

К вопросу о лечении алопеций

О.Ю. Олисова, К. Егорова

Кафедра кожных и венерических болезней (зав. кафедрой – проф. Олисова О.Ю.) Первого МГМУ им. И.М.Сеченова

Трихология – это раздел дерматокосметологии, который занимается изучением волос и волосистой части головы, разработкой методов диагностики, лечения и профилактики заболеваний кожи головы и волос. Трихология как отдельное научное направление сформировалась в ноябре 1989 года. Здоровые и густые волосы являются символом здоровья и привлекательности, поэтому повышенное выпадение волос вызывает серьёзный психологический дискомфорт. Известно, что волосяной фолликул может давать рост новых волос до 30 раз. У пациентов 20–30 лет средняя плотность волос на голове составляет 615 на 1 см², в возрасте 30–50 лет 485 на 1 см² и в возрасте 80–90 лет показатель снижается до 435 на см². [1, 2]. Ежедневная физиологическая потеря волос, равномерная по всей поверхности волосистой части головы, может достигать 100 в день. Повышенное выпадение волос приводит к облысению. Алопеция – это заболевание волосяных фолликулов, характеризующееся полным или частичным отсутствием волос, связанное с воздействием различных патологических факторов. В настоящее время различают рубцовые и нерубцовые алопеции. При нерубцовых алопециях (НА) отсутствует предшествующее поражение кожи и рубец в очаге поражения. Наиболее частые нозологические формы НА: гнездная, андрогенетическая и диффузная телогеновая алопеции. В дерматологической практике среди всех заболеваний волос на долю НА приходится более 80%.

Гнездная алопеция (ГА) – хроническое воспалительное аутоиммунное заболевание волосяных фолликулов, проявляющееся патологическим выпадением волос, возникающее в результате потери фолликулами иммунной толерантности. Распространённость ГА в популяции составляет 1:1000. Среди пациентов врача-дерматовенеролога больные ГА встречаются от 2 до 12% [3]. Менее 1% случаев начала заболевания ГА наблюдается в возрасте до 1 года, 2% случаев до 2 лет, 63% до 20 лет, 20% после 40 лет, 12% случаев после 50 лет [4].

ГА имеет многофакторный характер, что предполагает комплексное взаимодействие генетических особенностей организма и экзогенных триггеров, провоцирующих развитие заболевания [5]. Большинство исследователей склоняются к аутоиммунной природе заболевания. Принято считать, что при ГА связанные с волосяными фолликулами антигены активируют направленную на анагеновый волос неадекватную иммунную реакцию, которая ведёт к разрушению растущих волос. В пользу аутоиммунной природы заболевания свидетельствуют: высокие уровни антител к волосяным фолликулам в стадии анагена, наличие антигенпредставляющих клеток Лангерганса внутри и около луковицы. У пациентов, страдающих ГА, статистически достоверно чаще встречаются другие аутоиммунные заболевания (витилиго, тиреоидит Хашимото, миастения, диабет, красная волчанка и т.д.). Вместе с тем, в развитии заболевания доказано участие нервной системы, нейроэндокринных факторов, сосудистых изменений. Многочисленными исследователями было установлено, что эмоциональный стресс или психическая травма, являются пусковыми факторами в развитии ГА. Возможно, генерализованные вирусные и бактериальные инфекции у восприимчивых людей

могут способствовать неадекватному ответу иммунной системы, направленному против волосяного фолликула. В пользу этого свидетельствуют статистически значимое повышение содержания антител класса IgG к вирусу простого герпеса 1 (ВПГ1), цитомегаловирусу (ЦМВ), вирусу Эпштейна-Барр (ЭБВ) и др. [6].

Различают типичные клинические формы ГА:

- ✓ ГА обычная;
- ✓ ГА ретикулярная (множество мелких, не сливающихся очагов);
- ✓ Офиазис (потеря волос на затылке, околоушных областях и области лба);
- ✓ ГА тотальная (полная потеря волос на голове) и универсальная (потеря волос на голове и туловище);
- ✓ ГА цилиарная (потеря бровей и ресниц) и суперцилиарная (потеря бровей);
- ✓ ГА типа барбэ (алопеция области бороды).

Эффективность проводимой терапии зависит от многих факторов. Неблагоприятными прогностическими критериями являются: атопический дерматит состояние, наличие аутоиммунных патологий, дебют заболевания до 5 лет, дистрофические изменения ногтей, частые рецидивы, наличие офиаза, тотальная и универсальная форма ГА длительно более 2 лет, выпадение вновь отрастающих пушковых волос. Лечение ГА всегда индивидуальное. Восстановление роста волос следует ожидать спустя 3 месяца от начала терапии. Любое успешное лечение не гарантирует отсутствие рецидивов. Пациентам подавленным своим состоянием возможно потребуются психологическая помощь. Необходимо проводить разъяснительную беседу с пациентами, страдающими ГА, о том, что заболевание не влияет на общее состояние здоровья в целом.

Существует большое количество методов лечения алопеции, однако приоритет следует отдавать тем методам, эффективность которых была доказана в сравнительных или плацебо контролируемых исследованиях. К таким методам лечения относятся: глюкокортикостероидные препараты (ГКС), топическая иммуносупрессивная терапия, физиотерапевтические методы, миноксидил, иммуносупрессанты (антралин).

Топическое применение ГКС

Романенко Г.Ф. с соавт. считают, что предпочтение следует отдавать таким нефторированным глюкокортикоидным мазям как мометазон, гидрокортизон, метилпреднизолона ацепонат [7]. По данным А. Tosti с соавт., применение 0,05% клобетазола в виде пены 2 раза в сутки 5 дней в неделю в течение 12 недель приводило к возобновлению роста волос в 89% случаев, что подтверждает высокую эффективность глюкокортикоидов в терапии ГА [9]. V.C. Fiedler полагает, что сочетание 0,05% бетаметазона дипропионата и миноксидила (в составе мази) обладает преимуществом по сравнению с изолированным применением данных препаратов [10]. Схема комбинированного лечения ОА с использованием ПУВА-терапии и введения глюкокортикостероидов позволяет добиться клинической ремиссии и значительного улучшения у 72% и 22% больных соответственно. На основании катамнестических данных показано, что комбинированная терапия в два раза увеличивает длительность ремиссии [11].

Инъекционное применение ГКС

Внутриочаговое введение ГКС сегодня признано одним из самых эффективным методом лечения очаговых форм ГА. В настоящее время применяют дипроспан из расчета 0,1 мл на 2 см² пораженной площади. Курс лечения обычно состоит не более чем из 10 процедур, которые выполняются с интервалом 1 неделя. По мнению V. Price [12], внутриочаговые инъекции ГКС являются предпочтительным методом лечения взрослых больных при вовлечении в патологический процесс менее 50% площади волосистой части головы. Начальное восстановление роста волос наблюдается обычно через 4–8 недель. Курс лечения повторяют через 4–6 недель. Основной нежелательный эффект данного лечения – транзиторная атрофия, избежать которую можно, вводя минимальный объем препарата в каждую точку инъекции.

Системные ГКС

Что касается системных ГКС, то они часто оказываются эффективными при ГА, но не используются в рутинной практике в связи с возникновением большого количества побочных эффектов. Обычно системные ГКС показаны больным с прогрессирующей ГА как для прекращения прогрессирования, так и для последующего восстановления роста волос. M.M. Chowdhury с соавт. показали высокую эффективность системного

применения преднизолона в течение 6 месяцев с последующим наружным использованием 2,0% миноксидила курсом длительностью 14 недель [8]. Прием низких доз преднизолона (30–40 мг/сут.) параллельно с местным и внутриочаговым введением ГКС часто приводит к хорошим результатам при минимальном риске развития побочных эффектов. В то же время D.A. Whiting обнаружил, что системные ГКС, применяемые для лечения быстро прогрессирующей ГА, могут привести к развитию тотальной алопеции [13]. V.K. Sharma использовал для лечения тотальной или универсальной алопеции пульс-терапию преднизолоном перорально в дозе 300 мг 1 раз в месяц в течение, как минимум, 4 месяцев. Автор отмечает, что начальный терапевтический ответ развивается через 2,5 месяца, а восстановление роста волос достигается у 58% пациентов в среднем через 4 месяца лечения. Автор полагает, что такой способ безопасен для большинства пациентов [14]. Существуют методы перманентного лечения преднизолоном длительностью до 6 месяцев: 20–40 мг/сут. Преднизолона в течение 1–2 месяцев с последующим снижением до поддерживающей дозы в сочетании с наружным применением миноксидила и длительным применением малых доз дексаметазона (1,0–1,5 мг/сут.) в составе комплексной терапии [13]. Однако, несмотря на положительный терапевтический эффект, системная ГКС-терапия вызывает ряд общих серьезных осложнений. Рецидивы заболевания возникают в 50–70% случаев лечения ГА после отмены ГКС, а иногда и в процессе лечения при снижении их дозы.

Топическая иммуносупрессивная терапия

Топическая иммуносупрессивная терапия считается безопасным способом лечения ГА, хотя доставляет пациенту значительные неудобства. L. Rosenberg, L. Drake в 1976 году разработали методику. Иммуномодулирующий эффект топических сенсibiliзирующих препаратов сопровождается уменьшением отношения лимфоцитов CD4+ /CD8+ в перibuльбарной области, а также миграцией Т-лимфоцитов из перифолликулярной области в межfolликулярную зону и дерму [15]. Контактные аллергены, используемые при лечении ГА, включают динитрохлорбензол (ДНХБ), дибутиловый эфир скваровой кислоты (ДБЭСК) и дифенилциклопропенон (ДФЦП). Обычно контактные аллергены применяются при очаговой и субтотальной алопеции, не поддающейся другим методам лечения. Вместе с тем, при тотальной ГА эти препараты не эффективны. Эффективность применения ДФЦП при ГА варьируется от 30 до 100%. Van der P.H. Steen с соавт. отметили успешность терапии в 50% наблюдений, причем наблюдались только отличные и хорошие результаты [16]. Суть метода заключается в создании искусственной сенсibilизации организма путём наложения на область предплечья повязки размером не более 2 см² с 1–2% раствором одного из ирритантов. Через 1 сутки повязку снимают, остатки препарата смывают мыльным раствором. Лечение начинают спустя 2 недели, строго соблюдая адекватный режим шагового повышения

концентрации. Рост волос отмечают спустя 6–10 недель от начала лечения. Продолжительность терапии составляет от 3 до 12 месяцев. Побочные эффекты включают экзему, выраженную буллезную сыпь, лимфаденопатию, выраженный аллергический дерматит, дисхромии (витилиго, гипер- и гипопигментации и их сочетание, так называемое «двухцветное конфетти» в местах обработки кожи) [17].

Антралин или дитранол (синтетический гидроксиантрон)

Антралин является неспецифическим иммуномодулятором, подавляет активность клеток Лангерганса. Непродолжительная наружная терапия антралином в концентрации 0,5–1% с постепенным увеличением продолжительности контакта с 20 минут до 1 часа является предпочтительным методом лечения ГА детей младше 10 лет с обширными очагами потери волос > 50%. Считается, что при тотальной и универсальной ГА препарат не эффективен. Из основных побочных эффектов выделяют местное воспаление, шелушение, фолликулиты и регионарную лимфаденопатию. Комбинированная терапия с миноксидилом может оказывать синергический эффект [18]. Антралин нельзя применять в сочетании с кортикостероидами.

Миноксидил

В начале 70-х годов миноксидил был лицензирован как лекарственное средство для лечения гипертонической болезни, но в связи с побочным эффектом в виде гипертрихоза был создан препарат в форме лосьона для наружного применения при выпадении волос. Миноксидил (торговое название «регейн») – производное пиперидинопиридамина. Препарат применяют как перорально, так и местно. Миноксидил обычно используют в качестве дополнения к традиционному лечению. При системном использовании он оказывает выраженный сосудорасширяющий эффект. Миноксидил стимулирует синтез ДНК в волосных фолликулах, оказывает прямое воздействие на пролиферацию и дифференцировку фолликулярных кератиноцитов в условиях *in vitro*, а также регулирует физиологические процессы, протекающие в волосах, независимо от особенностей кровотока данной области. Недавно было установлено, что в экспериментах *in vitro* миноксидил усиливает синтез фактора роста сосудистого эндотелия (*VEGF*) в волосных фолликулах, причем этот эффект носит дозозависимый характер (чем выше концентрация миноксидила в культуральной среде, тем активнее идет синтез *VEGF*). *In vivo* *VEGF* увеличивает проницаемость микрососудов и активирует ангиогенез, способствует взаимной адгезии кератиноцитов волоса, повышает прочность, толщину и плотность волос. В дермальных сосочках волосных фолликулов *VEGF* стимулирует пролиферацию клеток матрикса и эндотелиоцитов сосудистой сети, формирование вещества внеклеточного матрикса, поддерживая таким образом фолликулы в состоянии анагена. Нарушения васкуля-

ризации волосных фолликулов играют важную роль в патогенезе ГА [19]. При использовании миноксидила прекращается миниатюризация волосного фолликула, нормализуется его цикл, что ведет к увеличению диаметра волоса. Миноксидил часто используют в сочетании с другими препаратами, например, ГКС и веществами, вызывающими контактный дерматит. Такая комбинация гораздо эффективнее, нежели применение каждого из препаратов отдельно. Через 2 часа после второго применения топического миноксидила наносят антралин. Побочные эффекты встречаются редко, можно отметить местное воспаление, аллергический контактный дерматит и рост волос на лице, который исчезает после прекращения курса лечения. Системная адсорбция препарата практически отсутствует.

Физиотерапевтические методы

Фотохимиотерапия (ФТХ, ПУВА-терапия)

Один из наиболее эффективных физиотерапевтических методов, патогенетически обоснованный и обладающий иммуносупрессивным действием – фотохимиотерапия (ФТХ, ПУВА-терапия). При ПУВА-терапии используется ультрафиолетовое излучение типа А (УФ-А) с длиной волны 320–400 нм в сочетании с фотосенсибилизаторами (препаратами группы псораленов). Облучение УФ-А бывает локальным или общим, а фотосенсибилизатор применяется перорально или наружно. Необходимый эффект реализуется путем воздействия на Т-лимфоциты и подавления местной иммунологической агрессии против клеток волосных фолликулов, осуществляемой клетками Лангерганса, которые выполняют в коже антигенпрезентирующую функцию. При пероральном или местном применении псоралена в сочетании с ПУВА-терапией успех отмечен в более чем 70% случаев в неконтролируемых испытаниях [20, 21]. При общей ПУВА-терапии облучение проводят 2–4 раза в неделю с постепенным повышением разовой дозы УФ-А, курс лечения составляет от 20 до 50 процедур. При возобновлении роста волос ПУВА-терапию обычно прекращают. Локальное облучение кожи волосистой части головы осуществляют по общепринятым методикам от 2 до 4 раз в неделю, при этом курс также состоит из 25–40 процедур. В зависимости от терапевтического эффекта возможно повторение курса через 1–3 месяца. Недостатком ПУВА-терапии является начавшийся рост волос, препятствующий достижению УФ-лучей кожи, а также возможные фототоксические реакции.

Узкополосная фототерапия с использованием эксимерного ХеСI-лазера с длиной волны 308 нм

В последние годы появился новый вид светотерапии – узкополосная фототерапия с использованием эксимерного ХеСI-лазера с длиной волны 308 нм, с помощью которого можно воздействовать на патологически измененную пролиферацию кератиноцитов локально, исключая потенциально вредное облучение окружающей здоровой кожи. С. Gundogan. с соавт. в 2004, а N. Al-Mutairi в 2007 году сообщили об эффективном лечении ГА этим методом [22, 23]. Успех применения эксимерного лазера

при данном заболевании, вероятно, связан с его иммуносупрессивным и иммуномодулирующим действиями и способностью запускать апоптоз Т-клеток [24]. В нашей стране опубликованы работы о высокой эффективности применения эксимерного лазера с длиной волны 308 нм при лечении ГА [25, 26]. Возможно, на сегодняшний день это один из наиболее перспективных методов достижения стойкого терапевтического эффекта при такой нозологии.

Другие физиотерапевтические процедуры

В комплексной терапии ГА широко применяются другие физиотерапевтические процедуры. Так как физиотерапия оказывает не только местное, но и общее действие на организм, при выборе физиотерапевтических процедур необходима консультация врача-физиотерапевта. На стадии прогрессирования ГА применяются методы рефлекторного воздействия:

д'арсонвализация и ультратон-терапия воротниковой зоны, диадинамотерапия, гальванический воротник по Щербакову, рефлексотерапия (электропунктура, воздействие электромагнитного излучения). В стационарной стадии ГА используются методы местного воздействия: различные виды массажа (криомассаж, вакуумный и мануальный), парафиновые аппликации, УФО, д'арсонвализация [7].

Выбирая тактику лечения пациентов страдающих ГА необходимо не забывать о профилактике развития рецидива внимательно изучить анамнез заболевания, провести необходимое клиническое обследование. Учитывая аутоиммунное звено в развитии заболевания необходимо выявление и устранение очагов хронической инфекции или проведение десенсибилизации на выявленные аллергены.

Литература

1. Баткаев Э.А., Галлямова Ю.А., Хассан Аль-Хадж Халед. Диффузная алопеция / Методическое пособие. – М., 2010. – 32 с.
2. Нажмутдинова Д.К., Таха Т.В. Алопеция: диагностика и лечение // Медицинский совет. – 2010; 5–6: 87–91.
3. Бухова В.П., Самсонов В.А., Резайкина А.В., Фомкина И.А. Иммуноморфологические исследования у больных очаговой алопецией. Вестн дерматол и венерол 1998; 5: 74–75.
4. Trueb R.M. Haare. Praxis der Trichologie. – Darmstadt: Steinkopff Verlag, 2003.
5. Гаджигороева А.Г., Клиническая трихология: [моногр.] / - М.:2014 – 128 с.
6. Беречикидзе Т.Т. «Клинико-патогенетический подход к терапии нерубцовых алопеций» 2013; 135 с.
7. Романенко Г.Ф., Панова О.С., Бутов Ю.С., Полеско И.В., Демина О.М., Родина Ю.А. Болезни волос, сальных и потовых желез. Клиническая дерматовенерология: Руководство для врачей под ред. акад. РАМН Ю.К. Скрипкина, проф. Ю.С. Бутова. М.: «Экстар», 2009;2:446–497.
8. Chowdhury MM, Rahman MN, Wahab MA. Efficacy of combination therapy for the management regime of Alopecia areata. Mymensingh Med 2007;162(2):19–22.
9. Tosti A, Iorizzo M, Botta GL, Milani M. Efficacy and safety of a new clobetasol propionate 0,05% foam in alopecia areata: a randomized, double-blind placebo-controlled trial. J Eur Acad Dermatol Venereol 2006;20(10):1243–1247.
10. Fiedler V. Alopecia areata: current therapy. J Invest Dermatol 1991;96:695–705.
11. Гостроверхова И.П. Автореферат «Комбинированная терапия очаговой алопеции» 2012: 24 с.
12. Price VH. Treatment of hair loss. New Engl J Med 1999;341(13):964–973.
13. Whiting DA. The treatment of alopecia areata. Cutis 1987;40(3):247–250
14. Sharma VK. Pulsed administration of corticosteroids in the treatment of alopecia areata. Int J Dermatol 1996;35(2):133–136
15. Freyschmidt-Paul P, Sundberg JP, Happle R et al. Successful treatment of alopecia areata-like hair loss with contact sensitizer squaric acid dibutylester (SADBE) in C3H/HeJ mice. J Invest Dermatol 1999;113(1):61–68.
16. Van der Steen PH, Boezeman JB, Happle R. Topical alopecia areata: re-evaluation of 139 cases after an additional follow-up period of 19 months. Dermatology 1992;184(3):198–201.
17. О.Ю. Олисова, И.В. Верхогляд/ Журнал пластическая хирургия и косметология 2010(3); 454 с.
18. Fiedler VC, Wendraw A, Szpunar GJ et al. Treatment resistant alopecia areata. Response to combination therapy with minoxidil plus anthralin. Arch Dermatol 1990;126(6):756–759
19. Goldman CK, Tsai JC, Soroceanu L, Gillespie GY. Loss of vascular endothelial growth factor in human alopecia hair follicles. J Invest Dermatol 1995;104(1):185–205.
20. Авербах Е.В. Фотохимиотерапия больных очаговой алопецией. Клинико-иммунологическое, иммуногенетическое исследование. Дис. канд. мед. наук. М., 1985.
21. Mohamed Z, Bhourri A, Jallouli A, Faza'a B et al. Alopecia areata treatment with a phototoxic dose of UVA and topical 8-methoxypsoralen. J Eur Acad Dermatol Venereol 2005;19:552–555.
22. Gundogan C, Greve B, Raulin C. Treatment of alopecia areata with the 308-nm xenon chloride excimer laser: case report of two successful treatments with the excimer laser. Lasers Surg Med 2004;34(2):86–90.
23. Al-Mutairi N. 308-nm excimer laser for the treatment of alopecia areata. Dermatol Surg 2007;33(12):1483–1487
24. Пинсон И.Я. Иммунопатологические механизмы псориаза и их коррекция при фототерапии УФБ лучами (308 нм) эксимерным лазером. Автореф. дисс. док. мед. наук. М., 2006.
25. Олисова О.Ю., Верхогляд И.В., Высокие технологии в патогенетической терапии гнездной алопеции. Экспериментальная и клиническая дерматокосметология 2009;3:42–44.
26. Олисова О.Ю., Пинсон И.Я., Верхогляд И.В., Влияние эксимерного лазера на микроциркуляцию кожи головы. Экспериментальная и клиническая дерматокосметология 2010;2:38–41.