

**ПРАВИТЕЛЬСТВО МОСКВЫ
ДЕПАРТАМЕНТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОРОДА МОСКВЫ**

СОГЛАСОВАНО

Главный внештатный
специалист Департамента
здравоохранения города Москвы
по дерматовенерологии и
косметологии


Н.Н. Потекаев

«21» ноября 2019 г.

РЕКОМЕНДОВАНО

Экспертным советом по науке
Департамента здравоохранения
города Москвы № 170



«30» ноября 2019 г.

**ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ГНЁЗДНОЙ АЛОПЕЦИЕЙ
С УЧЕТОМ СТЕПЕНИ АКТИВНОСТИ ПРОЦЕССА
И ПЛОЩАДИ ПОТЕРИ ВОЛОС**

Методические рекомендации № 100

Москва 2019

УДК 616.594.12 (Выпадение волос. Гнёздная плешивость (alopecia areata)
ББК 55.83

Организация-разработчик: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский научно-практический Центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения города Москвы» (ГБУЗ «Московский Центр дерматовенерологии и косметологии»)

Авторы-составители:

А.Г. Гаджигороева – главный научный сотрудник отдела клинической дерматовенерологии и косметологии ГБУЗ «Московский Центр дерматовенерологии и косметологии», доктор медицинских наук

Н.Н. Потекаев – директор ГБУЗ «Московский Центр дерматовенерологии и косметологии», доктор медицинских наук, профессор

Рецензенты:

И.М. Корсунская – заведующая лабораторией физико-химических и дерматологических проблем Федерального государственного бюджетного учреждения науки Центра теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук, доктор медицинских наук, профессор

Л.С. Круглова – заведующая кафедрой дерматовенерологии и косметологии, проректор по учебной работе ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами президента РФ, доктор медицинских наук, профессор

Предназначение: В методических рекомендациях предложены современные методы лечения больных гнёздной алопецией, разработанные на основе результатов изучения патогенетических особенностей заболевания в зависимости от активности патологического процесса, а также с учётом клинического полиморфизма, который предполагает разную степень потери волос: от одиночных очагов на голове до полной потери волос по всему кожному покрову. Представлена шкала оценки площади потери волос на голове, облегчающая оценку клинического полиморфизма и выбор метода лечения. Дерматоскопические признаки, свидетельствующие об активности патологического процесса, позволяют определять этапность проводимой терапии.

Амбулаторная карта, разработанная в соответствии с международными рекомендациями для исследования и наблюдения пациентов с гнёздной алопецией, предлагается для фиксации анамнестических и эпидемиологических данных пациента, а также ключевых точек развития болезни.

Предложенные рекомендации обеспечивают оптимизацию и стандартизацию сбора необходимой информации у пациентов с гнёздной алопецией, позволяют повысить эффективность оказываемой медикаментозной помощи, снижают риск нежелательных явлений на фоне проводимой терапии, улучшают качество жизни пациентов.

Методические рекомендации предназначены для врачей общей практики, для врачей дерматовенерологов, косметологов.

Методические рекомендации разработаны в рамках выполнения темы НИР «Разработка и внедрение в Московское здравоохранение инновационных методов и подходов к профилактике, диагностике и терапии заболеваний кожи и подкожно-жировой клетчатки»

Данный документ является интеллектуальной собственностью Департамента здравоохранения города Москвы и не подлежит тиражированию и распространению без соответствующего разрешения.

ISBN

©Коллектив авторов, 2019

СОДЕРЖАНИЕ

Нормативные ссылки	4
Определения	5
Обозначения и сокращения	6
ВВЕДЕНИЕ	7
ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ	8
1. Актуальность	8
1.1. Мониторинг и актуальность лечения и пациентов с гнездовой алопецией	8
1.2. Особенности немедикаментозного мониторинга	10
1.3. Особенности дерматоскопической картины гнездовой алопеции с учетом активности заболевания	14
2. Лечение гнездовой алопеции у взрослых пациентов от 18 лет и старше	17
2.1. Лечение гнездовой алопеции при площади потери волос на голове менее 50% ($S_1 - S_2$) или очагов большей площади при отсутствии вовлечённости в патологический процесс волос на туловище и конечностях	17
2.2. Лечение гнездовой алопеции при площади потери волос на голове свыше 50%, а также в случае сочетания с полным или частичным отсутствием волос на других участках кожного покрова	19
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	21
Список использованных источников	22
Приложение	24

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

Порядок оказания медицинской помощи по профилю «дерматовенерология» (утв. приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. № 924н)

ГОСТ 2.105-95 Единая система конструкторской документации. Общие требования к текстовым документам

ГОСТ 7.9-95 Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Реферат и аннотация. Общие требования

ГОСТ 7.0-99 Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Информационно-библиотечная деятельность, библиография. Термины и определения

ГОСТ 7.32-2001 Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Отчет о научно-исследовательской работе. Структура и правила оформления

ГОСТ ИСО 8601-2001 Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Представление дат и времени. Общие требования

ГОСТ 7.1-2003 Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Библиографическая запись. Библиографическое описание. Общие требования и правила составления

ГОСТ 7.60-2003 Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Издания. Основные виды. Термины и определения

ГОСТ Р 7.0.1-2003 Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Издания. Знак охраны авторского права. Общие требования и правила оформления

ГОСТ Р 7.0.4-2006 Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Издания. Выходные сведения. Общие требования и правила оформления

ГОСТ Р 7.0.49-2007 Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Государственный рубрикатор научно-технической информации. Структура, правила использования и ведения

ГОСТ Р 7.0.53-2007 Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Издания. Международный стандартный книжный номер. Использование и издательское оформление

ГОСТ Р 7.0.5-2008 Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Библиографическая ссылка. Общие требования и правила составления

ГОСТ Р 7.0.12-2011 Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Библиографическая запись. Сокращение слов и словосочетаний на русском языке. Общие требования и правила

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

В настоящем документе применяют следующие термины с соответствующими определениями:

гнездная алопеция – тканеспецифическое заболевание волосяных фолликулов, которое проявляется очагами облысения на голове и/или других участках кожного покрова

локальная гнездная алопеция – один или несколько очагов потери волос на голове

тотальная алопеция – полное отсутствие терминальных волос на голове, но при сохранении волос на теле

универсальная алопеция – полное отсутствие терминальных волос на голове и на теле

тотально-универсальная алопеция – полное отсутствие волос на голове и частичная потеря волос на теле

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

АЛТ – аланинаминотрансфераза
АСТ – аспаратаминотрансфераза
ВФ – волосяной фолликул
ГА – гнездная алопеция
ГКС – глюкокортикостероиды
ЛС – лекарственные средства
ТА – тотальная алопеция
УА – универсальная алопеция
ЦсА – циклоспорин А
В – тело
CD4+ – Т-лимфоциты-хелперы
CD8+ – Т-лимфоциты-супрессоры
CD68+ – клетки Лангерганса
IFN γ – интерферон-гамма
IL – интерлейкины
N – ногтевые пластины
S – скальп (волосистая часть головы)
SBN – шкала оценки тяжести облысения
TFN α – фактор некроза опухоли- α
TGF β 1 – трансформирующий фактор роста β 1
VEGF – фактор роста сосудистого эпителия

ВВЕДЕНИЕ

Гнёздная алопеция (ГА) – тканеспецифическое заболевание волосяных фолликулов (ВФ), которое проявляется очагами облысения на голове и/или других участках кожного покрова. Проблема ГА чрезвычайно важна в дерматологии, что обусловлено высокой распространённостью и неуклонным ростом заболевания; это наиболее часто встречающаяся болезнь аутоиммунной природы с нерубцующим типом потери волос [3, 13]. Важность проблемы подтверждает работа над созданием единого реестра заболевания, которую проводят мировые эксперты, участники международного глобального проекта, призванного определить ключевые точки комплексного подхода ведения пациентов с ГА.

Мультифакторная патология заболевания обусловлена генетическими особенностями организма, способными привести к его манифестации при совокупном накоплении воздействий средовых триггеров: стресса, аллергенов, вирусов, микробов, других инфекционных либо прочих экзогенных факторов [3, 4, 7, 12].

Гистопатологическое и иммуногистохимическое изучение образцов срезов, полученных у больных ГА, свидетельствует о решающей роли активированных цитотоксических лимфоцитов в формировании облысения, подтверждая аутоиммунный характер развития болезни, что диктует преимущественное использование иммуносупрессивных методов лечения.

Отсутствие ясности и недостаточная изученность патогенетических механизмов её развития сохраняет актуальность изучения данного заболевания и поиска новых способов патогенетической терапии. В то же время, отсутствие понимания этиологии ГА объясняет отсутствие универсального лечения и возможные рецидивы у большей части больных.

Анализ мирового клинического опыта лечения ГА свидетельствует о преимущественной эффективности использования глюкокортикостероидов (ГКС) в сравнении с другими лекарственными средствами (ЛС). Но продолжительная монотерапия соответствующими дозами ГКС может привести к серьёзным побочным эффектам. Поэтому для пациентов с ГА необходим такой подход к терапии, который бы учитывал и площадь потери волос на голове, и вовлечённость других участков кожного покрова, наличие дистрофических изменений ногтевых пластин, а также стадию активности патологического процесса.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

1. АКТУАЛЬНОСТЬ

1.1. Мониторинг и лечение пациентов с гнездной алопецией

При гнездной алопеции (ГА) лимит воспалительного процесса в виде регионарной внутри- и перифолликулярной патологии определяет тканеспецифический характер заболевания, которое формируется вокруг анагеновых ВФ. В патогенез заболевания вовлечены иммунные регуляторные клетки, ответственные за периферическую самотолерантность [3, 15]. Кооперация цитотоксических Т-лимфоцитов CD8+ как с Т-хелперами CD4+, так и с CD68+ макрофагами и клетками Лангерганса в пери- и интрафолликулярном инфильтрате [6, 14, 19] и гиперпродукция воспалительных цитокинов IL-2, TNF α и IF γ , индуцируют преждевременное завершение фазы анагена и препятствует возобновлению роста волос при ГА [3, 5, 7, 9, 10, 16].

Воспаление вокруг волосяного фолликула при ГА нарушает тканевой гомеостаз фолликула, вследствие чего формируется запрет на синтез нового волоса. При этом возобновление роста волос возможно, как в ходе спонтанной ремиссии, так и в результате лечения. Проведённое нами ранее иммуногистохимическое исследование распределения белка VEGF в тканях с ГА показало разный характер его экспрессии в тканях с активной и хронической стадией заболевания, что предполагает дифференцированную тактику лечения, учитывающую активность воспаления [2]. Иммунные Т-клетки контролируют процесс потери волос при ГА. Поэтому в лечении локальной алопеции применяют внутрикожные инъекции ГКС в дозах, необходимых для обработки очага, но не более 2 мл за процедуру из-за возможных побочных эффектов. Однако при наличии очагов большой площади могут возникнуть системные побочные эффекты. В связи с этим лечение локальной ГА методом топической иммуносупрессивной терапии с использованием мази, содержащей ГКС самой сильной потенции, является актуальным.

При лечении распространённых, тяжёлых форм ГА традиционная системная монотерапия ГКС ведёт к развитию побочных эффектов. Поэтому применение эффективных патогенетических методов лечения с низким риском развития нежелательных явлений является актуальным. Комбинированный метод лечения, который включает использование субклинических доз преднизолона и циклоспорина А (ЦсА), будет способствовать оптимизации лечения пациентов с ГА. ГКС способствуют апоптозу цитотоксических лимфоцитов и действуют как иммуносупрессивные и противовоспалительные агенты, ингибируют экспрессию генов цитокинов и их влияния на клетки-мишени, тем самым ограничивают избыточные аутоагрессивные реакции иммунной системы и помогают восстановить гомеостаз в повреждённых болезнью тканях [1]. В свою очередь ЦсА регулирует избыточную экспрессию противовоспалительного цитокина IL2, ответственного за развитие цитотоксических реакций, в том числе при ГА. ЦсА инициирует и стимулирует транскрипцию и синтез Т-лимфоцитами и макрофагами мощного цитокина TGF β 1, который оказывает ингибирующее действие на Th1-лимфоциты и обеспечивает иммунную толерантность в неизменном ВФ [1, 8, 11, 16, 18].

Определённые трудности в амбулаторном наблюдении пациентов с ГА создаёт некоторая произвольность и абстрактность при сборе анамнеза, отсутствие общего стандарта для оценки облысения и тяжести заболевания [3]. Между тем, международное руководство по исследовательской оценке ГА определило основные параметры, обязательные для выявления и последующего анализа у лиц с ГА; к ним относятся ключевые данные анамнеза, способные влиять на прогноз и течение болезни, оценка потери волос на скальпе (S), туловище (B) и вовлечение в патологический

процесс ногтевых пластинок (N) [3, 13]. Внедрение в систему здравоохранения стандартного протокола обследования больных ГА и использование оценки степени тяжести потери волос на основе системы SBN, оптимизирует и позволит стандартизировать сбор необходимой информации у данной группы больных.

1.2. Особенности немедикаментозного мониторинга

Система SBN, рекомендованная экспертной интернациональной группой врачей-трихологов для объективной оценки потери волос и определения эффективности лечения применяется с целью стандартизации описания состояния волосяного покрова у пациента с ГА [1, 12]. Система SBN включает стандартную оценку потери волос: на скальпе – **S** (Scalp), на теле – **B** (Body) и оценку поражения ногтевых пластинок – **N** (Nail). Шкала оценки потери волос на скальпе ранжирована по степени потери волос и определяется в диапазоне S_0 – S_5 , где:

- S_0 – отсутствие потери волос;
- S_1 – потеря <25% волос;
- S_2 – потеря от 25 до 49% волос;
- S_3 – потеря от 50 до 74% волос;
- S_4 – потеря 75–99 % волос с уточнением:
 - S_{4a} – потеря от 75 до 95% волос;
 - S_{4b} – потеря 96–99% волос;
- S_5 – потеря 100% волос на голове.

Конечная оценка S_5 свидетельствует о потере 100% волос на голове – тотальная алопеция (ТА) [1]. В соответствии с международными рекомендациями, мы также уточнили клинические состояния, определяющие термины «тотальная алопеция» (ТА) и «универсальная алопеция» (УА) [1]. Термин ТА применяется при 100% потере терминальных волос на скальпе, но при сохранении волос на теле, термин УА – при 100% потере терминальных волос на скальпе и на теле [1]. Термин «тотально-универсальная алопеция» (ТА/УА) рекомендуется применять для описания полного отсутствия волос на голове и частичной потере волос на теле [1]. Распространенность облысения рекомендуется указывать в соответствии с критериями S_0 – S_5 , B_0 – B_2 (рис. 1).

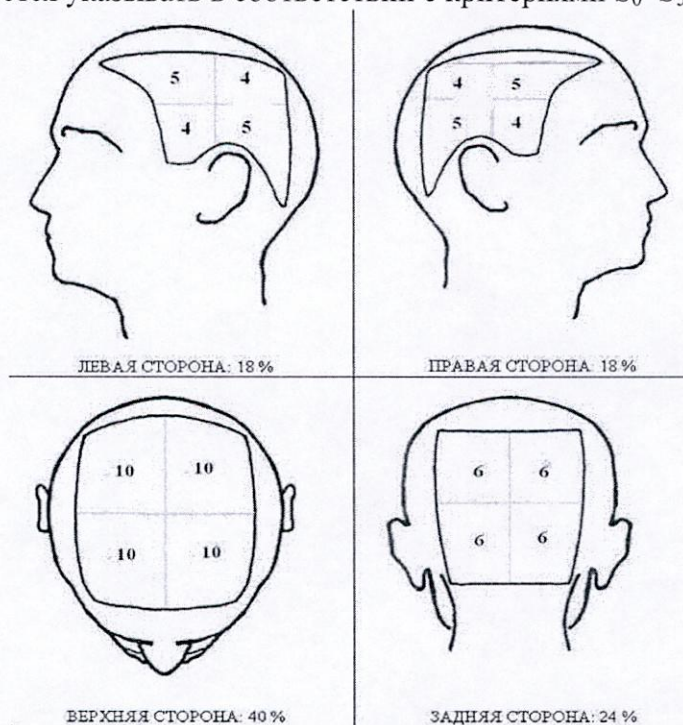


Рисунок 1 - Определение потери волос и показателя возобновления их роста

(графическая репрезентация, по [13])

Как видно из рисунка 1, вся поверхность скальпа принимается за 100% (или 100 баллов) и условно делится на 4 квадранта, которые соответствуют левой, правой, задней и верхней сторонам волосистой части головы [1]. Под каждым квадрантом указано, сколько % от общей площади скальпа приходится на его площадь:

- площадь левой и правой стороны – по 18%;
- площадь верхней стороны (париетальная и макушечная области) – 40%;
- задняя сторона (области затылка) – 24%.

Каждый квадрант также поделен на 4 части, цифры в которых обозначают, сколько % составляет (или во сколько баллов оценивается) потеря волос на том или ином участке [1].

Степень потери терминальных волос у пациента с ГА оценивается визуально по всем 4 сторонам скальпа (в соответствии с 4 квадрантами, представленными на рис. 3). Оценивают потерю волос в соответствующей зоне квадранта, полученные результаты суммируют, т.е. вычисляют общий % (общий балл) потери волос скальпа. Эти данные позволяют более точно определить степень потери волос на голове в соответствии со стандартами S_0 – S_5 шкалы оценки тяжести облысения (SBN) [1].

Чтобы легче было получить данные об изменениях распространенности, плотности, характера роста или потери волос, на исходном этапе делают стандартизированные обзорные фотографии, которые соответствуют схематическим изображениям, приведенным на рис. 1.

Шкала потери волос на туловище подразумевает полный осмотр волосяного покрова пациента и ранжирована от B_0 до B_2 :

- B_0 – сохранение волос на теле;
- B_1 – частичная потеря волос на теле;
- B_2 – потеря 100% волос на теле, исключая скальп.

Поскольку при ГА могут присутствовать также изменения ногтевых пластинок, шкала оценки их поражения включает:

- N_0 – отсутствие дистрофических изменений;
- N_1 – частичное поражение ногтей;
- N_{1a} – дистрофия 20 ногтей (трахионихия) [12].

Таким образом, критерии SBN позволяют более точно оценить тяжесть заболевания и учитывать степень потери волос не только на голове, но и на туловище, а также факт дистрофических изменений ногтей, что расценивается как предвестник тяжелого течения заболевания [1, 3, 17].

Группа международных исследователей/клиницистов с большим опытом проведения клинических исследований и лечения пациентов с ГА сформулировала некоторые общие принципы и потенциальные конечные точки клинических исследований при данной патологии [1, 13]. С учетом рекомендаций нами разработана амбулаторная карта пациента с ГА, которая позволяет отсеивать сбор неактуальной информации и осуществлять его наблюдение в соответствии с мировыми стандартами (Приложение А).

Сбор информации на исходном этапе включает паспортные данные, цвет волос, расовую и национальную принадлежности. Сведения об анамнезе пациента и членов его семьи включают уточнения по следующим заболеваниям: атопический дерматит, аллергический ринит, астма, заболевание щитовидной железы, тиреоидит Хашимото, болезнь Грейвса, витилиго, сахарный диабет (инсулинозависимый, инсулинезависимый, неизвестный тип), системная красная волчанка, злокачественная анемия, ревматоидный артрит, язвенный колит, глютеновая болезнь, псориаз, прочие

аутоиммунные заболевания (тип), синдром Дауна, иммунодефицит (тип), прочие заболевания [1].

Анамнез заболевания включает сведения о возрасте пациента при 1-м эпизоде ГА, месяц/год его начала, такие же сведения – о текущем эпизоде ГА и его продолжительности. Ближайший анамнез заболевания включает перечень инфекций, отмечавшихся в ближайшие 6 мес до начала потери волос, включая локализацию и вид инфекции, вакцинаций в ближайшие 6 мес перед началом потери волос, мнение пациента или его родителей о возможном пусковом факторе при 1-м эпизоде потери волос и текущем [1].

В отношении некоторых характеристик, которые, возможно, имеют прогностическое значение (например, продолжительность потери волос, процент их потери и её характер), предлагается стратификация, которая вводится, чтобы предотвратить неадекватное группирование пациентов в клинических терапевтических исследованиях, не предотвращая сбора при последующих анализах данных, не относимых к какой-либо конкретной категории. Например, стратификация в зависимости от продолжительности текущего эпизода потери волос предусматривает выделение следующих подгрупп:

- <3 мес;
- 3–12 мес;
- 12–24 мес;
- 2–5 лет;
- >5 лет [1].

В анамнезе ГА рекомендуется отдельно учитывать количество предшествующих эпизодов, анамнез ГА или УА продолжительностью >2 лет или ≤2 лет [1].

Таким образом, наличие стандартного протокола обследования для больных ГА позволяет оптимизировать мониторинг заболевания, а разработанная для пациента с ГА амбулаторная карта (Приложение) включает данные, которые имеют эпидемиологическое и прогностическое значение, а также отражают ключевые этапы развития болезни. Данный мониторинг больных ГА позволяет уточнить эпидемиологию заболевания, улучшает наблюдение за пациентами и, в конечном итоге, оптимизирует лечебную помощь.

1.3. Особенности дерматоскопической картины гнездной алопеции с учётом активности заболевания

Стадия заболевания активна, если у пациента наблюдается расширение границ облысения в виде зоны расшатанных волос по периферии очага, где волосы при небольшом усилии легко обламывались [1]. У пациента могут появляться новые очаги алопеции, либо имеющиеся очаги сливаются между собой. Субъективно пациенты могут испытывать зуд, ощущение ползания мурашек в очаге облысения. Кожа в очаге может быть слегка гиперемирована (рисунок 2).

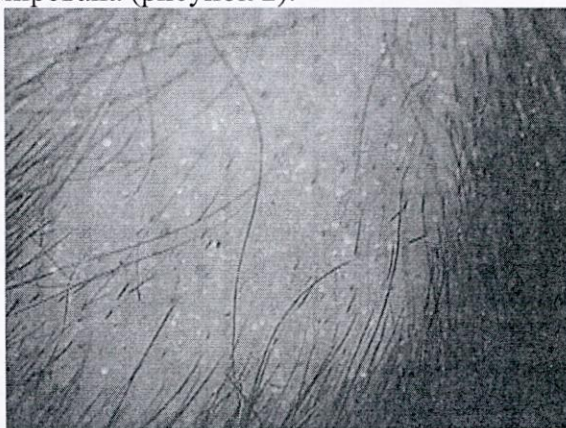
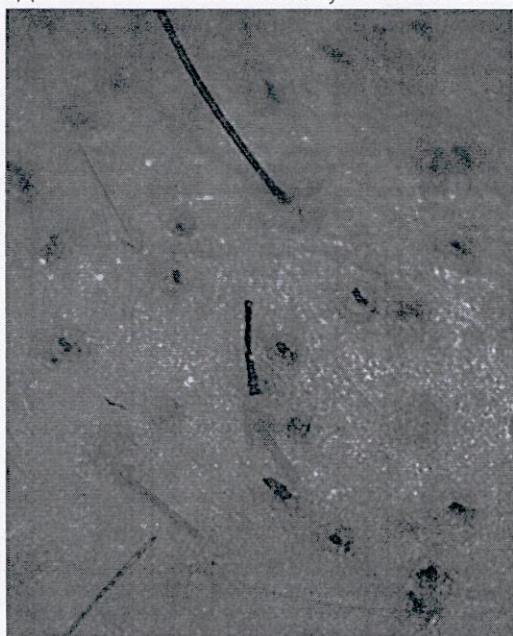


Рисунок 2 - Общий вид локальной формы ГА в активную стадию

Трихоскопия позволяет выявить специфические фолликулярные признаки, характерные для ГА: интенсивные жёлто-коричневые точки вокруг устья пустых фолликулов; вокруг сохранённых стержней волос, растущих вблизи очага облысения, можно видеть перипилярные жёлтые точки, что свидетельствует о вовлечении в патологический процесс фолликулов, которые при осмотре невооружённым глазом выглядят здоровыми [1]. В этих же зонах можно определить классические признаки гнездовой алопеции: пеньки волос в виде восклицательного знака, в виде «кисточки» в зоне распатанных волос, чёрные точки кадаверизованных волос в устье фолликулов недавно выпавших волос, а также пеньки волос в виде головешек (рисунок 3 А-Г) [1].



А



Б



В



Г

Рисунок 3 А-Г - Классические признаки активной ГА: красная стрелка – жёлтые точки, синяя стрелка - кадаверизованные волосы, зелёная стрелка – пеньки в виде

восклицательного знака, оранжевая стрелка – пенёк в виде «кисточки», фиолетовая стрелка – волос в виде «головёшки».

Иногда в устье фолликулов могут встречаться одиночные депигментированные, короткие, длиной $<0,5$ см, пушковые волосы (рисунок 4).



Рисунок 4 - Пушковые депигментированные волосы в очаге облысения при ГА

В неактивную или хроническую стадию заболевания определяется только перипилярный признак в виде жёлтых точек пустых фолликулов.

2. ЛЕЧЕНИЕ ГНЁЗДНОЙ АЛОПЕЦИИ У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ ОТ 18 ЛЕТ И СТАРШЕ

Основными методами лечения ГА в соответствии с международными руководствами и российскими клиническими рекомендациями являются иммуносупрессивные методы воздействия. Ни мезотерапия, ни лечение плазмой, обогащённой тромбоцитами, ни использование пилингов, дарсонваля, витаминных препаратов или БАДов не входят в перечень методов лечения, соответствующих доказательной медицине.

2.1 Лечение гнездовой алопеции при площади потери волос на голове менее 50% ($S_1 - S_2$) или очагов большей площади при отсутствии вовлеченности в патологический процесс волос на туловище и конечностях

При назначении лечения необходимо учитывать площадь потери волос на голове, наличие частичного/полного отсутствия волос на туловище и конечностях, а также вовлечение в патологический процесс ногтевых пластин. Если количество очагов на голове превышает четыре или при наличии потери волос на голове менее 50%, но при этом обнаруживается частичная потеря волос на туловище и/или конечностях, то лучше использовать системную терапию. В случаях, когда потеря волос на голове не превышает 50%, т.е. соответствует диапазону S_1-S_2 , предпочтение следует отдать местной иммуносупрессивной терапии, при которой необходимо использовать глюкокортикостероидную мазь самой сильной потенции – клобетазола пропионат 0,05% либо местные инъекции в очаг пролонгированных глюкокортикостероидов, в частности бетаметазона дипропионата/бетаметазона натрия фосфата (таблица 1).

Таблица 1 – Лечение ГА в зависимости от клинического фенотипа

Клинический фенотип ГА	Вид лечения	Способ лечения
$S_1B_0N_0$ $S_2B_0N_0$	Бетаметазона дипропионат/бетаметазона натрия фосфат в форме раствора для инъекций	Внутрикожные инъекции 1 раз в месяц
$S_1B_0N_0$ $S_2B_0N_0$ $S_3B_0N_0$ $S_4B_0N_0$ $S_5B_0N_0$	Клобетазола пропионат 0,05% в форме мази	Тонкий слой мази 2 раза в день либо под окклюзионную повязку на очаг алопеции – 6 раз в неделю

Мазь наносят в виде аппликаций на очаг облысения дважды в день, либо на ночь под окклюзионную повязку (полиэтиленовую плёнку) в течение 6 ночей, на 7-е сутки необходим перерыв. Последний метод лечения может быть применён у пациентов без признаков потери волос на туловище и/или конечностях, но имеющих большую площадь потери волос на голове, в том числе и тотальную форму ГА (таблица 1). Лечение может продолжаться до 4 мес., либо до момента отрастания волос. При положительном ответе на лечение волосы отрастают на 6-8 неделе после начала терапии.

Внутрикожные инъекции в очаг/очаги облысения бетаметазона дипропионата/бетаметазона натрия фосфата следует делать один раз в месяц. При этом лечение может длиться сколь угодно долго, но, если эффект не наступает в течение 6 мес. лечения, то терапию следует пересмотреть. Общая разовая доза вводимого препарата не должна превышать 2 мл, так как возможно развитие системных нежелательных явлений. Для инъекции используют туберкулиновый шприц и иглу

диаметром около 0,9 мм. Препарат вводится строго внутривожно, в шахматном порядке полипозиционно по 0,1 – 0,2 мл, равномерно распределяя по всей поверхности очага. Вколы делаются на расстоянии приблизительно 1 см друг от друга. При обкалывании очага с активной стадией болезни, инъекции следует делать не только в зоне облысения, но и заходить приблизительно на 1-1,5см за границы очага вглубь растущих волос. При активной стадии видимые границы облысения не говорят об истинных размерах воспаления, но его можно определить трихоскопически по наличию жёлто-коричневых точек вокруг растущих здоровых на вид стержней волос. При положительном ответе на лечение волосы в очаге могут появиться на 3-4 неделе лечения или позже. Если площадь потери волос в виде одиночного локального очага облысения не превышает 10см², то однократно проведенная инъекция может быть достаточной. Следует категорически избегать подкожного введения инъекционного препарата, так как это может вызвать длительную атрофию подкожно-жировой клетчатки. Если это всё же произошло, то лечение подобным методом следует прекратить.

Клинико-лабораторный мониторинг в виде общего анализа крови и анализа на кортизол необходим перед началом лечения. В период лечения необходимо исследовать в крови пациента уровень кортизола один раз каждые два месяца.

Противопоказания к лечению глюкокортикостероидами соответствующим образом прописаны в инструкции к препаратам.

После того, как во всём очаге появляются депигментированные новые волосы, пациенту можно рекомендовать наружно лосьон или пену миноксидил 5% 1-2 раза в день сроком на 2-3 месяца. Применения миноксидила в период восстановления волос способствует более быстрой пигментации волос и более плотному их росту в очаге. Не рекомендуется применять миноксидил в активную стадию заболевания, так как это может спровоцировать распространение болезни и увеличение площади потери волос.

2.2 Лечение гнездной алопеции при площади потери волос на голове свыше 50%, а также в случае сочетания с полным или частичным отсутствием волос на других участках кожного покрова

В настоящее время лечение распространённых форм ГА, как, впрочем, и заболевания в целом, является неспецифичным и сопряжено со значительными побочными эффектами. Используемые методы стимулируют рост волос, но какого-либо их влияния на естественный ход заболевания не подтверждено. Из-за гетерогенной природы ГА многие дерматологи считают, что комбинированные методы лечения, в отличие от монотерапии, повышают эффективность лечения ГА. Стероиды стимулируют временное отрастание волос с последующим их выпадением после прекращения лечения или только помогают ускорить спонтанное восстановление волос. Поэтому есть резон сочетать применение системных ГКС с другими эффективными ЛС, способными поддержать рост волос [1].

Системное лечение ГА показано в случае наличия 4-х и более очагов облысения на голове, при распространённом патологическом процессе с частичной, либо полной утратой волос на конечностях, при тотальной и универсальной формах алопеции (таблица 2).

Таблица 2 – Лечение ГА при потере волос на голове свыше 50%, а также в случае сочетания с отсутствия волос на других участках кожного покрова

Клинический фенотип ГА	Способ лечения
S ₂ B ₀ N ₀ S ₂ B ₁ N ₀ S ₃ B ₀ N ₀	Преднизолон 15 мг/сут + одновременный приём ЦсА в дозе 3,5 мг/сут

S ₃ B ₁ N ₀	
S ₃ B ₁ N ₁	
S ₄ B ₁ N ₀	
S ₅ B ₀ N ₀	
S ₅ B ₁ N ₀	
S ₅ B ₁ N ₁	
S ₅ B ₂ N ₀	
S ₅ B ₂ N ₁	
S ₅ B ₂ N _{1a}	

Перед началом терапии пациенту необходимо провести клинико-лабораторный мониторинг: развернутый общий анализ крови, основные биохимические показатели (АЛТ, АСТ, общий билирубин, общий белок, общий холестерин, глюкоза, креатинин, кальций), анализ крови на кортизол, флюорограмма. Другие клинико-лабораторные показатели: исследование уровня железа, антитела к гормонам щитовидной железы и к тиреоидной пероксидазе, исследование на непереносимость глютена и лактозы, исследование витамина D (25-ОН), также могут быть изучены и, в случае выявления нарушений, пациенту необходимо дать соответствующие рекомендации. В процессе терапии 1 раз в два месяца необходимо проводить мониторинг таких показателей, как креатинин, кальций, кортизол. Возможно снижение показателей уровня кортизола ниже референтного значения; при снижении дозы преднизолона показатель достигает нормальных величин. Изменение (повышение) уровня креатинина может свидетельствовать о повышении артериального давления и требует пересмотра дозы ЦсА – снижение либо отмену этого препарата. Пациенту перед лечением следует разъяснить особенность дозировки ЦсА в официальной форме в виде капсул (желатиновые капсулы, содержащие 25, 50 и 100мг активного вещества) и особенности их применения с учётом дозировки. Дозирование ЦсА более точное, если пациент использует препарат в форме раствора для приёма внутрь (способ применения и дозирования раствора подробно указаны в инструкции к препарату).

Противопоказания к назначению преднизолона и ЦсА прописаны в инструкциях к препаратам.

Контроль эффективности лечения осуществляется визуально невооружённым глазом, а также с помощью видеотрихоскопического оборудования во время повторных амбулаторных приёмов. На заключительном этапе определяется эффективность лечения с использованием следующих критериев:

- нет эффекта: наблюдается дальнейшее развитие заболевания в виде расширения границ очагов либо изменения отсутствуют, в эту группу включают также пациентов с ростом одиночных vellus-волос;
- частичный эффект: некоторая степень возобновления роста пигментированных волос в очагах, которые не маскируют облысение;
- полный эффект: косметически приемлемое (до 95%) или полное возобновление роста волос в очагах [1].

Ближайшие и отдалённые результаты определяют спустя 3 и 6 мес после завершения лечения.

Системная комплексная терапия включает сочетание низкой терапевтической дозы преднизолона с низкой терапевтической дозой ЦсА. Преднизолон в форме таблеток по 5 мг назначается в дозе 15 мг/сут в течение 2 недель с последующим постепенным снижением дозы на 1/4 таблетки еженедельно до 5 мг/сут, после чего пациента можно перевести на поддерживающую дозу дексаметазоном по 1–1/2 таблетки через день до завершения курса лечения. Препарат необходимо применять строго после еды.

ЦсА назначается одновременно с преднизолоном в иницирующей дозе из расчёта 3,5 мг/кг в сутки. Суточная доза делится на два приёма. Начиная с третьего месяца комплексной терапии доза ЦсА снижается на 25мг каждые 2 недели до полной отмены. Курс лечения длится не менее 4 месяцев. Индивидуальные колебания возможны и зависят от веса пациента и ответа на проводимое лечение.

После завершения курса терапии пациенту можно рекомендовать наружное применение миноксидила 5% в форме лосьона или пены, продолжительность лечения – 2 месяца и более. Данный вид лечения рекомендуется с целью более быстрого достижения косметического эффекта. При наличии активного процесса, при появлении новых очагов облысения или при расширении их границ лечение миноксидилом не рекомендуется!

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наиболее эффективными препаратами в отношении воздействия на активированные лимфоциты являются ГКС, которые могут быть использованы в различных лекарственных формах [3].

При площади облысения до 10 см² наиболее эффективно лечение бетаметазона дипропионата/бетаметазона натрия фосфата в виде внутрикожных инъекций в очаг. При потере до 50% волос на скальпе или более 50% волос, но без признаков поражения волос туловища и конечностей, рекомендуется местная иммуносупрессивная терапия с использованием клобетазола пропионата в виде мази 0,05%, которую наносят на очаг облысения под окклюзионную повязку на ночь в течение 6 сут, на 7-е сутки – перерыв. Продолжительность лечения зависит от клинического эффекта и составляет от 2 до 4 мес. Побочные эффекты лечения в виде фолликулитов не требуют специальной терапии и регрессируют самостоятельно вслед за отменой лечения. У пациентов без признаков активности процесса после появления новых волос в очаге лечение можно продолжать аппликациями лосьона или пены миноксидила 5%. Процедуру повторяют два раза в день, в течение 2–4 месяцев. Миноксидил способствует более быстрой пигментации волос и оптимизирует лечение ГА [3].

При тяжёлых формах ГА, при потере волос на голове свыше 50% рекомендуется комбинированная терапия преднизолоном в начальной дозе 15 мг/сут и ЦсА – в дозе 3,5 мг/кг в сутки. Дозу преднизолона постепенно снижают, начиная с 3-й недели, дозу ЦсА – начиная с 3-го месяца лечения. Продолжительность лечения – от 4 до 6 мес. Метод комбинированной терапии сопоставим с эффективностью традиционной монотерапией преднизолоном, но при этом снижает частоту развития побочных эффектов и удлиняет сроки ремиссии в ближайшие сроки наблюдения. Рентгенологическое исследование лёгких и рутинные анализы крови в сочетании с исследованием креатинина, кальция сыворотки и кортизола необходимо проводить перед началом лечения и, за исключением рентгенологического исследования, в процессе терапии – 1 раз в два месяца [3].

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

- 1 Гаджигороева, А.Г. Топическая иммуносупрессивная терапия гнездной алопеции в комплексных методиках с даларгином и электропунктурой // Дисс. ... канд. мед. наук. – М., 1999.
- 2 Гаджигороева, А.Г. Лечение больных с различными клиническими вариантами гнездной алопеции с учётом патогенетических особенностей заболевания // Дисс. ...д. мед. наук. – М., 2015.
- 3 Гаджигороева, А.Г. Лечение больных с различными клиническими вариантами гнездной алопеции с учётом патогенетических особенностей заболевания // Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. – М., 2015.
- 4 Потекаев, Н.Н. Современные представления об этиологии и патогенезе очаговой алопеции / Н.Н. Потекаев, А.Г. Гаджигороева, Г.П. Терещенко // Клиническая дерматовенерология и косметология. – 2009. - №4. – С.4-8.
- 5 Потекаев, Н.Н. Исследование местных иммунных механизмов воспаления при гнездной алопеции с учётом активности заболевания / Н.Н. Потекаев, Е.А. Коган, А.Г. Гаджигороева и др. // Клиническая дерматовенерология и косметология. – 2010. - №5. – С.103-108.
- 6 Терещенко, Г.П. Клинико-морфологические особенности нарушения местных иммунных реакций при гнездной алопеции с учётом стадии активности заболевания // Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2011.
- 7 Шарова, Н.М. Патогенетическое обоснование комплексной дифференцированной терапии гнездной алопеции у детей // Дисс... д.м.н. – М., 2004.
- 8 Cobbold, S.P. Immune privilege induced by regulatory T cells in transplantation tolerance / S.P. Cobbold, E. Adams, L. Graca et al. // Immunol. Rev. – 2006. – №213. – P. 239–355.
- 9 Garcia Bartels, N. Development of alopecia areata universalis in a patient receiving adalimumab / N. Garcia Bartels, H.H. Lee, M. Worm et al. // Arch Dermatol. – 2006. - №142(12). – P. 1654–1655
- 10 Jabbari, Ali Treatment of an alopecia areata patient with tofacitinib results in regrowth of hair and changes in serum and skin biomarkers / Jabbari Ali, Nhan Nguyen, Jane E. Cerise et al. // Exp Dermatol. – 2016. №25(8). – P. 642–643. doi: 10.1111/exd.13060
- 11 Niederkorn, J.Y. See no evil, hear no evil, do no evil: the lessons of immune privilege / J.Y. Niederkorn // Nat. Immunol. – 2006. – №7. – P. 354–9.
- 12 Olsen, E. Alopecia areata investigational assessment guidelines / E. Olsen, M.K. Hordinsky, V.H. Price et al. // J. Am. Acad. Dermatol. – 1999. – №40 (1). – P. 242–6.
- 13 Olsen, E.A. Alopecia areata investigational assessment guidelines. Part II / E.A. Olsen, M.K. Hordinsky, V. Price et al.// J. Am. Acad. Dermatol. – 2004. – №51. – P. 440–7.
- 14 Paus, R. A «hairy» privilege / R. Paus, B.J. Nickoloff, T. Ito // Trends Immunol. – 2005. – №26. – P. 32–40.
- 15 Petukhova, L. Functional interpretation of genome-wide association study evidence in alopecia areata / L. Petukhova, A.M. Christiano // J Invest Dermatol. – 2016. – №136. – P. 314-7.
- 16 Simpson, E. A historical perspective on immunological privilege / E. Simpson // Immunol. Rev. – 2006. – №213. – P. 12–22.
- 17 van der Steen, P. Prognostic factors in the treatment of alopecia areata with dyphenylcyclopropenone / P. van der Steen, H. Van Baar, R. Happle et al. // J. Am. Acad. Dermatol. – 1991. – №24. – P. 227.

- 18 Wahl, S.M. TGF-beta: a mobile purveyor of immune privilege / S.M. Wahl, J. Wen, N. Moutsopoulos // *Immunol. Rev.* – 2006. – №213. – P. 213–27.
- 19 Zhang, B. Early stage alopecia areata is associated with inflammation in the upper dermis and damage to the hair follicle infundibulum. *Semin Immunopathol* / B. Zhang, Y. Zhao, Z. Cai et al. // *J Dermatol.* – 2013. – №54(3). – P. 184-91. doi: 10.1111/ajd.12065.
- 20 Zhao Ying. Diffuse alopecia areata is associated with intense inflammatory infiltration and CD8+ T cells in hair loss regions and an increase in serum IgE level / Zhao Ying, Zhang Bin, Sillani Caulloo et al. // *Indian J of Dermat, Vener at Leprol.* – 2012. – №78(6). – P. 709-714.

АМБУЛАТОРНАЯ КАРТА ПАЦИЕНТА С ГНЁЗДНОЙ АЛОПЕЦИЕЙ

1. Общие данные

1.1 Ф.И.О. _____

1.2 Дата приёма _____ конт. тел. _____

1.3 Возраст _____ 1.4 Дата рождения _____

1.5 Пол Муж. Жен.

1.6 Расовая принадлежность:

1.6.1 *Европеоидная*

1.6.1.1 славянин _____

1.6.1.2 скандинав _____

1.6.1.3 средиземноморский тип _____

1.6.2 *Монголоидная* _____

1.6.3 *Негроидная*

1.6.3.1 Чернокожий африканец _____

1.6.3.2 Чернокожий латиноамериканец _____

1.6.4 Национальность _____

1.7 Преимущественный цвет волос

1.7.1 Черный _____ 1.7.4 Седой _____

1.7.2 Коричневый _____ 1.7.5 Блондин _____

1.7.3 Рыжий _____ 1.7.6 Белый _____

2. Анамнез пациента и членов его/ее семьи

Анамнез пациента и членов его/ее семьи	Пациент	Мать	Отец	Сын	Дочь	Брат	Сестра	Бабушка по линии матери	Дедушка по линии матери	Бабушка по линии отца	Дедушка по линии отца	Тетя по линии матери	Дядя по линии матери	Тетя по линии отца	Дядя по линии отца
Атопический дерматит															
Аллергический ринит															
Астма															
Заб-е щитовид. железы															
Тиреоидит Хашимото															
Болезнь Грейвса															
Витилиго															
Сахарный диабет															
типа 1															
типа 2															
неизвестный тип															
Систем. красн. волчанка															
Злокачественная анемия															
Ревматоидный артрит															
Язвенный колит															
Глютен. б-нь (целиакия)															
Псориаз															
Прочие а/им заб-я															
Тип															
Синдром Дауна															
Иммунодефицит															
Тип															
Гнёздная алопеция															
Прочие заболевания															

3. Анамнез гнездной алопеции:

- 3.1 Количество предшествующих эпизодов гнездного облысения _____
- 3.2 Возраст в момент начала 1-го эпизода гнездного облысения _____
- 3.3 Первый эпизод гнездного облысения (месяц/год начала) _____
- 3.4 Анамнез тотальной формы или тотальной/универсальной формы ГА, возникавшей в какое-либо время:
- 3.4.1 продолжительностью >2 лет _____
- 3.4.2 продолжительностью ≤2 лет _____
- 3.5 Текущий эпизод гнездного облысения:
- 3.5.1 Возраст начала _____ 3.5.2 Месяц/год начала _____
- 3.5.3 Продолжительность текущего эпизода (месяцы):
- 3.5.3.1 < 3 мес
- 3.5.3.2 3–12 мес
- 3.5.3.3 12–24 мес
- 3.5.3.4 2–5 лет
- 3.5.3.5 >5 лет

4. Соответствующий анамнез инфекций, имевших место в ближайшие 6 месяцев перед началом потери волос:

- 4.1 Локализация инфекции перед первоначальным эпизодом гнездного облысения _____
- 4.1.1 Вид инфекции _____
- 4.2 Локализация инфекции перед текущим эпизодом гнездного облысения _____
- 4.2.1 Вид инфекции _____

5. Анамнез вакцинаций в ближайшие 6 мес перед началом потери волос

- 5.1 Вид вакцинации перед первоначальным эпизодом гнездного облысения _____
- 5.2 Вид вакцинации перед текущим эпизодом гнездного облысения _____

6. Мнение пациента или родителя пациента в отношении пускового фактора потери волос

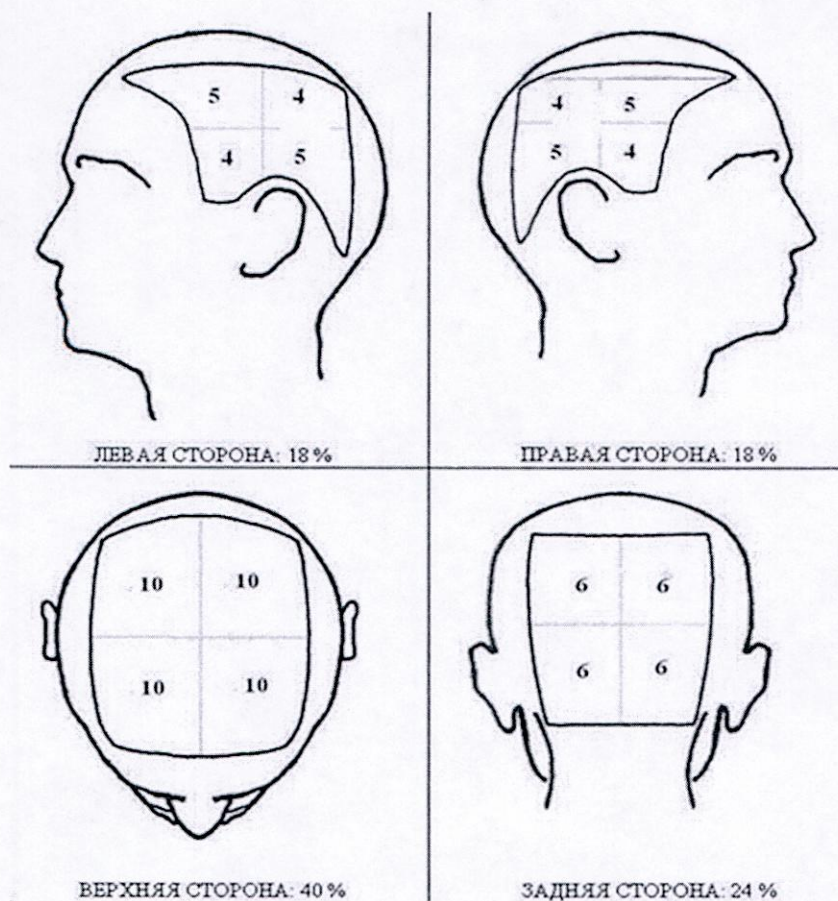
- 6.1 Первоначальный эпизод _____
- 6.2 Текущий эпизод _____

7. Характер потери волос на скальпе:

- 7.1 Локальный (в т.ч. субтотальная форма)
- 7.2 Краевое гнездное облысение (офиаз)
- 7.3 Тотальный (потеря 100 % волос скальпа)
- 7.4 Универсальный
- 7.5 Диффузный

8. Оценка распространённости алопеции до лечения:

- 8.1 Показатель тяжести алопеции (в %) _____



8.2 Критерий S измерения показателей тяжести алопеции на скальпе:

S₀ – потеря волос отсутствует

S₁ – потеряно <25% волос

S₂ – потеря 25–49% волос

S₃ – потеря 50–74% волос

S₄ – потеря 75–99% волос

S_{1a} – потеря 75–95% волос

S_{1b} – потеря 96–99% волос

S₅ – потеря 100% волос

8.3 Потеря волос на теле:

B₀ – отсутствие потери волос на теле

B₁ – некоторая потеря волос на теле

B₂ – потеря 100% волос на теле (исключая скальп. Включает полный осмотр, в том числе оценку волос лица, подмышечных впадин, туловища, половых органов и конечностей)

8.4 Распространенность потери волос _____ (S₀–S₅, B₀–B₂)

9. Поражение ногтей:

0 – отсутствие поражения ногтей

N₁ – некоторая степень поражения ногтей

N_{1a} – дистрофия 20 ногтей/трахионихия (поражены все 20 ногтей)

10. Стандартизированные фото 4 изображений головы до лечения:

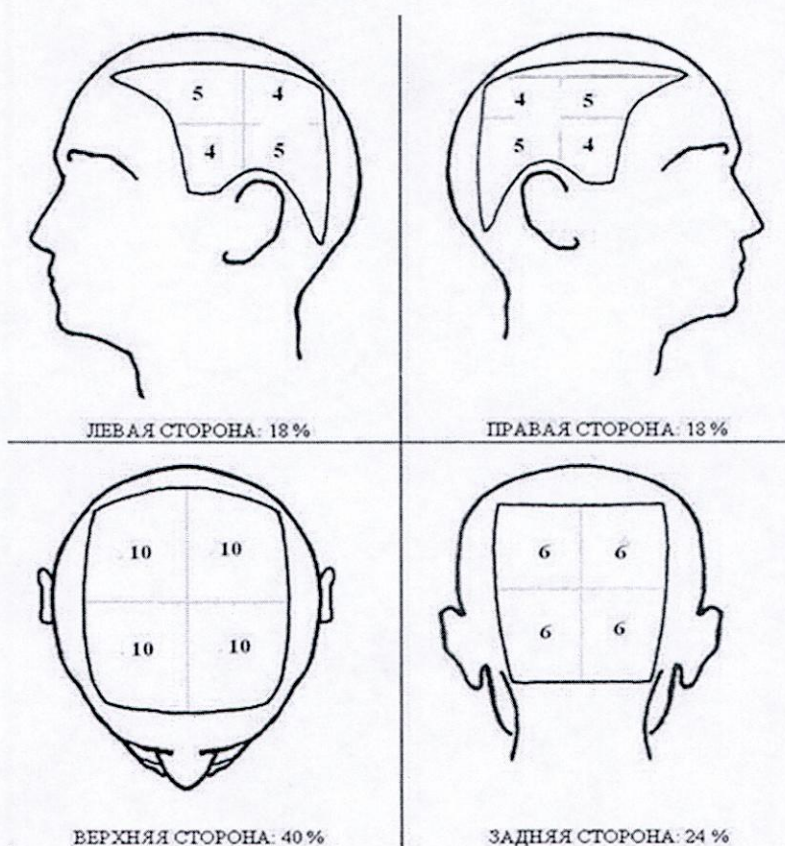
11. **Диагноз ГА:** _____ тотальная (L63.0), универсальная (L63.1), офиазис (L63.2), другая (L63.8), incognita (L63.9)

12. Амбулаторный дневник пациента:

- 12.1 Дата
- 12.2 Жалобы
- 12.3 Полученное лечение
- 12.4 Status localis
- 12.5 Рекомендации

13. Заключительный визит: _____

13.1 Показатель тяжести алопеции после лечения (%) _____



14. Стандартизированные фото 4 изображений головы после лечения:

15. Общая оценка лечения: (за исключением A_0 , все остальные оценки свидетельствуют об успешности лечения):

A_0 – отсутствие изменений или дальнейшая потеря волос

A_1 – возобновление роста, равное 1–24%

A_2 – возобновление роста, равное 25–49%

A_3 – возобновление роста, равное 50–74%

A_4 – возобновление роста, равное 75–99%

A_5 – возобновление роста, равное 100%

16. Состояние поражения ногтей:

Улучшение _____

Отсутствие изменений _____

Ухудшение _____