

ЛЕЧЕНИЕ ЛОКАЛЬНЫХ ФОРМ ГНЕЗДНОЙ АЛОПЕЦИИ С УЧЕТОМ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ РАЗВИТИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ

А. Гаджигороева, доктор медицинских наук
Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии ДЗМ
E-mail: aida2010@mail.ru

Для лечения локальных форм гнездной алопеции применяют внутрикожные инъекции пролонгированных глюкокортикостероидов, возможные побочные эффекты которых делают их неприемлемыми при обширных очагах облысения. В связи с этим актуально изучение альтернативных методов топической иммуносупрессивной терапии.

Ключевые слова: дерматология, гнездная алопеция, активность, ангиогенез, лечение, миноксидил, гормоны.

Гнездная алопеция (ГА) — рецидивирующий нерубцовый вид потери волос, который может поражать любую область волосяного покрова. Клинические варианты заболевания включает как очаги облысения различной формы, так и полную утрату волос. Истинные причины развития ГА неизвестны. Проблема ГА чрезвычайно важна для дерматологов, поскольку заболевание значительно распространено среди населения и число больных неуклонно возрастает.

Мы изучили состояние тканевого гомеостаза у пациентов с ГА, учитывая особенности клеточной пролиферации и дифференцировки на основе распределения ключевых молекул Ki67 и CK15, а также особенности ангиогенеза на основе распределения VEGF⁺-клеток при сопоставлении с показателями у здоровых лиц (контроль). На основе результатов патоморфологических и иммуногистохимических (ИГХ) исследований кожи в очагах ГА разработаны методы лечения клобетазола пропионатом (0,05% мазь) в виде монотерапии и в комбинации с миноксидилом.

Обследованы 96 пациентов с ГА (мужчин — 33, женщин — 63), в возрасте 18–60 лет, с локальной потерей волос на голове.

Биоптаты кожи скальпа изучены у 44 больных ГА (32 женщины и 12 мужчин в возрасте от 18 до 56 лет). У 20 пациентов была активная стадия заболевания с расширением и слиянием границ очагов и у 24 — хроническая. Контролем служили биоптаты кожи скальпа 7 здоровых людей (1 мужчина и 6 женщин; средний возраст — 41,6 года).

Для иммунофенотипирования количества и распределения Ki67⁺, CK15⁺, VEGF⁺ использовали соответствующие моноклональные антитела. Содержание VEGF, Ki67 и CK15 определяли по ИГХ-данным: процент окрашенных клеток на 100 клеток данного типа (эпителия).

Клиническую эффективность лечения оценивали по следующим критериям:

- эффект отсутствует: заболевание продолжает развиваться (расширяются границы очагов) либо изменений не происходит, в эту группу включали также пациентов с ростом одиночных vellus-волос;
- частичный эффект: в очагах происходит некоторое возобновление роста пигментированных волос, которые не маскируют облысение;
- полный эффект: косметически приемлемое (до 95%) или полное возобновление роста волос в очагах.

Степень потери волос у обследованных варьировала от одиночных локальных очагов площадью <25% скальпа до выраженной утраты волос на голове, достигающей 95%.

ИГХ-анализ, проведенный в тканях с ГА, продемонстрировал особенности распределения клеток-маркеров пролиферативной активности (Ki67), маркеров дифференцировки (CK15) и ангиогенеза (VEGF), связанные с изменением активности заболевания.

Так, в активной стадии заболевания уменьшалось количество Ki-67⁺-клеток до 4,6%, которые выявлялись в основании волосяных фолликулов (ВФ) и в базальном слое эпидермиса. Экспрессия CK15 наблюдалась в базальном слое покровного эпителия, но практически не выявлялась в фолликулярном эпителии, что, вероятно, связано с отсутствием синтеза волосяного волокна. Вместе с тем особенности ангиогенеза, выявленные на основе распределения клеток VEGF⁺, свидетельствовали о повышении экспрессии молекул VEGF, секретируемых макрофагальными элементами воспалительного инфильтрата и отчасти эндотелием предсуществующих сосудов в активную стадию ГА (до 12% клеток каждого типа; табл. 1).

В хронической стадии заболевания экспрессия CK15⁺ выявлялась в эпителии наружной оболочки зоны bulge и в зоне волосяного сосочка, а также в отдельных клетках между этими зонами, составляя около 10% (см. табл. 1). Отмечалось расширение зоны пролиферации клеток в инфундибулярной области, а также в области bulge. Ki67⁺-клетки выявлялись в 9,4% эпителиоцитов. Экспрессия VEGF в хроническую стадию ГА почти не определялась в дерме, но сохранялась в единичных эпителиальных клетках дермального сосочка.

С учетом метода лечения обследованные были разделены на 3 группы (табл. 2).

В 1-й (контрольной) группе при отсутствии эффекта после 1-й инъекции их повторяли 1 раз в месяц во время последующих визитов. Продолжительность лечения во 2-й и 3-й группах составляла 2–4 мес.

Маркер до лечения	Активная стадия	Хроническая стадия	Контроль
Ki67	4,6±0,3**	9,4±0,3 ^a	15,9±1,0
CK15	0	10,2±0,5*	26,0±1,5
VEGF:			
дерма	12,5±0,6	0,2±0,1 ^б	0
эпителий дермального сосочка	11,6±0,3**	4,4±0,4 ^б	2,7±0,3

Примечание. * – p≤0,03; ** – p≤0,006; ^a – различия между стадиями ГА; ^б – по сравнению с контролем.

Таблица 2

Характеристика пациентов с учетом объема лечебных мероприятий

Группа	Число больных (м/ж)	Вид лечения	Способ лечения
1-я (контрольная); стандартная терапия	38 (10/28)	Бетаметазона дипропионат/бетаметазона натрия фосфат в форме раствора для инъекций	Внутрикожные инъекции 1 раз в месяц
2-я (монотерапия)*	23 (10/13)	0,05% мазь клобетазола пропионата	Тонкий слой мази под окклюзионную повязку на очаг алопеции на ночь – 6 дней в неделю (7-й день – перерыв)
3-я (комбинированная терапия)	35 (13/22)	0,05% мазь клобетазола пропионата в сочетании с 5% раствором миноксидила	Мазь клобетазола пропионата (2 раза в день), через 30 мин – 5% раствор миноксидила (2 раза в день)

Примечание. * – во 2-й группе сразу после рандомизации из исследования выбыли (по независящим от исследователя причинам) 2 пациента (1 – мужского и 1 – женского пола), поэтому в дальнейшем в исследовании участвовали 94 пациента.

В целом возобновление роста волос наблюдалось на 10–18-й день лечения и было более полным у пациентов с одиночными очагами площадью от 9 до 20 см². При этом в 1-й группе установлена зависимость эффективности лечения от площади поражения: восстановление волос к 30-му дню после однократной инъекции наблюдалось у 3/4 пациентов с потерей волос на площади до 10 см², при большей площади облысения волосы к указанному сроку восстановились у 5 больных (p<0,02). Во 2-й и 3-й группах площадь поражения не влияла на эффективность лечения (табл. 3). Достоверных различий в эффективности лечения в зависимости от его вида не выявлено. Однако в 3-й группе лечебный эффект отсутствовал у 3% больных (в 1-й группе – у 16%, во 2-й – у 14%; p<0,02).

Обширные очаги облысения лучше восстанавливались у пациентов 3-й группы: волосы в очагах росли плотнее, были более остистыми и пигментированными, чем в 1-й и 2-й группах (рис. 1, 2). Комбинированная терапия с 5% раствором миноксидила способствует более быстрому восстановлению пигментированных волос при обширных участках облысения и оптимизирует лечение ГА. Отсутствие необходимости инвазивного вмешательства делает этот метод более приемлемым для пациентов с низким порогом болевой чувствительности. Полное зарастание очагов облысения наблюдалось в сроки от 5 до 16 нед. При локализации очага на затылке волосы восстанавливались позже.

Значимых побочных эффектов у пациентов мы не отметили. В отдельных случаях у пациентов 1-й группы развивалась точечная атрофия в местах инъекций, у пациентов 2-й и 3-й группы – умеренно выраженный фолликулит на скальпе. Атрофия была обратимой, регресс происходил в областях,

куда долго не проводили повторные инъекции. Тщательный и своевременный гигиенический уход за кожей скальпа минимизировал проявления фолликулита; после завершения лечения он регрессировал спонтанно.

Одним из объяснений необходимости сохранения иммунологической толерантности ВФ может быть высокая митотическая активность его клеток и последующая их дифференцировка, наблюдаемая многократно в течение реверсивных циклов анагена.

Ключом к патофизиологическому развитию ГА является потеря иммунной привилегии

ВФ, которая сопровождается повышенной экспрессией молекул главного комплекса гистосовместимости (МНС) 1-го и 2-го класса к его антигенам, межклеточному взаимодействию Т-клеток с аномальными HLA-DR антигенами, выраженными на кератиноцитах фолликула.

Полученные нами в ходе исследования результаты оказались крайне важными для дальнейшего понимания патофизиологии заболевания, а также для выбора тактики лечения. Если угнетение СК15 и Ki67 клеток в активную стадию ГА представляется закономерным с учетом деструктивных изменений, происходящих в ВФ, то повышенная экспрессия молекул VEGF свидетельствует об образовании сосудов капиллярного типа, что, по сути, может закладывать базу для последующей репарации ткани. При ГА изменяется архитектура сосудов, окружающих ВФ, а также нарушается микроциркуляция в сосочке волоса в результате спазма его сосудов [1, 2]. В связи с этим для лечения ГА часто используют препараты, улучшающие микроциркуляцию и активирующие процесс неоангиогенеза. Наше исследование продемонстрировало избыточную экспрессию VEGF в активную стадию в клетках дермы и эпителия дермального сосочка, что необходимо учитывать при лечении ГА. Применение препаратов с ангиопротективным эффектом (трентал, актовегин, миноксидил), практикуемое в отечественной медицине, крайне нежелательно в активную стадию ГА, поскольку выраженная экспрессия VEGF на ранних стадиях патологического процесса может привести к склерозированию сосудов с последующим ремоделированием перифолликулярной ткани, в частности, ее дезорганизации с формированием фиброза в результате дополнительной стимуляции ангиогенеза. Об этом говорят исследования, в ходе которых были обнаружены связи между процессами неоангиогенеза, повышенной экспрессией VEGF и фиброзированием ткани [3], а также возможность склерозирования ткани при чрезмерном ангиогенезе [4].

Наши клинические наблюдения, касающиеся особенностей применения миноксидила в активной стадии ГА, подтверждаются фактами сохранения у больных активности патологического процесса и расширением в этом случае границ облысения. В то же время применение миноксидила в хронической стадии ГА способствовало стимуляции роста волос и усилению их пигментации [5]. В связи с этим мы разработали еще один метод топического лечения ГА, представляющий со-

Таблица 3

Сравнительная эффективность лечения больных с очаговой ГА; n (%)

Группа	Эффект			Всего больных
	отсутствует	частичный	полный	
1-я (контрольная)	6 (16)	11 (29)	21 (55)	38 (100)
2-я	3 (14)	5 (24)	13 (62)	21 (100)
3-я	1 (3)	12 (34)	22 (63)	35 (100)

бой комбинированную терапию, суть которой заключается в поэтапном нанесении на очаги облысения мази клобетазола пропионата 0,05% с последующим нанесением миноксидила 5% в форме лосьона.

Несмотря на то, что миноксидил в основном применяется для лечения андрогенетической алопеции (АГА), в нескольких исследованиях продемонстрирована его эффективность при ГА [6, 3, 7–10].

При комбинированной терапии частота не полученного ожидаемого результата была минимальной (3% пациентов не ответили на лечение), размеры очага облысения не влияли на эффективность терапии, в процессе лечения отрастали более пигментированные остистые терминальные волосы. В сочетании с отсутствием необходимости инвазивного вмешательства метод комбинированного лечения клобетазола пропионатом и миноксидилом можно считать более эффективным, чем внутривенные инъекции бетаметазона дипропионата/бетаметазона натрия фосфата у пациентов с неактивной хронической стадией ГА.

Несмотря на то, что пациенты удовлетворительно переносят лечение миноксидилом в виде лосьона в концентрации 5%, иногда возникают жалобы на зуд, раздражение, перхоть, местную непереносимость (скорее всего, из-за того, что миноксидил в виде лосьона для местного применения содержит пропиленгликоль – потенциальный раздражитель кожи, с возникновением сенсibilизации у 2,3–3,5%) [11, 12]. При этом некоторые пациенты жалуются на быстрое стекание лосьона по коже или быстрое загрязнение волос, частично сохраняющихся при локальной форме ГА. Повысить комплаентность пациентов терапии позволяет лекарственная форма миноксидила 5% в виде пены, эффективность и безопасность которой подтверждена клиническими исследованиями. В ходе 16-недельного рандомизированного плацебоконтролируемого исследования с применением 5% пены миноксидила у мужчин с АГА частота зуда составила 1,1% в группе (в отличие от 6% –

в более раннем исследовании с использованием 5% лосьона 2 раза в день в течение 16 нед) [13, 14].

Таким образом, проведенное исследование позволило получить важные для выбора тактики лечения результаты: избежать неадекватного назначения ангиопротективных препаратов в активной стадии ГА; у пациентов с низким порогом болевой чувствительности наиболее приемлемо использование 0,05% мази клобетазола пропионата. При отсутствии активности патологического процесса проводится комбинированное лечение 5% миноксидилом, который наносят на очаги спустя 30 мин после нанесения мази. Применение пены миноксидил уменьшает вероятность раздражения кожи.

Литература

1. Фомкина И.Г. Комплексная патогенетическая терапия больных очаговой алопецией с учетом показателей гемостаза и реологии крови. Дис. ... канд. мед. наук. М., 1997.
2. Chase H. Cycles and waves of hair growth. In: *Biology of the Skin and Hair Growth*. Edited by A. Lyne, B. Short / Sydney, Australia: Angus & Robertson, 1965; p. 461–5.
3. Сагиндикова Г.Е., Коган Е.А., Сатбаева Э.Б. и др. Матриксные металлопротеиназы и их ингибиторы в процессах ангиогенеза, фиброза и дисрегенерации эпителия при хронических заболеваниях легких у лиц, длительное время проживавших на радиоактивно-загрязненных территориях Семипалатинской области Казахстана // *Рос. биомед. журн. Medline.ru.* – 2007; 8: 476–89.
4. Саркисов Д.С. Структурные основы адаптации и компенсации нарушенных функций / М.: Медицина, 1987.
5. Гаджигорова А.Г. Миноксидил в лечении алопеции // *Вестн. дерматол. и венерол.* – 2006; 5: 87–93.
6. Fiedler-Weiss V. Topical minoxidil solution (1% and 5%) in the treatment of alopecia areata // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 1987; 16: 745–8.
7. Ferry J., Fiedler V. Pilot study to evaluate the effect of topical betamethasone dipropionate on the percutaneous absorption of minoxidil from 5% topical solution // *J. Invest. Dermatol.* – 1990; 94: 524.
8. Fiedler V., Wendrow A., Szpunar G. et al. Treatment-resistant alopecia areata. Response to combination therapy with minoxidil plus anthralin // *Arch. Dermatol.* – 1990; 126 (6): 756–9.
9. Olsen E., Carson S., Turney E. Systemic steroids with or without 2% topical minoxidil in the treatment of alopecia areata // *Arch. Dermatol.* – 1992; 128 (11): 1467–73.
10. Price V. Topical minoxidil in extensive alopecia areata, including 3-year follow-up // *Dermatologica.* – 1987; 175 (2): 36–41.
11. Warshaw E., Botto N., Maibach H. et al. Positive patch-test reactions to propylene glycol: a retrospective cross-sectional analysis from the North American Contact Dermatitis Group, 1996 to 2006 // *Dermatitis.* – 2009; 20: 14–20.
12. Lessmann H., Schnuch A., Geier J. et al. Skin-sensitizing and irritant properties of propylene glycol // *Contact Dermatitis.* – 2005; 53: 247–59.
13. Olsen E., Whiting D., Bergfeld W. et al. A multicenter, randomized, placebo-controlled, doubleblind clinical trial of a novel formulation of 5% minoxidil topical foam versus placebo in the treatment of androgenetic alopecia in men // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2007; 57 (5): 767–74.
14. Olsen E., Dunlap F., Funicella T. et al. A randomized clinical trial of 5% topical minoxidil versus 2% topical minoxidil and placebo in the treatment of androgenetic alopecia in men // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2002; 47: 377–85.

TREATMENT FOR LOCAL FORMS OF ALOPECIA AREATA, BY TAKING INTO ACCOUNT THE PATHOGENETIC FEATURES OF DISEASE DEVELOPMENT

A. Gadzhigorova, MD

Moscow Research and Practical Center for Dermatovenereology and Cosmetology, Department of Healthcare, Moscow

Intradermal injections of long-acting corticosteroids, the dose of which is limited by possible side effects, are used to treat local forms of alopecia areata (AA), which makes them unacceptable for extensive balding areas. In this connection, it is relevant to study the efficiency of treatment for local forms of AA by alternative topical immunosuppressive therapies.

Key words: alopecia areata, activity, angiogenesis, treatment, minoxidil, hormones.



Рис. 1. Пациентка С. до лечения



Рис. 2. Та же пациентка после комбинированной терапии с применением мази клобетазола пропионата (0,05%) в сочетании с миноксидилом в виде лосьона (5%)