

Патогенетичне обґрунтування диференційованого підходу в терапії гніздової алопеції

І. М. Сербіна

Харківська медична академія післядипломної освіти

Резюме

Аналіз міжнародних стандартів лікування гніздової алопеції показує, що на сьогодні не існує універсального методу лікування, який гарантує відсутність рецидиву в майбутньому. Розвитку ефективних методів терапії перешкоджає відсутність єдиної думки про механізми, причини появи і закономірності перебігу гніздової алопеції. Динаміка імунного запалення при гніздовій алопеції і розвиток наслідків автоімунної атаки на фолікул диктують етапність терапевтичних впливів, що раніше не враховувалося при призначенні лікування.

Мета роботи – розробка комплексного диференційованого патогенетично обґрунтованого методу лікування пацієнтів з гніздовою алопецією з урахуванням стадійності перебігу захворювання.

Результати. Результати проведеного дослідження свідчать про ефективність розробленого патогенетично обумовленого методу терапії гніздової алопеції з диференційованим використанням глюкокортикостероїдів у різних дозах і способах введення, донатора аргініну тівортину, препарату зі стрес-протекторною і адаптогенною діями даларгіну, а також місцевого 5% міноксидилу.

Висновки. Застосування цих засобів дало змогу досягти позитивного результату при лікуванні у 86,1% пацієнтів, що в 1,5 раза вище, ніж при використанні традиційної терапії. Сульфасалазин розглядається як альтернативний варіант лікування у пацієнтів з гніздовою алопецією, які стійкі до глюкокортикостероїдів.

Ключові слова: гніздова алопеція, стадії патологічного процесу, терапія, диференційований підхід.

Вступ

Гніздова алопеція (ГА) є запальним захворюванням волоссяних фолікулів з нерубцевим типом випадіння волосся на волосистій частині голови та інших ділянках шкірного покриву. В основі механізмів розвитку ГА лежать клітинно-опосередковані місцеві імунні реакції, пов'язані з Т-лімфоцитами і змінами цитокінового профілю, обумовлені генетичними факторами і екзогенними тригерами, що призводить до формування неспецифічного автоімунного запалення, в умовах порушення імунної толерантності волоссяного фолікула [9, 13]. Генетичні дослідження та аналіз експресії генів людини показали значимість порушень NKGD-активуєчого ліганда і природного рецептора цитотоксичності NKG2D, сигнальної системи JAK-STAT для розвитку ГА [20, 28, 30].

ГА має непередбачуваний характер перебігу. З одного боку, спостерігається спонтанне відновлення волосся, з іншого – відзначаються тяжкі торпідні форми втрати волосся, резистентні до терапії. Часті

випадки, коли ріст волосся відновлюється тільки при постійному лікуванні, а при припиненні терапії волосся знову випадає протягом декількох днів [12, 15]. Аналіз міжнародних стандартів лікування ГА показує, що на сьогодні не існує універсального методу лікування, який гарантує відсутність рецидиву в майбутньому. Поки не розроблено протокол лікування ГА, що базується на принципах доказової медицини або затверджений FDA. Розвитку ефективних методів терапії перешкоджає відсутність єдиної думки про механізми, причини появи й закономірності перебігу ГА, що робить актуальною проблему вивчення етіопатогенезу цього дерматозу, оскільки отримані дані дадуть змогу розробити патогенетичні підходи до терапії [14, 21, 25, 30].

Узагальнюючи дані літератури та власного морфологічного дослідження з використанням імуногістохімічних методик з метою встановлення фенотипу клітин запального інфільтрату і реакції прозапальних цитокінів, можна стверджувати, що зміни в осередку

запалення залежать від стадії патологічного процесу [5, 18, 19]. В активну стадію захворювання визначається масивний запальний інфільтрат з переважанням цитотоксичних Т-лімфоцитів, CD56+, CD68+ і підвищеним вмістом прозапальних цитокінів – інтерлейкіну-1 (IL-1), IL-6, фактора некрозу пухлин- α (TNF- α). У хронічну стадію ГА, навпаки, спостерігають мінімальний ступінь клітинної відповіді у вигляді зменшення запального інфільтрату і перерозподілу клітин (CD8+ і CD4+) з переважанням фібробластичних і гістіоцитарних елементів. Вміст прозапальних цитокінів Th1 у хронічну стадію ГА також достовірно знижується. Ці дані відображають зміну запальної реакції в осередку ГА на репаративні та склеротичні процеси [5].

Динаміка імунного запалення при ГА і розвиток наслідків автоімунної атаки на фолікул, а також невизначена затримка конверсії фолікула в новий анагеновий цикл диктують етапність терапевтичних впливів, що раніше не враховувалося при призначенні лікування захворювання. В активну стадію ГА, що характеризується розвитком вираженого імунного запалення, підвищенням рівня стійких метаболітів оксиду азоту (NO), рекомендована терапія спрямована на пригнічення цитотоксичних Т-лімфоцитів і прозапальних цитокінів, активності iNOS. У хронічній стадії патологічного процесу при ГА на тлі зменшення запальних реакцій, коли в тканинах переважають процеси регенерації та склерозу, відзначається дефіцит метаболітів NO, протизапальна терапія має бути доповнена засобами, що поліпшують мікроциркуляцію в тканинах, нормалізують рівень NO, активність eNOS [6]. Порушення адаптаційно-регуляторних механізмів обґрунтовує використання засобів і методів лікувального впливу, спрямованих на підвищення стійкості до стресу й адаптивних можливостей у хворих на ГА [1, 10].

Ці дані обґрунтовують мету роботи – розробити комплексний диференційований патогенетично обґрунтований метод лікування пацієнтів з ГА з урахуванням стадійності перебігу захворювання.

Матеріали та методи дослідження

Під нашим спостереженням перебувало 106 пацієнтів з діагнозом ГА (чоловіків – 41, жінок – 64, віком 18–58 років, середній вік ($27,7 \pm 0,5$) року). В обстежених виявлено різні клінічні форми ГА: осередкова, офіазис, багатоосередкова, дифузна, тотальна (ГА) і універсальна алопеція (УА).

У всіх пацієнтів був зібраний детальний анамнез захворювання, оцінювалась супутня патологія. Дебют ГА варіював у широких вікових межах – від 2 до 46 років. Середній вік початку патологічного процесу становив 15,2 року; тривалість захворювання – від 2 тиж до 12 років. При цьому кількість попередніх рецидивів захворювання у пацієнтів варіювала від 1 до 10, у 28,3% пацієнтів було 2 і більше

епізодів ГА. Пацієнти з тяжкою формою захворювання частіше мали більше ніж 3 випадки рецидиву. Обтяжений сімейний анамнез щодо ГА відзначено у 24 пацієнтів.

Діагноз встановлювали на підставі клінічної картини і даних інструментально-діагностичного обстеження. Методи клініко-лабораторної діагностики відповідали єдиному плану, який передбачав загальний огляд хворого, загальноприйняті лабораторні аналізи (загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, біохімічний аналіз крові), за показаннями – дослідження щитоподібної залози, консультація суміжних спеціалістів, біопсія шкіри скальпа. Дерматотрихоскопічне дослідження проводили за допомогою комп'ютерно-діагностичної програми та відеодерматоскопічного обладнання Aramo SG (Південна Корея). Дослідження охоплювало визначення основних дерматоскопічних ознак ГА (жовті точки, чорні точки, дистрофічні волосся у формі знаку оклику, велюс) [16]. Оцінка ступеня тяжкості захворювання проводилася відповідно до шкали SBN, рекомендованої міжнародною групою експертів для оцінки поширеності втрати волосся і ураження нігтів при ГА (Olsen et Canfield) [11].

Результати та їх обговорення

За клінічними формами з урахуванням критеріїв тяжкості хворі на ГА розподілилися наступним чином: легкий ступінь (менше 25%): S1 – 44 пацієнти; середній ступінь тяжкості: S2–S4a – 38 осіб (S2 (25–49% втрати волосся) – 12, S3 (50–74% втрати волосся) – 18, S4a (75–95% втрати волосся) – 8); тяжкий ступінь: S4b–S5 – 24 пацієнти (S4b (втрата волосся – 96–99%) – 14, S5 (100% відсутність волосся на волосистій частині голови і 100% відсутність волосся на голові, обличчі та тулубі – ГА та УА) – 10 осіб). Зміни нігтьових пластинок за типом поздовжньої смугастості, точкових втиснень та інших типів оніходистрофії спостерігали у 18 пацієнтів.

У клініці ГА відзначають стадії, що послідовно змінюють одна одну. При цьому тривалість хвороби не завжди корелює з її активністю [18, 22, 30]. В активній стадії характерним є посилене випадіння волосся з розширенням меж осередка облісіння і можливістю визначення патогномічних ознак захворювання (позитивна проба при ручній епіляції волосся або «pull test», можлива зміна кольору шкіри і симптоми у вигляді болісності, помірного свербіжу, печіння, відчуття «повзання мурашок» в осередку ураження, зона розхитаного волосся). Хронічна або стаціонарна стадія характеризується наявністю сформованого осередка облісіння, коли розширення меж не відбувається, але ріст волосся в осередку відсутній. У разі сприятливого перебігу хвороби у випадку спонтанної ремісії або в результаті успішної терапії настає інша фаза – регресуюча (або відновлювальна), під час якої спостерігають повторне відростання волосся.

З активною стадією патологічного процесу під спостереженням було 56 пацієнтів, з них легкий ступінь тяжкості відзначено у 26, середній і тяжкий ступені – у 19 і 11 хворих відповідно. Хронічну стадію захворювання також діагностували у 50 пацієнтів, серед яких легкий ступінь перебігу ГА зустрічався у 20, середній ступінь тяжкості – у 17 і тяжкий – у 13 хворих.

При дерматоскопічному дослідженні кількість жовтих точок не корелювала з активністю патологічного процесу і достовірно не відрізнялася як під час активної стадії ГА ($20,4 \pm 6,2$), так і хронічної ($18,8 \pm 5,3$). Дистрофічне волосся у вигляді знаку оклику ($4,8 \pm 0,6$) і чорні точки ($5,1 \pm 0,4$) виявляли лише в разі активності патологічного процесу. Велюсне волосся, навпаки, було відсутнім у хворих з прогресуючим перебігом дерматозу, з'являлося в незначній кількості у хронічну стадію ($3,4 \pm 0,3$).

Усі пацієнти були розподілені на три основні групи з урахуванням ступеня тяжкості і обсягу наданої медикаментозної допомоги: 1-шу групу становили 44 пацієнти з легким ступенем тяжкості; 2-гу групу – 38 пацієнтів із середньотяжкими формами і 3-тю групу – 30 пацієнтів з тяжкими формами ГА. Пацієнти кожної групи були розподілені на три підгрупи, при цьому в підгрупу «а» були об'єднані хворі з активною стадією, «б» – з хронічною, «с» – пацієнти, які отримували традиційну терапію без урахування стадії ГА (контрольна підгрупа).

Для лікування ГА нами обрані препарати патогенетичної терапії – неспецифічної імуносупресивної терапії – глюкокортикостероїди (ГКС), доза і спосіб введення яких визначалися ступенем тяжкості захворювання. Додатково, залежно від ступеня тяжкості і стадії патологічного процесу, використовували препарат, який відновлює рівень NO, що поліпшує мікроциркуляцію в тканинах (тівортін), а також препарат, що нормалізує адаптивно-регуляторні процеси (даларгін). Як топічні засоби призначали біологічний модулятор росту волосся – міноксидил у вигляді 5% розчину.

Аналіз літературних джерел останніх років свідчить про можливість ефективного і безпечного застосування L-аргініну як активного донатора NO в клінічній практиці при різних захворюваннях з порушенням в системі NO (серцево-судинні захворювання, плацентарні дисфункції, гепатити різної етіології, гіпоксичні та астеничні стани) [7]. Одним з перспективних препаратів для терапії ендотеліальної дисфункції є тівортін аспартат – вазодилатор і ангіопротектор, що є фізіологічним донатором NO. Клінічний ефект L-аргініну пояснюється відновленням ендотеліального синтезу NO до нормального рівня [8].

Даларгін – синтетичний аналог ендогенного регуляторного пептиду лей-енкефаліну. Численні клінічні дослідження показали, що препарат активує репаративну регенерацію тканин, має імуномодулюючу,

симпатолітичну дію, покращує мікроциркуляцію, інгібує перекисне окислення ліпідів за умов тканинної гіпоксії. Більшість хворих у процесі лікування даларгіном відзначали покращення самопочуття, приплив сил, підвищення працездатності [2, 4]. Дослідження показали, що препарат посилює активність нейроендокринної системи (гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової, гіпоталамо-нейрогіпофізарної, симпато-адреналової), енергетичного обміну та імунореактивності організму хворих на псоріаз [3]. Введення даларгіну експериментальним тваринам зменшувало ступінь стресорних порушень гемостазу й функції ендокринної системи – зниження концентрації глікогену в печінці та збільшення рівня глюкози в крові, зменшення концентрації кортизолу, паратгормону та ін. [2]. Введення даларгіну тваринам напередодні стресового впливу блокує імуносупресивні та імуностимулюючі ефекти, що дозволяє припустити можливість корекції та профілактики стресіндукованих порушень імунітету [4].

Міноксидил – засіб прямого впливу на волосяні цибулини. При системному використанні препарат чинить потужний вазодилатуючий ефект. Здатність до швидкого розслаблення гладенької мускулатури судин має сульфований метаболіт міноксидилу – міноксидилсульфат, перетворення на який каталізується ферментами – сульфотрансферазами [12, 15]. Основні ключові механізми, відомі на сьогодні, здійснюються за рахунок ефекту стимуляції синтезу VEGF. У дермальних сосочках волосяних фолікулів VEGF стимулює проліферацію клітин матриксу та ендотеліоцитів судинної мережі, формування речовини позаклітинного матриксу, підтримуючи таким чином фолікули в стані анагену [21]. У низці досліджень показано, що 5% розчин міноксидилу забезпечує кращий ефект при ГА, ніж нижчі його концентрації. Е.А. Olsen і співавт. [23] досліджували ефект топічного міноксидилу на індукований преднізолоном ріст волосся і дійшли висновку, що місцеве застосування міноксидилу обмежує або уповільнює постстероїдну втрату волосся у пацієнтів з ГА.

Традиційна терапія полягала в призначенні вітамінних комплексів і мікроелементів (ревалід по 1 капсулі 3 рази на день, цинктерал по 1 таблетці 3 рази на день); засобів, що поліпшують мікроциркуляцію (пентоксифілін по 1 таблетці 3 рази на день); седативних препаратів (ново-пасит по 5 мл 3 рази на добу); ГКС для місцевого використання (крем мометазон); подразнюючих засобів (настоянка стручкового перцю); дарсонвалізації.

Пацієнти 1а і 1б підгруп (16 і 14 осіб відповідно) для лікування локальних форм ГА застосовували зовнішньо клобетазолу пропіонат у формі мазі 0,05% або внутрішньоосередкові ін'єкції бетаметазону дипропіонату / бетаметазону натрію фосфату у формі розчину для ін'єкцій залежно від площі ураження і торпідності до терапії. Мазь клобетазолу пропіонату розподіляли тонким шаром на осередки облісіння,

після чого накладали оклюзійну пов'язку на 6–8 год. Процедуру повторювали протягом 6 днів, 7-й день – перерва. Розчин бетаметазону дипропіонату / бетаметазону натрію фосфату вводили під шкіру в осередок алопеції 1 раз на 3–4 тиж. Тривалість курсу становила від 2 до 4 міс. Пацієнтам 1а і 1б підгруп за показаннями призначали даларгін. Препарат застосовували внутрішньом'язово 1 раз на добу впродовж 21 дня. При хронічній стадії пацієнти додатково отримували тівортін аспартат перорально по 5 мл 4 рази на добу протягом 21 дня, а також міноксидил 5% у формі розчину, який втирали в осередки двічі на день впродовж 1–2 міс.

Пацієнти 2а і 2б підгруп (12 і 14 осіб відповідно) для лікування ГА залежно від клінічної форми й торпідності захворювання застосовували внутрішньоосередкові ін'єкції бетаметазону дипропіонату / бетаметазону натрію фосфату у формі розчину для ін'єкцій або системні ГКС у вигляді метилпреднізолону всередину (таблетки по 4 мг) за схемою: 32 мг/добу протягом 2 тиж з поступовим зниженням дози до повної відміни препарату. Додатково призначали клобетазолу пропіонат у формі мазі 0,05% на уражені ділянки. Усі пацієнти цієї групи отримували даларгін внутрішньом'язово двічі на добу впродовж 21 дня. При хронічному перебігу патологічного процесу в цій групі додатково призначали тівортін аспартат 100 мл у вигляді ін'єкцій внутрішньовенно протягом 7 днів. Далі пацієнти отримували препарат внутрішньо під час їжі по 5 мл 4 рази на добу протягом 14 днів. 5% міноксидил у формі розчину використовували двічі на добу, втираючи в уражені зони впродовж 3–5 міс.

Пацієнти 3а і 3б підгруп (8 осіб в кожній) отримували лікування системним ГКС – метилпреднізолон всередину (таблетки по 4 мг) за схемою: 32 мг/добу – 4–6 тиж з поступовим зниженням дози до повної відміни препарату. Усі пацієнти 3а й 3б підгруп отримували даларгін внутрішньом'язово двічі на добу впродовж 28 днів. Тівортін аспартат по 100 мл у вигляді ін'єкцій внутрішньовенно протягом 14 днів призначали пацієнтам 3б підгрупи. Далі пацієнти отримували препарат внутрішньо під час їди по 5 мл 4 рази на добу впродовж 14 днів. 5% міноксидил у формі розчину використовували двічі на добу при хронічній стадії ГА, втираючи в уражені зони впродовж 4–8 міс.

Контроль ефективності лікування проводився візуально неозброєним оком, а також за допомогою трихоскопічного обладнання. Оцінка ефективності терапії здійснювалася за наступними критеріями:

1) клінічне одужання (повний ефект) – до 90% або повне відновлення росту волосся;

2) частковий ефект, що полягав у значному поліпшенні – припиненні прогресування процесу, відновленні росту волосся на 50–90% площі ураження; незначному поліпшенні – припиненні прогресування процесу, відновленні росту волосся на ділянці ураження менше 50% площі ураження;

3) відсутність ефекту – значних змін у стані хворого не спостерігають, відбувається ріст поодинокого велюсного волосся;

4) погіршення – поява нових осередків, поширення процесу.

Результати ефективності терапії вивчали через 1, 3 і 6 міс після завершення лікування залежно від ступеня тяжкості та активності ГА.

Клінічне одужання реєструвалося у 47,22% пацієнтів, які отримували лікування за розробленим методом, при цьому кращий ефект спостерігався при легкому та середньому ступенях тяжкості захворювання (22,23% і 18,05% відповідно). У хворих з УА і ТА повне відновлення волосся зазначалося у 6,94% випадків. Використання традиційної терапії дало змогу досягти клінічного одужання у 28,48% випадків лише в пацієнтів з легким і середнім ступенем тяжкості (17,64% і 10,84% відповідно). Частковий ефект від розробленої терапії і традиційного лікування спостерігався у 38,88% і 28,41% пацієнтів відповідно. Ефект від проведеної терапії був відсутній у 8,34% хворих (2 пацієнти з локальною формою ГА і наявністю супутньої патології – вітіліго, гіпотиреоз і аутоімунний тиреоїдит; 2 хворих з середньотяжкими проявами ГА у вигляді офіазису, наявністю оніходистрофії і частковою втратою волосся по тілу, а також тривалістю захворювання більше ніж 5 років і наявністю понад 3 рецидивів хвороби; 2 пацієнти з тяжким перебігом у вигляді ТА і УА з ураженням нігтьових пластин, тривалістю хвороби більше ніж 5 років, відсутністю жовтих точок при дерматоскопії, обтяженим сімейним анамнезом за ГА) порівняно з 26,48% пацієнтів, які отримували традиційне лікування. Погіршення патологічного процесу реєструвалося в 5,56% випадків запропонованої терапії (1 пацієнт з осередковою формою і випадінням волосся на тілі, наявністю atopічного дерматиту – трансформацією в офіазис і багатоосередковістю; 1 пацієнтка з дифузною формою ГА, яка трансформувалася в ТА; 1 пацієнт з ТА, обтяженим сімейним анамнезом, початком захворювання в 5 років) і 14,70% випадків при використанні традиційної терапії.

Відновлення росту волосся у пацієнтів 1-ї групи (а і б підгрупа) спостерігалось на 12–18-й день лікування. Повне заростання осередків облісіння спостерігалось в терміни від 6 до 15 тиж. Результати клінічної ефективності лікування в підгрупах 1-ї групи демонструють, що клінічне одужання спостерігалось у 56,25% пацієнтів з активними проявами захворювання і в 50% – без ознак прогресування. Лікувальний ефект був відсутній у 6,25% пацієнтів у 1а підгрупі, 7,14% – у 1б підгрупі. У 1с підгрупі ці показники значно відрізнялися і становили 42,85% і 14,28% відповідно. Значущих побічних ефектів не відзначалося. В окремих випадках спостерігався помірно виражений фолікуліт на скальпі у пацієнтів, які застосовували топічний ГКС-засіб. Ретельний і своєчасний догляд за шкірою скальпа мінімізував

прояви фолікуліту; після завершення лікування вони регресували спонтанно.

Відновлення росту волосся у пацієнтів 2-ї групи (а й б підгруп) спостерігалось через 3–6 тиж після початку терапії. Повний клінічний ефект був отриманий у 50,00% пацієнтів 2а підгрупи і у 50,00% – 2б. При цьому частковий ефект був більш виражений у пацієнтів без ознак активності захворювання (42,86%) порівняно з результатом лікування у 2а підгрупі (33,33%). Відсутність ефекту від терапії в цій групі відзначалася у пацієнтів як з хронічними, так і активними проявами ГА (7,14% та 8,33% відповідно). Погіршення процесу спостерігалось в 8,33% випадків тільки при прогресуванні ГА. У 2с підгрупі показники ефективності значно відрізнялися від їх значень при використанні розробленого методу. Так, повний і частковий ефект реєстрували в 25% випадків відповідно, а відсутність ефекту і погіршення перебігу ГА – у 50% пацієнтів.

Поновлення росту волосся у пацієнтів 3-ї групи спостерігалось на 4–8-му тижнях лікування. Клінічне одужання відзначали у 50% пацієнтів з активними проявами захворювання і у 8,34% – без ознак прогресування. Відсутність лікувального ефекту в 3б підгрупі пацієнтів була найбільш вираженою (25%). Призначення традиційної терапії дало змогу досягти позитивних результатів у вигляді тільки часткового відростання волосся у 37,5% пацієнтів, водночас відсутність ефекту і погіршення процесу відзначалось у 62,5%. Ефект у підгрупах був гіршим у пацієнтів з обтяженим сімейним анамнезом за ГА, раннім початком захворювання – до 14 років, тривалістю ГА 5 років і більше, кількістю рецидивів ГА більше 2 протягом життя, наявністю супутньої патології у вигляді атопії, відсутністю жовтих точок при трихоскопії.

При лікуванні системними ГКС з побічних ефектів найчастіше спостерігали збільшення маси тіла на 4–7 кг (25,6%; повернення до вихідного показника спостерігалось до кінця лікування або протягом 3 міс після завершення терапії); стероїдні акне (12,3%), які спонтанно регресували до моменту завершення лікування або відразу після його закінчення; кушингоїдні зміни ділянки обличчя в поєднанні з відкладенням жиру в ділянці верхнього плечового пояса (у 16,8%) – вони минали на 2–3-му місяці після завершення терапії; гіпертрихоз у ділянці обличчя і кінцівок (у 11,1%) зникав до закінчення курсу лікування або протягом 1 міс після його завершення. Тівортін і даларгін характеризувалися хорошою переносимістю у пацієнтів з ГА, що узгоджується з даними інших досліджень [3, 7].

Віддалені результати лікування за розробленим методом реєстрували через 1 рік після його закінчення. Рецидиви ГА відзначено у 5 хворих 1-ї групи, у 7 – 2-ї групи і у 5 – 3-ї групи. Вони виникали частіше у пацієнтів, що мали більш тяжкі форми ГА, обтяжений сімейний анамнез за ГА, оніходистрофію, супутню патологію у вигляді аутоімунних захворювань,

наявність більше 2 епізодів хвороби в минулому, вплив стресу як пускового фактора.

Відсутність ефекту від терапії і погіршення процесу відзначено у 10 (14%) пацієнтів. Це обґрунтовує пошук ефективних методів лікування для даного контингенту хворих. Аналіз літератури дозволяє припустити, що існують випадки, торпідні до ГКС; можливо, для досягнення позитивного ефекту мають бути застосовані більші дози препаратів і впродовж більш тривалого періоду з метою підтримуючої терапії. Однак відомі небажані явища довгострокової терапії ГКС обмежують її використання [9, 26]. Є кілька повідомлень про можливість лікування резистентних форм ГА сульфасалазином [24, 29].

Дія сульфасалазину при аутоімунних захворюваннях опосередковується його імуномодуючими, імуносупресивними і протизапальними ефектами [17, 27]. Імуносупресивний ефект частково пояснюється блокуванням синтезу ДНК в імунокомпетентних клітинах, що призводить до порушення їх проліферації та диференціації. Сульфасалазин і його активний метаболіт пригнічують експресію прозапальних цитокінів і перш за все TNF- α , IL-1, IL-8. Можливо, завдяки регулюванню цих цитокінів, а також проліферації Т-клітин, активності НК-клітин і активації В-клітин сульфасалазин проявляє свою ефективність при ГА [24, 29]. Сульфасалазин має відносно хороший профіль безпеки [17].

Ці дані обґрунтували можливість використання сульфасалазину в наших пацієнтів, які після отримання терапії протягом 3–6 міс (в залежності від ступеня тяжкості) не досягли позитивного результату або процес погіршився. Препарат призначали по 500 мг на добу з щотижневим збільшенням до оптимальної добової терапевтичної дози 3 г в два прийоми. Тривалість застосування залежала від ступеня тяжкості ГА і становила від 3 до 8 міс. Додатково призначали повторний курс препаратами патогенетичної терапії – тівортін, даларгін і міноксидил відповідно до розробленого методу лікування.

Аналіз ефективності такої терапії показав, що клінічного одужання досягли 2 пацієнти (20%; 1 – з легким ступенем і активним перебігом, 1 – із середнім ступенем тяжкості і хронічною стадією), частковий ефект реєструвався у 4 хворих (40%; 1 – з легким ступенем, 1 – із середнім ступенем тяжкості, 1 – з тяжкою формою; у всіх пацієнтів були відсутні ознаки активності ГА). Відсутність ефекту відзначили 4 (40%) пацієнти, здебільшого з ТА і УА. 50% пацієнтів (5 осіб) з хронічним проявом захворювання мали позитивний ефект у вигляді клінічного одужання і часткового відновлення волосся при ГА. Побічні ефекти у вигляді диспепсії, нудоти, головного болю та астенії спостерігались в окремих випадках у перші місяці терапії і швидко купірувалися. Це дає змогу розглядати сульфасалазин як альтернативний препарат терапії у пацієнтів з ГА, які не відповідають на лікування ГКС.

Таким чином, результати проведеного дослідження свідчать про більшу ефективність розробленого патогенетично обумовленого методу терапії ГА з диференційованим використанням ГКС у різних дозах і способах введення, донатора аргініну тівортину, препарату зі стрес-протекторною і адаптогенною діями даларгіну, а також місцевого 5% міноксидулу. Застосування цих препаратів дало змогу досягти позитивного результату при

лікуванні у 86,1% пацієнтів, що в 1,5 раза вище, ніж при використанні традиційної терапії. При цьому відсутність ефекту і погіршення перебігу ГА діагностували в 2,9 раза частіше при лікуванні препаратами традиційної терапії. Сульфасалазин, що чинить імуносупресивний і протизапальний ефекти, може бути альтернативним варіантом лікування у пацієнтів з ГА, які стійкі до ГКС та інших терапевтичних методів.

Список літератури

1. Болотная Л.А., Сербина И.М. Адаптационно-регуляторные механизмы при гнездной алопеции. Georgian medical news. 2017. № 11 (272). С. 75–80.
2. Демидов В.М., Демидов С.М., Вастьянов Р.С. Патогенетичне обґрунтування застосування регуляторних пептидів при комплексній терапії хронічного стресу в експерименті. Інтеративна антропологія. 2016. № 2. С. 38–41.
3. Добржанская Е.И. Оптимизация комплексного лечения больных с псориазом с учетом нарушений некоторых функций эндокринной системы. Медицина. 2015. № 3 (153). С. 56–60.
4. Литвиненко О.Ю. Оценка влияния аналога эндогенных опиоидов даларгина на реакцию системы крови при воспалении. Медицина сегодня и завтра. 2014. № 2–3 (63–64). С. 29–32.
5. Сербина И.М. Імуноморфологічні особливості формування гніздової алопеції. Дерматологія та венерологія. 2016. № 3 (75). С. 52–60.
6. Сербина И.М. Особенности метаболизма азота оксида при гнездной алопеции. Укр. журн. дерматол., венерол., косметол. 2013. № 2. С. 55–59.
7. Тивортин аспарат: новый безопасный и эффективный фармакологический препарат для стимуляции работоспособности спортсменов / Л.М. Гунина, Ю.Д. Винничук, А.В. Дмитриев и др. Украинский журнал медицины, биологии та спорту. 2017. № 3 (5). С. 229–244.
8. Функциональное состояние эндотелия сосудов, субклинические проявления атеросклероза у пациентов с суставным синдромом, обусловленным системными заболеваниями соединительной ткани, и возможность их коррекции путем применения L-аргинина / А.В. Курята, О.С. Митрохина, Т.К. Лысунец, Н.М. Тарнавская. Укр. ревматологічний журнал. 2013. № 54 (4). С. 39–44.
9. Alopecia areata / L.C. Strazzulla, E.H.C. Wang, L. Avila et al. J. Am. Acad. Dermatol. 2018. Vol. 78, Iss. 1. P. 15–24.
10. Alopecia areata and health-related quality of life: a systematic review and meta-analysis / F. Rencz, L. Gulácsi, M. Péntek et al. Br. J. Dermatol. 2016. Vol. 175, Iss. 3. P. 561–571.
11. Alopecia areata investigational assessment guideline. Part II / E. Olsen, M. Hordinsky, V. Price et al. J. Am. Acad. Dermatol. 2004. Vol. 51. P. 440–447.
12. Alopecia areata update: Part II. Treatment / A. Alkhalifah, A. Alsantali, E. Wang et al. J. Am. Acad. Dermatol. 2010. Vol. 62. P. 191–202.
13. Alopecia areata: a review of disease pathogenesis / F. Rajabi, L.A. Drake, M.M. Senna, N. Rezaei. Br. J. Dermatol. 2018. May 23. doi: 10.1111/bjd.1680
14. Alopecia areata: Animal models illuminate autoimmune pathogenesis and novel immunotherapeutic strategies / A. Gilhar, A.G. Schrum, A. Etzioni et al. Autoimmun Rev. 2016. Vol. 15, Iss. 7. P. 726–735.
15. Alopecia areata: Review of epidemiology, clinical features, pathogenesis, and new treatment options / E. Darwin, P.A. Hirt, R. Fertig et al. Int. J. Trichol. 2018. Vol. 10, Iss. 2. P. 51–60.
16. Atlas of Trichoscopy: Dermoscopy in Hair and Scalp Disease / L. Rudnicka, M. Olszewska, A. Rakowska, E. Kowalska-Oledzka. Springer Verlag, 2012. 507 p.
17. Bakar O., Gurbuz O. Is there a role for sulfasalazine in the treatment of alopecia areata? J Am Acad Dermatol. 2007;57:703–706.
18. CXCL10 produced from hair follicles induces Th1 and Tc1 cell infiltration in the acute phase of alopecia areata followed by sustained Tc1 accumulation in the chronic phase / T. Ito, H. Hashizume, T. Shimauchi et al. J. Dermatol. Sci. 2013. Vol. 69, Iss. 2. P. 140–147.
19. Early stage alopecia areata is associated with inflammation in the upper dermis and damage to the hair follicle infundibulum / B. Zhang, Y. Zhao, Z. Cai et al. Australas J. Dermatol. 2013. Vol. 54, Iss. 3. P. 184–191.
20. Janus kinase (JAK) inhibitors for the treatment of skin and hair disorders: A review of literature / A. Samadi, S. Ahmad Nasrollahi, A. Hashemi et al. J. Dermatolog. Treat. 2017. Vol. 22, P. 1–11.
21. Kransler J.S., Sidbury R. Alopecia areata: Update on management Indian Journal of Paediatric Dermatology. 2017. Vol. 18, Iss. 4. P. 261–266.
22. Li J., Sinclair R. Clinical observations in alopecia areata: Implications and hypotheses. Australas J Dermatol. 2016. Vol. 57, Iss. 1. P. e29–e31.
23. Olsen E.A., Carson S.C., Turney E.A. Systemic steroids with or without 2% topical minoxidil in the treatment of alopecia areata. Arch. Dermatol. 1992. Vol. 128, Iss. 11. P. 1467–1473.
24. Rashidi T., Mahd A.A. Treatment of persistent alopecia areata with sulfasalazine. Int J Dermatol. 2008. Vol. 47, Iss. 8. P. 850–852.
25. Renert-Yuval Y., Guttman-Yassky E. The changing landscape of alopecia areata: The therapeutic paradigm. Adv. Ther. 2017. Vol. 34. P. 1594–1609.
26. Skogberg G., Jackson S., Åstrand A. Mechanisms of tolerance and potential therapeutic interventions in Alopecia Areata. Pharmacol Ther. 2017. Vol. 179. P. 102–110.
27. Sumara R., Uzma A., Wajieha S. Efficacy and safety of sulphasalazine in treatment of alopecia areata. J. Pakistan Assoc. Dermatol. 2015. Vol. 25, No. 4. P. 298–302.
28. The autoimmune basis of alopecia areata: a comprehensive review / N. Islam, P.S. Leung, A.C. Huntley, M.E. Gerstwin. Autoimmun Rev. 2015. Vol. 14, Iss. 2. P. 81–89.
29. The Use of Sulfasalazine in Severe Types of Alopecia Areata / P. Chairerg, P. Asawanonda, M. Kongkabpan et al. Hair: Therap Transplantat. 2011. Vol. 1. P. 102.
30. Trieb R.M., Dias M.F.R.G. Alopecia Areata: a Comprehensive Review of Pathogenesis and Management. Clin. Rev. Allergy Immunol. 2018. Vol. 54, No. 1. P. 68–87.

References

1. Bolotnaya LA, Serbina IM. Adaptatsionno-regulyatornyye mekhanizmy pri gnezdnoy alopetzii [Adaptation-regulatory mechanisms in alopecia areata]. Georgian medical news. 2017;11(272):75–80.
2. Demydov VM, Demydov SM, Vastianov RS. Patohenetichne obhruntuвання zastosuвання regulatorynykh pepydydiv pry kompleksnii terapii khronichnoho stresu v eksperymentii [Pathogenetic rationale for the use of regulatory peptides in the complex therapy of chronic stress in the experiment]. Interatyvna antropohiia. 2016;2:38–41.
3. Dobrzhanskaya EI. Optimizatsiya kompleksnogo lecheniya bolnykh s psoriazom s uchetom narusheniya nekotorykh funktsiy endokrinnoy sistemy [Optimization of complex treatment of patients with psoriasis with regard to violations of certain functions of the endocrine system]. Meditsina. 2015;3(153):56–60.
4. Litvinenko OYu. Otsenka vliyaniya analoga endogennykh opioidov dalargina na reaktsiyu sistemy krovi pri vospalenii [Evaluation of the effect of analogue of endogenous opioids of dalargin on the response of the blood system in inflammation]. Meditsina segodnya i zavtra. 2014;2–3(63–64):29–32.
5. Serbina IM. Imunomorfolohichni osoblyvosti formuvannya hnidzovoi alopetsii [Immunomorphological features of formation of nesting alopecia]. Dermatohiia ta venerohiia. 2016;3(75):52–60.
6. Serbina IM. Osobennosti metabolizma azota oksida pri gnezdnoy alopetsii [Nitric oxide metabolism in alopecia areata]. Ukr. zhurn. dermatol. venerol. kosmetol. 2013;2:55–59.
7. Gunina LM, Vinnichuk YuD, Dmitriyev AV, et al. Tivortin aspartat: novyy bezopasnyy i effektivnyy farmakologicheskyy preparat dlya stimulyatsii rabotosposobnosti sportsmenov [Tivortin aspartate: a new safe and effective pharmacological drug for stimulating the performance of athletes]. Ukrainskiy zhurnal meditsini, biologii ta sportu. 2017;3(5):229–244.
8. Kuryata AV, Mitrokhina OS, Lysunets TK, Tarnavskaya NM. Funktsionalnoye sostoyaniye endoteliya sosudov. subklinicheskiye proyavleniya ateroskleroza u patsiyentov s sustavnym sindromom, obuslovlennym sistemnymi zabolevaniyami soyedinitel'noy tkani, i vozmozhnost ikh korektsii putem primeneniya L-arginina [The functional state of the vascular endothelium, subclinical manifestations of atherosclerosis in patients with articular syndrome caused by systemic diseases of the connective tissue, and the possibility of their correction by using L-arginine]. Ukr. revmatologichnyi zhurnal. 2013;54(4):39–44.
9. Strazzulla LC, Wang EHC, Avila L, et al. Alopecia areata. J. Am. Acad. Dermatol. 2018;78(1):15–24.
10. Rencz F, Gulácsi L, Péntek M, et al. Alopecia areata and health-related quality of life: a systematic review and meta-analysis. Br. J. Dermatol. 2016;175(3):561–571.
11. Olsen E, Hordinsky M, Price V, et al. Alopecia areata investigational assessment guideline. Part II. J. Am. Acad. Dermatol. 2004;51:440–447.
12. Alkhalifah A, Alsantali A, Wang E, et al. Alopecia areata update: Part II. Treatment. J. Am. Acad. Dermatol. 2010;62:191–202.
13. Rajabi F, Drake LA, Senna MM, Rezaei N. Alopecia areata: a review of disease pathogenesis. Br. J. Dermatol. 2018. May 23. doi: 10.1111/bjd.16808.
14. Gilhar A, Schrum AG, Etzioni A, et al. Alopecia areata: Animal models illuminate autoimmune pathogenesis and novel immunotherapeutic strategies. Autoimmun Rev. 2016;15(7):726–735.
15. Darwin E, Hirt PA, Fertig R, et al. Alopecia areata: Review of epidemiology, clinical features, pathogenesis, and new treatment options. Int. J. Trichol. 2018;10(2):51–60.
16. Rudnicka L, Olszewska M, Rakowska A, Kowalska-Oledzka E. Atlas of Trichoscopy: Dermoscopy in Hair and Scalp Disease. Springer Verlag; 2012. 507 p.
17. Bakar O, Gurbuz O. Is there a role for sulfasalazine in the treatment of alopecia areata? J Am Acad Dermatol. 2007;57:703–706.
18. Ito T, Hashizume H, Shimauchi T, et al. CXCL10 produced from hair follicles induces Th1 and Tc1 cell infiltration in the acute phase of alopecia areata followed by sustained Tc1 accumulation in the chronic phase. J. Dermatol. Sci. 2013;69(2):140–147.
19. Zhang B, Zhao Y, Cai Z, et al. Early stage alopecia areata is associated with inflammation in the upper dermis and damage to the hair follicle infundibulum. Australas J Dermatol. 2013;54(3):184–191.
20. Samadi A, Ahmad Nasrollahi S, Hashemi A, et al. Janus kinase (JAK) inhibitors for the treatment of skin and hair disorders: A review of literature. J. Dermatolog. Treat. 2017;22:1–11.
21. Kransler JS, Sidbury R. Alopecia areata: Update on management Indian Journal of Paediatric Dermatology. 2017;18(4):261–266.
22. Li J, Sinclair R. Clinical observations in alopecia areata: Implications and hypotheses. Australas J Dermatol. 2016;57(1):e29–e31.
23. Olsen EA, Carson SC, Turney EA. Systemic steroids with or without 2% topical minoxidil in the treatment of alopecia areata. Arch. Dermatol. 1992;128(11):1467–1473.
24. Rashidi T, Mahd AA. Treatment of persistent alopecia areata with sulfasalazine. Int J Dermatol. 2008;47(8):850–852.
25. Renert-Yuval Y, Guttman-Yassky E. The changing landscape of alopecia areata: The therapeutic paradigm. Adv. Ther. 2017;34:1594–1609.
26. Skogberg G, Jackson S, Åstrand A. Mechanisms of tolerance and potential therapeutic interventions in Alopecia Areata. Pharmacol Ther. 2017;179:102–110.
27. Sumara R, Uzma A, Wajieha S. Efficacy and safety of sulphasalazine in treatment of alopecia areata. J. Pakistan Assoc. Dermatol. 2015;25(4):298–302.
28. Islam N, Leung PS, Huntley AC, Gerstwin ME. The autoimmune basis of alopecia areata: a comprehensive review. Autoimmun Rev. 2015;14(2):81–89.
29. Chairerg P, Asawanonda P, Kongkabpan M, et al. The Use of Sulfasalazine in Severe Types of Alopecia Areata. Hair: Therap Transplantat. 2011;1:102.
30. Trieb RM, Dias MFRG. Alopecia Areata: a Comprehensive Review of Pathogenesis and Management. Clin. Rev. Allergy Immunol. 2018;54(1):68–87.

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО ПОДХОДА
В ТЕРАПИИ ГНЕЗДНОЙ АЛОПЕЦИИ**

И.М. Сербина

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Резюме

Анализ международных стандартов лечения гнездной алопеции показывает, что на сегодняшний день не существует универсального метода лечения, гарантирующего отсутствие рецидива в будущем. Развитию эффективных методов терапии препятствует отсутствие единого мнения о механизмах, причинах появления и закономерностях течения гнездной алопеции. Динамика иммунного воспаления при гнездной алопеции и развитие последствий аутоиммунной атаки на фолликул диктуют этапность терапевтических воздействий, что ранее не учитывалось при назначении лечения.

Цель работы – разработка комплексного дифференцированного патогенетически обоснованного метода лечения пациентов с гнездной алопецией с учетом стадийности течения заболевания.

Результаты. Результаты проведенного исследования демонстрируют эффективность разработанного патогенетически обоснованного метода терапии гнездной алопеции с дифференцированным использованием глюкокортикостероидов в различных дозах и способах введения, донатора аргинина тивортин, препарата со стресс-протекторным и адаптогенным действием даларгина, а также 5% миноксидила.

Выводы. Применение этих препаратов позволило достичь положительного результата при лечении у 86,1% пациентов, что в 1,5 раза выше, чем при использовании традиционной терапии. Сульфасалазин рассматривается как альтернативный вариант лечения у пациентов с гнездной алопецией, которые устойчивы к глюкокортикостероидам.

Ключевые слова: гнездная алопеция, стадии патологического процесса, терапия, дифференцированный подход.

**PATHOGENETIC GROUNDING OF DIFFERENTIAL APPROACH IN THERAPY OF ALOPECIA
AREATA**

I.M. Serbina

Kharkiv Medical Academy of Post-Graduate Education

Abstract

Analysis of international standards of treatment of alopecia areata shows that today there is no universal treatment method which guarantees absence of relapse in the future. Absence of a single opinion about mechanisms and reasons of emergence and pattern of progress of alopecia areata prevents development of effective methods of therapy. Dynamics of immune inflammation during alopecia areata and development of consequences of autoimmune attack on follicle dictates sequence of therapeutic influence, which hasn't been considered in treatment appointment earlier.

The objective of the work is the development of a complex differentiated pathogenetically substantiated method for treating patients with alopecia areata, taking into account the staged course of the disease

Results of the our study demonstrate effectiveness of developed pathogenetically grounded method of therapy of alopecia areata with differential use of corticosteroids in various doses and methods of injection, arginine donor tivortin, a drug with stress-protective and adaptogenic effect of dalargin, and also 5% of minoxidile. Application of these drugs allowed to achieve positive result during treatment of 86.1% of patients, which is 1.5 times higher than in cases with classical therapy. Sulfasalazine is considered as alternative treatment for patients with alopecia areata, who are resistant to corticosteroids.

Key words: alopecia areata, stages of pathological process, therapy, differential approach.

Відомості про автора:

Сербина Інесса Михайлівна – канд. мед. наук, доцент кафедри дерматовенерології Харківської медичної академії післядипломної освіти; e-mail: serbinaim@gmail.com.