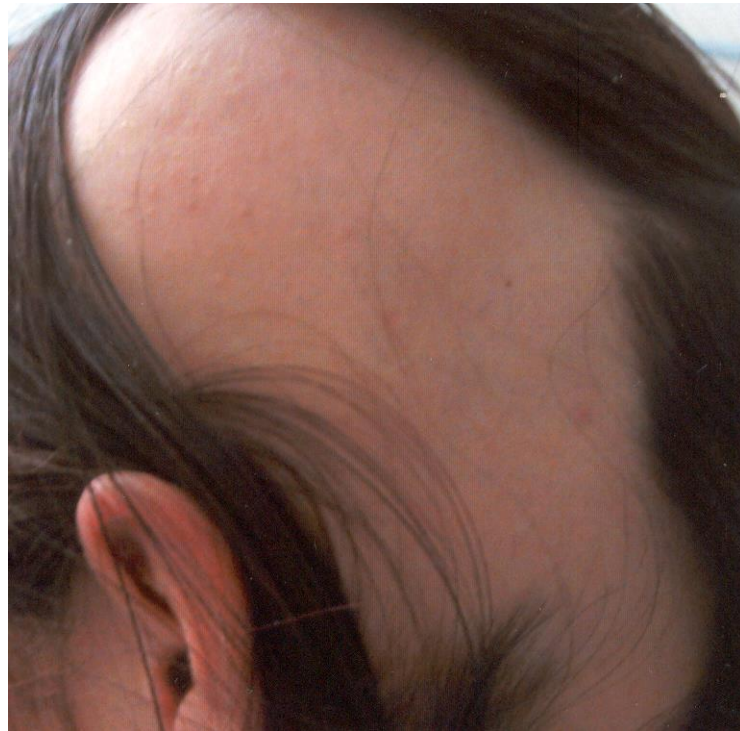


Рис. 2.7. Больная К. с субтотальной формой гнездной алопеции



Рис. 2.8. Больные Т. и Ж. с субтотальной формой гнездной алопеции



Рис. 2.9. Больные М. и Р. с тотальной формой гнездной алопеции



Рис. 2.10. Больной X. с универсальной формой гнездной алопеции

У 6 (10,5%) больных гнездная алопеция сопровождалась поражением ногтевых пластинок. Ониходистрофия в виде точечных вдавлений (симптом “наперстка”) наблюдался у 4 (7,0%) больных, продольная исчерченность у 2 (3,5%) больных. Следует отметить, что поражение ногтевых пластинок, выраженность их клинических проявлений коррелировали с тяжестью гнездной алопеции, поэтому ониходистрофия, в основном, отмечалась у больных с тотальной и универсальной формами дерматоза. У большинства больных поражение ногтевых пластинок предшествовало выпадению волос, что свидетельствует о нейро-трофических изменениях в коже и ее придатках.

Таким образом, анализ клинического материала показал, что среди наблюдаемых нами больных с гнездной алопецией преобладали мужчины молодого возраста с давностью заболевания до 6 месяцев. Наиболее часто встречалась локальная форма гнездной алопеции, из которой у 22 диагностирована очаговая, у 15 - полиочаговая, у 1 - лентовидная. Субтотальная форма дерматоза установлена у 12 больных, тотальная у 5 и универсальная - у 2 больных. Основное количество больных обращалось в прогрессирующей стадии заболевания, которым проводилось стационарное и амбулаторное лечения. Такой важный диагностический и прогностический критерий, как ониходистрофия, отмечался у 10,5% пациентов с гнездной алопецией.

2.2. Методы исследования

2.2.1. Иммунологические исследования

Иммунный статус был изучен у 24 больных с различными формами гнездовой алопеции с помощью показателей клеточного и гуморального звеньев иммунитета. Процентное содержание лимфоцитов определяли путем морфологического подсчета на 100 лейкоцитов в мазке крови на предметном стекле; определение количества Т- и В-лимфоцитов; определение субпопуляции Т-лимфоцитов - Т-хелперов и Т-супрессоров; фенотип иммунокомпетентных клеток определяли с использованием моноклональных антител СД3, СД22, СД4, СД8, СД25, СД95 производства “Сорбент LTD” (Москва) по методу Ф. Ю. Гариб и соавт. (1995).

Берется кровь из локтевой вены в количестве 3 мл на физиологический раствор с гепарином. Кровь разводится в соотношении 1:3 и наслаивается на смесь фиколл-верографин с ингредиентом плотности раствора 1,077 для выделения лимфоцитов методом седиментации. Полученную смесь центрифугируют при 1,5 тыс. оборотах в минуту в течение 30 минут. Полученное лимфоцитарное кольцо отсасывают в чистую пробирку и отмывают с физиологическим раствором два раза. Объем раствора доводят до 1 мл и определяют количество лимфоцитов в камере Горяева (количество должно быть от 40 до 60 в 12,5 квадратах).

Приготовление Т-, В-, Н-, С-, НК-систем.

1. Берется человеческая кровь I группы, отмываются эритроциты, и готовится 50% эритроцитарная взвесь.

2. Готовится 0,3% раствор хлорида хрома на физиологическом растворе.

3. Смешивают в чистой пробирке 50 мкл 50% эритроцитарной взвеси, 50 мкл 0,3% раствора хлорида хрома и 3 мкл соответствующих моноклональных антител. Встряхивают 2-3 минуты, центрифугируют 2-3 минуты и

отмывают полученную взвесь с 3 мл 0,9% раствора натрия хлорида в течение 10 минут три раза. Надосадочную жидкость сливают и доводят объем раствора до 1,25 мл, смесь ресуспензируют.

4. В пробирке смешивают по 0,1 мл лимфоцитов и 0,1 мл соответствующей системы. Раствор инкубируют при температуре 4 градуса в течение 1 часа. Добавляют по 1 капле 2,5% раствора глутарового альдегида для фиксации образовавшихся розеток и инкубируют 20 минут. Реакцию останавливают добавлением 0,1 мл дистиллированной воды. Смесь центрифугируют 5 минут, окрашивают по Романовскому-Гимзе в течение 30 минут. Препарат смотрят под иммерсионной системой при увеличении 10×90, подсчитывают количество лимфоцитов, образующих и необразующих розеток с эритроцитами. Количественное определение иммуноглобулинов классов А, М, G методом радиальной иммунодиффузии по Mancini и соавт. (1966).

В сыворотке крови у больных с алопецией методом ИФА определяли концентрацию IgG к вирусу простого герпеса (ВПГ) и к цитомегаловирусу (ЦМВ) до лечения, через 14 дней и 3 месяца после курсов терапии.

2.2.2. Методы терапии

Нами впервые было проведено изучение клинической эффективности препарата гроприносин (инозин пранобекс) производства Гедеон Рихтер (Венгрия) в комплексной терапии больных гнездовой алопецией.

Гроприносин – препарат с двойным фармакологическим эффектом - иммуномодулятор широкого спектра действия с противовирусной активностью. Препарат усиливает дифференцировку пре-Т-лимфоцитов, повышает функциональную активность Т-лимфоцитов и их способность к продукции цитокинов. Гроприносин стимулирует также дифференцировку В-лимфоцитов в плазматические клетки и увеличение синтеза антител, усиливает активность натуральных киллеров, увеличивает количество рецепторов для IgG и компонентов системы комплемента. Препарат обладает тимозино-

подобным эффектом, стимулируя преимущественно клеточный иммунитет, особенно в условиях клеточного иммунодефицита.

По применяемому методу лечения больные были разделены на 2 репрезентативные группы. Первая группа (основная – 12 человек) получали комплексную терапию в сочетании с гроприносином, вторая группа (сравнения – 12 человек) – традиционную комплексную терапию. Всем больным проводили корригирующее лечение нарушений функций нервной, эндокринной систем, пищеварительного тракта, печени, почек, очагов хронической инфекции, глистной инвазии. Кроме того, назначали ангиопротекторы, поливитамины, а также традиционную наружную терапию. Гроприносин назначали в дозе 50 мг/кг массы тела в сутки (2 таблетки 3 раза в день) 2-3 циклами по 14 дней с 7-10 дневным перерывом. Всем больным проводили общеклинические лабораторные анализы, иммуноферментный анализ (ИФА) на определение IgG- антител к ВПГ и ЦМВ, иммунологические исследования.

2.2.3. Статистическая обработка полученных результатов

Полученные данные подвергали статистической обработке на персональном компьютере Pentium-4 по программам, разработанным в пакете EXCEL с использованием библиотеки статистических функций с вычислением среднеарифметической (M), среднего квадратичного отклонения (σ), стандартной ошибки (m), относительных величин (частота, %), критерия Стьюдента (t) с вычислением вероятности ошибки (P). Различия средних величин считали достоверными при уровне значимости $P < 0,05$. При этом придерживались существующих указаний по статистической обработке данных клинических и лабораторных исследований.

Глава 3

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Состояние иммунного статуса у больных гнездовой алопецией

Гнездовая алопеция рассматривается как аутоиммунное заболевание, когда в толще кожи развиваются мощные инфильтраты, состоящие из активных клеточных элементов (Т- и В-лимфоциты, макрофаги гистиоциты и др.) и продуктов обмена цитокинов, что в конечном счете и приводит к развитию дистрофических изменений волосяных фолликулов.

В связи с этим изучали иммунный статус пациентов, так как нужна в этом плане соответствующая иммунокорректирующая терапия.

Для выяснения участия иммунных механизмов в патогенезе различных форм гнездовой алопеции и влияния на эти показатели проводимой терапии мы исследовали содержание лимфоцитов, Т- и В-лимфоцитов, СД4, СД8, СД22, СД25 и СД95, а также содержание иммуноглобулинов классов А, М, G у больных гнездовой алопецией. Среди данной выборки было 24 больных в возрасте от 16 до 44 лет давностью заболевания от 3 месяцев до 2 лет. Мужчин было 14, женщин- 10. Из них у 12- диагностирована очаговая, у 7 - полиочаговая, у 1 – лентовидная формы локальной алопеции. Субтотальная форма дерматоза установлена у 4 больных. При изучении факторов, провоцирующих начало дерматоза, было установлено, что у 8 больных заболеванию предшествовали нервно-психические травмы и переутомление со стороны нервной системы, у 4 - воздействие средств бытовой химии, у 6 - наличие глистной инвазии. У 4 больных отмечалось фиксирование своего внимания на головных болях и болезненных ощущениях в коже волосистой части головы, которые возникали за несколько дней до появления очагов облысения и продолжались в процессе развития алопеции. Все пациенты проходили обязательное обследование и консультирование у врачей смежных специальностей, что позволило установить сопутствующую патологию: заболевания же-

лудочно-кишечного тракта – 4, заболевания мочевыделительной системы – 2, заболевания органов дыхания – 2, заболевания щитовидной железы – 4, глистная инвазия – 5. Немаловажное значение в возникновении болезни имеет перенесенная патология, в частности, хронические воспалительные заболевания, преимущественно вирусной и бактериальной природы. Так, в наших исследованиях 16 пациентов часто болели ОРВИ, 9 - герпесом губ, щек, 2- генитальным герпесом, 1- опоясывающим лишаем, 3- урогенитальным хламидиозом, 4 - урогенитальным уреаплазмозом. У большинства больных, из числа с локализованной и субтотальной формами гнездной алопеции, установлена прогрессирующая стадия, у 4 - стационарная, у 3 - регрессирующая стадия заболевания. Первые признаки дерматоза были, как правило, единичными, что наблюдалось у 16 больных, у которых выявлялось не более 1-2 очагов поражения, в то время как множественные очаги (3 и более) очагов наблюдались у 8 больных гнездной алопецией.

Контрольную группу составили 20 человек (19-30 лет) без сопутствующих заболеваний.

Таблица 3.1

Показатели иммунного статуса у больных гнездной алопецией и у лиц контрольной группы

Показатели	Контрольная группа (n=20)	Больные гнездной алопецией (n=24)
Лейкоциты, мкл	6500±325	5674,2±212,3*
Лимфоциты, %	32,5±1,1	29,6±0,9*
Лимфоциты, мкл	2112,5±84,5	1634,4±67,7*
СД 3+, %	59,4±1,5	49,6±1,2*
СД 3+, мкл	1254,8±50,2	807,7±38,2*
СД 4+, %	33,8±1,1	29,9±1,1*
СД 8+, %	22,9±0,9	26,4±1,0*
ИРИ	1,5±0,05	1,24±0,05*
СД25, %	26,1±1,1	28,3±1,3

CD95, %	26,7±1,1	24,1±1,4
CD22+, %	19,6±1,2	25,5±1,1*
CD22+, мкл	414,1±18,6	422,2±26,9
IgG, мг%	1072±46	1134,3±30,4
IgA, мг%	234±6	178,8±5,9*
IgM, мг%	114±10	127,9±3,5

*Примечание: показатели, статистически достоверно отличающиеся от показателей практически здоровых лиц при $P \leq 0,05$ - отмечены знаком **

Учитывая отсутствие значимых отклонений иммунологических показателей в зависимости от пола и возраста в исследуемой группе больных гнездой алопецией, мы ориентировались на их средние показатели, которые сравнивались с контрольными данными. Эти показатели отражены в таблице 3.1.

У больных алопецией средние показатели лимфоцитов как в процентном, так и в абсолютном значениях были достоверно низкими, причем и уровень лейкоцитов оказался достаточно ниже, чем у практически здоровых лиц. Средние показатели количества Т-лимфоцитов (CD3+) у больных гнездой алопецией составляли 49,6±1,2 (в контроле – 59,4±1,5%, $P < 0,001$), абсолютное количество Т-лимфоцитов – 807,7±38,2, а в контроле 1254,8±50,2 ($P < 0,001$), количество В-лимфоцитов (CD22+) у больных гнездой алопецией было 25,5±1,1% (в контроле 19,6±1,2%, $P < 0,001$), в то время как абсолютное их количество равнялось 422,2±26,9 (в контроле – 414,1±18,6 мкл, $P > 0,05$). Значения соотношения CD4+/CD8+ клеткам (ИРИ) у больных были достоверно ниже, чем у практически здоровых лиц. Следует отметить, что при внутригрупповом анализе иммунограмм снижение показателя ИРИ находилось в прямо пропорциональной зависимости от клинических форм алопеции. Самым низким он был у пациентов с тотальной и универсальными форм

мами гнездовой алопеции и составлял $1,04 \pm 0,09$ ($P < 0,05$) против $1,5 \pm 0,05$ в контроле у здоровых.

Средние значения СД25+ и СД95 значительно не отличались от данных контрольной группы: $28,3 \pm 1,3$ и $24,1 \pm 1,4$ в контроле – $26,1 \pm 1,1$ и $26,7 \pm 1,1$ соответственно, что свидетельствует о том, что функциональная активность иммунокомпетентных клеток к выработке медиаторов иммунного ответа сохраняется.

Обращает на себя внимание достоверное снижение количества Т-лимфоцитов в относительных и абсолютных числах у больных гнездовой алопецией по сравнению с показателями контрольной группы, а также низкие значения ИРИ, что говорит о развитии иммунодефицитного состояния (табл. 3.3).

Клинический пример 1.

Больной К. С., 17 лет, поступил в дерматологическое отделение клиники РККВБ МЗ РУз 20.06.12 (история болезни №1578) с жалобами на выпадение волосистой части головы без каких-либо субъективных ощущений. Считает себя больным в течение последних 10-12 месяцев, когда без видимой причины стали выпадать волосы в виде округлых очагов вначале в затылочной области, затем в области виска и затылка. Ранее какого-либо лечения не получал. Впервые обратился в консультативную поликлинику РККВБ МЗ РУз.

При поступлении в стационар отмечалась следующая картина кожного заболевания: очаги выпадения волос имеют лентовидную форму, начинаясь с области затылка и строго перпендикулярно переходя на теменную область и область лба. Ширина данной лентовидной полосы составляло примерно 5 см, кожа в очагах поражения гладкая, глянцевая без признаков волосяных фолликулов. Зоны расшатанных волос вокруг данной лентовидной полосы не наблюдалось. Брови и ресницы были сохранены без признаков выпадения волос. На других участках кожи волосистой покров полностью сохранен.

Периферические лимфатические узлы не увеличены, кожа над ними не изменена. При проведении обследования каких-либо патологических изменений со стороны общих анализов крови мочи, кала на я/глистов, биохимических показателей не выявлено.

Был выставлен клинический диагноз: Alopecia areata (офиазис).

Проведенное иммунологическое исследование: Лейкоциты – 2600 мкм; Лимфоциты - 42%; Т-лимфоциты - 32%; CD4+ - 19%; CD8+ - 14%; CD4/CD8 - 1,4; В-лимфоциты - 6%; CD95 - 6%; CD25 - 10%; IgG - 1480 мг%; IgA - 211 мг%; IgM - 175 мг%.

Таким образом, у больного выявлен вторичный иммунодефицит, требующий проведения иммунокорректирующей терапии.

Клинический пример 2

Больная Ш.С., 22 лет (история болезни №2711), учительница. Диагноз: полиочаговая алопеция. Обратилась в КВД по месту жительства, где был выставлен диагноз гнездной алопеции, по поводу чего проводилось лечение с применением фурукумариновых препаратов и УФО-терапии. Возникновение своего заболевания больная связывает с перенесенным психо-эмоциональным стрессом. При осмотре на волосистой части головы отмечалось четыре очага округлой формы имеющие в диаметр около 5-6 см, без воспалительной реакции со стороны кожи. Вокруг очагов отмечалась зона расшатанных волос. Следует обратить внимание на тот факт, что фолликулярный рисунок в очагах выпадения волос был полностью сохранен. На остальных участках кожного покрова и видимых слизистых патологических высыпаний не было обнаружено. Из перенесенных заболеваний больная указала на вирусный гепатит и детские инфекции (корь, эпидемический паротит). Из сопутствующих заболеваний отмечаются следующие: гастрит, кариес, хронический тонзиллит. Больная проконсультирована врачами смежных специальностей: терапевтом, эндокринологом, офтальмологом, гинекологом и невропатологом.

Показатели иммунологического обследования: лейкоциты – 5500 мкм; лимфоциты - 30%; Т-лимфоциты - 41%; В-лимфоциты - 18%; CD4+ -18%; CD8+ лимфоциты - 28%; иммунорегуляторный индекс - 0,64; IgG – 960 мг%; IgA – 155 мг%; - IgM – 95 мг%.

Таким образом, можно указать, что в общей выборке больных гнездовой алопецией отмечается состояние вторичного иммунодефицита, которое может определять клиническое течение указанного дерматоза. С этой целью нами проанализированы данные иммунологического статуса внутри группы больных при различных клинических формах гнездовой алопеции.

При всех формах гнездовой алопеции отмечаются достоверные изменения со стороны изученных показателей гуморального и клеточного звена иммунитета. Что касается отдельных форм гнездовой алопеции, то необходимо отметить, что была выявлена прямая зависимость между указанными объектами, т.е. при тяжелых формах гнездовой алопеции выявлялись наиболее выраженные изменения иммунного статуса больных с указанным дерматозом. Так, если при очаговой форме гнездовой алопеции показатель ИРИ составлял: $1,3 \pm 0,1$, то при тотальной – $1,2 \pm 0,1$, при универсальной – $1,4 \pm 0,3$. Важный показатель клеточного звена иммунитета - CD95+, показатель апоптоза также имел прямую зависимость от клинической формы дерматоза. Что касается показателей гуморального звена иммунитета, то содержание иммуноглобулина G - при очаговой форме составил $1160,8 \pm 43,6$, при субтотальной – $1068,7 \pm 57,7$, при тотальной – $1148,9 \pm 64,4$ и при универсальной форме – $1092,3 \pm 108,8$ мг%, что значительно отличается от данных контрольной группы. Изменения наблюдались и со стороны показателей иммуноглобулина A и иммуноглобулина M, изменения которых были наиболее выражены при тотальной и универсальной формах гнездовой алопеции.

Таким образом, у больных тяжелыми формами гнездовой алопеции ведущими являются не количественные, а функциональные нарушения T-лимфоцитов периферической крови. В этой связи необходимо подчеркнуть, что в литературных источниках сообщается как об интактности, так и о снижении содержания T-клеток у больных гнездовой алопецией, у которых также показана корреляция тяжести гнездового облысения с ростом пропорции T-хелперов.

Следует подчеркнуть, что в нормальной коже преобладает активность Т-хелперов. Вспомогательные лимфоциты стимулируют созревание и функцию фибробластов и клеток матрикса, из которых дифференцируется клеточный конус, образующий волос. У больных гнездным облысением происходит направленная миграция в очаги поражения кожи супрессорно-цитотоксических Т-лимфоцитов с фенотипом ОКТ8+. Т-супрессоры способны узнавать Т-хелперов с помощью соответствующих поверхностных структур. Очевидно, происходит инактивация и иммунодифференцирующей способности вспомогательных Т-лимфоцитов, а цитотоксическое действие ОКТ8+ - субпопуляции направлено против эпителиальных клеток волосяного фолликула.

Поэтому тяжелые формы алопеции ассоциированы со снижением концентрации ОКТ8+ лимфоцитов и увеличением пропорции вспомогательных СД4+-лимфоцитов в периферической крови. Возможно этот дисбаланс является результатом перераспределения, а не общего дефицита Т-супрессоров. Такое перераспределение приводит к активации функциональных свойств супрессоров и сопровождается снижением кожных реакций гиперчувствительности замедленного типа на контактные аллергены. Мы полагаем, что одним из важных звеньев патогенеза гнездной алопеции является дисбаланс регуляторных Т-лимфоцитов с торможением функциональной способности Т-хелперов. Этим, по-видимому, и объясняется положительный клинический эффект от применения различных иммуномодулирующих препаратов.

3.2. Клиническая эффективность комплексной терапии больных гнёздной алопецией

В связи с выявленным иммунодефицитным состоянием у больных с алопецией, причем нарастающей при более тяжелых клинических формах, нами была проведена коррекция с помощью нового иммуномодулирующего препарата гроприносина (инозин пранобекс) производства Гедеон Рихтер (Венгрия). Гроприносин – препарат с двойным фармакологическим эффектом - иммуномодулятор широкого спектра действия с противовирусной активностью. Препарат усиливает дифференцировку пре-Т-лимфоцитов, повышает функциональную активность Т-лимфоцитов и их способность к продукции цитокинов. Гроприносин стимулирует также дифференцировку В-лимфоцитов в плазматические клетки и увеличение синтеза антител, усиливает активность натуральных киллеров, увеличивает количество рецепторов для IgG и компонентов системы комплемента. Препарат обладает тимозиноподобным эффектом, стимулируя преимущественно клеточный иммунитет, особенно в условиях клеточного иммунодефицита.

Под наблюдением находилось 24 больных в возрасте от 16 до 44 лет давностью заболевания от 3 месяцев до 2 лет. Мужчин было 14, женщин- 10. Из них у 12- диагностирована очаговая, у 7 - полиочаговая, у 1 – лентовидная формы локальной алопеции. Субтотальная форма дерматоза установлена у 4 больных. При изучении факторов, провоцирующих начало дерматоза, было установлено, что у 8 больных заболеванию предшествовали нервно-психические травмы, у 4 - воздействие средств бытовой химии, у 6 - наличие глистной инвазии. Все пациенты проходили обязательное обследование и консультирование у врачей смежных специальностей, что позволило установить сопутствующую патологию: заболевания желудочно-кишечного тракта – 4, заболевания мочевыделительной системы – 2, заболевания органов дыхания –2, заболевания щитовидной железы- 4, глистная инвазия –5. Немаловажное значение в возникновении болезни имеет перенесенная патология, в

частности, хронические воспалительные заболевания, преимущественно вирусной и бактериальной природы. Так, в наших исследованиях 16 пациентов часто болели ОРВИ, 9 - герпесом губ, щек, 2-генитальным герпесом, 1- опоясывающим лишаем, 3- урогенитальным хламидиозом, 4 - урогенитальным уреаплазмозом. У большинства больных, из числа с локализованной и субтотальной формами гнездной алопеции, установлена прогрессирующая стадия, у 4 - стационарная, у 3 - регрессирующая стадия заболевания. Первые признаки дерматоза были, как правило, единичными, что наблюдалось у 16 больных, у которых выявлялось не более 1-2 очагов поражения, в то время как множественные очаги (3 и более) очагов наблюдались у 8 больных гнездной алопецией.

Больные были разделены на 2 репрезентативные группы. Первая группа (основная – 12 человек) получали комплексную терапию в сочетании с гроприносином, вторая группа (сравнения – 12 человек) – традиционную комплексную терапию. Всем больным проводили корригирующее лечение нарушений функций нервной, эндокринной систем, пищеварительного тракта, печени, почек, очагов хронической инфекции, глистной инвазии. Кроме того, назначали ангиопротекторы, поливитамины, а также традиционную наружную терапию. Гроприносин назначали в дозе 50 мг/кг массы тела в сутки (2 таблетки 3 раза в день) 2-3 циклами по 14 дней с 7-10 дневным перерывом. Всем больным проводили общеклинические лабораторные анализы, иммуноферментный анализ (ИФА) на определение IgG- антител к ВПГ и ЦМВ, иммунологические исследования.

В обеих группах наружно применялись физиотерапевтические процедуры (Д'Арсонваль волосистой части головы, криомассаж и др.).

Эффективность лечения оценивали по следующим критериям: клиническое выздоровление, значительное клиническое улучшение, улучшение, без эффекта и обострение кожного процесса.

Результаты лечения больных гнездной алопецией, соответственно двум описанным методам лечения, отражены в таблице 3.2.

Таблица 3.2

Результаты лечения больных гнездной алопецией

Клиническое форма дерматоза	Число больных	Клиническое выздоровление	Значительное улучшение	Улучшение	Без эффекта
Очаговая форма (n= 20)	10	7	3	-	-
	10	4	2	4	-
Субтотальная форма (n= 4)	2	1	1		-
	2	1	1		-
					-
Всего эффект		8 (66,6%)	4 (33,3%)	-	-
		5 (41,6%)	3(25%)	4 (33,3%)	-

Примечание: в числителе больные I основной группы, в знаменателе – II группы сравнения.

Как показали результаты, в группе больных, получавших лечение в сочетании с гроприносином, отмечалось значительное повышение терапевтической эффективности. Так, клиническое выздоровление было достигнуто у 66,6% больных против 41,6% в группе сравнения. Эта же тенденция сохранялась и при оценке значений при значительном улучшении. Улучшение кожного статуса наблюдали только в группе сравнения (33,3%).

Переносимость препарата у всех больных была удовлетворительной, ни в одном случае не было зарегистрировано каких-либо побочных явлений. Проводившиеся до и после лечения клинические анализы крови и мочи не выявили отклонений от нормы.

Приведенные данные убедительно доказывают патогенетическую значимость и обоснованность включения препарата гроприносина в комплексную терапию больных гнездной алопецией.

В процессе лечения гроприносином отмечалась положительная динамика не только со стороны кожно-патологического процесса, а именно со стороны волосяного покрова, но и со стороны показателей иммунного статуса.

Анализ исходных иммунологических показателей у пациентов отражал дисбаланс регуляторных Т-лимфоцитов с торможением функциональной способности Т-хелперов, снижение выработки цитокинов иммунного ответа, что в общей выборке больных гнездной алопецией свидетельствовало о состоянии вторичного иммунодефицита. После проведенных курсов терапии в первой группе больных, нежели во второй, отмечали значительный иммуномодулирующий эффект препарата, особенно выраженный по таким показателям, как CD4+;CD8+;CD22+;CD25+. Интересные данные были получены в результатах ИФА (табл.3.3).

Таблица 3.3

Титры ВПГ и ЦМВ антител класса G в сыворотке крови в ИФА в динамике через 14 дней и 3 месяца после лечения

показатели	контроль	Основная группа			Группа сравнения		
		исходные	ч/з 14 дней после лечения	ч/з 3 месяцев после лечения	исходные	ч/з 14 дней после лечения	ч/з 3 месяцев после лечения
IgG к ВПГ	0,395±0,038	1,943±0,043* **	1,532±0,022 **	0,735±0,049 *	1,832±0,035 ***	1,787±0,034 ***	1,546±0,076 **
IgG к ЦМВ	0,278±0,027	1,741±0,032* *	1,324±0,04* *	0,443±0,054 *	1,624±0,029 ***	1,586±0,027 ***	1,356±0,026 **

*Примечание: показатели достоверности при $P < 0,001$ - ***; $P < 0,01$ - **; $P < 0,05$ - *.*

Так, исходные показатели IgG к ВПГ и ЦМВ в обеих группах больных были в 5-6 раз достоверно высокими, нежели контрольные значения. В основной группе через 14 дней после проведенного курса терапии концентрация IgG- антител к ВПГ и ЦМВ значительно снизилась. Такая же результативность наблюдалась в крови больных, получавших гроприносин, и при

исследовании через 3 месяца после терапии. Однако, в группе сравнения в такие же сроки обследования выраженного снижения титров IgG к ВПГ и ЦМВ не было достигнуто. Данные ИФА полностью подтвердили результаты иммунологических исследований, а также коррелировали с показателями эффективности терапии. Приведенные данные убедительно доказывают патогенетическую значимость и обоснованность включения препарата гроприносин в комплексную терапию больных гнездой алопецией.

Проведенный анализ иммунологических показателей подчеркнул, важную сторону патогенетического воздействия гроприносина так как нами выявлено иммуномодулирующее действие указанного средства у больных гнездой алопецией, особенно выраженное по таким показателям, как CD4+; CD8+; ИРИ; CD95+ и другим. Отмечалась положительная динамика и со стороны изученных показателей гуморального звена иммунитета, особенно иммуноглобулина G и иммуноглобулина M, которые достоверно выравнивались в процессе проводимого комплексного лечения.

Следовательно, гроприносин оказывает определенное иммуномодулирующее действие у больных гнездой алопецией, чем и обусловлено значительное отличие терапевтической эффективности в изученных двух группах больных данным дерматозом.

Нами прослежена динамика ближайших отдаленных результатов лечения на протяжении 1 года наблюдений.

Так, у 4 (33,3%) из 12 больных в течение ближайшего года диспансерного наблюдения отмечалось появление новых очагов выпадения волос, причем у 2 на прежних местах. Это касалось пациентов, которые получали традиционное лечение. В группе больных, получавших лечение в сочетании с гроприносином, в течение ближайшего года отмечался рецидив заболевания лишь у 1 (8,3%) из 12 больных. Из этого явно прослеживается целесообразность использования препарата гроприносина, применение которого примерно в 2 раза сокращает вероятность последующего рецидива дерматоза, что

является убедительным доказательством патогенетической обоснованности его использования.

Для иллюстрации эффективности разработанного комплексного лечения больных гнездной алопецией в сочетании с препаратом гроприносин приводим фотографии отдельных пациентов до и после проведенного лечения:



Рис. 3.1. Больной К. диагноз: очаговая алопеция (до лечения)



Рис. 3.2. Больной К. (после лечения)



Рис. 3.3. Больной Т., диагноз: субтотальная алопеция (до лечения)



Рис. 3.4. Больной Т. (после лечения)



**Рис. 3.5. Больная Ж., диагноз:
субтотальная алопеция (до лечения)**



Рис. 3.6. Больная Ж. (после лечения)



Рис. 3.7. Больная К., диагноз: полиочаговая алопеция (до лечения)

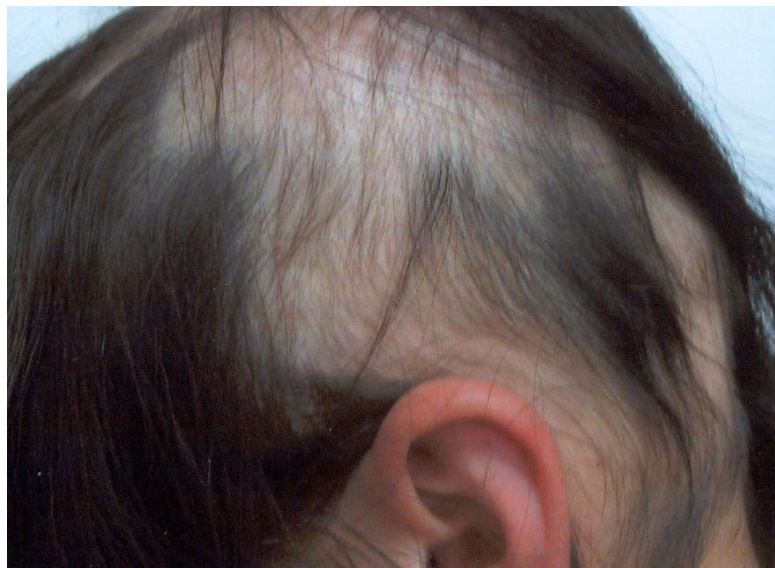


Рис. 3.8. Больная К. (после лечения)



**Рис. 3.9. Больной Р., диагноз: тотальная алопеция
(до традиционного лечения)**



Рис. 3.10. Больной Р. (после лечения)

Таким образом, разработанный метод терапии с применением препарата гроприносин позволяет нормализующе воздействовать на иммунологические механизмы дерматоза, что в последующем выражалось в значительном повышении терапевтической эффективности, уменьшении количества рецидивов и дальнейшем благоприятном течении гнездной алопеции.

Препарат гроприносин способен влиять на многие механизмы, связанной с возникновением гнездной алопеции, в частности не только иммуномодулирующий эффект, но и его способность повышать противовирусный эффект через проявление его интерферонпродуцирующей способности, чем мы полагаем и обусловлен его терапевтический эффект.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема гнездной алопеции остается одной из актуальных проблем дерматологии. В развитии заболевания показана роль нервной системы, нейроэндокринных факторов, роль локальных и системных иммунных нарушений, аутоиммунного компонента, фагоцитоза, сосудистых изменений, а также наследственная и инфекционная теории и др., причем данное заболевание в определенной степени зависит также от экологических, климатогеографических, профессиональных факторов, а также индивидуальных особенностей организма. Терапия гнездной алопеции не перестаёт оставаться одной из актуальных в дерматологии. Это прежде всего обусловлено многообразием клинических форм, сложностью патогенетической терапии, трудностями, а также малоэффективностью лечения.

В литературе последних лет особое внимание обращается на изучение многочисленных сторон патогенеза, в частности на исследования нейрососудистых, иммунологических механизмов, участвующих в генезе алопеции, на клинические особенности ее течения, на ультраструктурные изменения в самих очагах поражения. Важным моментом в патогенезе очаговой алопеции обращается на наличие аутоиммунных компонентов, а также в развитии иммунной недостаточности. Многие вопросы, связанные с иммунологическими изменениями в развитии иммунодефицита остаются ещё не разрешенными. В связи с этим целью настоящего исследования является оптимизация терапии очаговой алопеции на основе комплексной терапии с применением иммуномодулирующего препарата Гроприносин.

Для реализации поставленной цели были поставлены задачи, а именно, изучить клинику и течение очаговой алопеции в современных условиях; определить характер иммунологических изменений в иммунограммах пациентов с гнездной алопецией; определить в ИФА титры антител класса G к ВПГ и ЦМВ у больных с различными формами гнездной алопеции; разрабо-

тать комплексный метод терапии очаговой алопеции с учетом полученных результатов и применением иммуномодулятора гроприносина (инозин пранобекс, Венгрия).

Нами было обследовано 57 больных с различными формами гнездовой алопеции в возрасте от 16 до 44 лет, находящихся на стационарном и амбулаторном лечении в клинике РККВБ МЗ РУз. Мужчин было 32(56,1%) и женщин – 25 (43,9%) больных.

Среди наблюдаемых нами больных основное количество представлено лицами наиболее активного возраста от 21 до 40 лет (72,8%).

Среди основного количества больных отмечается преобладание пациентов мужского пола (56,1%) по сравнению с лицами женского пола (43,9%). По мере увеличения возраста число больных несколько уменьшается, а также изменяется соотношение лиц мужского и женского пола.

При анализе данных о длительности заболевания, нами получены следующие результаты: почти половина больных страдала кожным заболеванием не более 6 месяцев; еще меньше больных было с длительностью заболевания от 6 месяцев и до 3 лет и единичные случаи при большей длительности указанного дерматоза.

Из 57 больных гнездовой алопецией наибольшую группу составили неработающие - 25 (43,8%) больных, обучающихся в высших и средних учебных заведениях - 14 (24,6), рабочих – 6 (10,5%), служащих – 7(12,3%), работников сельского хозяйства – 5 (8,8%) больных.

При изучении факторов, провоцирующих начало дерматоза, было установлено, что у 19 (33,3%) больных заболеванию предшествовали нервно-психические травмы, у 3 (5,3%)- воздействие химических реактивов (бытовая химия), у 6 (10,5%) - наличие глистной инвазии. Остальные 38 (66,7%) больных не могли связать возникновение своего кожного заболевания с каким-либо провоцирующим агентом.

Известно, что на возникновение и течение основного заболевания опре-

деленное влияние оказывают разнообразные сопутствующие заболевания, ввиду чего все наблюдаемые нами больные проходили обязательное обследование и консультирование у врачей смежных специальностей: гастроэнтеролог, эндокринолог, невропатолог, отоларинголог, и другие, что позволило установить следующие разновидности сопутствующей патологии.

Следует указать, что региональными заболеваниями в Средней Азии являются заболевания щитовидной железы, кроветворной системы и желудочно-кишечного тракта, что и было подтверждено в собственных исследованиях.

Немаловажное значение в возникновении болезни имеет перенесенная патология, в частности, хронические воспалительные заболевания, преимущественно вирусной и бактериальной природы. Так, в наших исследованиях 33 - часто болели ОРВИ, 14 - герпес губ, щек, 5-генитальный герпес, 3- опоясывающий лишай, 8 - урогенитальный хламидиоз, 6 - урогенитальный уреаплазмоз.

Выяснение первоначального участка выпадения волос показало, что у 48(85%) больных первичные очаги выпадения волос локализовались на волосяной части головы; из них у 29 (50,8%) кожно-патологический процесс начинался с затылочной области. У 3 (5,3%) больных мужского пола выпадение волос начиналось с области бороды и усов. Первые признаки дерматоза были, как правило, единичными, что наблюдалось у 38 (66,7%) больных у которых выявлялось не более 1-2 очагов поражения, в то время как множественные очаги (3 и более) очагов наблюдалось у 19 (33,3%) больных гнездовой алопецией.

В наших наблюдениях очаги поражения имели характерную округлую или овальную форму и были полностью лишены волосяного покрова. В очаге сохранялись единичные истонченные волосы в виде восклицательных знаков. У больных, с длительностью заболевания более 3 лет наблюдалась частичная атрофия волосяных фолликулов. Подавляющее большинство боль-

ных (86%) особых жалоб не предъявляли. Только у 16 (28%) больных гнездовой алопецией отмечались различной интенсивности субъективные ощущения в очагах выпадения волос, которые выражались в виде повышенной чувствительности кожи, появлению парестезий, причем иногда прямо накануне очередного выпадения волос. Продолжительность интервалов между возникновением новых очагов непостоянна. Так, у 45 (78,9%) больных новые очаги поражения возникали через несколько дней или недель. У 12 (21,1%) - через несколько месяцев, а иногда и лет. В случаях возникновения очаговой формы алопеции, как правило, предшествовало диффузное выпадение волос на голове.

При распределении больных по клиническим формам гнездовой алопеции была использована классификация В. И. Кулагина (1992). Основная часть из обследованных больных имели локализованную форму: у 22 – очаговая, у 15 - полиочаговая, у 1 - лентовидная формы. Лентовидная форма (офиязис Цельса) отмечался у 1 больного мужского пола. Следует указать, что для лентовидной формы гнездовой алопеции характерен переход очага на гладкую кожу, что имеет прогностически неблагоприятное течение. В результате прогрессирования патологического процесса и слияния мелких очагов у 12 (21%) больных образовались обширные участки выпадения волос - субтотальная форма дерматоза. При этой форме также наблюдалось единичное выпадение волос в области бровей и ресниц. У большинства больных сохранялись единичные волосы, расположенные в краевой зоне - затылочной и височных областях. При дальнейшем прогрессировании процесса волосы выпадают не только на волосистой части головы, но и в области ресниц, бровей, частично на теле, а у мужчин - на бороде. Это тотальная форма и в нашем исследовании она отмечалась у 5 больных. Универсальная форма алопеции регистрировалась у 2 больных и выражалась отсутствием волос по всей поверхности кожного покрова.

У большинства больных, из числа с локализованной и субтотальной формами гнездной алопеции, установлена прогрессирующая стадия заболевания 32 (64 %), эпилированные из пограничной зоны волосы дистрофичны и имеют корневые щели. У 12 (24%) больных наблюдалась стационарная стадия алопеции. У 6 (12 %) регистрировалась регрессирующая стадия заболевания, характеризующаяся ростом пушковых волос (веллус) в очаге облысения.

Ониходистрофия в виде точечных вдавлений (симптом “наперстка”) наблюдался у 4 (7,0%) больных, продольная исчерченность у 2 (3,5%) больных. Следует отметить, что поражение ногтевых пластинок, выраженность их клинических проявлений коррелировали с тяжестью гнездной алопеции, поэтому ониходистрофия, в основном, отмечалась у больных с тотальной и универсальной формами дерматоза. У большинства больных поражение ногтевых пластинок предшествовало выпадению волос, что свидетельствует о нейро-трофических изменениях в коже и ее придатках.

Таким образом, анализ клинического материала показал, что среди наблюдаемых нами больных с гнездной алопецией преобладали мужчины молодого возраста с давностью заболевания до 6 месяцев. Наиболее часто встречалась локальная форма гнездной алопеции, из которой у 22 диагностирована очаговая, у 15 - полиочаговая, у 1 - лентовидная. Субтотальная форма дерматоза установлена у 12 больных, тотальная у 5 и универсальная - у 2 больных. Основное количество больных обращалось в прогрессирующей стадии заболевания, которым проводилось стационарное и амбулаторное лечение. Такой важный диагностический и прогностический критерий, как ониходистрофия, отмечался у 10,5% пациентов с гнездной алопецией.

Иммунный статус был изучен у 24 больных с различными формами гнездной алопеции с помощью показателей клеточного и гуморального звеньев иммунитета, а именно: определение процентного содержания лимфоцитов. Процентное содержание лимфоцитов определяли путем морфологиче-

ского подсчета на 100 лейкоцитов в мазке крови на предметном стекле; определение количества Т- и В-лимфоцитов; определение субпопуляции Т-лимфоцитов - Т-хелперов и Т-супрессоров; фенотип иммунокомпетентных клеток определяли с использованием моноклональных антител СД3, СД22, СД4, СД8, СД25, СД95 производства “Сорбент LTD” (Москва) по методу Ф. Ю. Гариб и соавт. (1995).

В сыворотке крови у больных с алопецией методом ИФА определяли концентрацию IgG к вирусу простого герпеса (ВПГ) и к цитомегаловирусу (ЦМВ) до лечения, через 14 дней и 3 месяца после курсов терапии.

Нами впервые было проведено изучение клинической эффективности препарата гроприносин (инозин пранобекс) производства Гедеон Рихтер (Венгрия) в комплексной терапии больных гнездовой алопецией.

Гроприносин – препарат с двойным фармакологическим эффектом - иммуномодулятор широкого спектра действия с противовирусной активностью. Препарат усиливает дифференцировку пре-Т-лимфоцитов, повышает функциональную активность Т-лимфоцитов и их способность к продукции цитокинов. Гроприносин стимулирует также дифференцировку В-лимфоцитов в плазматические клетки и увеличение синтеза антител, усиливает активность натуральных киллеров, увеличивает количество рецепторов для IgG и компонентов системы комплемента. Препарат обладает тимозиноподобным эффектом, стимулируя преимущественно клеточный иммунитет, особенно в условиях клеточного иммунодефицита.

По применяемому методу лечения больные были разделены на 2 репрезентативные группы. Первая группа (основная – 12 человек) получали комплексную терапию в сочетании с гроприносином, вторая группа (сравнения – 12 человек) – традиционную комплексную терапию. Всем больным проводили корригирующее лечение нарушений функций нервной, эндокринной систем, пищеварительного тракта, печени, почек, очагов хронической инфекции, глистной инвазии. Кроме того, назначали ангиопротекторы, поли-

витамины, а также традиционную наружную терапию. Гроприносин назначали в дозе 50 мг/кг массы тела в сутки (2 таблетки 3 раза в день) 2-3 циклами по 14 дней с 7-10 дневным перерывом. Всем больным проводили общеклинические лабораторные анализы, иммуноферментный анализ (ИФА) на определение IgG- антител к ВПГ и ЦМВ, иммунологические исследования.

Полученные данные подвергали статистической обработке.

Для выяснения участия иммунных механизмов в патогенезе различных форм гнездной алопеции и влияния на эти показатели проводимой терапии с препаратом гроприносин были изучены различные показатели клеточного (СД 3, СД4, СД8, СД22, СД25, СД95 и др.) и гуморального (иммуноглобулины А, М, G) звеньев иммунитета. Указанные показатели были изучены у 24 больных гнездной алопецией. Из них у 12- диагностирована очаговая, у 7 - полиочаговая, у 1 – лентовидная формы локальной алопеции. Субтотальная форма дерматоза установлена у 4 больных. Контрольную группу составили 20 человек в возрасте от 19 до 30 лет без каких-либо сопутствующих заболеваний. Все пациенты проходили обязательное обследование и консультирование у врачей смежных специальностей, что позволило установить сопутствующую патологию: заболевания желудочно-кишечного тракта – 4, заболевания мочевыделительной системы – 2, заболевания органов дыхания – 2, заболевания щитовидной железы- 4, глистная инвазия – 5. Проведенные исследования показали, что в общей выборке больных гнездной алопецией отмечалось достоверное снижение Т-лимфоцитов и повышение В- лимфоцитов, причем выявлены и достоверные изменения со стороны показателей субпопуляции Т-лимфоцитов: СД4 и СД8 и, соответственно, снижение иммунорегуляторного индекса, составляющего $1,24 \pm 0,05$ против $1,5 \pm 0,05$ в контрольной группе. Выявлены достоверные изменения и со стороны таких показателей, как СД16 (больные: $27,1 \pm 1,3\%$; в контрольной группе: $18,4 \pm 1,1\%$ при $P < 0,001$); СД95 (больные: $24,1 \pm 1,4\%$ в контрольной группе: $26,7 \pm 1,1\%$ при $P > 0,05$). Что касается показателей гуморального звена иммунитета, то выяв-

лено недостоверное повышение содержания иммуноглобулина G ($1134,3 \pm 30,4$ мг% против 1072 ± 46 мг% в контрольной группе) и иммуноглобулина M ($127,9 \pm 3,5$ мг% против 114 ± 10 мг% в контрольной группе при $P > 0,05$).

Таким образом, можно указать, что в общей выборке больных гнездной алопецией отмечается состояние вторичного иммунодефицита, которое может определять клиническое течение указанного дерматоза. С этой целью нами проанализированы данные иммунологического статуса внутри группы больных при различных клинических формах гнездной алопеции.

Следует отметить, что при внутригрупповом анализе иммунограмм снижение показателя ИРИ находилось в прямо пропорциональной зависимости от клинических форм алопеции. Самым низким он был у пациентов с тотальной и универсальными формами гнездной алопеции и составлял $1,04 \pm 0,09$ ($P < 0,05$) против $1,5 \pm 0,05$ в контроле у здоровых.

При всех формах гнездной алопеции отмечаются достоверные изменения со стороны изученных показателей гуморального и клеточного звена иммунитета. Что касается отдельных форм гнездной алопеции, то необходимо отметить, что была выявлена прямая зависимость между указанными объектами, т.е. при тяжелых формах гнездной алопеции выявлялись наиболее выраженные изменения иммунного статуса больных с указанным дерматозом. Так, если при очаговой форме гнездной алопеции показатель ИРИ составлял: $1,3 \pm 0,1$, то при тотальной – $1,2 \pm 0,1$, при универсальной – $1,4 \pm 0,3$. Важный показатель клеточного звена иммунитета - CD95+, показатель апоптоза также имел прямую зависимость от клинической формы дерматоза. Прогрессирование заболевания приводит к усилению процессов апоптоза в коже и волосяных фолликулах, но затем наступает декомпенсация, клинически выражающаяся в выпадении волос практически по всему кожному покрову и система апоптоза уже не способна компенсировать восстановление

роста волос в волосяных фолликулах. Следовательно, показатель апоптоза - показатель СД95 - можно использовать как своеобразный диагностический критерий, указывающий на тяжесть течения кожно-патологического процесса.

При анализе показателей гуморального звена иммунитета при различных клинических формах гнездной алопеции наиболее информативным и достоверным является динамика содержания иммуноглобулина М, т.е. при более тяжелых формах дерматоза отмечается более выраженное снижение содержания иммуноглобулина М.

Необходимо подчеркнуть, что иммунологические нарушения активизируются с нарастанием тяжести кожного процесса и сопровождаются массивной миграцией супрессорно-цитотоксических Т-лимфоцитов.

Таким образом, выявленные функциональные нарушения Т-лимфоцитов у больных с тяжелыми формами гнездной алопеции полнее раскрывают иммунологические процессы при данной патологии, обращают внимание на снижение активности Т-хелперов и обосновывают включение иммунокорригирующих препаратов, в частности препарата гроприносин в комплексную терапию больных. Обращает на себя внимание достоверное снижение количества Т-лимфоцитов в относительных и абсолютных числах у больных гнездной алопецией по сравнению с показателями контрольной группы, а также низкие значения ИРИ, что говорит о развитии иммунодефицитного состояния. Таким образом, у больных тяжелыми формами гнездной алопеции ведущими являются не количественные, а функциональные нарушения Т-лимфоцитов периферической крови. В этой связи необходимо подчеркнуть, что в литературных источниках сообщается как об интактности, так и о снижении содержания Т-клеток у больных гнездной алопецией, у которых также показана корреляция тяжести гнездного облысения с ростом пропорции Т-хелперов.

У больных гнездным облысением происходит направленная миграция в очаги поражения кожи супрессорно-цитотоксических Т-лимфоцитов с фенотипом ОКТ8+. Т-супрессоры способны узнавать Т-хелперов с помощью соответствующих поверхностных структур. Очевидно, происходит инактивация и иммунодифференцирующей способности вспомогательных Т-лимфоцитов, а цитотоксическое действие ОКТ8+ - субпопуляции направлено против эпителиальных клеток волосяного фолликула.

Поэтому тяжелые формы алопеции ассоциированы со снижением концентрации ОКТ8+ лимфоцитов и увеличением пропорции вспомогательных CD4+-лимфоцитов в периферической крови. Возможно этот дисбаланс является результатом перераспределения, а не общего дефицита Т-супрессоров. Такое перераспределение приводит к активации функциональных свойств супрессоров и сопровождается снижением кожных реакций гиперчувствительности замедленного типа на контактные аллергены.

В связи с выявленным иммунодефицитным состоянием у больных с алопецией, причем нарастающей при более тяжелых клинических формах, нами была проведена коррекция с помощью нового иммуномодулирующего препарата гроприносина (инозин пранобекс) производства Гедеон Рихтер (Венгрия). Гроприносин – препарат с двойным фармакологическим эффектом - иммуномодулятор широкого спектра действия с противовирусной активностью. Препарат усиливает дифференцировку пре-Т-лимфоцитов, повышает функциональную активность Т-лимфоцитов и их способность к продукции цитокинов. Гроприносин стимулирует также дифференцировку В-лимфоцитов в плазматические клетки и увеличение синтеза антител, усиливает активность натуральных киллеров, увеличивает количество рецепторов для IgG и компонентов системы комплемента. Препарат обладает тимозиноподобным эффектом, стимулируя преимущественно клеточный иммунитет, особенно в условиях клеточного иммунодефицита.

Под наблюдением находилось 24 больных в возрасте от 16 до 44 лет давностью заболевания от 3 месяцев до 2 лет. Мужчин было 14, женщин- 10. Из них у 12- диагностирована очаговая, у 7 - полиочаговая, у 1 – лентовидная формы локальной алопеции. Субтотальная форма дерматоза установлена у 4 больных. Немаловажное значение в возникновении болезни имеет перенесенная патология, в частности, хронические воспалительные заболевания, преимущественно вирусной и бактериальной природы. Так, в наших исследованиях 16 пациентов часто болели ОРВИ, 9 - герпесом губ, щек, 2- генитальным герпесом, 1- опоясывающим лишаем, 3- урогенитальным хламидиозом, 4 - урогенитальным уреаплазмозом. У большинства больных, из числа с локализованной и субтотальной формами гнездной алопеции, установлена прогрессирующая стадия, у 4 - стационарная, у 3 - регрессирующая стадия заболевания.

Больные были разделены на 2 репрезентативные группы. Первая группа (основная – 12 человек) получали комплексную терапию в сочетании с гроприносином, вторая группа (сравнения – 12 человек) – традиционную комплексную терапию. Всем больным проводили корректирующее лечение нарушений функций нервной, эндокринной систем, пищеварительного тракта, печени, почек, очагов хронической инфекции, глистной инвазии. Кроме того, назначали ангиопротекторы, поливитамины, а также традиционную наружную терапию. Гроприносин назначали в дозе 50 мг/кг массы тела в сутки (2 таблетки 3 раза в день) 2-3 циклами по 14 дней с 7-10 дневным перерывом. Всем больным проводили общеклинические лабораторные анализы, иммуноферментный анализ (ИФА) на определение IgG- антител к ВПГ и ЦМВ, иммунологические исследования.

В обеих группах наружно применялись физиотерапевтические процедуры (Д'Арсонваль волосистой части головы, криомассаж и др.).

Эффективность лечения оценивали по следующим критериям: клиническое выздоровление, значительное клиническое улучшение, улучшение, без эффекта и обострение кожного процесса.

Как показали результаты, в группе больных, получавших лечение в сочетании с гроприносином, отмечалось значительное повышение терапевтической эффективности. Так, клиническое выздоровление было достигнуто у 66,6% больных против 41,6% в группе сравнения. Эта же тенденция сохранялась и при оценке значений при значительном улучшении. Улучшение кожного статуса наблюдали только в группе сравнения (33,3%).

Переносимость препарата у всех больных была удовлетворительной, ни в одном случае не было зарегистрировано каких-либо побочных явлений. Проводившиеся до и после лечения клинические анализы крови и мочи не выявили отклонений от нормы.

Приведенные данные убедительно доказывают патогенетическую значимость и обоснованность включения препарата гроприносина в комплексную терапию больных гнездой алопецией.

Анализ исходных иммунологических показателей у пациентов отражал дисбаланс регуляторных Т-лимфоцитов с торможением функциональной способности Т-хелперов, снижение выработки цитокинов иммунного ответа, что в общей выборке больных гнездой алопецией свидетельствовало о состоянии вторичного иммунодефицита. После проведенных курсов терапии в первой группе больных, нежели во второй, отмечали значительный иммуномодулирующий эффект препарата, особенно выраженный по таким показателям, как CD4⁺;CD8⁺;CD22⁺;CD25⁺.

Исходные показатели IgG к ВПГ и ЦМВ в обеих группах больных были в 5-6 раз достоверно высокими, нежели контрольные значения. В основной группе через 14 дней после проведенного курса терапии концентрация IgG-антител к ВПГ и ЦМВ значительно снизилась. Такая же результативность наблюдалась в крови больных, получавших гроприносин, и при исследова-

нии через 3 месяца после терапии. Однако, в группе сравнения в такие же сроки обследования выраженного снижения титров IgG к ВПГ и ЦМВ не было достигнуто. Данные ИФА полностью подтвердили результаты иммунологических исследований, а также коррелировали с показателями эффективности терапии. Приведенные данные убедительно доказывают патогенетическую значимость и обоснованность включения препарата гроприносин в комплексную терапию больных гнездной алопецией.

Проведенный анализ иммунологических показателей подчеркнул, важную сторону патогенетического воздействия гроприносина так как нами выявлено иммуномодулирующее действие указанного средства у больных гнездной алопецией, особенно выраженное по таким показателям, как CD4+; CD8+; ИРИ; CD95+ и другим. Отмечалась положительная динамика и со стороны изученных показателей гуморального звена иммунитета, особенно иммуноглобулина G и иммуноглобулина M, которые достоверно выравнивались в процессе проводимого комплексного лечения.

Следовательно, гроприносин оказывает определенное иммуномодулирующее действие у больных гнездной алопецией, чем и обусловлено значительное отличие терапевтической эффективности в изученных двух группах больных данным дерматозом.

Нами прослежена динамика ближайших отдаленных результатов лечения на протяжении 1 года наблюдений.

Так, у 4 (33,3%) из 12 больных в течение ближайшего года диспансерного наблюдения отмечалось появление новых очагов выпадения волос, причем у 2 на прежних местах. Это касалось пациентов, которые получали традиционное лечение. В группе больных, получавших лечение в сочетании с гроприносином, в течение ближайшего года отмечался рецидив заболевания лишь у 1 (8,3%) из 12 больных. Из этого явно прослеживается целесообразность использования препарата гроприносина, применение которого примерно в 2 раза сокращает вероятность последующего рецидива дерматоза, что

является убедительным доказательством патогенетической обоснованности его использования.

ВЫВОДЫ

1. Анализ клинического течения гнездной алопеции в наших наблюдениях показал преобладание локализованной формы, преимущественно очаговой и полиочаговой форм.

2. У больных гнездной алопецией выявлено состояние вторичного иммунодефицита, степень выраженности которого зависела от клинической формы дерматоза. Применение в комплексной терапии гроприносина способствовало коррекции показателей иммунограмм, а именно, усилению функциональной активности Т-хелперов, устранению дисбаланса иммунорегуляторных Т-лимфоцитов и концентрации сывороточных иммуноглобулинов.

3. После проведенного курса терапии с применением гроприносина в ИФА титры IgG к ВПГ и ЦМВ значительно снизились: к ВПГ в 1,3-2,6 раза соответственно срокам в 14 дней и 3 месяца; в 1,3-3,9 раза соответственно через 14 дней и 3 месяца после лечения. В то же время у пациентов, не получавших гроприносин, значимого снижения титров IgG к ВПГ и ЦМВ не удалось добиться (в 1,0-1,2 раза).

4. Применение препарата «Гроприносин» в комплексной терапии больных гнездной алопецией позволило достигнуть клинического выздоровления у 66,6% больных против 41,6% в группе сравнения, а также примерно в 2 раза удлинить сроки клинической ремиссии и значительно уменьшить интенсивность выпадения волос при возникновении очередных рецидивов дерматоза. Традиционная терапия, в основном, вызывала улучшение кожного

статуса (33,3%). Разработан комплексный метод лечения гнездной алопеции с применением гроприносина, позволяющий оптимизировать терапию за счёт иммуномодулирующего эффекта препарата.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью определения тяжести иммунодефицита у пациентов с гнездной алопецией рекомендовано исследование иммунного статуса, а также иммуноферментный анализ (ИФА) на определение IgG- антител к ВПГ и ЦМВ.

2. При выраженном иммунодефицитном состоянии рекомендовано назначение иммуномодулятора гроприносина (инозин пранобекс) производства Гедеон Рихтер (Венгрия) в комплексной терапии больных гнездной алопецией, независимо от клинической формы дерматоза.

3. Гроприносин рекомендуется назначать в дозе 50 мг/кг массы тела в сутки (2 таблетки 3 раза в день) 2-3 циклами по 14 дней с 7-10 дневным перерывом.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абрамов С. Н. Эффективность рефлексотерапии при различных формах алопеции: Дис. ... канд. мед. наук. – М., 1984. – 170 с.
2. Абрамян Л. А. Гнездная плешивость в условиях Ашхабада // Тр. Туркменск. НИИ кожных болезней. – 1964. – Вып. 10. – С. 363-367
3. Авербах Е. В. Фотохимиотерапия больших очаговой алопецией (клинико-иммунологическое и иммунно-генетическое исследование): Дис. ... канд. мед. наук. – М., 1985. – 155 с.
4. Автандилов Г. Г. Проблемы патогенеза и патологоанатомической диагностики в аспекте морфометрии. - М., 1984. -285 с.
5. Адылов М. А. Патогенез, клиника и лечение алопеции с учетом индивидуальных особенностей организма: Дис. ... канд. мед. наук. – Ташкент, - 2000. – 19 с.
6. Азимова Ф. В. Взаимосвязь гормонов щитовидной железы и микроэлементного статуса при гнездной алопеции //В кн.: Актуальные проблемы дерматологии и венерологии. - Ташкент, 2006. –С. 47-49.
7. Алиев Е., Странски Л. Иммунотерапия гнездной алопеции // Дерматология и венерология. – 1986. – №2. – С. 25-28.
8. Алопеция / В. П. Адаскевич, О. Д. Меделец, И. В. Тихоновская и др. – М., 2000. – 192 с.
9. Аляви С. Ф., Меметов Ф. Ю. Новые подходы к лечению псориаза // Актуальные проблемы дерматологии и венерологии. – Самарканд, 2004. - С. 25-27.

10. Амозов М. Л., Долганова Г. Г. Аспекты патогенеза и лечение диффузной алопеции // Актуальные вопросы дерматовенерологии: Мат. науч. – практ. конф. –Иркутск, 2004. – С. 46
11. Антропов Ю. Ф., Балабанова В. А., Шарова Н. М. Особенности психического статуса детей с гнездной алопецией //Педиатрия. -2004. - №4. - С. 105-109
12. Арутюнов В. Я., Мешков В. Н., Рудяк А. Л. Этиология и терапия круговидного облысения //Тез. докл. научно-практической конференции Моск. НИИ косметологии МЗ РСФСР. – М., 1969. – С. 26
13. Аствацатуров К. Р. Болезни волос и их лечение. – М., 1969. – 41 с.
14. Бабкова А. А. Материалы к неврогенному патогенезу очаговых нарушений кожи // Современные вопросы общей патологии и медицины. – М., 1950. – С. 274-276.
15. Базыка А. П., Пирогова О. М., Назаренко Р. А. Лечение больных витилиго и гнездной плешивостью препаратами фурукумаринов // Патология и терапия дерматозов. – Львов, 1966. – С. 392-394.
16. Бернар Б. А. Волосы: исследования продолжаются // Нувель эстетик. -2003. -№2. -С. 82-84.
17. Богданович С. Н., Глухенький Б. Т., Грабовская Р. А. К вопросу о патогенезе круговидного облысения // Современные вопросы дерматологии. – Киев, 1962. – Т.3.-С. 123-129.
18. Боголепов Н. К., Винокуров И. Н. Гнездная алопеция в электрофизиологическом аспекте // Врачебное дело. – 1971. - № 7. – С. 81-85.
19. Большакова В. Ф., Мясникова И. И. Причины рецидивов гнездной алопеции у детей // Клиника, патогенез и терапия кожных болезней: Сб. тр. Горьковск. НИКВИ. – Горький, 1976 – С. 157-161
20. Борзов М. В., Будницкая И. И., Коссовская О. Я. Гормональные нарушения у больных некоторыми дерматозами // Вестник дерматологии и венерологии. - 1966. - № 1. – С. 8-12.

21. Браиловский А. Я. Материалы к патогенезу и терапии гнездой плешивости // Тезисы докл. Науч. сессии Укр. НИКВИ, посвященной 300-летию Харькова. – Харьков, 1955. – С. 24-26
22. Браиловский А. Я. О нарушении взаимодействия первой и второй корковых сигнальных систем у больных гнездой плешивостью // Современные вопросы дерматологии: Сб. тр. – Киев, 1957. – С. 88-97
23. Брайцев А. В., Марзеева Г. И., Ангелова В. С. Комплексное лечение больных с различными формами гнездного облысения // Вестник дерматологии и венерологии. – 1977. - № 1. – С. 63-67.
24. Брауде Н. И., Гольдман И. И Иммунологические аспекты изучения трансформации малых лимфоцитов человека // Известия АН СССР. Сер. Биология. – 1967. - №6. – С. 851-860
25. Брайцев А. В. Опыт применения препарата псоберана у больных витилиго и облысением // Вестник дерматологии и венерологии. – 1975. - №9. – С. 53-55
26. Бухарович А. М. Дифференциальная диагностика алопеций у детей // Вестник дерматологии и венерологии. – 1991. - № 6. – С. 51-54.
27. Бухова В. П., Самсонов В. А., Резайнина А. В. Иммуноморфологические исследования у больных очаговой алопецией // Вестник дерматологии и венерологии. – 1998. - №5. – С. 74-75
28. Введенская М. П., Григорьева Е. А., Глазырина Э. В. К вопросу о лечении алопеции. – Деп. в НПО «Союзмединформ» 06.02.89 № 17061. – Ярославль, 1988. – 8 с.
29. Ведрова И. Н., Дуневская Г. Н., Волостных З. Т. Вопросы патогенеза и лечения облысения у детей // Вестник дерматологии и венерологии. – 1979. - № 9. С. 36-40
30. Винокуров И. Н. К вопросу об этиологии, патогенеза и лечении гнездного облысения // Вестник дерматологии и венерологии. – 1971. - № 11. – С. 3-9.

31. Винокуров И. Н., Резников Е. К., Чернова П. Н. Лечение меладинином распространенных форм гнездного и тотального облысения // Вестник дерматологии и венерологии. – 1963. - № 1. – С. 42-46
32. Влияние блокаторов кальциевых каналов на клетки волосяного фолликула в культуре / Ю. К. Скрипкин, М. А. Чирченко, А. В. Васильев и др. // Вестник дерматологии и венерологии. -1998. -№6. -С. 56-58
33. Гаджигороева А. Г. Эффективность и переносимость препарата «Регейн» при лечении различных форм алопеции // VIII Всерос. съезд дерматовенерологов: Сб. трудов. -М., 2001. -С. 125-127.
34. Гаджигороева А. Г., Пухальский А. Л., Суворова К. Н. Активность различных субпопуляций Т- клеток – хелперов в зависимости от клинической формы гнездной алопеции // Вестник дерматологии и венерологии. – 1999. - № 4. – С. 69-71.
35. Гасанова Л. Т., Арифов С. С. Современные аспекты этиологии, патогенеза и лечение гнездной алопеции //Новости дерматологии и венерологии. -2000. -№4. –С. 33-38.
36. Глазырина Э. В. Нарушение регионарной гемодинамики и транскапиллярного обмена у больных гнездной алопецией: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М, 1995. -16 с.
37. Глухенький Б. Д., Калюжная Л. Д. Опыт лечения круговидного облысения ДНХБ // Республиканская конференция дерматовенерологов Калмыцкой АССР, 1-я: Тезисы докладов. – Элиста, 1984. – С. 65-66
38. Гольдельман М. Г. Актуальные вопросы невропатологии и психиатрии. – Киев, 1963. – С. 147
39. Гольдштейн М. Г., Чипиженко В. А. К вопросу о семейной гнездной плешивости // Вестник дерматологии и венерологии. – 1978. - № 10. – С. 36-38
40. Губин С. В. О лечении гнездной плешивости // Вестник дерматологии и венерологии. – 1969. - № 9. – С. 79-80

41. Дандашли А. Комплексная патогенетическая терапия больных облысением с учетом состояния психического статуса и церебральных сосудов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.- М, 1993. – 18 с.

42. Джумалиева М. Д., Алиева П. М., Джабраилова Х. Д. Патогенетические подходы в комплексной терапии больных алопецией //Вестн. последиплом. мед. образования. - 2001. - №1. - С. 76-77.

43. Довжанский С. И. Качество жизни – показатель состояния больных хроническими дерматозами. // Вестник дерматологии и венерологии. – 2001. - № 3. – С. 21-23.

44. Жукова И. К., Авербах Е. В. Психоэмоциональные нарушения и изменения структуры личности у больных очаговой алопецией // Вестник дерматологии и венерологии. – 1991.- № 2. – С. 26-30.

45. Залкинд Е. С. Болезни волос. – М., 1959. – С. 65-77.

46. Изучение молекулярного строения кожи и волос человека в различных возрастных группах в норме / Т. Шукуров, П.Т. Зоиров, З.Н. Сохибова, Р.Д. Дадабаев // Актуал. вопросы эпидемиологии, клиники, диагностики, профилактики терапии социально-значимых дерматозов и инфекций, передаваемых половым путем: III Междунар. Конгресс. -Алматы, 2005. -С. 25.

47. Иняхина А. В. Опыт применения аммифурина и бероксана при лечении гнездной плешивости // Вестник дерматологии и венерологии. – 1964. - № 1. – С. 59-61.

48. Исхакова С. Р., Толибекова А., Ускараева А. У. Мезотерапия в лечении алопеции // Актуал. вопросы эпидемиологии, клиники, диагностики, профилактики терапии социально-значимых дерматозов и инфекций, передаваемых половым путем: III Междунар. Конгресс. -Алматы, 2005. -С. 43.

49. Каламкарян А. А., Авербах Е. В. Состояние иммунной системы у больных очаговой алопецией // Вестник дерматологии и венерологии. – 1988. -№ 5.- С. 6-9.

50. Калантаевская К. А. О нейро –гуморальной регуляции функции ко-

жи практически здорового человека // Вестник дерматологии и венерологии. – 1966. - № 5. – С. 3-7.

51. Калюжная Л. Д. Некоторые нейро-гуморальные факторы в патогенезе круговидного облысения: Дис. ... канд. мед. наук. – Киев, 1968. - 400 с.

52. Кандалов О. В. Состояние вегетативной иннервации кожи при гнездном облысении и его местное патогенетическое лечение: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - М., 1988. -16 с.

53. Картамышев А. И. Кожные и венерические болезни. – М., 1954. - С. 326-329.

54. Касперавичюс М. М. Мистическая анатомия. – М.: Современник, 1998. – 252 с.

55. Корнишева В. Г., Соколова Г. А. Гнездная алопеция и хронический кандидоз //Вестн. дерматологии и венерологии. - 2000. - №4. - С. 57-59

56. Короткий Н. Г., Шарова Н. М., Чупров А. Б. Эффективность тимогена в лечении детей с гнездной алопецией. Вопросы диагностики и терапии дерматозов. –Киев, 1986. –Вып.6. –С. 53-56.

57. Кошелева И. В., Пятикоп Я. А. Современная корригирующая комплексная терапия гнездной алопеции // VIII Всерос. съезд дерматовенерологов: Сб. трудов. -М., 2001. - С. 125-129.

58. Кулагин В. И. Современные особенности клиники, нейроэндокринные, сосудистые, иммунные механизмы патогенеза гнездной алопеции и дифференцированные методы терапии больных: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1992. -19 с.

59. Латипова Г. Р. Современные методы лечения очагового облысения // Вопросы патогенеза и терапии кожных и венерических болезней: Сб. науч. тр. – Ташкент, 1992. – С. 43-44.

60. Левин М. М., Яснецов В. С., Сульженко А. И. Опыт лечения гнездной плешивости галеновыми препаратами череды трехраздельной // Советская медицина. – 1974. - № 10. – С. 135.

61. Лелис И. Патогенез и лечение гнездной плешивости // Науч. тр. высших учебных заведений. -Вильнюс, 1962. – Том. 1. -С. 21-24
62. Липец М. Е, Оценка эффективности преднизолонотерапии круговидной плешивости у детей // Патогенез и терапия дерматозов. – Львов, 1966. – С. 384-387.
63. Мазитова Л. Л. Лечение гнездного облысения у детей с учетом их неврологического статуса: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1991. -18 с.
64. Маннанов А. М., Ходжаева С. М., Сиразитдинова В. Ф. Состояние иммунного статуса у детей с облысением разного возраста //Новости дерматологии и венерологии. - 2002. - №2. - С. 56.
65. Марголина А. А., Эрнандес Е. И. Борьба за волосы / Под. ред. Н. Г. Умерова. – М., 1999. – 102 с.
66. Марзеева Г. И. Итоги лечения гнездной плешивости меладенином // Патогенез и терапия дерматозов: Тр. Моск. мед. ин-та. -М., 1961. -Т. 14. - С. 106-112.
67. Матяш К. Д., Коробова Е. С. К вопросу об Alopecia parvimaiculata. Эпидемическая вспышка стафилококковой алопеции в детском доме // Педиатрия. – 1944. - № 2 . – С. 65-68.
68. Машкиллейсон Л. Н., Скрипкин Ю. К. Гнездная алопеция // БМЭ. – Т. 1. – М., 1974. – С. 298-299.
69. Машкиллейсон А. Л., Соловьева А. Д., Ундрицов В. М. Гормональный статус и эмоционально-личностные особенности больных гнездной алопецией // Вестник дерматологии и венерологии. – 1986. - № 10. – С. 9-13.
70. Машкиллейсон А. Л., Ундрицов В. М., Букина Т. Ю. Активность ферментов нейтрофильных лейкоцитов плазмы у больных гнездной алопецией // Вестник дерматологии и венерологии. – 1986. - № 4. – С. 16-18.
71. Меделец О. Д., Адоскевич В. П. Функциональная морфология и общая патология кожи. – Витебск, 1997. – 269 с.
72. Метакса Г. Ю., Карагезян М. А. Токсоплазмоз как возможная при-

чина гнездной плешивости // Вестник дерматологии и венерологии. - 1982. - № 5. – С. 60-63.

73. Минасян Н. В. Патогенетические особенности и лечение гнездной плешивости: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Тбилиси, 1989. -17 с.

74. Минеев М., Тонкин Н., Мартинова Ф. Ассоциация антигена HLA-B 18 с некоторыми видами облысения // Вестник дерматологии и венерологии. – 1983. - № 12. – С. 34-36

75. Михайлова Н. В. Применение низкоинтенсивного лазерного излучения в комплексном лечении гнездной алопеции у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - М., 1994. – 19 с.

76. Мисюк Н. С., Ходосовская С. В. Наследственная аномалия волос и ногтей // Вестник дерматологии и венерологии. – 1966. - № 3. – С. 75-77.

77. Мордовцева В. В., Петров А. Н., Мордовцев В. Н. Прогрессирующее скручивание волос // Вестник дерматологии и венерологии. -2004. -№5. -С. 24-26.

78. Москаленко Н. С., Тер-Григорианц В. Г. К вопросу о происхождении *Alopercia areata* // Врач. – 1899. - № 19. – С. 541-544.

79. Никольский П. В. Area Celsi – как трофоневроз кожи // Медицинское обозрение. – 1886. – Т. 25, № 12. – С. 1081- 1093

80. Новодранова О. В. Изучение вегетативных нервных сплетений в коже больных очаговым и тотальным облысением методом флюоресцентного гистохимического исследования катехоламинов. – Рук. деп. во ВНИИМИ МЗ СССР № 8537- 84. – М., 1984. – 5 с.

81. Новиков Д. К., Железняк Н. В., Жаворонов С. В. Пособие по иммунологии. – Витебск, 1996.- 125 с.

82. Облысение. Дифференциальный диагноз. Методы терапии / Е. Р. Аравинская, Т. Н. Михеев, И. А. Мошкалова, Е. В. Соколовский. - СПб, 2003. -С. 123-124.

83. Оловянный О. В., Заславских Д. В. Значение экологических фак-

торов в патогенезе очагового облысения // VIII Всерос. съезд дерматовенерологов: Сб. трудов. -М., 2001. -С. 125.

84. Павлов С. Т., Шапошников О. К., Самцов В. И. Кожные и венерические болезни. – М., 1975. – С. 246-248.

85. Потоцкий И. И., Меленков С. М, Гистологические изменения при гнездной плешивости // Вопросы дерматологии и венерологии. – Хабаровск, 1943. – Том 1. – С. 54-73.

86. Применение тимогара и 1-(хлорметил) силатрана при лечении гнездной алопеции / Н. П. Зоирова, А. А. Хусайнов, М. М. Расулов и др. //Новости дерматологии и венерологии. - 2002. - №2. - С. 37-38.

87. Пурышева В. В. Обменные, гормональные и функциональные нарушения у больных круговидным облысением и комплексная их терапия: Дис. ... канд. мед. наук. – Одесса, 1980. – 206 с.

88. Пятикоп А. И., Волкославская В. Н. Иммунологическая реактивность у больных круговидным облысением // Дерматология и венерология. – Киев, 1995.- Вып. 10. – С. 86-88

89. Радионов Д. В., Гусак О. С., Коноводов Б. А. Новые подходы к комплексному лечению больных очаговой алопецией // Укр. журн. дерматовенерологии и косметики. -2005. -№3. -С. 32.

90. Рахматов А. Б., Абдуллаев Б. Ш. Основные концепции патогенеза гнездного облысения // Новости дерматологии и венерологии. -2000. -№3. -С. 32-35.

91. Рахматов А. Б., Абдуллаев Б. Ш. Характеристика нервно-психического статуса у больных с гнездным облысением // Новости дерматологии и венерологии. -1999. -№4. -С. 14-19.

92. Результаты применения пирацетама при некоторых заболеваниях нервной системы /Е. Д. Маркова, Н. З. Гурская, Н. Г. Инсарова и др. // Место препарата ноотропила (пирацетама) в неврологической и психической практике: Материалы симпозиума. 26 мая 1978 г. – М., 1978. – С. 9-13.

93. Розенталь С. К. К вопросу об этиологии гнездной плешивости // Врачебное дело. – 1923. - № 1-2. – С. 39-42.
94. Рук А., Даубер Р. Болезни волос и волосистой части головы. – М., 1985. – Гл. 10. – С. 252-283.
95. Самсонов В. А., Маркушева А. И., Фомкина И. Г. Терапия больных очаговой алопецией с учетом реологических и коагулопатических показателей крови // Вестник дерматологии и венерологии. – 2000. - № 3. - С. 76-77.
96. Самсонов В. А., Резаткина А. В., Мячкова М. А. Транскраниальная электростимуляция подкорковых структур мозга в комплексном лечении больных очаговой алопецией // Вестник дерматологии и венерологии. – 2000. - № 2. – С. 59-61.
97. Самсонова В. А., Цветкова Г. М., Гетлинг З. М. Гистологическое и электронномикроскопическое исследование кожи волосистой части головы больных гнездной алопецией // Вестник дерматологии и венерологии. – 1999. - № 3. – С. 63-65.
98. Скальный А. Волосы – ключ к тайнам человеческой индивидуальности // Нувель эстетик. -2003. -№4. -С. 68-70.
99. Скрипкин Ю. К., Самсонов В. А. Первый Конгресс по исследованию волос // Вестник дерматологии и венерологии. - 1998. - № 3. – С. 78-80.
100. Скрипкин Ю. К., Чирченко М. А., Васильев А. В. Влияние блокаторов кальциевых каналов на клетки волосяного фолликула в культуре // Вестник дерматологии и венерологии. – 1998. - № 6. – С. 56-58.
101. Суворова К. Н., Варданын К. Л., Хватова Е. Г. Эволюция терапии гнездной алопеции и современная дерматологическая практика // Вестн. дерматологии и венерологии. - 2004. - №5. - С. 9-15.
102. Суворова К. Н., Куклин В. Т., Руковишников В. М. Детская дерматовенерология: Казань, 1996. – 441 с.
103. Суворова К. Н., Гаджигореева А. Г. Гнездная алопеция. Часть 1: этиология и патогенез // Вестник дерматологии и венерологии. – 1998. - № 5.-

С. 67-73.

104. Суворова К. Н., Гаджигороева А. Г. Гнездная алопеция. Часть 2: клиника и диагностика // Вестник дерматологии и венерологии. – 1998. - № 6. – С. 59-61.

105. Тимошкова Е.Н. Новые аспекты патогенеза гнездного облысения, комплексное лечение и пути профилактики заболевания // VIII Всерос. съезд дерматовенерологов: Сб. трудов. -М., 2001. -С. 52.

106. Тимошкова Е. Н., Левин М. М., Лосева В. А. Комплексное лечение больных алопецией препаратами цинка и меди // Вестник дерматологии и венерологии. – 1986. - № 3. – С. 56-58

107. Тихоновская И. В. Мини пульс-терапия при гнездной алопеции // Вестн. последиплом. мед. образования. - 2001. - №1. - С. 76

108. Тихоновская И. В. Применение «Мидокалма» для лечения гнездной алопеции // Укр. журн. дерматовенерологии и косметологии. -2005. -№3. -С. 175.

109. Тонкин Н., Петков Р., Попхристова Е. Клиническое и электронно - микроскопическое изучение гнездного облысения // Вестник дерматологии и венерологии. – 1984. - № 5. – С. 17-20.

110. Тонкин Н., Попхристова Е. Патоморфологические исследования при гнездном облысении // Вестник дерматологии и венерологии. – 1982. - № 6. – С. 37-41.

111. Фомкина И. Г. Комплексная патогенетическая терапия больных очаговой алопецией с учетом показателей гемостоза и реологии крови: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1997. -22 с.

112. Ходюков Э. Я., Шалькевич В. Б. Функциональное состояние неспецифических структур головного мозга у больных гнездным облысением // Вестник дерматологии и венерологии. – 1981. - № 7. – С. 7-11

113. Юсифли Г. Р. Морфологические и физические особенности волос у больных очаговой алопецией // Вестник дерматологии и венерологии. – 2002.

- № 4 . – C. 43-47

114. Abell E., Munro D. D. Intralesional treatment of alopecia areata with triamcinolone acetonide by jet injector // *Brit J. Dermatol.* – 1975. – Vol. 88.- № 1. – P. 55-60.

115. Aida S., Kawamura M., Tagami H. HLA – DR. CD 40. CD 50 and fas expression on the dermal papilla in the lesional skin of alopecia areate / Posters Abstract of First World Hair Reseach. Congress, Nov, 12 th to 14 th. – Seville, 1997. – P. 61.

116. Al rubaie S. Open label study to assess the efficacy and safety of diphenacyprone (DCP) in the treatment of 21 patients with severe alopecia areata // *Ann. Dermatol. Venereol.* -2002. -Vol.129, №10. -P. 319.

117. Anderson J. Alopecia areata: A clinical study // *Brit. Med. J.* – 1950. – Vol. 2, №4. – P. 1250-1252.

118. Barrera A. M., Belezos N. K. Local estrogen and ultraviolet irradiation in the treatment of the total alopecia (areata) // *Dermatologica (Basel).* – 2005. – Vol. 131, №4. – P. 304-308.

119. Benoidi D., Alinovi A., Pezzarossa E. Trattamento della alopecia areata con dinitrochlorbenzene topico. Risultato e follow-up // *Acta Dermatol. Venerol.* – 1985. – Vol. 120, №3. – P. 231-233.

120. Bereston E. S., Robinson H. N. Alopecia Areate occurring in 2 brothers and 2 sisters // *JAMA.* – 1998. – Vol. 64. – P. 204.

121. Bochkarev V. A., Bochkareva N., Albers K. Neutrophin – 3 involvement in the regulation of hair follicle morphogenesis / *J. Invest. Dermatol.* – 1998. – Vol. 111, №5. – P. 279-285.

122. Botchkarev V., Levin G. R., Subramaniam A. New role for neurotrophins: involvement of brain- derived neurotrophic factor and neurotrophin – 4 in hair growth control // *FASEB.* – 1998. – Vol. 13. – P. 395-410

123. Braun – Falco O., Rassner B. Klinik, Pathogenese and Therapic der Alopecia areata // *Fortschritte der praktischen Dermatol. and Venerologie.* – 1965. -

№14. – S. 227-242

124. Braun – Falco O., Zaun M. Uber die Beteiligung des gesamten Capillitius bei Alopecia areata // Hautarzt. – 1962. - №. 8. – S. 342-348.

125. Brenillard F., Szapiro E. Dinitrochlorbenzene in alopecia areata // Lancet. – 1978. – Vol. 2, -№ 8103. – P. 1304.

126. Brown A. C., Pollard Z. F., Jarrett W. H. Ocular and testicular abnormalities in alopecia areata // Arch. Dermatol. – 1982. – Vol. 18, № 8. – P. 546-554.

127. Burton J. L., Shuster S. Large doses of glucocorticoid in the treatment of alopecia areata // Acta Dermatol. Venerol. – 1995. – Vol. 5, № 6. – P.493-496.

128. Claudy A. L., Gagnaire D. Photochemotherapy for alopecia areata // Acta Dermatol. Venerol. – 1999. – Vol. 50, №3. – P. 171-172.

129. Claudy A. L., Gagnaire D. Puva-Treatment of alopecia areata // Arch. Dermatol. – 2003. – Vol. 119, №12. – P. 975-978.

130. Claudatus J., D'Ovidio R., Bufo L. Alopecia areata: the importance of the psychoneuroimmunocutaneous system // Ann. Dermatol. Venereol. -2002. - Vol.129. -P. 15371.

131. Cochran R. E., Thomson J., Mac Sween R. N. An autoantibody profile in alopecia totalis and diffuse alopecia // Brit. j. Dermatol. – 1976. – Vol. 95, № 1. – P. 61-65.

132. Cytokines profile and gamma-delta T-cells in localized alopecia areata / M.P. Arevalo, L.N. Vasques, N.L. Diaz, F.J. Tapia // Ann. Dermatol. Venereol. - 2002. -Vol.129. -P. 15373

133. D'Ovidio R., Claudatus J., Prima T. Alopecia areata: review of particular clinical forms and insight into possible pathogenetic mechanisms // Ann. Dermatol. Venereol. -2002. -Vol.129. -P. 15602

134. Daman L. A., Rosenberg E. W., Drake L. Treatment of Alopecia areata with Dinitrochlorobenzene // Arch. Dermatol. – 1978. – Vol. 114, № 7. – P. 1036-1038.

135. Darvill F. T., Vernon M. Steroid therapy in alopecia universalis // Arch.

Dermatol. – 1999. – Vol. 87, № 6. – P. 706-709.

136. Datuashvili M. Efficacy of psychopharmacology in the treatment of alopecia areata // JEADV. -2004. -Vol.18. -Suppl.2. - P. 241

137. De Weert J., Temmerman I., Kint A. Alopecia areata: A clinical study // Dermatologica (Basel). – 1984. – Vol. 168, №5. – P. 224-229

138. Dillaha C. J., Rothman S. Treatment of alopecia areata totalis and universalis with cortisone acetate // J. Investig. Dermatol. – 1992. –Vol. 18, №1. – P. 5-6.

139. Eckert I., Church R. E., Ebling F. I. The pathogenesis of alopecia areata // Brit. J. Dermatol. – 1968. – Vol. 80, №2. – P. 203-205.

140. Edelman G. M., Jones F. S. Developmental control of N-CAM expression by nox and pax gene products / Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci. – 1995. – Vol. 349. – P. 306-312.

141. Fiedler-Weiss V. C., Buys C. M. Evaluation of anthralin in the treatment of alopecia areata // Arch. Dermatol. – 1987. – Vol. 123, №11. – P. 1491-1493.

142. Fiedler-Weiss V. C., West D. P., Buys C. M. Topical monoxidil dose-response effect in Alopecia areata // Arch. Dermatol. – 2002. – Vol. 122.-N 2. – P. 180-182.

143. Fivaz L. Untersuchungen zur Atiologie der Alopecia areata // Dermatologica. – 1999. – Vol. 108, №4-6. – P. 352-360.

144. Flowers F. P., Slazinski L., Fenske N. A. Topical squaric and dibutylester therapy for Alopecia areata // Cutis. – 1992. – Vol. 30, №6. – P. 733-736.

145. Fornasa C. V., Cipriani R., Peserico A. Eventi stressanti e Alopecia areata // J. Ital. Dermatol. – 2005. – Vol. 117, №4. – P. 211-212.

146. Forslind B. The structure and function of the hair follicle / Abstracts of First World Hair Research Congress, Nov, 12 th to 14 th. - Seville, 1997. – P. 6-8.

147. Freinkel R. K., Freinkel N. Hair growth and Alopecia in Hypothyroidism // Arch. Dermatol. – 2004. – Vol. 106, №3. – P. 349-352

148. Frenz G. Topical treatment of extended Alopecia // Dermatologica. –

1977. – Vol. 155, №2. – P. 147-148

149. Friedmann P. S. Decreased lymphocyte reactivity and autoimmunity in Alopecia areata // Brit. J. Dermatol. – 2006. – Vol. 105, № 2. – P. 145-151.

150. Friedmann P. S. Response of Alopecia areata to DNCB: influence of auto-antibodies and route of sensibilization // Brit. J. Dermatol. – 1981. – Vol. 105, №3. – P. 285-289.

151. Funk C. F. Zur Therapie der Alopecia areata mit Synthetischem estrogen and Prednison // Dermatol. Wochenschr. – 2002. – Vol. 135, № 40. – S. 1057-1060.

152. Galbraith G. M., Thiers B. H. In open-label thial of immunomodulation therapy with inosiplex (isoprinosine) in patients with Alopecia totalis and cell-mediated immunodeficiency // J. Am. Acad. Dermatol. – 1999. – Vol. 11, №2. – P. 224-230.

153. Genetic studies of alopecia areata / R. Tazi-Ahnini, R. McDonagh, A. Cox et al // Ann. Dermatol. Venereol. -2007. -Vol.129. -P.124.

154. Glogora M. Alopecia areata: combined therapy in tested patients with allergic disease: fexofenadinum perorally and depomethylprednisilone in intralesionaly // Ann. Dermatol. Venereol. -2007. -Vol.129. -P.15371-15602.

155. Gollnic K. H., Orfanos C. E. Alopecia areata: pathogenesis and clinical picture // Hair and hair piseases / Eds. C.E. Orfanos, R. Happle. -Berlin, 1990. -P. 529-569.

156. Green J., Forrest S., Sinclair R. Familial alopecia areata ni Australia // Ann. Dermatol. Venereol. -2002. -Vol.129. -P. 15376.

157. Gu S. O., Ros A. M., Thyresson N. Spontaneous cell-mediated lytoxicity (SCMC) in patients with alopecia universalis // Acta dermato-venereal. – 1981. – Vol. 61, №25. – P. 434-437.

158. Gupta A. K. Management of onychomycosis: combination therapy is not a new concept // JEADV. -2004. -Vol.18. -Suppl.2. - P. 241.

159. Gupta A., Ellis C., Cooper K. Oral cyclosporine for the treatment of alopecia areata. A Clinical and immunohistochemical analysis // J. Am. Acad.

Dermatol. – 1990. – Vol. 115, №8. – P. 587-593.

160. Hair dermal papilla cells: a specific cellular model to evaluate anti-androgen drugs effects on 5A-reductases gene transcription // Ann. Dermatol. Venereol. -2002. -Vol.129. -P. 519.

161. Hair loss, epidemiological approach / E. Myon, N. Martin, G. Macy et al // JEADV. -2004. -Vol.18. -Suppl.2. -P. 297.

162. Helmetti C., Gianni F. Clinical trial of rincin treatment of Alopecia areata in children // Chron. Permatol. – 1982. – Vol. 13, № 4. – P. 403-415.

163. Hoffman R., Happle R. Alopecia areata // Hautarri. – 1999. – Bd. 50.-N 4. – S. 310-315

164. Honeyman J., Sancher L. Estudo immunologico em pacientes com Alopecia areata // An. brasil. Dermatol. Brasilia. – 1985. – Vol. 60.- Suppl. 1. – P. 225-227.

165. Hordinsky M. K., Gallgren N., Nelson D. Familial alopecia areata // Arch. Dermatol. – 1984. – Vol. 120.-N 4. – P. 464-468.

166. Ikeda T. A new classification of Alopecia areata // Dermatologica. – 1995. – Vol. 131, № 6. – P. 421-445.

167. Inhibition of calcitonin gene-related peptide (CGRP) expression in alopecia areata / L. Misery, D. Meyronet, K. Jabek et al // Ann. Dermatol. Venereol.-2002. -Vol.129. -P. 318.

168. Ioannides G. Alopecia: A pathologist's view // Int. J. Dermatol. – 1982. – Vol. 21, № 6. – P. 316-328.

169. Jablonska S., Wolowa F. Zinc sulphate and Alopecia totalis // Brit. j. Dermatol. – 2001. – Vol. 105, №4. – P. 485.

170. Jacson C. M. Follicular mucikosis associated with scarring alopecia // J. Am. Acad. Dermatol. – 2007. – №37. – P. 828-831.

171. Joss-Wichman E., Gregorczyk J., Kowalski M.L. Evaluation of apoptosis in patients with alopecia areata vulgaris and totalis/universalis // Ann. Dermatol. Venereol. -2002. -Vol.129. -P. 518.

172. Kaplan H., Reisch M. Universal Alopecia a psychosomatic appraisal // New York State J. Med. – 2002. – Vol. 52, №9. – P. 1144-1146.
173. Kietzman H., Hardung H., Christophers E. Therapie der Alopecia areata mit Diphenylcycloprepenon // Hautarzt. – 1985. – Vol. 36, №6. – P. 331-335.
174. Klaber M. R., Munro D. D. Alopecia areata: Immunofluorescence and other studies // Brit. j. Dermatol. – 1999. – Vol.82, №4. –P. 116-120.
175. Klimp P., Lindstov R., Staberg B. Subcutaneous blood flow in Alopecia areata // Clin. Exp. Dermatol. – 2004. – Vol. 9, №2. – P. 181-185.
176. Koperski J. A., Orenberg E. K., Wilkinson D. I. Topical minoxidil therapy for androgenetic Alopecia: A 30-month study // Arch. Dermatol. – 1987. – Vol. 123, № 11. – P. 1483-1487.
177. Kuntz B. M. E., Selzle D., Braun-Falco O. HLA – antigens in Alopecia areata // Arch. Dermatol. – 1977. – Vol. 113, №12. – P. 1717.
178. Lachgar S., Charveron M., Gall Y. Expression of steroid-cjverting enzymes and steroid reseptors in vivo. In plucked uman hairs in cultured hair follicle cells // Ann. Dermatol. Venereol. -2002. -Vol.129. -P. 519.
179. Lachgar S., Charveron N.,Lacoste L. // Ann. Dermatol. Venerol. -2002. - Supl.129. -P. 774.
180. Lee J. S., Park Y. L., Whang K. U. Analysis of serum zinc and copper levels in alopecia areata // JEADV. -2009. -Vol.18. -Suppl.2. - P. 241.
181. Lehnert W. Zur Lokalbehandlund schwerer Formen der Alopecia areata mit Kortikosteroidsalbe // Dermatol. Mschr. – 1974. – Bd. 160, №5. -S. 396-398.
182. Leyden J., Kligman A. Treatment of alopecia areata with steroid solution // Arch. Dermatol. –2002. – Vol. 106, №5. – P. 924.
183. Li L., Margolis L. B., Hoffman R. M. Hair gronth in vitro from histocultured skin // Cell. Dev. Biol. – 1992. – Vol. 28, №11. – P. 479-481.
184. Li L., Margolis L. B., Paus R. Hairshaft elongation, follicle growth, and spontaneous regression in Long-term, gelatin sponge- supported histoculture of human scalp skin // Proc Hati Acad Sci USA. -1999. -Vol. 89. -P. 8764-8768.

185. Lindner G., Botchkarev V. A., Botchkarev N. V. Analysis of apoptosis during morine hair follicle regression (catagen) // *Am. J. Pathol.* – 1997. – Vol. 151, №12. – P. 1601-1617.

186. Link R. E., Paus R., Stenn K. S. Epithelial growth by rat vibrissal follicles in vitro requires mesenchymal contact via native extracellular matrix // *J. Invest. Dermatol.* – 1990. – Vol. 95, №6. – P. 202-207.

187. Lowy M., Ledoux-Corbusier M., Achten G. Clinical and immunologic response to Isoprinosine in Alopecia areata and Alopecia universalis. Association with autoantibodies // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 1999. – Vol. 12, № 1. – P. 78-84.

188. Lubowe J. J. The clinical aspects of alopecia areata, totalis and universalis // *Ann. Acad. Sci.* – 1959. – Vol. 83, №4. - P. 458-462.

189. Lutz G., Fritsche Ch., Bauer R. Zirkulierende T-Lymphozytenuntergruppen bei Alopecia areata // *Aktuel Dermatol.* – 1988. – Vol. 14, № 7. – P. 222-226.

190. Lutz G., Krevsel H. W. Die Bedeutung lymphocytaerer Differenzierungsantigene der Alopecia areata // *Hautarzt.* – 1989. – Vol. 40, № 2. - P. 84-89

191. Lutz G., Niederken H., Bauer R. Two color flow cytometry analysis in Alopecia areata // *Dermatologica.* – 2009. – Vol. 178, №1. – P. 64-66.

192. Macdonald Hull S., Norris F. Diphencyprone in the treatment of longstanding Alopecia areata // *Brit. J. Dermatol.* – 1988.– Vol. 119, №3. – P. 367-374.

193. Main R. A., Robbie R. B., Gray E. S. // *Brit. J. Dermatol.* – 1999. – Vol. 92, №6. - P. 389-391

194. Maramarosi G., Naggy E. Beitrage Zur Pathogenese der Alopecia areata und der Vitiligo // *Dermatol. Wochenschr. Bull.* – 1998. – Bd. 126, № 50. – S. 1185-1189.

195. Michael R. Long – term Intramuscular triad meinolon – acetamide therapy in Alopecia areata Totalis and universalis // *Arch. Dermatol. Res.* – 1987. – Vol. 261, №1. – P. 73-76.

196. Mitchell A. I., Krull E. A. Alopecia areata: Pathogenesis and treatment // J. Am. Acad. Dermatol. – 1984. – Vol. 11, №5. - Part 1. – P. 763-775.

197. Muller-Roever S., Paus R. Topobiology of the Hair Follicle: Adhesion molecules as morphoregulatory signals during hair follicle morphogenesis // Molecular Basis of Epithelial Appendage Morphogenesis / Ed. C. M. Chuong. – Austin, 1998. - P. 81-83.

198. Namasi M. R. A new hypothesis on the mechanism of the topical irritation in the treatment of alopecia areata // Ann. Dermatol. Venereol. -2002. - Vol.129. -P. 521.

199. Normalizing effect of square acid dibutyl ether on the structure of hair follicles in mice with alopecia areata / S. Gardner, P. Fleyschmidt-Paul, R. Hoffmah et al // Eur. J. Dermatol. -2000. -Vol.10, №6. -P. 443-450.

200. Nunzi E., Hamarlinsk F., Cormane R. H. // Arch. Dermatol. Res. – 2003. – Vol. 269, №1. – P. 1-6.

201. Olser E. A. Topical and system corticosteroids in alopecia areata // Austr. J. Dermatol. –2007. –N19. – P. 1017.

202. On the pathogenesis of alopecia areata / A. Gilhar, M. Landau, B. Assy et al // Ann. Dermatol. Venereol. -2002. -Vol.129. -P. 197.

203. Ovidio R. D., Vena G. A., Angeloni G. Cell – mediated immunity in Alopecia areata // Arch. Dermatol. Res. – 2001. – Vol. 271, №3. – P. 265-273.

204. Panconesi E. Hipotesi psicogenetica dell Alopecia areata // Minerva Dermatologica. –2003. – Vol. 38, №1. – P. 359-379.

205. Pardo G. D. Ipertricosi localizzata acquisita in un debole di mente // J. Ital. Dermatol. – 1988. – Vol. 123, №4. – P. 151-152.

206. Pascher F., Kartin S., Andrade K. Assay of a 2% fluocinoloni acetone cream for Alopecia areata and totalis // Dermatologica. – 1996. – Vol. 141, №1. – P. 193-194.

207. Perifolliculitis capitis abscedens et suffodiens (dissecting cellulitis of the scalp) / A. Karpouzis, A. Gietromanolaki, E. Sivridis, C. Kouskoukis // Ann. Der-

matol. Venereol. -2002. -Vol.129. -P. 518.

208. Photodynamic therapy with use of 5-aminolevulinic acid fails to restore hair growth in the patients with alopecia areata / R. Bissonnette, J. Sharpiro, H. Zeng et al // Br. J. Dermatol. -2007. -Vol.143, №5. -P. 1032-1035

209. Porter D., Barton J. L. A comparison of intralesional triamcinolone hex-acetonide and triamcinolone acetonide in Alopecia areata // Brit. J. Dermatol. – 2008. – Vol. 85, №3. – P. 272-273.

210. Price V. H. The new biologics and alopecia areata // JEADV. -2004. - Vol.18. -Suppl.12. -P. 69.

211. Price V. H. Topical minoxidil in Extensive Alopecia areata, including 3-year follow-up // Dermatologica. – 1987. – Vol. 175. - Supple 2. – P. 36-41.

212. Prince A., Morrow A. M. Alopecia areata after an operation on the throat // J. of Cutaneous and Genito-urinary diseases. – 1989. – Vol. 7, №4. – P. 156-157.

213. Prost Y., Paquez F., Touraine M. R. Dinitrochlorobenzene treatment of Alopecia areata // Arch. Dermatol. – 1996. – Vol. 118, № 8. – P. 542-545. Gollnic K. H., Orfanos C. E. Alopecia areata: pathogenesis and clinical picture // J Hair and Hair Diseases / Eds. C. E. Orfanos. R. Happle. – Berlin, 1990. – P. 529-569.

214. Pulse-therapy with high doses of corticosteroids during treatment of alopecia areata / S. Seiter, S. Ugurel, W. Tilgen et al // Dermatology. -2006. - Vol. 202, №3. -P. 230-234.

215. PUVA-therapy in combination with pack is a new variant of photosensibilizing use for treatment of alopecia areata / S. Behrens-Williams, U. Leiter, R. Schiener et al // J. Am. Acad. Dermatol. -2007. -Vol.44, №2. -P. 248-252.

216. Reinhold M. Relationship of stress to the development of symptoms in Alopecia areata and chronic urticaria // Brit. Med. J. – 2000. – №51. - P. 846-849.

217. Reygagne P. Intravenous and oral corticosteroid pulse therapy in alopecia areata // Ann. Dermatol. Venereol. -2002. -Vol.129. -P. 125.

218. Rosenberg E. W. Alopecia areata // Arch. Dermatol. –2006. – Vol. 112,

№2. – P. 256.

219. Samtsov A. V., Bozhchenko A. A. Scalp skin involvement in seborrheic alopecia: histopathological features // *Ann. Dermatol. Venereol.* -2002. -Vol.129. - P. 522.

220. Serum cytokines in alopecia areata / E. Nada, M. Soliman, Z. Deyab, R. El-Sharkawy // *Ann. Dermatol. Venereol.* -2002. -Vol.129. -P. 530.

221. Shapiro J. Alopecia areata: New therapeutic directions // Abstract of first world Hair Research Congress, Nov, 12 th to 14 th. – Seville, 1997. – P. 46.

222. Sharma V. K. Pulsed administration of corticosteroids in the treatment of alopecia areata // *Int. J. Dermatol.* -1996. -Vol.35, №2. -P. 133-136.

223. Sharova M. M. Treatment of alopecia areata with Anti-Interferon Gamma // Presentation at plenary Workshop on alopecia areata, 4 th Intercontinental Meeting of Hair Research Societies. -Berlin, 2004. -P. 211.

224. Sonnichsen N., Reinicke C., Hermann C. Zink therapies der Alopecia areata // *Dermatol Mschr.* – 2004. – Bd. 170, №7. – S. 437-442.

225. Staib G., Peter R. Alopecia areata: local treatment with dithranol // *Ann. Dermatol. Venereol.* -2002. -Vol.129. -P. 523.

226. Tarajkowska-Olejnik A., Rudnicka L. Finasteride has beneficial effect on androgenic alopecia in women // *JEADV.* -2004. -Vol.18. -Suppl.2. - P. 241.

227. The use of diphenylcyclopropenone in the treatment of alopecia areata // *J. Am. Acad. Dermatol.* -2001. -Vol.44. -N1. -P.73-76.

228. Thestrup-Pederson K., Bisballe S., Jensen J. P. Immunological studies in patients with alopecia receiving dinitrochlorbenzene and cimetidine therapy // *Arch. Dermatol.* – 1999. – Vol. 273, №3-4. – P. 261-266

229. Topical capsaicin as a new therapeutic modality for alopecia areata / C. Cotellesa, K. Peris, E. Caracciolo et al. // *Ann. Dermatol. Venereol.* -2002. - Vol.129. -P. 324.

230. Tosti A. Alopecia areata: unususal clinical presentation // *Ann. Dermatol. Venereol.* -2002. -Vol.129. -P. 124.

231. Tosti A. Treatment of alopecia areata: topical immunotherapy // JEADV. -2004. -Vol.18. -Suppl.2. -P. 69.
232. Tosti A., Manuzzi P., Gasponi A. Thymopent in the treatment of severe Alopecia areata // Dermatologica. – 2003. – Vol. 177. – P. 170-174.
233. Tosti A., Pretolani S., Figura N. Helicobacter Piloni and alopecia areata / Posters Abstracts of First World Hair Research Kongress. Nov, 12 th to 14 th.- Serille, 2007. – P. 64 .
234. Tsiskarishvili N. Cuprum sulfuric electrophoresis alopecia in males // JEADV. -2004. -Vol.18. -Suppl.2. -P. 244.
235. Unger W. P. Schemmer R. J. Corticosteroid in the treatment of Alopecia totalis // Arch. Dermatol. – 2008. – Vol. 114, №14. – P. 1486-1490.
236. Use of videodermatoscopy in the evaluation of hair loss / F. Lacarrubba, F. Dall'Oglio, A. Tedeschi, G. Micali // JEADV. -2004. -Vol.18. -Suppl.2. - P.275.
237. Valkova S., Trachlieva M. Local knellin + UVA/PUVA/Therapy of vitiligo // Ann. Dermatol. Venereol. -2002. -Vol.129. -P. 738.
238. Weert J., Temmerman J., Kint A. Alopecia areata. A clinical study // Dermatologica. –2004. – Vol. 168, №5. – P. 224-229.
239. Whiting D. The changing histopathology of alopecia areata // Ann. Dermatol. Venereol. -2002. -Vol.129. -P. 124.
240. Zlotogorski A. Alopecia universalis: are you sure? // Ann. Dermatol. Venereol. -2005. -Vol.129. -P. 124.