



¹ Северный государственный медицинский университет, Архангельск

² Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

³ Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург

⁴ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

Выбор терапии при обострении гнездной алопеции

Н.Л. Шапчиц¹, С.Л. Кашутин, д.м.н.¹, В.И. Николаев, д.м.н., проф.², И.Г. Пономаренко, д.м.н.², В.Ю. Заярная², А.В. Самцов, д.м.н., проф.³, Л.П. Котрехова, к.м.н.², В.А. Духанин, д.м.н., проф.⁴

Адрес для переписки: Наталья Леонидовна Шапчиц, nata.shapchits@rambler.ru

Для цитирования: Шапчиц Н.Л., Кашутин С.Л., Николаев В.И. и др. Выбор терапии при обострении гнездной алопеции. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (23): 6–11.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-23-6-11

Гнездная алопеция, в основе которой лежит аутоиммунная агрессия в отношении волосяных фолликулов, клинически проявляется очагами выпадения волос. Несмотря на то что рубцовых изменений в очагах нет, с увеличением продолжительности заболевания в ряде случаев теряется возможность полного восстановления волосяного покрова волосистой части головы. В связи с этим возникает необходимость в изучении механизмов восстановления волос и разработке профилактических мероприятий, направленных на достижение полного восстановления волосяного покрова и предупреждение формирования резистентной к терапии субтотальной и тотальной форм гнездной алопеции.

Цель исследования – обоснование проведения профилактики рецидивов гнездной алопеции на основании морфологических изменений дермы.

Материал и методы. Под наблюдением находились 37 пациентов с диагнозом «гнездная алопеция» (двое пациентов в возрасте 9 и 15 лет, остальные 35 человек – 18–45 лет). Давность заболевания составляла от 1 до 5 лет. У девяти человек было проведено исследование гистологических препаратов кожи волосистой части головы в зоне поражения. Кожу волосистой части головы забирали в зоне поражения после инфильтрационной анестезии 2%-ным раствором лидокаина с использованием панч-скальпеля № 5. Кусочек кожи фиксировали в забуференном 10%-ном растворе формалина. В соответствии со стандартной методикой готовили гистологические препараты толщиной 5 мкм и окрашивали гематоксилин-эозином. Толщину эпидермиса и его слои (базальный, шиповатый, зернистый, роговой) определяли с использованием компьютерной программы ВидеоТесТ-Морфология 5.2. Патоморфологические изменения в дерме оценивали по наличию лимфогистиоцитарных инфильтратов, мукоидного и фибриноидного набухания, склероза в сосочковой и сетчатой дерме и разрушения волосяных фолликулов. Лечение проводили в соответствии с клиническими рекомендациями: ксантинола никотинат 0,15 г внутрь три раза в сутки, ретинол 33 000 МЕ в сутки. Применяли мезотерапию 2%-ным раствором пентоксифиллина один раз в неделю, курсом 10 процедур, а также внутрикожное введение в очаг поражения бетаметазона дипропионата из расчета 0,2 мл/см² каждые четыре недели. Профилактика заключалась в применении магистральной техники тренталом и мезотерапии наппажем волосистой части головы бетаметазона дипропионатом в количестве 1 мл один раз в месяц. Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью программного обеспечения SPSS 13.0 for Windows (IBM, США).



Результаты. Разрушение волосяных фолликулов при гнездной алопеции связано с формированием лимфогистиоцитарных инфильтратов и развитием склероза в сосочковой дерме. Анализ эффективности лечения показал, что полное восстановление волосяного покрова наблюдалось в случае отсутствия или минимальных проявлений склеротических изменений в сосочковой дерме. С учетом того что гнездная алопеция – это аутоиммунная тканеспецифическая патология с хроническим рецидивирующим характером течения, с целью предупреждения развития склеротических изменений в сосочковой дерме необходимо проводить профилактику рецидивов с применением дезагрегантов и стероидных препаратов с использованием мезотерапевтических техник.

Ключевые слова: гнездная алопеция, эпидермис, склероз сосочковой дермы, лечение и профилактика гнездной алопеции

Введение

Гнездная алопеция, в основе которой лежит аутоиммунная агрессия в отношении волосяных фолликулов, клинически проявляется очагами выпадения волос. Несмотря на то что рубцовых изменений в очагах нет, с увеличением продолжительности заболевания в ряде случаев теряется возможность полного восстановления волосяного покрова волосистой части головы. Удельный вес этого дерматоза среди кожных заболеваний составляет около 2%. Манифестация заболевания в молодом возрасте, вероятность рецидивов, разнообразие клинических вариантов, в основном тяжелое и торпидное течение способствуют развитию социальной и психологической дизадаптации, что в конечном итоге обуславливает значимость этой проблемы [1–4].

Результатом аутоиммунной агрессии в отношении волосяных фолликулов, реализуемой цитотоксическими CD8+-лимфоцитами и CD68+-макрофагами, является развитие воспалительной реакции и их разрушение [3]. Кроме того, продуцируемые цитокины интерлейкин (ИЛ) 2, фактор некроза опухоли альфа (ФНО-α) и интерферон гамма (ИФН-γ) индуцируют переход из анагеновой в телогеновую фазу и блокируют возобновление анагена [4]. Влияние данных факторов не является необратимым, поскольку даже в результате спонтанных ремиссий возможно восстановление волосяного покрова, но только до формирования склероза в дерме, и именно склеротические изменения могут стать причиной отсутствия восстановления волос даже при условии проведения адекватного лечения.

Кроме того, гнездная алопеция не является процессом, исключительно развивающимся в коже волосистой части головы. Показано, что повышенная частота встречаемости генов *HLA-B12* и *-B18* при гнездной алопеции ассоциирована с холестазом и, как следствие, камнеобразованием и повышением активности трансаминаз [5–8].

Таким образом, для достижения положительного результата лечения гнездной алопеции, который заключается в полном восстановлении волосяного покрова в очагах поражения, необходим выбор терапии, основанный на клиническом проявлении, а также биохимических и патоморфологических изменениях. Цель исследования – обоснование выбора терапии при обострении гнездной алопеции на основании

клинических, биохимических и патоморфологических изменений.

Материал и методы

Под наблюдением находились 37 пациентов с диагнозом «гнездная алопеция» (двое пациентов в возрасте девяти и 15 лет, остальные 35 человек – в возрасте 18–45 лет) (рис. 1).

У девяти человек проведено исследование гистологических препаратов кожи волосистой части головы в зоне поражения. Кожу волосистой части головы забирали в зоне поражения после инфильтрационной анестезии 2%-ным раствором лидокаина с использованием панч-скальпеля № 5. Кусочек кожи фиксировали в забуференном 10%-ном растворе формалина. По стандартному методу готовили гистологический препарат толщиной 5 мкм, применяли окраску гематоксилин-эозином.

Критерии включения в группу исследования для клинического наблюдения: добровольное информированное согласие на участие в исследовании, наличие подтвержденного диагноза «гнездная алопеция», возраст от 9 до 45 лет; критерий включения для забора биоптатов кожи: возраст от 18 до 45 лет.

Критерии исключения из группы исследования: пациенты, имеющие в анамнезе сахарный диабет, прочие наследственные, системные и онкологические заболевания, острые и хронические инфекционные заболевания, ВИЧ-инфекцию, а также беременные и кормящие грудью.

Патоморфологические изменения в дерме оценивали по наличию лимфогистиоцитарных инфильтратов, мукоидного и фибриноидного набухания, склероза в сосочковой и сетчатой дерме.

| Больные гнездной алопецией | | | | | |
|--------------------------------|---------------------|--------------------|--------------------------------|------------------|-------------------|
| Клиническое наблюдение, n = 37 | | | Биопсия кожи волосистой, n = 9 | | |
| Женщины n = 21 | Возраст 9–45 лет | До года n = 13 | Женщины n = 5 | Возраст 18–45 | До года n = 3 |
| Мужчины n = 16 | | 1–3 года n = 18 | Мужчины n = 4 | | 1–3 года n = 3 |
| | | 3–5 лет n = 6 | | | 3–5 лет n = 3 |

Рис. 1. Дизайн исследования



Лечение проводили в соответствии с клиническими рекомендациями от 2017 г. [10]: ксантинола никотинат 0,15 г внутрь три раза в сутки, ретинол 33 000 МЕ в сутки. Топическая терапия включала назначение 0,05%-ного крема клобетазола пропионата два раза в сутки.

Применяли магистральную технику мезотерапии 2%-ным пентоксифиллином один раз в неделю курсом 10 процедур.

Внутрикожное введение в очаг поражения бетаметазона дипропионата из расчета 0,2 мл/см² каждые четыре недели. Профилактика заключалась в применении магистральной техники 2%-ным пентоксифиллином и мезотерапии напшажем волосистой части головы бетаметазона дипропионатом в количестве 1 мл один раз месяц [10].

Полученные результаты исследования обработаны с использованием пакета программ SPSS 17.0 for Windows. Поскольку регистрировали ненормальное распределение показателей, то выборочные совокупности описывали с использованием медианы (Me) и межквартильного интервала (25-й и 75-й процентиля). Вероятность различий оценивали по непараметрическим критериям Колмогорова – Смирнова (Z) и хи-квадрат (χ^2).

Результаты и обсуждение

Под спонтанной ремиссией гнездной алопеции мы понимали случаи восстановления очагов облысения без применения каких-либо лекарственных препаратов и других методов лечения. Развитие спонтанной ремиссии при гнездной алопеции возможно только в первые месяцы заболевания, о чем свидетельствовали данные анамнеза обследуемых: ее частота составила 41,7%, у остальных 58,3% пациентов восстановления роста волос в очагах поражения без проводимого лечения не наблюдалось. Через год после манифестации заболевания случаев спонтанной ремиссии зарегистрировано не было.

Анализ течения алопеции показал: с увеличением длительности заболевания снижается возможность полного восстановления волос на фоне проводимой терапии. Если в первый год течения гнездной алопеции полное восстановление волос было у 100% пациентов, то при продолжительности заболевания от одного года до трех лет – у 82,3%, при давности более трех лет – у 16,7%.

Неполное восстановление выявлено у 17,7% обследуемых с длительностью заболевания от одного года до трех лет и у 33,4% – более трех лет. При давности изучаемой патологии более трех лет в 50% случаев практически не отмечали положительного результата лечения.

Таким образом, результаты исследования указывают на необходимость достижения ремиссии, поскольку в случае ее отсутствия повышается риск, когда восстановление волос становится невозможным.

В соответствии с полученными результатами анализа гистологических препаратов волосистой части головы выявлено, что в отличие от размеров базального, зернистого и рогового слоев толщина шиповатого слоя эпидермиса имела тенденцию к уменьшению (с 292,43 мкм (265,21; 317,32) до 238,8 мкм (174,2; 331,6); Z = 1,18; p = 0,12), что, в свою очередь, повлекло снижение толщины всего эпидермиса в зоне поражения (с 348,25 мкм (319,72; 374,80) до 320,8 мкм (250,3; 384,3); Z = 0,94; p = 0,33). Если толщина базального слоя увеличивалась статистически значимо (с 12,71 мкм (10,4; 17,8) до 28,2 мкм (28,2 мкм (21,7; 30,6); Z = 2,12; p = 0,0001), то увеличение толщины зернистого и рогового слоев наблюдалось только в виде тенденции (с 17,1 мкм (14,9; 23,8) до 21,0 мкм (18,2; 28,2); Z = 0,94; p = 0,33 и с 21,0 мкм (16,9; 24,9) до 27,8 мкм (18,7; 31,4); Z = 0,94; p = 0,33) (рис. 2).

Таким образом, общее уменьшение толщины эпидермиса при гнездной алопеции связано с уменьшением толщины шиповатого слоя, даже несмотря на то, что толщина базального, зернистого и рогового слоев увеличивалась.

Как известно, наличие лимфогистиоцитарных инфильтратов свидетельствует о воспалении [2]. В дерме локализация лимфогистиоцитарных инфильтратов связана в большей степени с сосочковым слоем дермы (88,89%; $\chi^2 = 10,89$; p = 0,003), чем с сетчатым (44,45%; $\chi^2 = 5,14$; p = 0,082). Дистрофические изменения межклеточного матрикса дерма, проявляющиеся в виде мукоидного набухания, регистрировали у 11,12% ($\chi^2 = 1,06$; p = 1,0), а склеротические изменения – у 55,56% ($\chi^2 = 6,92$; p = 0,029). Во всех гистологических препаратах выявляли разрушение волосяных фолликулов ($\chi^2 = 10,74$; p = 0,001) (рис. 3).

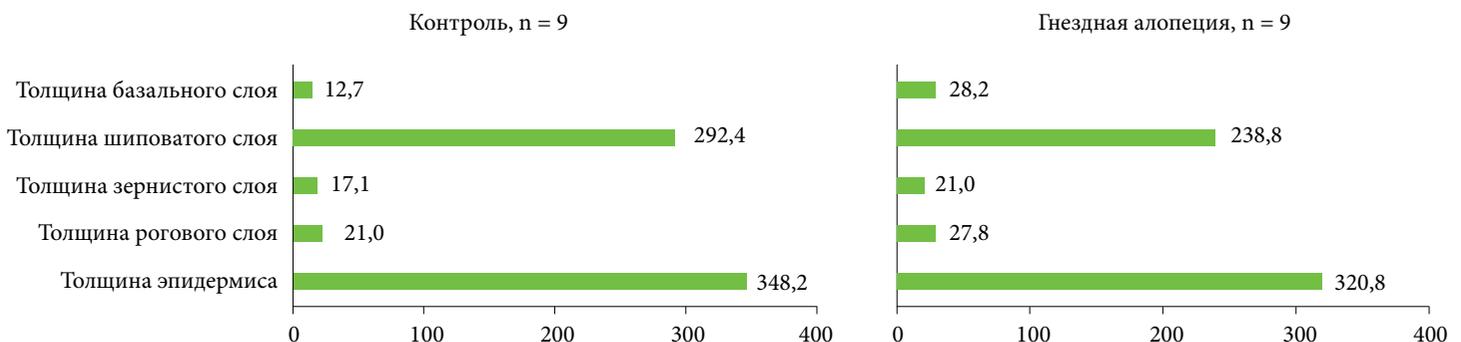


Рис. 2. Гистометрия эпидермиса при гнездной алопеции, Me, мкм

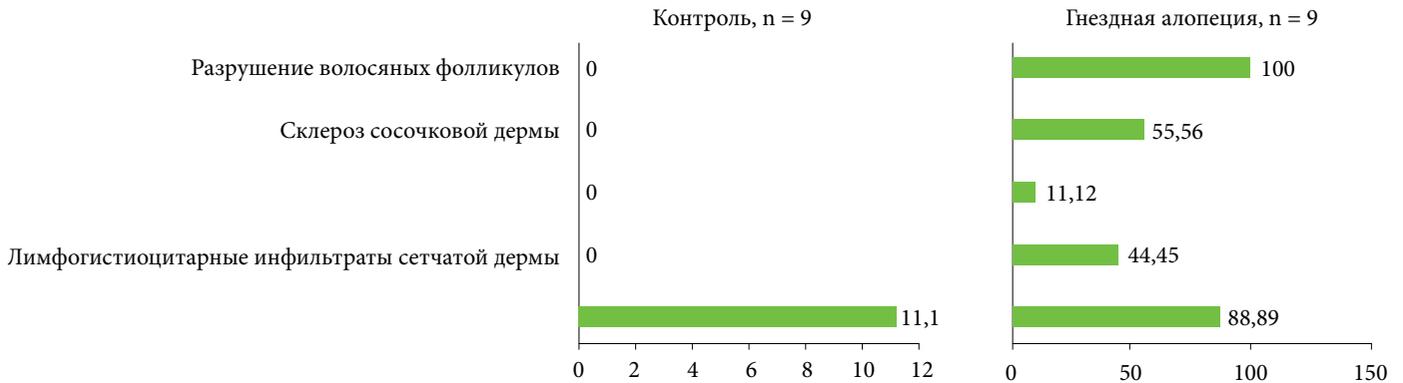


Рис. 3. Патоморфологические изменения дермы при гнездной алопеции, %

Таким образом, развитие гнездной алопеции сопряжено с воспалительными изменениями, в том числе в сосочковом слое дермы, дистрофическими и склеротическими изменениями межклеточного матрикса, сопровождающимися в 100% случаев разрушением волосяных фолликулов.

Анализ эффективности проведения лечебных мероприятий в каждом конкретном случае показал, что полное восстановление волосяного покрова наблюдалось в случае отсутствия или минимальных проявлений склеротических изменений в сосочковой дерме.

Клинический случай 1

Мальчик 9 лет. Болен гнездной алопецией в течение трех лет (рис. 4). В первые три месяца заболевание прогрессировало, особенно в лобно-теменной области, после чего наступила стабилизация патологического процесса: площадь алопеции не увеличивалась, но и восстановления роста волос не было. Неоднократно проведенная стандартная терапия положительного эффекта не давала.

Объективно: отсутствие волос в лобно-теменной области, гиперемии кожи в зоне поражения нет, волосяные фолликулы едва визуализировались. В затылочной области кожа без патологии, волосы сохранены, что исключало диффузный вариант алопеции. Установлен диагноз «гнездная алопеция».

При обследовании: аланинаминотрансфераза (АЛТ) – 108 Ед/л, аспаратаминотрансфераза (АСТ) – 84 Ед/л, общий билирубин – 15,4 мкмоль/л, прямой билирубин – 2,8 мкмоль/л, щелочная фосфатаза – 184 Ед/л. При ультразвуковом исследовании печени и поджелудочной железы патологии не выявлено. Была нарушена эвакуация желчи, связанная с дискинезией желчевыводящих путей по гипокинетическому типу.

Наряду со стандартной терапией, включающей назначение ксантинола никотината 0,15 г внутрь три раза в сутки, ретинола 33 000 МЕ в сутки и местное применение 0,05%-го крема клобетазола пропионата два раза в сутки, назначали капсулы урсодезоксихолевой кислоты 250 мг на ночь в течение двух месяцев.



Рис. 4. Гнездная алопеция у пациента 9 лет: А – при первичном осмотре; Б – через месяц после начала лечения; В – через шесть месяцев после начала лечения

Курс повторяли через месяц.

В результате проводимой терапии к концу первого месяца лечения стали наблюдать рост волос в области поражения, и к концу шестого месяца волосяной покров практически полностью восстановился.

При повторном обследовании активность трансаминаз была в пределах референсных значений. Проявлений дискинезии желчевыводящих путей не было.

Клинический случай 2

Подросток 15 лет. Очаг гнездной алопеции в лобно-теменной области в течение восьми месяцев (рис. 5). Ранее проведенное лечение с применением ксантинола никотината, ретинола и 0,05%-го крема клобе-



Рис. 5. Гнездная алопеция у пациента 18 лет: А – обострение; Б – ремиссия

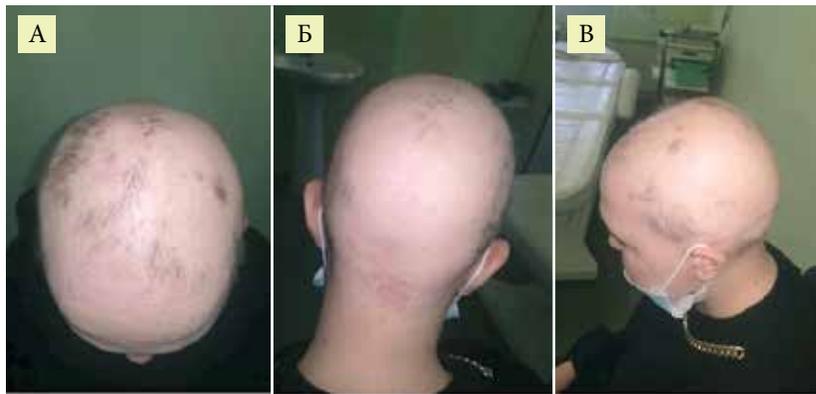


Рис. 6. Тотальная гнездная алопеция у пациентки 24 лет

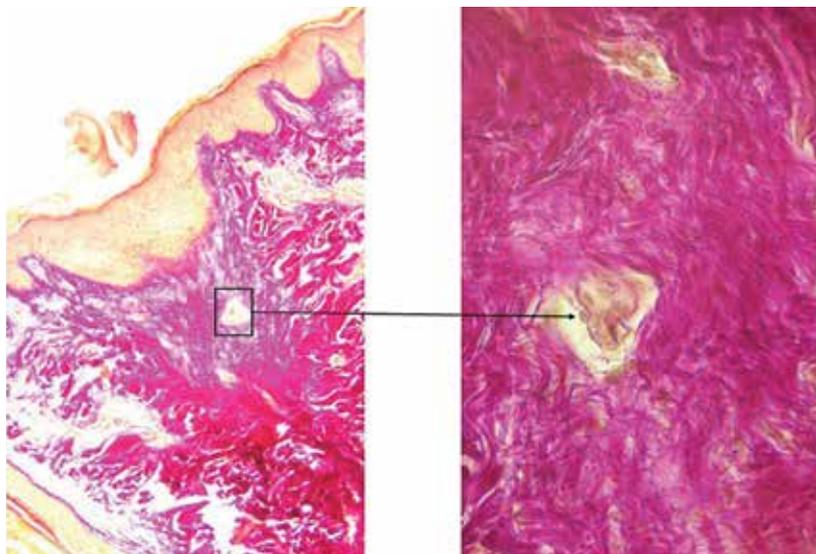


Рис. 7. Гистологический срез кожи очага алопеции. Окраска по Ван-Гизону, об. 20х, ок. 60х



Рис. 8. Алгоритм ведения пациентов с гнездной алопецией

Литература

1. Калинченко С.Ю., Ворслов Л.О., Терушкин Р.А. Гнездная алопеция как клиническое проявление аутоиммунного воспаления на фоне дефицита витамина D. Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2020; 9 (2): 99–105.
2. Адаскевич В.П. Острая кожная недостаточность: клиничко-патогенетические варианты и методы терапевтической коррекции. М.: ГБОУ ВПО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова, 2016.

тазола пропионата к восстановлению роста волос не привело.

При обследовании: АЛТ – 22 Ед/л, АСТ – 19 Ед/л, общий билирубин – 11,3 мкмоль/л, прямой билирубин – 1,9 мкмоль/л, щелочная фосфатаза – 89 Ед/л. При ультразвуковом исследовании печени, желчного пузыря и поджелудочной железы патологии не выявлено.

Методом наппаж с применением иглы 30G длиной 4 мм вводили раствор бетаметазона дипропионата (2 мг) с бетаметазоном динатрия сульфата (5 г) в очаг поражения с кратностью один раз в четыре недели. Всего выполнено пять процедур. Через шесть месяцев наблюдалось полное восстановление роста волос.

Клинический случай 3

Пациентка 24 лет. Гнездная алопеция манифестировала в 21 год с височных областей, затем распространилась на лобно-теменную и затылочную области. В результате проведенной стандартной терапии с внутриочаговым введением раствора бетаметазона дипропионата (2 мг) с бетаметазоном динатрия сульфата (5 г) достигались неполные ремиссии на три-четыре месяца, а затем вновь были обострения. В течение последних шести месяцев эффекта от проводимой терапии отмечено не было: рост волос наблюдался редкими очагами диаметром 1,5–3,5 см с длиной волос до 2 см.

При обследовании: АЛТ – 18 Ед/л, АСТ – 10 Ед/л, общий билирубин – 12,1 мкмоль/л, прямой билирубин – 1,3 мкмоль/л, щелочная фосфатаза – 110 Ед/л. При ультразвуковом исследовании печени, желчного пузыря и поджелудочной железы патологии не выявлено.

В гистологическом препарате на фоне выраженного склероза и гиалиноза дермы выявлены атрофия эпидермиса, отсутствие волосяных фолликулов, выраженный склероз сосочковой и сетчатой дермы (рис. 7).

Заключение

При наличии лимфогистиоцитарных инфильтратов (прежде всего в сосочковой дерме), свидетельствующих о развитии воспалительного процесса с последующими склеротическими изменениями в дерме, а также при выявлении холестаза и повышении активности трансаминаз необходим дифференцированный подход к лечению гнездной алопеции (рис. 8). ●

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



3. Сербина И.М. Цитокинопосредованные механизмы формирования гнездовой алопеции. Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация. 2014; 24 (195); 28: 50–54.
4. Сербина И.М. Оценка степени тяжести гнездовой алопеции. Дерматология и венерология. 2014; 4 (66): 65–70.
5. Касымов О.И., Ахмедов А.А., Касымов А.О., Рахимова Т.П. К вопросу патогенеза гнездовой алопеции // Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения, № 1, 2015. С. 32–36.
6. Кубанова А.А. Основы современной фармакотерапии заболеваний кожи. Глава 10. Дерматовенерология: национальное руководство. Краткое издание. Под ред. Ю.С. Бутова, Ю.К. Скрипкина, О.Л. Иванова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020.
7. Anzengruber F., Maul J.T., Kamarachev J., et al. Transient efficacy of tofacitinib in alopecia areata universalis. Case Rep. Dermatol. 2016; 8 (1): 102–106.
8. De Hollanda T.R., Sodr  C.T., Brasil M.A., Ramos-E-Silva M. Quality of life in alopecia areata: a case-control study. Int. J. Trichology. 2014; 6 (1): 8–12.
9. Кубанов А.А., Галямова Ю.А. Возможности и перспективы терапии тяжелых форм гнездовой алопеции// Лечащий врач. Медицинский научно-практический журнал. 2017; 10 (18). <https://www.lvrach.ru/2017/10/15436818>.
10. Гнездовая алопеция. Клинические рекомендации. 2022.

Choice of Therapy for Exacerbation of Alopecia Areata

N.L. Shapchits¹, S.L. Kashutin, PhD¹, V.I. Nikolaev, PhD, Prof.², I.G. Ponomarenko, PhD², V.Yu. Zayarnaya², A.V. Samtsov, PhD, Prof.³, L.P. Kotrekhova, PhD², V.A. Dukhanin, PhD, Prof.⁴

¹ Northern State Medical University, Arkhangelsk

² North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg

³ Military Medical Academy named after S.M. Kirov, St. Petersburg

⁴ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Contact person: Natalya L. Shapchits, nata.shapchits@rambler.ru

Alopecia areata is a chronic inflammatory tissue-specific disease of hair follicles, manifested in the form of circular, non-pubescent hair loss. With an increase in the duration of the disease, the possibility of complete restoration of the hair cover of the scalp is lost. In this regard, there is a need to study the mechanisms of hair restoration and develop preventive measures aimed at achieving complete restoration of the hair cover and preventing the formation of subtotal and total forms of alopecia areata resistant to therapy.

The purpose of the study is to substantiate the prevention of relapses of alopecia areata based on morphological changes in the dermis.

Material and methods. There were 37 patients with the diagnosis of "alopecia areata" under observation.

Two patients were aged 9 and 15 years, the remaining 35 people were 18–45 years old. The duration of the disease ranged from 1 to 5 years. Histological preparations of the scalp skin in the affected area were examined in 9 people. The scalp was taken in the affected area after infiltration anesthesia with 2% lidocaine using a punch scalpel No 5. A piece of skin was fixed in a buffered 10% formalin solution. According to the standard method, a histological preparation with a thickness of 5 microns was prepared, and hematoxylin-eosin staining was applied. Morphometric examination of the epidermis was performed using an eyepiece-micrometer. The following indicators were assessed in the dermis: the presence of lymphohistiocytic infiltrates in the papillary and reticular dermis, mucoid swelling, papillary dermis sclerosis, as well as signs of destruction of hair follicles. Treatment was carried out in accordance with clinical recommendations: xanthinol nicotinate 0.15 g orally 3 times a day, retinol 33,000 IU per day. Mesotherapy with trental was used 1 time a week, the course was 10 procedures, as well as intradermal injection of diprosan into the lesion at the rate of 0.2 ml/cm² every 4 weeks. Prevention consisted in the use of the mainline technique with trental and mesotherapy with scalp nappage with diprosan in an amount of 1 ml once every 1 month. Statistical processing of the results was performed using SPSS 13.0 for Windows.

Results. Results indicate that with alopecia areata changes in the dermis are manifested by the destruction of hair follicles associated with the presence of lymphohistiocytic infiltrates and sclerosis of the papillary dermis. Analysis of the effectiveness of treatment showed that complete restoration of hair growth was observed in the absence or minimal manifestations of sclerotic changes in the papillary dermis. Considering that alopecia areata is an autoimmune tissue-specific pathology with a chronic relapsing nature, it is necessary to prevent relapses by using disaggregants and steroid drugs through mesotherapy techniques in order to prevent sclerosis of the papillary dermis.

Keywords: alopecia areata, epidermis, sclerosis of papillary derm, treatment and prevention of alopecia areata