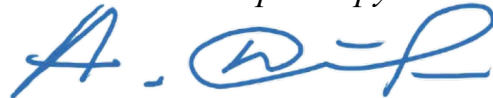


ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ЦЕНТР ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи



Догов Альберт Мухамедович

**Регистр детей с гнездной алопецией как инструмент эффективного
мониторинга болезни и повышения эффективности оказания
медицинской помощи**

3.1.23. Дерматовенерология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Мурашкин Николай Николаевич

Москва – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	13
1.1. Определение и современные эпидемиологические данные.....	13
1.2. Связь алопеции с другими аутоиммунными заболеваниями.....	14
1.3. Генетические аспекты развития гнездной алопеции.....	14
1.3.1. Гены, участвующие в патогенезе гнездной алопеции.....	15
1.4. Актуальные сведения о патогенезе гнездной алопеции у детей.....	17
1.4.1. Роль ингибиторов Янус-киназ в развитии алопеции.....	20
1.4.2. Другие факторы, играющие роль в патогенезе гнездной алопеции.....	22
1.4.3. Триггерные факторы гнездной алопеции.....	22
1.5. Особенности клинической картины, методы диагностики и оценки степени тяжести гнездной алопеции в детском возрасте.....	22
1.5.1. Поражение ногтей при гнездной алопеции.....	26
1.5.2. Современные подходы к терапии гнездной алопеции и их эффективность.....	27
1.6. Важность и перспективы использования регистров в клинической практике у детей.....	28
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	30
2.1. Объем исследования.....	30
2.2. Дизайн исследования.....	31
2.3. Оценка степени тяжести гнездной алопеции.....	32
2.4. Методы статистической обработки.....	34
ГЛАВА 3. КЛИНИКО-СТАТИСТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ, ВКЛЮЧЕННЫХ В РЕГИСТР.....	36
3.1. Общая характеристика регистра (функционал и особенности).....	36
3.2. Гендерно-возрастная характеристика пациентов исследовательской группы.....	40

3.3. География регистрации пациентов с гнездной алопецией.....	42
3.4. Роль триггерных факторов в развитии гнездной алопеции у детей по мнению детей и/или законных представителей.....	43
3.5. Наследственный анамнез и коморбидная патология у пациентов, включенных в регистр.....	43
3.6. Клинические особенности течения гнездной алопеции в детском возрасте	45
3.6.1. Особенности дебюта гнездной алопеции.....	45
3.6.2. Топографическая характеристика потери волос.....	49
3.6.3. Тяжесть течения гнездной алопеции по шкале Severity of Alopecia Tool Score.....	51
3.6.4. Особенности поражения ногтей у пациентов с гнездной алопецией.....	55
ГЛАВА 4. ВАЛИДАЦИЯ ШКАЛ ОЦЕНКИ ПСИХОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА У ПАЦИЕНТОВ С ГНЕЗДНОЙ АЛОПЕЦИЕЙ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ.....	
4.1. Валидация опросника для оценки качества жизни пациентов с гнездной алопецией у детей (Quality of life in Alopecia Areata).....	59
4.2. Результаты оценки качества жизни пациентов с гнездной алопецией у детей на основании опросника Quality of life in Alopecia Areata	62
4.3. Степень тревоги и депрессии у детей с гнездной алопецией на основании опросника шкалы тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale).....	68
4.4. Валидация опросника шкалы воздействия симптомов гнездной алопеции (Alopecia Areata Symptom Impact Scale).....	71
4.5. Результаты оценки воздействия симптомов гнездной алопеции на основании опросника Alopecia Areata Symptom Impact Scale.....	74

ГЛАВА 5. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ, СТРАДАЮЩИХ ГНЕЗДНОЙ АЛОПЕЦИЕЙ.....	83
5.1. Характеристика исследовательской выборки.....	83
5.2. Сравнительная эффективность лечебных программ.....	88
5.3. Особенности клинической эффективности различных групп лекарственных средств в зависимости от формы и тяжести алопеции.....	95
5.4. Эффективность Тофацитиниба в зависимости от времени назначения после дебюта заболевания.....	98
Клинический пример 1.....	104
Клинический пример 2.....	107
Клинический пример 3.....	111
Клинический пример 4.....	113
ЗАКЛЮЧЕНИЕ... ..	116
ВЫВОДЫ.....	124
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	126
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	127
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	128
ПРИЛОЖЕНИЕ А.....	135
ПРИЛОЖЕНИЕ Б	137
ПРИЛОЖЕНИЕ В	139
ПРИЛОЖЕНИЕ Г	140

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Алопеции представляют собой гетерогенную группу нозологий, объединенных общим симптомом - потерей волос с формированием облысения. Клинически алопеции в соответствии с различными критериями могут подразделяться на очаговые (гнездная алопеция) и диффузные (анагеновое и телогеновое диффузное выпадение волос, андрогенетическая алопеция); возвратные/обратимые и невозвратные/необратимые (рубцовые алопеции).

Гнездная алопеция (ГА) — хроническое органоспецифическое аутоиммунное воспалительное заболевание с генетической предрасположенностью, характеризующееся поражением волосяных фолликулов и иногда ногтевых пластин (у 7-66% больных), стойким или временным нерубцовым выпадением волос [15].

Предполагается, что в основе развития заболевания лежат местные аутоиммунные механизмы повреждения волосяного фолликула. Заболеваемость и распространенность ГА зависят от географических и этнических различий, а также от иммуногенетического фона больных [17].

Заболеванию подвержены лица обоего пола. Предрасположенность к ГА является генетической [17]. У 10-20% больных имеется семейный анамнез заболевания, а истинная частота заболевания, вероятно, еще выше, так как легкие случаи могут остаться незамеченными. Генетическая предрасположенность имеет полигенную природу. Прослеживается связь ГА с определёнными HLA (Human Leukocyte Antigens) аллелями II класса, особенно с DQB1*03 и DRB1*1104. HLA аллели DQB1*0301(HLA-DQ7) и DRB1*1104 (HLA-DR11) могут быть ассоциированы с тотальной и универсальной алопецией.

Триггерными факторами заболевания могут являться стрессы, вакцинация, вирусные заболевания, инфекционные заболевания, антибиотикотерапия [15].

У пациентов с ГА часто встречаются другие аутоиммунные заболевания,

наиболее частые из них: заболевания щитовидной железы наблюдаются у 8-28% больных, при этом наличие тиреоидных антител в крови не имеет клинической корреляции с тяжестью ГА. Витилиго наблюдается у 3-8% больных ГА. Атопический дерматит по сравнению с общей популяцией регистрируется у больных ГА в 2 раза чаще [15].

Полное восстановление волосяного покрова наблюдается у детей только в 1% случаев при тотальной и универсальной формах ГА, в то время как у взрослых этот показатель составляет 10% [17].

Таким образом, актуальной проблемой является дальнейшее изучение этиологии и патогенеза гнездной алопеции, разработка практических рекомендаций по ведению пациентов именно в детском возрасте.

Степень разработанности темы исследования

Недавние исследования в области иммунологии волосяных фолликулов и последние разработки в области иммунопатогенеза, а также общие пути развития заболевания с другими аутоиммунными расстройствами привели к появлению новых методов лечения, что диктует необходимость получения достоверных данных об их клинической эффективности и безопасности с проведением четкого статистического анализа. Во многом это достигается не только по данным клинических исследований и в реальной клинической практике, но и путем создания регистров. Особую актуальность имеет анализ реальной клинической практики, связанный с применением тех или иных методов лечения в детской дерматологической практике.

Прогноз для пациентов детского возраста с гнездной алопецией во многом определяется качеством оказания медицинской помощи (своевременного проведения обследования, установления диагноза и назначения адекватной терапии, а также наблюдения детей на всем протяжении болезни). Учитывая все вышеизложенное, было инициировано проведение настоящего исследования.

Стоит отметить, что разработкой регистров по ГА занимаются и специалисты

из других стран, однако данные регистры включают взрослых пациентов (США, Австралия). Регистров пациентов с ГА в детском возрасте на сегодняшний день, нет ни в одной стране.

Цель и задачи исследования

Цель: Совершенствование оказания медицинской помощи детям с гнездной алопецией на основании внедрения новых электронных технологий – разработанной информационной базы клинических данных пациентов - «Регистр детей с гнездной алопецией».

Задачи:

1. Разработать регистр пациентов с гнездной алопецией у детей.
2. Определить факторы риска, сопутствующую коморбидную патологию и частоту встречаемости других аутоиммунных заболеваний при гнездной алопеции у детей и дать оценку клиническим особенностям пациентов с гнездной алопецией в детском возрасте.
3. Провести валидацию опросника качества жизни пациентов с очаговой алопецией Quality of life in alopecia areata (AAQL) и шкалы оценки влияния симптомов гнездной алопеции Alopecia Areata Symptom Impact Scale, (AASIS).
4. На основании опросника шкалы тревоги и депрессии (HADS) и валидированных шкал провести анализ психологического статуса пациентов с гнездной алопецией.
5. Провести сравнительный анализ эффективности различных методов лечения гнездной алопеции у детей на основании данных регистра.

Научная новизна

Впервые в Российской Федерации разработана электронная база клинических случаев (регистр) пациентов с гнездной алопецией у детей.

Впервые с использованием инструмента длительного мониторинга заболевания проведен анализ эпидемиологических, анамнестических, клинических данных исследуемой группы пациентов детского возраста,

Впервые в Российской Федерации проведен масштабный анализ изменений ногтевых пластин у пациентов с ГА.

Впервые в Российской Федерации проведена валидация психологических шкал, оценивающих качество жизни пациентов с ГА Quality of life in Alopecia Areata (AAQL) и Alopecia Areata Symptom Impact Scale (AASIS).

Впервые в Российской Федерации проведена оценка психологического статуса у пациентов с ГА в детском возрасте, с использованием русскоязычных версий Quality of life in Alopecia Areata (AAQL) и Alopecia Areata Symptom Impact Scale (AASIS), а также с использованием шкалы тревоги и депрессии HADS (шкала оценки уровня тревоги и депрессии).

Впервые в Российской Федерации по данным регистра проведен сравнительный анализ эффективности использования наружных и инъекционных ГКС у детей.

Впервые в Российской Федерации проведена оценка эффективности использования ингибитора JAK-киназ (Тофацитиниб) для лечения тяжелых форм ГА, проведен сравнительный анализ эффективности данного препарата у пациентов с atopическим дерматитом и без atopического дерматита, а также проведена оценка ее эффективности в зависимости от времени назначения Тофацитиниба после дебюта заболевания.

Впервые в Российской Федерации проведена сравнительная оценка эффективности Дупилумаба и Тофацитиниба у пациентов с atopическим дерматитом и гнездной алопецией.

Теоретическая и практическая значимость работы

В ходе проведения исследования была обоснована необходимость тщательной оценки психологического статуса пациентов с ГА, поскольку ГА оказывает

выраженное влияние на качество жизни пациентов.

Практическая значимость состоит в разработке рекомендаций по выбору оптимальной терапии в зависимости от формы течения ГА.

Данные рекомендации могут быть использованы для принятия ключевых решений в широкой клинической практике, а также для формирования новых терапевтических стратегий, стандартизированных рекомендаций и оптимизации имеющихся алгоритмов назначения/смены препаратов.

Методология и методы исследования

Проведено мультицентровое ретроспективно-проспективное обсервационное (когортное) исследование. Для проведения диссертационного исследования разработана электронная базы данных «Регистр пациентов с гнездной алопецией у детей». На основании данных регистра проводилась оценка оказываемой медицинской помощи детям в динамике с 2021 по 2024 год. В анализе приняли участие 420 пациентов. Исследование одобрено Локальным Независимым Этическим Комитетом ФГАУ НМИЦ "Научный центр здоровья детей" Минздрава России (№12 от 23.12.2021 года).

Контроль степени выраженности алопеции до лечения и на фоне лечения (количественная оценка потери волос на основе площади облысения, описанная по шкале SALT), которая позволяет оценить процентное соотношение области с потерей волос по отношению ко всей поверхности головы.

Положения, выносимые на защиту

1. Электронная база данных «Регистр пациентов с гнездной алопецией у детей» играет важную роль в мониторинге заболевания, систематизации информации о пациентах, отслеживании динамики заболевания и оценке эффективности различных методов лечения в условиях реальной клинической практики.

2. Валидированные русскоязычные версии опросников шкалы QAAL и AASIS обладают высокой надежностью и чувствительностью и могут использоваться для оценки психологического статуса пациентов с ГА в детском возрасте.

3. Тофацитиниб демонстрирует значимо большую эффективность в группе пациентов с гнездной алопецией и атопическим дерматитом, в отличие от пациентов без сопутствующих заболеваний атопической природы. При этом отмечается прямая взаимосвязь эффективности Тофацитиниба с длительностью заболевания на момент начала терапии.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 3.1.23. Дерматовенерология, относящейся к области науки – 3. Медицинские науки, группе научных специальностей – 3.1. Клиническая медицина. Результаты исследования соответствуют областям исследования специальности, а именно п. 3 – Разработка и совершенствование организационных направлений и методов оказания медицинской помощи пациентам с дерматозами, лимфопролиферативными заболеваниями кожи, новообразованиями кожи и инфекциями, передаваемыми половым путем, включая диспансерное наблюдение и повышение качества жизни.

Степень достоверности и апробация результатов

Результаты исследования основываются на современных научных данных отечественной и мировой литературы. Достоверность результатов диссертационной работы подтверждается: репрезентативностью выборки, дизайном исследования, конкретно поставленными целями и задачами; использованием актуальных методов диагностики и лечения пациентов с изучаемым заболеванием, а также применением современных статистических методов анализа и обработки данных.

Материалы диссертации доложены и обсуждены в рамках проведения

следующих научно-практических мероприятий: Научно-практическая конференция дерматологов и педиатров Краснодарского края «Актуальные вопросы дерматологии детского возраста» (Краснодар, 2023 г), V Съезде детских врачей Московской области с международным участием «Педиатрия как искусство» (Москва, 2023г); IX ежегодная всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Дерматологические чтения в педиатрии» (Москва, 2023г).

Личный вклад автора

Вклад автора состоит в активном и непосредственном участии во всех этапах исследования, включающее поиск и систематизацию сведений, опубликованных в отечественной и зарубежной научной литературе в области изучаемого вопроса, изучении нормативно-правовых актов и статистических отчетов с оформлением обзора литературы.

Автор непосредственно участвовал в постановке цели и задач научной работы, составлении плана и дизайна исследования, а также проведена непосредственная клиническая работа с пациентами, включающая анкетирование и формировании базы данных с последующим анализом, обработкой и интерпретацией полученных статистических данных, на основании которых были сформулированы основные положения, выводы и практические рекомендации, а также в подготовке и написании научных статей, участии в научно-практических конференциях, внедрении в клиническую практику разработанных практических рекомендаций.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертационной работы опубликовано 5 печатных работ. Все работы опубликованы в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации результатов диссертационных исследований.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 140 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, глав результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 64 источника, среди которых 9 – отечественные и 55 – иностранные. Работа содержит 31 таблицу и иллюстрирована 62 рисунками.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Алопеция – это собирательное понятие, объединяющее различные заболевания, характеризующиеся выпадением волос. Один из ключевых критериев классификации – характер распределения очагов выпадения волос. Выделяют очаговые алопеции, при которых выпадение волос происходит отдельными пятнами, и диффузные, проявляющиеся равномерным истончением волос на коже всей волосистой части головы. К очаговым алопециям относится, например, гнездная алопеция (ГА) характеризующаяся появлением резко очерченных круглых или овальных очагов выпадения волос. Диффузные алопеции, в свою очередь, включают анагеновое и телогеновое выпадение волос, а также андрогенетическую алопецию [41].

1.1. Определение и современные эпидемиологические данные

Гнездная алопеция (ГА), также известная как алопеция ареата считается заболеванием аутоиммунной природы, в результате которого возникают нерубцовые очаги выпадения волос. При этом в патологический процесс вовлекается не только кожа волосистой части головы, но и ресницы и брови, а также, в более редких случаях, волосы на всей поверхности тела [15].

На сегодняшний день имеются различные методы терапии для борьбы с алопецией, однако ни один из них не может обеспечить 100% восстановление волос. При этом, ни один из них не одобрен управлением по контролю за продуктами и лекарствами (FDA) [11,41]. Большая часть доказательств эффективности терапии для педиатрической группы пациентов экстраполируется из данных о лечении гнездной алопеции у взрослых и характеризуется незначительной степенью надежности доказательной базы.

Большинство исследователей пациентов с ГА определяют для данного заболевания плохие прогностические признаки, учитывая, что течение болезни

непредсказуемо и реакция на лечение может быть вариабельна у разных пациентов [17]. Профилактические мероприятия, для предотвращения заболевания неэффективны [15].

Гнездная алопеция одно из самых распространенных аутоиммунных заболеваний являясь вторым по частоте заболеванием, вызывающим выпадение волос после андрогенной алопеции [13]. Распространенность ГА составляет примерно 1 из 1000 человек во всем мире.

Согласно статистике в США, вероятность развития гнездной алопеции на протяжении жизни составляет 1,68%. В то же время, распространенность этого состояния варьируется от 0,1% до 0,2% [17].

1.2. Связь алопеции с другими аутоиммунными заболеваниями

По данным ретроспективного исследования наиболее распространенными сопутствующими заболеваниями у детей с ГА являются: атопический дерматит (17,4% против 2,2% контроля), анемия (7,7% против 2,4% контроля), ожирение (5,7% против 1,1% контроля), дефицит витамина D (5,1% против 0,4%), гипотиреоз (2,6% против 0,2% контрольной группы), псориаз (1,4% против 0,07%), гиперлипидемия (1,4% против 0,2% контроля) и депрессия (2,6% против 0,6% контроля) [24].

1.3. Генетические аспекты развития гнездной алопеции

Несколько крупных международных исследований подтверждают генетическую предрасположенность возникновения гнездной алопеции. Частота встречаемости ГА среди взрослых пациентов с семейным анамнезом оценивается в пределах от 0,2% до 8,6% тогда как у детей данный показатель колеблется от 10% до 51,6% [33,51].

Большинство ранее проводимых генетических исследований делали акцент

на исследовании отдельных генов у больных с ГА. Эти исследования были сосредоточены на 6 хромосоме, а именно антигену лейкоцитов человека II класса главного комплекса гистосовместимости (HLA-D) как наиболее вероятной области для генов, регулирующих восприимчивость или устойчивость к облысению.

В одном из таких исследований ученые провели анализ частоты аллелей у большой группы пациентов с гнездной алопецией, что позволило выявить аллели, связанные с высоким риском заболевания. При этом удалось установить, что в развитие ГА играет роль как адаптивный, так и врожденный иммунитет [38].

При проведении метаанализа, включавшего 3353 пациента с ГА и 7500 человек контрольной группы установлен список ассоциированных генов, количество локусов, связанных с высоким риском возникновения заболевания увеличилось до 16.

В ходе исследования были выявлены гены, которые играют ключевую роль в процессах аутофагии и апоптоза, и отвечающих за работу сигнальных путей [32,34].

Важно понимать, что каждое аутоиммунное заболевание имеет свой уникальный генетический и иммунный профиль, и не всегда одни и те же молекулы играют одинаковую роль в разных заболеваниях. Поэтому дополнительные исследования, направленные на понимание этих ассоциаций, могли бы пролить свет на механизмы развития и потенциальные мишени для терапии.

1.3.1. Гены, участвующие в патогенезе гнездной алопеции

По данным GWAS (genome-wide association studies), в развитии ГА участвуют более 30 генов [33,51], данные приведены в Таблице 1.

По результатам данного исследования, доказано, в патогенез гнездной формы алопеции вовлекаются как врожденный, так и адаптивный иммунитет, включая гены, кодирующие рецептор натуральных киллеров. При этом число локусов с повышенным риском развития заболевания увеличилось с 8 до 16.

Таблица 1- Гены, участвующие в патогенезе гнездной алопеции

Ген человека	Хромосома человека
ACOXL	2
ATXN2	12
BCL2L11(BIM)	2
BTNL2	6
C6orf10	6
CD28	2
CIITA	16
CLEC16A (KIAA0350)	16
CTLA4	2
IKZF4	12
IL13	5
IL15RA	10
IL2	4
IL21	4
IL2RA	10
IL4	5
LRRC32 (GARP)	11
MICA	6
NOTCH4	6
NR4A3	9
PRDX5	11
PTPN22	1
RAET1L (ULBP6)	6
SH2B3 (LNK)	12
SOCS1	16
SPATA5	4
STX17	9
ULBP3	6

1.4. Актуальные сведения о патогенезе гнездной алопеции у детей

Эпителиальные клетки в волосяной луковице играют ключевую роль в росте и регенерации волос. В фазе анагена, активного роста, эти клетки делятся и дифференцируются, образуя волосное волокно и внутреннюю корневую оболочку, которые обеспечивают защиту и питание волосу.

После прекращения активного деления клеток наступает фаза катагена. Фаза телогена представляет собой промежуточное состояние, когда волос уже выпал и фолликул находится в состоянии покоя. В этой фазе происходит подготовка к новому циклу роста, который начнется с новой фазы анагена, когда волосяной фолликул вновь активирует процесс деления клеток и образования волоса. Таким образом, цикл развития волоса включает в себя эти три фазы: анаген, катаген и телоген.

Развитие анагенного фолликула включает несколько ключевых стадий, каждая из которых играет важную роль в образовании волос. Выделяют 6 основных этапов:

1. Синтез РНК и рост клеток: На этом начальном этапе происходит активный синтез РНК, который стимулирует рост клеток, формирующих сосочек волоса.
2. Деление матричных клеток: На этой стадии наблюдается интенсивное деление матричных клеток, что позволяет формировать нижнюю часть фолликула, который растет вниз.
3. Образование конуса: Третий этап связан с образованием конуса благодаря активной пролиферации клеток, что способствует дальнейшему развитию волоса.
4. Синтез меланина: На четвертом этапе начинается синтез меланина в меланоцитах, а также формируется кератогенная зона ниже устья сальной железы.
5. Возвышение верхушки волоса: На пятом этапе верхушка волоса начинает выступать над внутренним корневым влагалищем, что сигнализирует о завершении стадии анагена.

6. Фаза метанагена: Последний этап, который продолжается до начала катагена, является периодом стабильности перед переходом в следующий цикл.

При гнездной алопеции происходит преждевременный переход фолликулов анагена VI в фазу телогена, что приводит к сокращению циклов роста волос. Этот процесс может продолжаться до тех пор, пока не снизится активность заболевания и фолликулы не смогут вновь войти в фазу анагена [12]. Схема данного процесса изображена на Рисунке 1.

Важно отметить, что фолликулы волос на проксимальной части могут быть защищены от иммунного ответа благодаря наличию иммунной привилегии. Это значит, что в этих областях существует уникальная микросреда, которая может препятствовать атакам со стороны иммунной системы. Подобные примеры иммунной привилегии встречаются и в других органах, таких как глаза и половые органы, где особенно важно предотвращение аутоиммунного ответа, чтобы сохранить функциональность этих систем.

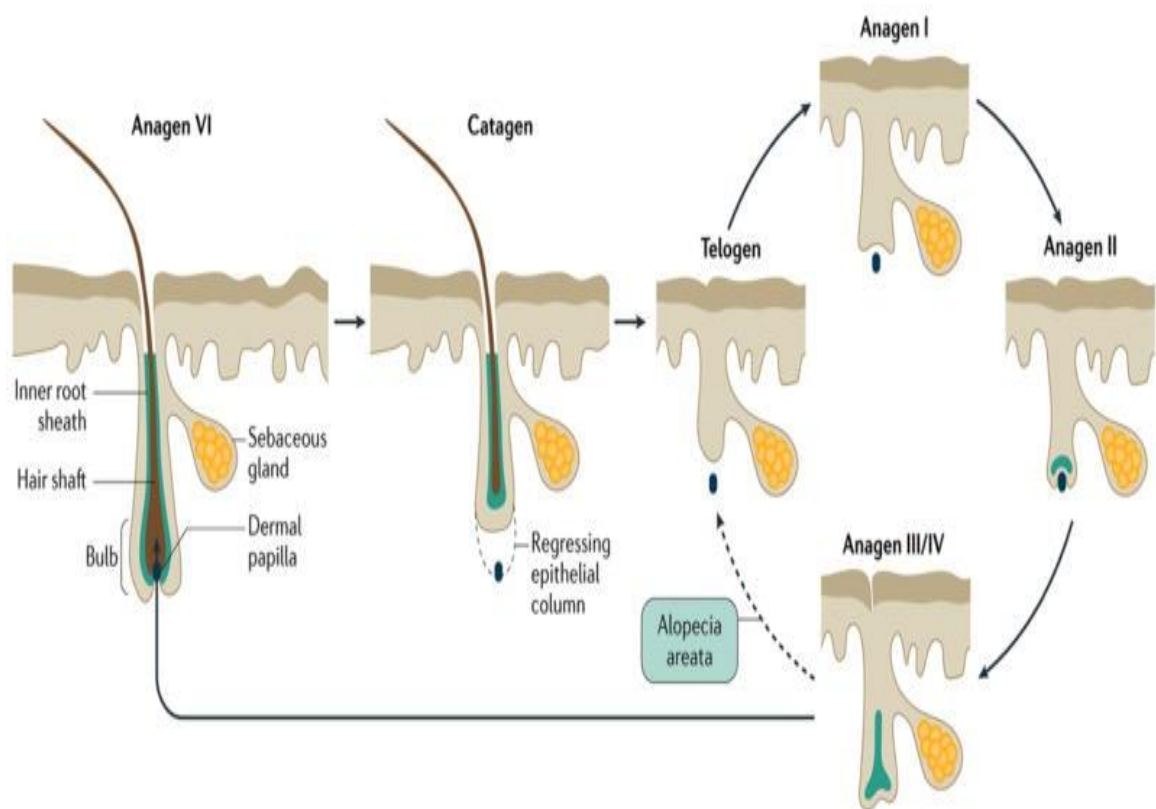


Рисунок 1- Патогенез ГА

На Рисунке 2, представлен характерный воспалительный инфильтрат, который действительно может свидетельствовать о аутоиммунной природе заболевания. Такой инфильтрат, напоминающий "пчелиный рой", говорит о активной клеточной реакции со стороны как $CD8^+$ клеток, так и $CD4^+$ Т-лимфоцитов, что указывает на разнообразие клеточной иммунной реакции. [12].

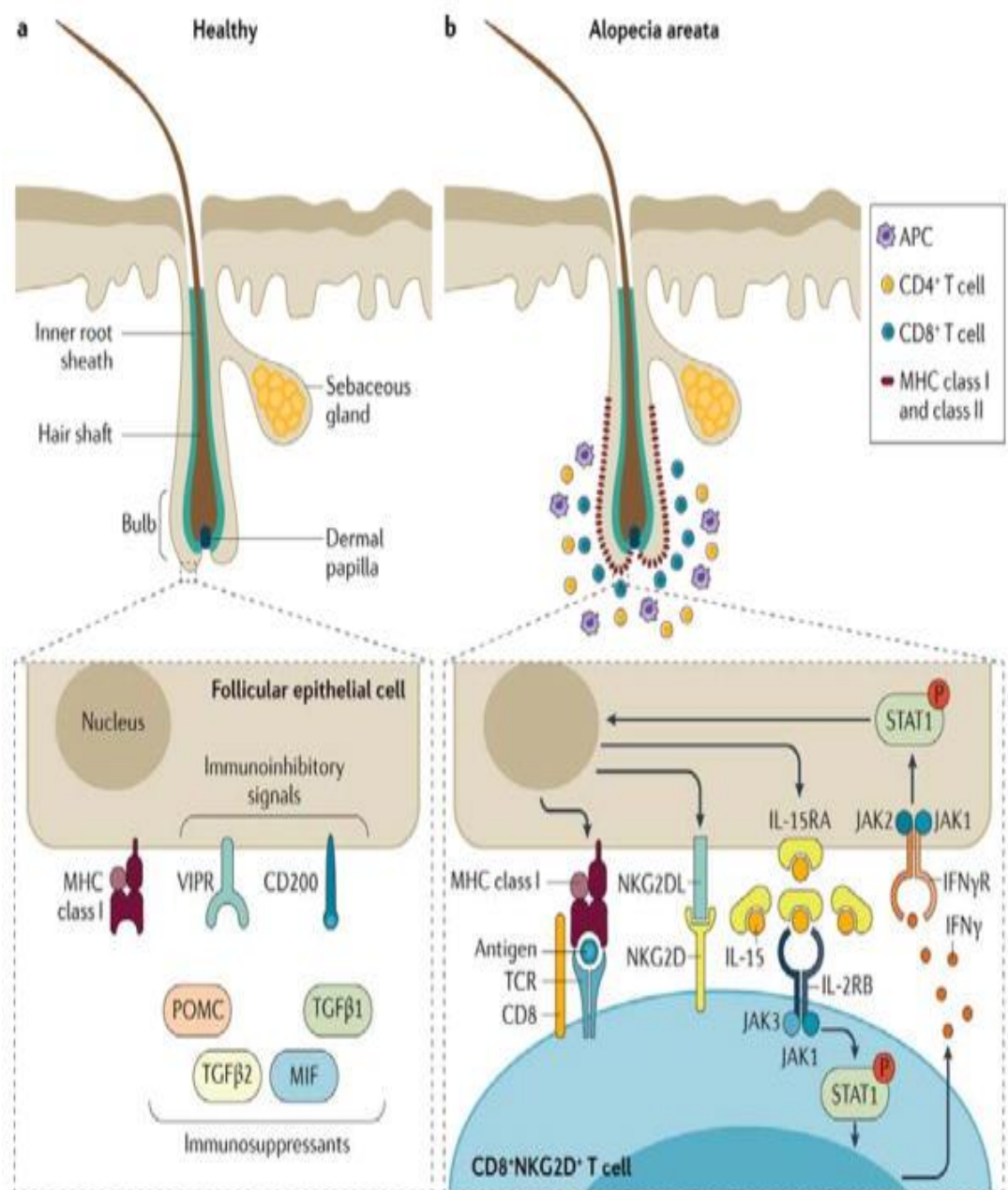


Рисунок 2- Нарушение иммунной привелегии при ГА

Аутоиммунные процессы, связанные с вовлечением аутореактивных Т-лимфоцитов, могут быть причиной повреждения волосяных фолликулов. Гипотеза о наличии специфических аутоантигенов, которые активируют эти лимфоциты, является довольно актуальной темой исследований в области дерматологии и иммунологии. Тем не менее, отсутствие четко идентифицированных аутоантигенов затрудняет установление точных механизмов патогенеза.

Трихогиалин, как потенциальный антиген кератиноцитов волосяного фолликула, также является интересной кандидатурой, поскольку его наличие связано с созреванием кератиноцитов и образованием структуры волоса [57]. Однако для подтверждения его роли в патогенезе необходимо больше исследований, включая экспериментальные подходы, направленные на идентификацию и анализ аутоантигенов.

Таким образом, дальнейшие исследования в этой области могут дать более полное представление о механизмах, лежащих в основе аутоиммунных заболеваний волосяных фолликулов, и помогут разработать более эффективные методы лечения.

1.4.1. Роль ингибитров Янус-киназ в развитии алопеции

Янус-киназы, которые участвуют в передаче сигналов от цитокиновых рецепторов и могут влиять на процессы, связанные с воспалением и регенерацией волосяных фолликулов. При исследовании ИГХ-препаратов пациентов с ГА обнаружена гиперэкспрессия JAK3, а также JAK1 и JAK2, что указывает на то, что в организме данной группы пациентов активированы иммунные ответы, приводящие к выпадению волос [29]. За перенос информации от интерлейкинов и интерферонов ответственен так называемый путь JAK-STAT (Рисунок 3). Вначале происходит взаимодействие первичной молекулы (сигнальная) с внеклеточными лигандами, что приводит к активации белков JAK, которые в свою очередь влияют на белковые структуры STAT, с последующим образованием димера. В зоне облысения CD8+ Т-

клетки продуцируют интерферон-гамма (IFN- γ), который усиливает продукцию интерлейкина-15 (IL-15), который связывается с поверхностью CD8⁺ Т-клеток, что приводит к передаче сигналов через JAK1 и JAK3 для выработки большего количества IFN- γ . Влияние ингибиторов JAK—тофацитиниба, руксолитиниба и барицитиниба—отмечено на этом пути [13,29].

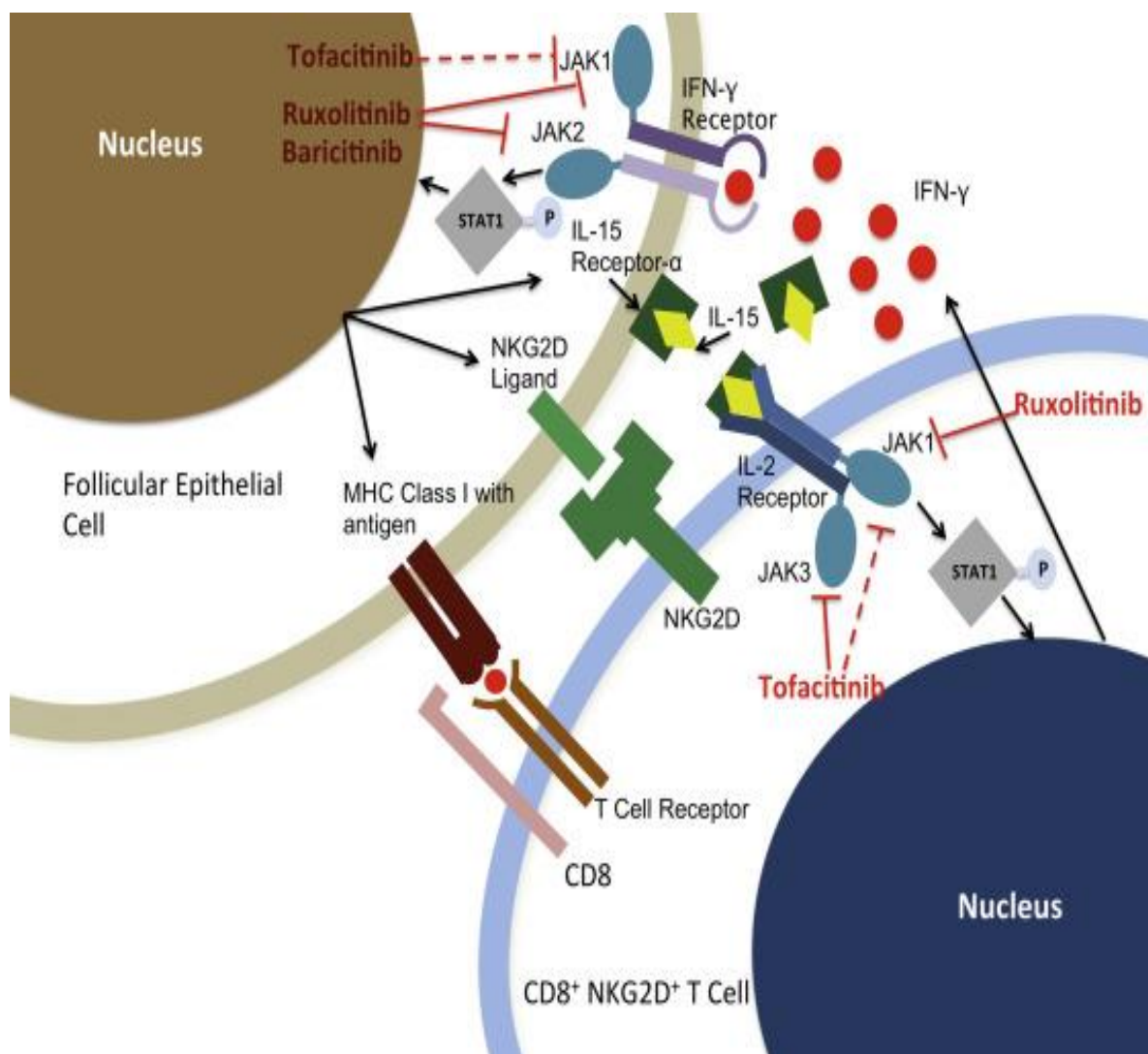


Рисунок 3-Схематическое изображение основных патогенетических механизмов при гнездной алопеции

Это открытие подчеркивает потенциал таргетной терапии с использованием JAK-ингибиторов для лечения гнездной алопеции, поскольку они могут блокировать

избыточную активность этих киназ и помогать восстанавливать нормальный рост волос.

1.4.2. Другие факторы, играющие роль в патогенезе гнездной алопеции

В целом, воспаление часто связано с усилением кровоснабжения пораженных областей, что может приводить к неоваскуляризации как кровеносных, так и лимфатических сосудов. Клинические наблюдения показали, что очаги выпадения волос имеют повышенную температуру кожи, что было истолковано как результат повышенной васкуляризации [30].

Внутриочаговое введение стероидов, распространенное лечение очаговой алопеции, устраняет периваскулит и связано с разрешением заболевания.

1.4.3. Триггерные факторы гнездной алопеции

Факторами, являющимися триггерами гнездной алопеции могут быть, эмоциональный или физический стрессе, например, после тяжелой утраты или травмы [26].

Имеются клинические данные, что гнездная алопеция может быть спровоцирована вскоре после вакцинации против различных патогенов человека, включая японский энцефалит [21], вакцину от столбняка [16], вируса опоясывающего герпеса [43].

1.5. Особенности клинической картины, методы диагностики и оценки степени тяжести гнездной алопеции в детском возрасте

Облысение может проявляться в различных клинических формах, каждая из

которых имеет свои особенности [11]. Вот основные из них:

1. Локальная (ограниченная) алопеция - характеризуется наличием ограниченных четко очерченных участков выпадения волос, обычно не превышающих нескольких сантиметров в диаметре.
2. Тотальная форма алопеции – полное отсутствие волос на коже головы.
3. Универсальная форма алопеции – волосы выпадают на коже бровей и ресниц в дополнение к выпадению волос на коже головы.
4. Многоочаговая форма алопеции - представлена множественными участками алопеции, которые могут объединяться и образовывать сложные конфигурации.
5. Офиазиз - выпадение волос по типу "пояса", когда зоны облысения располагаются по периферии головы.
6. Инверсная форма (sisapho) - форма, при которой участки облысения расположены на противоположной стороне от традиционного офиазиса.
7. Диффузная форма - характеризуется равномерным истончением волос по всей поверхности головы без четко выраженных участков выпадения.

Диагноз гнездной алопеции ставится по клиническим основаниям и, в большинстве случаев, дальнейшие исследования не требуются. Однако ряд инструментов, таких как дерматоскопия или морфологические методы исследования могут дополнительно подтвердить диагноз.

Анализируя трихоскопию более 300 пациентов с гнездной алопецией, выявлены маркеры активности и степени тяжести болезни. Наличие черных точек, конических и сломанных волос положительно коррелирует с активностью болезни, тогда как для коротких vellusных волос установлена обратная зависимость [39,64].

Желтые точки (Рисунок 4) встречаются у пациентов с неактивной гнездной алопецией чаще, чем у пациентов с активной формой заболевания [39].

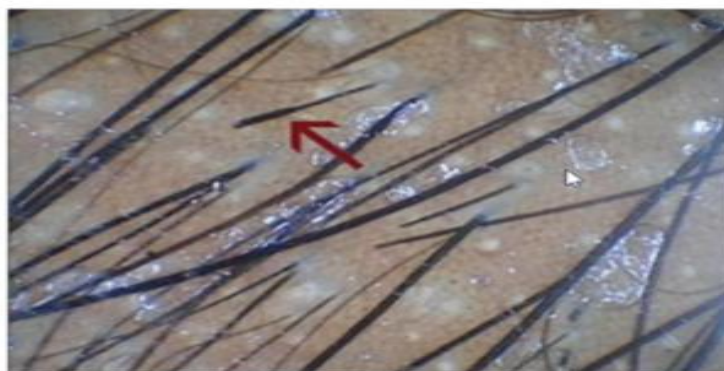
На трихоскопической картине у пациентов с диффузной гнездной алопецией, наблюдающиеся в течение многих лет могут отсутствовать какие-либо характерные особенности заболевания, в том числе точки, которые соответствуют отверстиям волосяных фолликулов [46,64]. Признаками процесса восстановления роста волос, являются, в частности, пигментированные короткие вертикальные волосы и волосы,

равномерно скрученные колечком) [46]. Таблица 2.

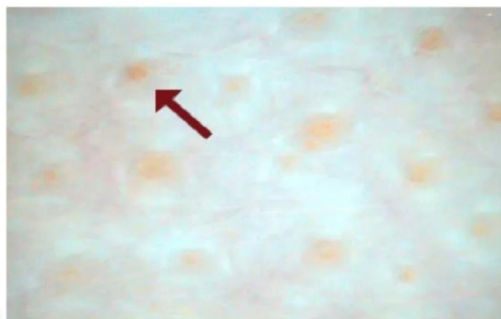
Таблица 2- Трихоскопические признаки ГА

Активная фаза	Длительное неактивное заболевание	Возобновление роста волос
Черные точки	Желтые точки	Вертикально отрастающие волосы
Сломанные волосы	Веллусные волосы	Веллусные волосы
Волосы в форме микропического восклицательного знака	Фолликулярные устья, могут не визуализироваться	Волосы колечком (опальные или круговидные)

Конические волосы
волосы в форме восклицательного знака



Желтые точки
перипиллярные скопления себума



Черные точки
кадаверизированные волосы

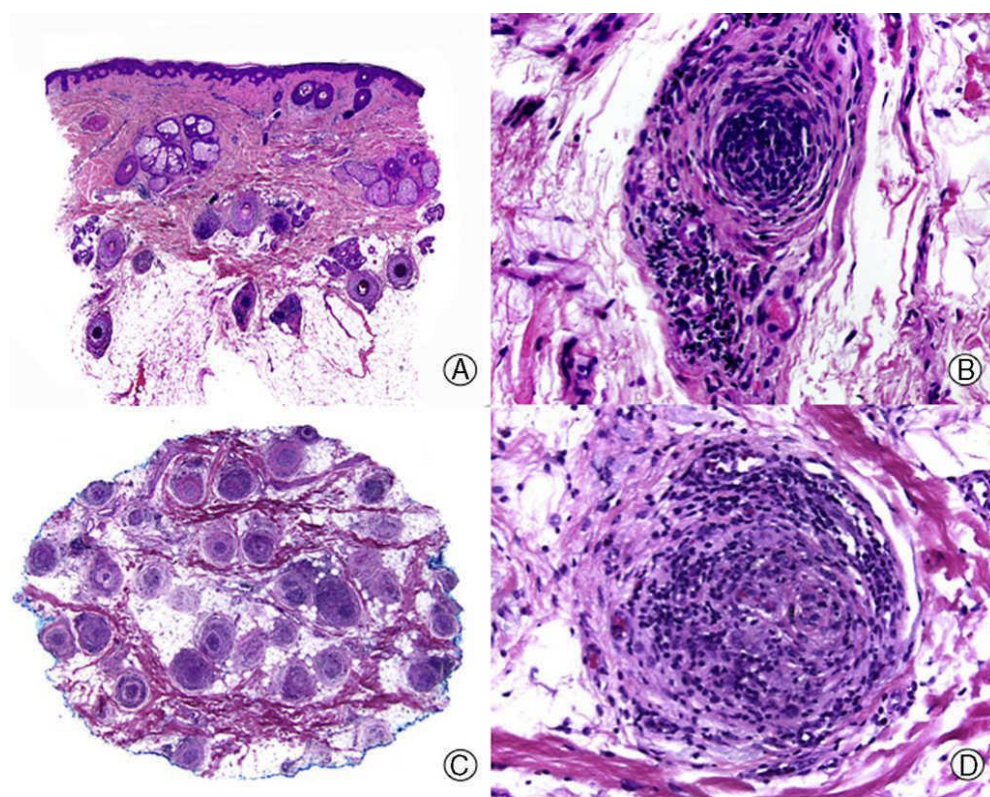


Рисунок 4- Характерные трихоскопические признаки ГА

Гистологические признаки гнездной алопеции изменчива в зависимости от стадии заболевания (Рисунок 5).

В активной фазе наблюдается значительное воспаление, связанное с инфильтрацией Т-лимфоцитов, которые играют ключевую роль в патогенезе. Воспалительная реакция приводит к дезорганизации клеток, из которых состоит волосяной фолликул, и уничтожению клеток матрикса, что в свою очередь вызывает замедление или остановку роста волос.

Высвобождение меланина и его отложение в дерме отражает изменения, происходящие на клеточном уровне в ответ на воспалительный процесс. Замедление клеточного цикла, особенно в фазе анагена, приводит к значительному ухудшению качества волос, что становится заметно на клиническом уровне. Подобные изменения создают характерный феномен «волос в виде восклицательного знака», что является специфическим признаком для данной формы алопеции.



Actas Dermosifiliogr. 2015;106:158-67

Рисунок 5-Гистологическая картина очаговой алопеции [18].

А- Продольные срезы, показывающие воспалительный инфильтрат, в зоне волосяных фолликулов

В-Деталь предыдущего изображения, показывающая, что воспалительный инфильтрат состоит в основном из лимфоцитов

С-Поперечные срезы того же случая, показывающие воспалительный инфильтрат вокруг нижнего сегмента нескольких волосяных фолликулов

Д- Деталь предыдущего изображения, на которой показан интенсивный инфильтрат лимфоцитов

При прогрессировании заболевания все больше волос переходят из анагеновой фазы в катагеновую и телогеновую. Это приводит к уменьшению числа волос в активной фазе роста и увеличению количества волос в состоянии покоя.

1.5.1. Поражение ногтей при гнездной алопеции

ГА может вовлекать в патологический процесс и ногти, аномалии которых наблюдаются примерно в 10-15% случаев, среди пациентов, обратившихся к дерматологу по поводу изменения ногтей [40].

Исследования показывают, что пациенты с более тяжелыми формами алопеции (универсальная и тотальная форма) чаще проявляют аномалии ногтей, чем пациенты с менее выраженными формами, например, очаговой алопецией. Так у 50,5% пациентов с тяжелыми формами выпадения волос наблюдаются различные аномалии ногтей в то время у пациентов с очаговыми формами эта цифра не превышает 15% [19,40,45].

Это может указать на то, что воспалительный процесс на коже и придатков, таких как волосы и ногти, могут быть взаимосвязаны и свидетельствовать о более общем процессе, затрагивающем соединительные структуры.

ГА обычно ассоциируется с мелкими точечными изъязвлениями ногтей; в некоторых случаях наблюдается менее выраженная шероховатость ногтевой

пластины с продольными бороздками (трахионихия) [40].

1.5.2. Современные подходы к терапии гнездной алопеции и их эффективность

В связи с отсутствием универсального средства для лечения ГА у детей, на протяжении многих лет происходит разработка методов лечения ГА.

В литературных источниках имеются сообщения об использовании следующих лекарственных средств: антралин (частота полного ответа варьировала от 32% до 33,3%, а частота рецидивов от 9,5% до 64%. [48,63], дифенилциклопропенон (эффективность составила от 0% до 33,3% [14,49,57,], дибутиловый эфир квадратной кислоты (эффективность составила от 0% до 33,3%) [36,48], местные ингибиторы кальциневрина (около 29% пациентов показали лишь минимальный ответ в то время как остальные 71% не проявляли никакой реакции и часто испытывали прогрессирование заболевания) [42,53,62].

Наиболее эффективным методом лечения при очаговой форме алопеции является использование топических глюкокортикостероидных средств (ГКС) либо их инъекционное введение в очаг выпадения волос. Считается, что глюкокортистероидные средства воздействуют на перифолликулярные лимфоцитарные инфильтраты и уменьшают воспаление вокруг луковицы, тем самым позволяя фолликулам войти в нормальный цикл роста волос [39].

Использование местных кортикостероидов, особенно высокой градации по силе действия считается безопасным и эффективным вариантом лечения первой линии у детей с очаговой алопецией [25].

Системная терапия кортикостероидами является наиболее изученным методом лечения ГА как у детей, так и у взрослых. При этом данная группа препаратов показывала хорошие результаты как при внутривенном введении [37,39, 52,54, 56, 58, 59], при внутримышечном введении, а также при приеме внутрь [35, 51,54, 60].

Наряду с системными ГКС активно проводится терапия метотрексатом, при

этом полный ответ от приема метотрексата наблюдался в среднем у 17,9%, а частичный ответ у 47,9% при дозах от 2,5 мг до 25 мг в неделю [31,44,47].

Наиболее перспективной группой лекарственных средств для лечения ГА являются ингибиторы Янус-киназ. Данные препараты являются мощными противовоспалительными и антипролиферативными средствами. В клинических исследованиях у взрослых пациентов оценивалась системная терапия тофацитинибом, при этом у 82% отмечался полный или частичный ответ на лечение [10,20,26,27,28]. Побочные эффекты включали диарею, головные боли, инфекции верхних дыхательных путей, повышенный аппетит, увеличение веса, усталость и временное повышение уровня трансаминаз.

1.6. Важность и перспективы использования регистров в клинической практике у детей

Регистр пациентов выполняет важную роль в системе здравоохранения, обеспечивая сбор и анализ данных о различных заболеваниях и методах их лечения. Ведение регистра позволяет:

1. Мониторить динамику состояния пациентов: Это дает возможность отслеживать изменения в здоровье пациентов с течением времени, выявлять тенденции и прогнозировать дальнейший ход заболевания.
2. Оценивать эффективность и безопасность терапии: Сравнение различных методов лечения помогает выявить наиболее эффективные и безопасные подходы к терапии.
3. Анализировать структуру заболеваемости и инвалидности: Сбор данных о заболеваемости позволяет специалистам выявлять наиболее распространенные болезни, а также определять группы риска.
4. Планировать закупки медицинских ресурсов: Информация из регистра может использоваться для планирования потребностей в лекарственных препаратах и медицинском оборудовании, что помогает оптимизировать затраты и обеспечивать

пациентов необходимыми средствами.

Таким образом, регистры играют ключевую роль в управлении системой здравоохранения, обеспечивая обоснованные данные для принятия клинических, административных и политических решений.

Стоит отметить, что разработкой регистров по ГА занимаются и специалисты из других стран, однако данные регистры включают взрослых пациентов (США, Австралия). Регистров пациентов с ГА в детском возрасте на сегодняшний день, нет ни в одной стране.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось на базе Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор — Заслуженный врач Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор -Фисенко Андрей Петрович), в НИИ детской дерматологии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» (руководитель- — д.м.н., профессор Н.Н. Мурашкин).

Исследование одобрено Локальным Независимым Этическим Комитетом (№12 от 23.12.2021 года) и Ученым Советом ФГАУ НМИЦ "Научный центр здоровья детей" Минздрава России (протокол N42 от 21.01.2022 года).

Для проведения диссертационного исследования разработана электронная базы данных «Регистр пациентов с гнездной алопецией у детей».

Представителями пациентов, а также самими пациентами в возрасте старше 15 лет было подписано информированное согласие на включение в исследование.

Всех пациентов с тревожностью и депрессией консультировал психолог и / или психиатр.

2.1. Объем исследования

На основании данных регистра проводилась оценка оказываемой медицинской помощи детям в динамике с 2021 по 2024 год. В анализе приняли участие 420 пациентов. Для внесения данных использовался сайт <https://rosmed.info/>, с внедренным программным обеспечением онлайн платформы Microsoft Dynamics.

2.2. Дизайн исследования

Проведено мультицентровое ретроспективно-проспективное обсервационное (когортное) исследование. Схема дизайна исследования изображена на Рисунке 6.

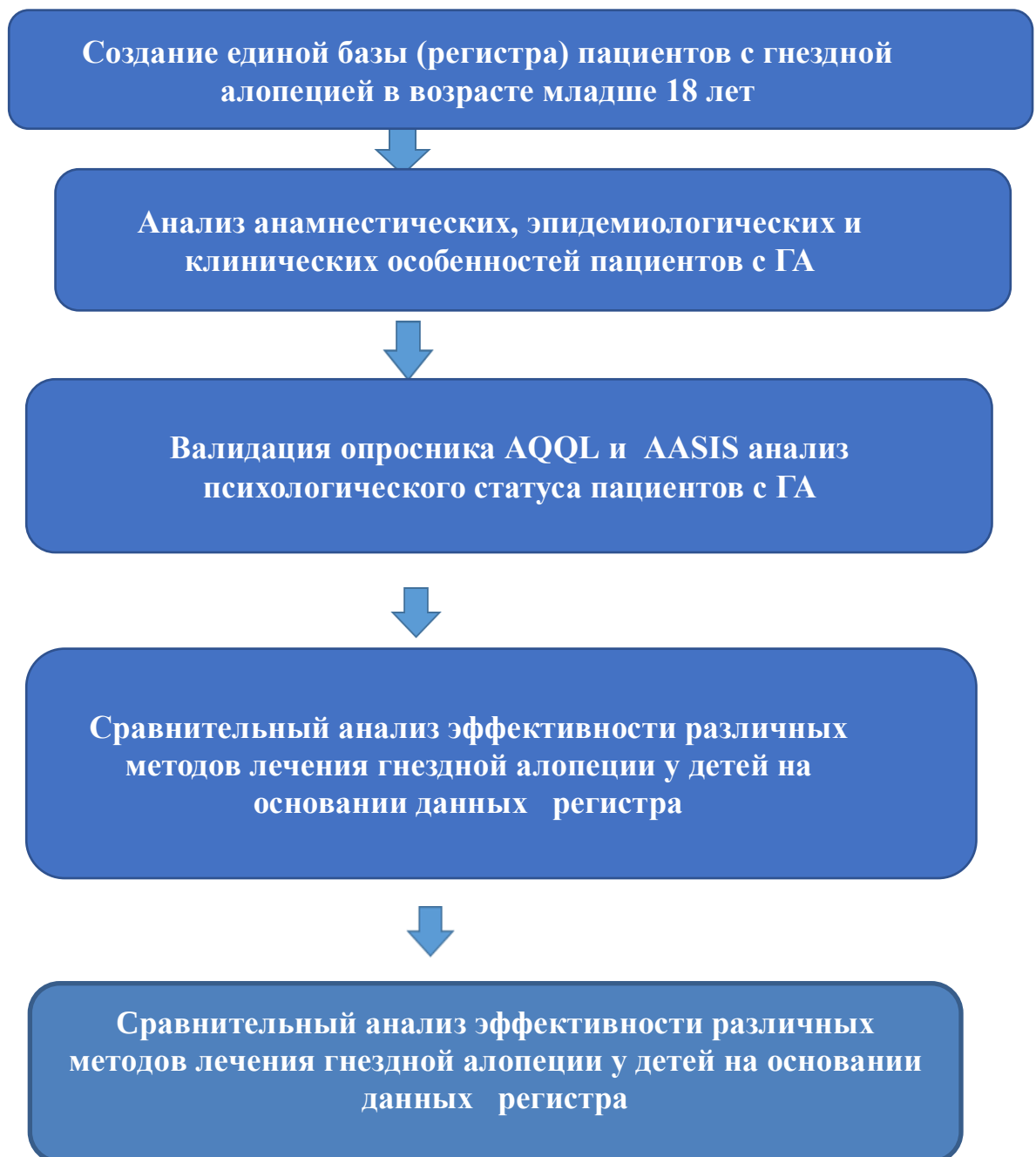


Рисунок 6- Дизайн исследования

Включенные разделы регистра структурированы для сбора различных

аспектов медицинского анамнеза и состояния пациента и состоит из следующих из разделов:

1. Общие сведения (врач) - информация о враче, который занимается лечением пациента, включая его ФИО, специальность и контактные данные.

2. Персональные данные пациента:

- ФИО (фамилия, имя, отчество);
- Пол (мужской или женский);
- Дата рождения (возраст пациента);
- Контактная информация, включая регион регистрации.

3. Анамнез гнездной алопеции:

- Количество предшествующих эпизодов гнездного облысения;
- Дата начала первого эпизода;
- Возраст на момент начала первого эпизода;
- Анамнез инфекций, имевших место в последние 6 месяцев перед началом потери волос, включая локализацию инфекции и вид инфекции.

4. Полученная патогенетическая терапия до включения в регистр - информация о терапии, которые были назначены пациенту до обращения за помощью. А также лечение, назначаемое при госпитализации и выписке из стационарных учреждений, включая лечение, назначаемое по решению врачебной комиссии.

5. Контроль степени выраженности алопеции до лечения и на фоне лечения (количественная оценка потери волос на основе площади облысения, описанная по шкале SALT), которая позволяет оценить процентное соотношение области с потерей волос по отношению ко всей поверхности головы.

Такой систематизированный подход позволяет врачу эффективно оценить состояние пациента и разработать индивидуализированный план лечения.

2.3 Оценка степени тяжести гнездной алопеции

Оценка тяжести ГА проводилась с использованием шкалы SALT (Рисунок 7),

ее использование позволяет стандартно и систематически оценивать степень потери волос [45]. Основная идея шкалы заключается в разделении скальпа на зоны и определении площади поражения.

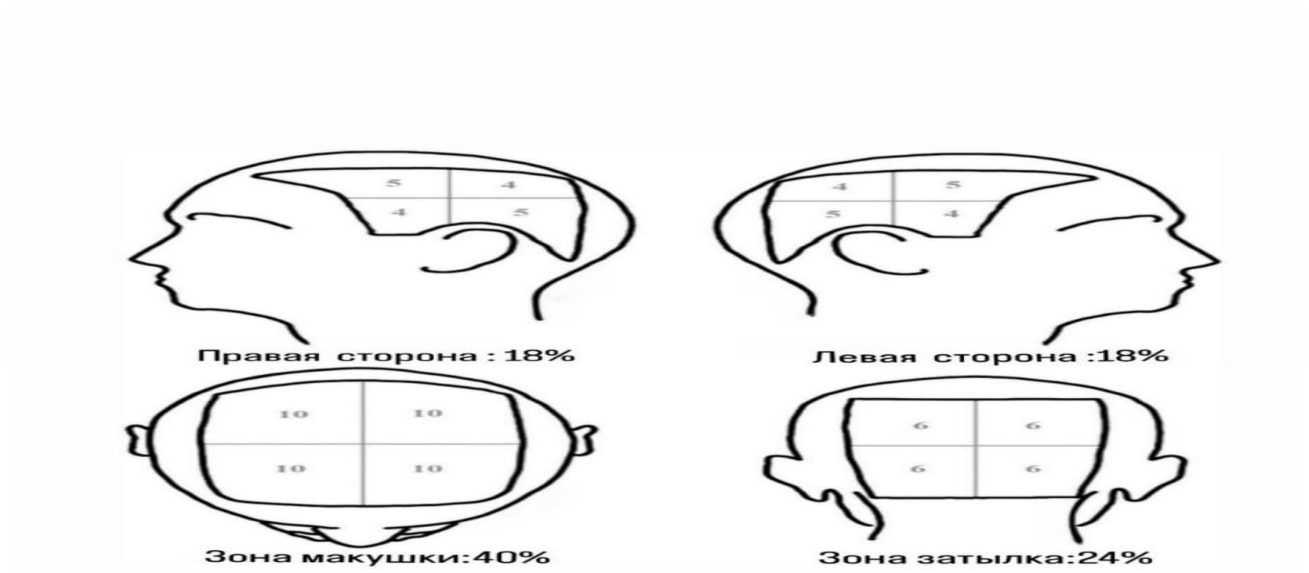


Рисунок 7- Шкала SALT I

Показатель SALT рассчитывается путем измерения процента выпадения волос в каждой из 4 областей кожи головы — с правой стороны (на который приходится 18% от общей площади кожи головы), с левой стороны (18%), зоны макушки (40%) и затылочной зоны (24%). Складывая общую сумму выпадения волос для каждой зоны получается сводный общий балл, т. е. балл SALT Score.

Вышеуказанная схема, доработанная теми же авторами, появилась в 2016г. (Рисунок 8) [45].

Особенностью SALT II, является появление в каждой из 4-х зон (лоб, затылок, боковые поверхности головы), дополнительных процентных делений, что позволяет более точно определить площадь выпадения волос, у пациентов с ограниченными формами гнездной алопеции.

На следующем этапе проводилась оценка эффективности лечебных препаратов с обязательным проведением процедуры фотофиксации. Фотофиксация проводилась на 3, 6 и 12 месяц заболевания.

Для оценки клинических особенностей течения гнездной алопеции проводилась оценка возраста при дебюте заболевания, длительность заболевания, наследственная предрасположенность и возможный провоцирующий фактор, по мнению пациента. Анализ данных проводился с 2021г. по 2024г.

2.4. Методы статистической обработки

В процессе работы применялись различные методики для обеспечения точности данных: данные вводились вручную, с последующей проверкой на наличие ошибок, а также осуществлялся контроль за выполнением стандартов.

В ходе работы проводилось выявление и устранение ошибок ввода, что включало в себя проверку на дубликаты, логические ошибки и пробелы в данных. Все выявленные ошибки тщательно документировались и исправлялись в

соответствии с установленными процедурами.

Полученные результаты подвергались статистическому анализу, выполненному согласно единому стандарту представления результатов клинических испытаний (РКИ) — CONSORT (CONsolidated Standards Of Reporting Trials). Анализ данных осуществлялся с использованием описательной статистики, а также различных методов для выявления статистической значимости полученных результатов.

В рамках исследования использовались традиционные и устоявшиеся методы, которые широко применяются в медицинских исследованиях [1,5, 8,9].

Так же широко использовался метод 95% доверительных интервалов. Если доверительные интервалы перекрывались более чем на одну треть различия признавались статистически не значимыми ($p > 0,05$). Если же доверительные интервалы перекрывались менее чем на одну треть или не перекрывались вовсе, различия признавались статистически значимыми с уровнем доверия 95% ($p < 0,05$).

Значимость различий при множественных сравнениях оценивалась с помощью дисперсионного анализа и, в частности, LSD теста.

Результаты расчетов приведены в формате среднее арифметическое значение $\pm$ среднеквадратическая ошибка ($M \pm m$), критерий оценки связи качественных показателей (χ^2 Пирсона), уровень значимости различий, связи (p), коэффициент корреляции Пирсона (r).

ГЛАВА 3. КЛИНИКО-СТАТИСТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ, ВКЛЮЧЕННЫХ В РЕГИСТР

3.1. Общая характеристика регистра (функционал и особенности)

На данном этапе диссертационной работы, с использованием электронной платформы, создан регистр (Рисунок 9).

The screenshot displays the 'Пациент' (Patient) registration form within the ROSMED.INFO system. The interface includes a sidebar with navigation links and a main form area. The form fields are as follows:

- Согласие пациента**: Dropdown menu with '- не выбрано -'.
- Дата заполнения***: Text input field with placeholder '<Дата визита (в т.ч. Ретроспективного визита)>'.
- Общие данные**: Section header.
- Дата рождения***: Text input field with placeholder 'Должна отличаться от текущей даты'.
- Возраст, полных лет**: Text input field with placeholder 'Возраст, полных лет'.
- Контактный телефон**: Text input field.
- Пол***: Dropdown menu with '- не выбрано -'.
- Расовая принадлежность**: Dropdown menu with '- не выбрано -'.
- Национальность пациента**: Dropdown menu with '- не выбрано -'.
- Преимущественный цвет волос**: Dropdown menu with '- не выбрано -'.
- Анамнез пациента и членов его/ее семьи**: Section header.
- Жалобы пациента**: Dropdown menu with 'Отсутствуют'.
- Сопутствующие заболевания**: Dropdown menu with '- не выбрано -'.

Buttons for 'Сохранить' (Save) and 'Отмена' (Cancel) are visible at the bottom right of the form.

Анамнез гнездной алопеции

Количество предшествующих эпизодов гнездного облысения

Дата начала 1-го эпизода гнездного облысения

Возраст в момент начала 1-го эпизода гнездного облысения, годы

Возраст в момент начала 1-го эпизода гнездного облысения, годы

Анамнез тотальной формы или тотальной/универсальной формы ГА, возникшей в какое-либо время

Дата начала тотальной формы или тотальной/универсальной формы ГА, возникшей в какое-либо время

Может отличаться от текущей даты

Статус ГА

- не выбрано -

Текущий эпизод гнездного облысения

Дата начала текущего эпизода гнездного облысения*

Возраст начала текущего эпизода гнездного облысения, годы

Возраст начала текущего эпизода гнездного облысения, годы

Длительность текущего эпизода, мес

Длительность текущего эпизода, мес

Андрогенетическая алопеция

Нет

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

Присутствует анамнез инфекции перед ПЕРВОНАЧАЛЬНЫМ эпизодом гнездного облысения

Нет

Локализация инфекции перед ТЕКУЩЕМ эпизодом гнездного облысения

- ☐ Кожные инфекции
- ☐ Органы дыхания

- ☐ Поражение скелета и суставов
- ☐ ЖКТ инфекции
- ☐ Почечные инфекции
- ☐ Инфекционные поражения печени

Вид инфекций

- ☐ Стафилококковые
- ☐ Пневмококковые
- ☐ Герпетические
- ☐ Covid-19

Анамнез вакцинаций в ближайшие 6 мес перед началом потери волос

Наличие вакцинаций в ближайшие 6 мес перед началом потери волос

Нет

Полученная патогенетическая терапия до включения пациента в исследование

Полученная патогенетическая терапия*

- ☐ ГКС системно в тб
- ☐ ГКС системно вн/в
- ☐ ГКС пролонгированные вн/к инъекции в очаг
- ☐ ГКС наружно мазь
- ☐ метотрексат в тб
- ☐ фолиевая кислота в тб
- ☐ циклоспорин в капсулах
- ☐ комбинированное лечение преднизолоном с циклоспорином
- ☐ Дитранол
- ☐ PUVA-терапия локальная
- ☐ PUVA-терапия общая
- ☐ миноксидил

- ☐ Ингибиторы Jаккиназ системно в тб
- ☐ Ингибиторы Jаккиназ наружно, мазь
- ☐ ТИМУСКИНФ ФОРТЕ гель
- ☐ Витамины
- ☐ Другое
- ☐ Не получал

Мнение пациента или родителя пациента в отношении пускового фактора потери волос

Первоначальный эпизод

- не выбрано -

Текущий эпизод

- не выбрано -

Характер потери волос на скальпе

Характер потери волос на скальпе

- не выбрано -

Напишите нам, мы онлайн!

Оценка распространенности алопеции до лечения

Оценка степени выраженности алопеции — количественная оценка степени тяжести алопеции, основанная на площади выпадения волос на коже черепа (%)

Укажите % алопеции с левой стороны

Укажите % алопеции в интервале от 0 до 100

Расчет % алопеции с левой стороны

Расчет % алопеции с левой стороны

Укажите % алопеции с правой стороны

Укажите % алопеции в интервале от 0 до 100

Расчет % алопеции с правой стороны

Расчет % алопеции с правой стороны

Укажите % алопеции верхней части головы

Укажите % алопеции в интервале от 0 до 100

Расчет % алопеции верхней части головы

Расчет % алопеции верхней части головы

Укажите % алопеции затылочной части головы

Укажите % алопеции в интервале от 1 до 100

Напишите нам, мы онлайн!

Укажите % алопеции в интервале от 1 до 100

Расчет % алопеции затылочной части головы

Расчет % алопеции затылочной части головы

Шкала SALT (Severity of alopecia tool)

Шкала SALT (Severity of alopecia tool)

Оценка распространённости алопеции до лечения, загрузка фото

Загрузить файл...

ДОБАВИТЬ ФАЙЛ

Критерий S измерения показателей тяжести алопеции на скальпе

- не выбрано -

Потеря волос на теле

- не выбрано -

Классификация поражения ногтей

- не выбрано -

Распространённость потери волос (S0-S5, B0-B2)

- не выбрано - - не выбрано -

Напишите нам, мы онлайн!

ROS MED.INFO
Регистр, который работает

Обновления системы | Настройка профиля | Выход

КУРАТОР
Догов Альберт Мухамедович

ДОКУМЕНТАЦИЯ

ПАЦИЕНТЫ

ВРАЧИ

ЖИВАЯ ЛЕНТА

СТАТИСТИКА

КУРАТОР

МЕНЕДЖМЕНТ

Поражение ногтей

Поражение ногтей

- не выбрано -

Стандартизированные фото 4 изображений головы до лечения

Загрузить файл...

ДОБАВИТЬ ФАЙЛ

Диагноз ГА

Диагноз ГА

- не выбрано -

Форма ГА

- не выбрано -

Активность заболевания

- не выбрано -

СОХРАНИТЬ ОТМЕНА УДАЛИТЬ ПАЦИЕНТА СОХРАНИТЬ И СОЗДАТЬ ВИЗИТ

Наверх

Напишите нам, мы онлайн!

Рисунок 9- Внешний вид регистра пациентов с ГА

3.2. Гендерно-возрастная характеристика пациентов исследовательской группы

В таблице 3 представлена гендерно-возрастная характеристика пациентов, из которой следует, что в исследовательскую выборку вошло 222 (52,9%) больных женского и 198 (47,1%) больных мужского пола. Однако различия их частот статистически не значимые ($p=0,09$). Пациенты обеих групп продемонстрировали статистически значимую однородность ($p=0,85$) по возрасту. При этом средний возраст в обеих группах составил около $11\pm0,2$ лет. Это же значение продемонстрировала и медиана. Близки между собой оказались минимальные и максимальные значения.

Таблица 3 –Гендерно-возрастная характеристика пациентов исследовательской группы

Пол	Среднее значение, $M\pm m$	Медиана	Минимальное значение	Максимальное значение	Уровень значимости, p
Мужской	$10,8\pm0,22$	11	4	19	0,85
Женский	$10,8\pm0,25$	11	5	17	

При изучении распределения пациентов женского и мужского пола по группам вида поражения (Таблица 4) выяснилась однородность распределения показателей, которые принимали значения от минимального 31,08%, доля девочек с тотальной алопецией, до 35,86%, доля мальчиков с этой же формой поражения ($\chi^2=1,4$, $p=0,49$).

Таблица 4 – Структура форм гнездной алопеции в гендерных группах

Пол	Форма алопеции				Всего
		очаговая	тотальная	универсальная	
Женский	абс.	74	69	79	222
	%	33,33%	31,08%	35,59%	
Мужской	абс.	66	71	61	198
	%	33,33%	35,86%	30,81%	
Всего	абс.	140	140	140	420
	%	33,33%	33,33%	33,33%	

3.3. География регистрации пациентов с гнездной алопецией

В регистр включены дети из 31 региона Российской Федерации (Таблица 5).

Таблица 5 – География, включенных в регистр пациентов

№	Регионы	Абс.	%	№	Регионы	Абс.	%
1.	Адыгея Респ.	5	1.7%	17.	Нижегородская обл.	4	1.3%
2.	Алтайский край	6	2%	18.	Пермский край	5	1,7%
3.	Астраханская обл.	8	2,6%	19.	Ростовская обл.	9	3%
4.	Башкортостан Респ.	13	4,3%	20.	Рязанская обл.	8	2,7%
5.	Белгородская обл	4	1.2%	21.	Самарская обл.	9	3%
6.	Брянская обл	3	0.9%	22.	Саратовская обл.	42	13.9%
7.	Воронежская обл	7	2,3%	23.	Пензенская область	5	1.7%
8.	Республика Дагестан	9	3%	24.	Республика Карелия	4	1,3%
9.	Ивановская обл .	5	1.7%	25.	Свердловская обл.	9	3%
10.	Республика Хакасия	4	1,3%	26.	Ставропольский край	7	2,3%
11.	Карачаево-Черкесская р.	5	1.7%	27.	Камчатский кр.	8	2,7%
12.	Краснодарский кр.	8	2,7%	28.	Тамбовская обл.	4	1,2%
13.	Липецкая обл.	2	0,6%	29.	Татарстан Респ.	28	9,3%
14.	Мордовия Респ.	5	1.7%	30.	Хабаровский край	3	1%
15/16.	Московская область и г.Москва	55	18,2. %	31.	Чеченская Респ.	18	6,0%

Анализ географии регистрации пациентов с ГА, включенных в регистр показал, что большее количество пациентов, включенных в регистр, составили пациенты из Московской области и г.Москва 55 пациентов (18,2%).

3.4. Роль триггерных факторов в развитии гнездной алопеции у детей по мнению детей и/или законных представителей

Острая инфекция верхних дыхательных путей являлась причиной развития заболевания (по мнению пациента или законного представителя) наиболее часто и выявлено у 21 пациента включенных в регистр. 8 пациентов, включенных в регистр, связали развитие заболевания с пренесенной острой кишечной инфекцией.

Таблица 6-Триггерные факторы у пациентов с ГА, включенных в Общероссийский регистр (n=302)

Триггерные факторы	Число пациентов	% абс.
Инфекция дыхательных путей	21	6.9%
Кишечная инфекция	8	2.6%
Кожная инфекция	1	0.3%
Вакцинация	10	3.3%

3.5. Наследственный анамнез и коморбидная патология у пациентов, включенных в регистр

Общее количество пациентов с отягощенным анамнезом - 19 пациентов. Что составляет 6,2% от общей группы. У 7 пациентов (2.3%) случаи алопеции зарегистрированы у родственников второй линии (бабушки, дедушки, тети, дяди), что свидетельствует о менее выраженной генетической предрасположенности по сравнению с родственниками первой линии. У 3,9 % исследуемой группы (12 пациентов) случаи болезни найдены у

родственников первой линии родства.

У 187 пациентов выявлена коморбидная патология (62% исследуемой группы) (Рисунок 10).

Установлено, что наиболее часто сопутствующим заболеванием являлся атопический дерматит (23,5%), на втором месте с большим отрывом аллергический ринит (5,6%), более редко выявлялась бронхиальная астма (2,9%) и различные формы псориаза (2,6%). Также в списке сопутствующих заболеваний выделяется аутоиммунный тиреоидит встречавшийся у 2,5% исследуемой группы пациентов.

На рисунке 11 представлен пациент с универсальной формой гнездной алопеции и тяжелой формой вульгарного псориаза.

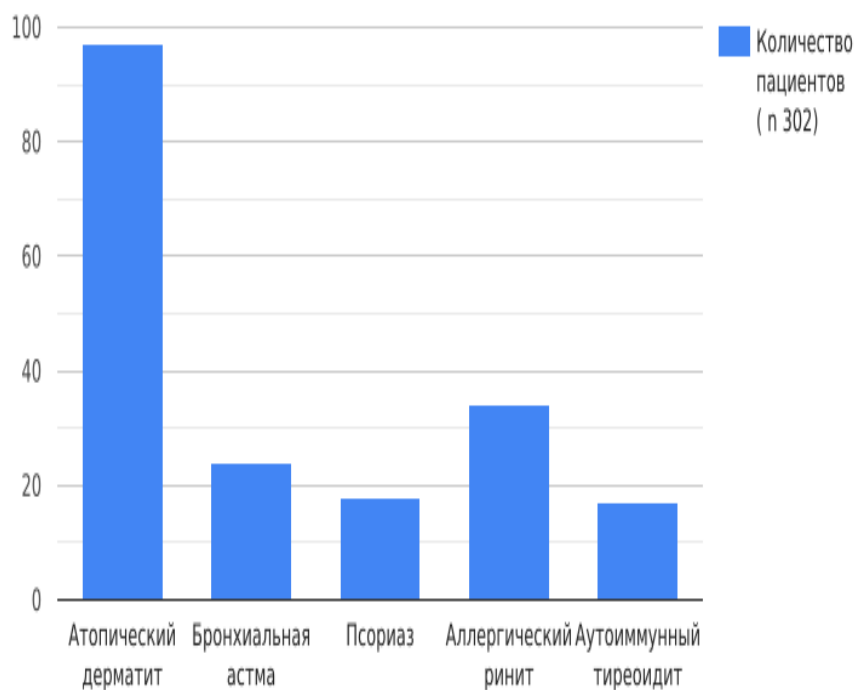


Рисунок 10-Сопутствующие заболевания у пациентов с ГА у детей, включенных в регистр



Рисунок 11- Пациент 17 лет с ГА и тяжелой формой псориаза

3.6. Клинические особенности течения гнездной алопеции в детском возрасте

3.6.1. Особенности дебюта гнездной алопеции

Существует 2 возрастных пика заболеваемости ГА в детском возрасте,

первый в возрасте 7 лет и второй в возрасте 12 лет (Рисунок 12).

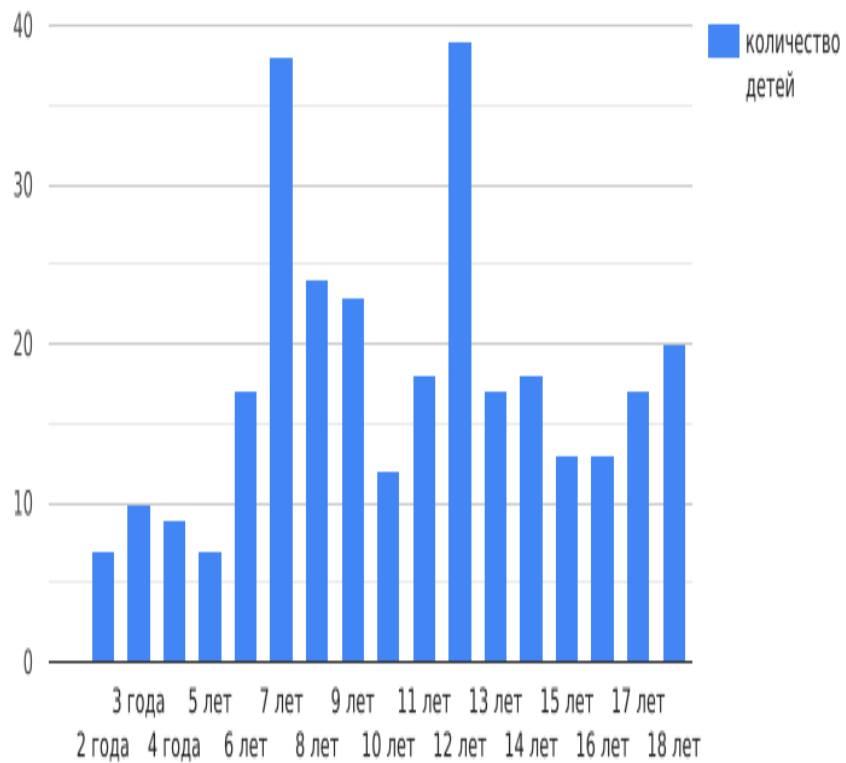


Рисунок 12- Возраст на момент начала 1-эпизода гнездной алопеции (n=302)

Средняя длительность текущего эпизода гнездной алопеции составила 38 месяцев, 8 дней (Рисунок 13).

Из них [1-13 месяцев] 150 (49,7%) пациента, [13-24 месяца] 58 (19,2%) пациентов, [24-36 месяцев] 44 (14,6%) пациентов, [36-48 месяцев] 9 (2,9 %) пациента, [48-60 месяцев] 11 (3,6%) пациентов, [60 -257 месяцев] 30 (9,9%) пациентов.

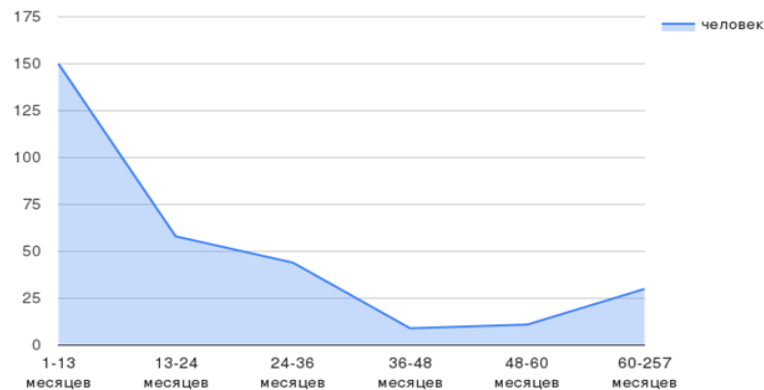


Рисунок 13- Длительность текущего эпизода ГА (n=302)

Анализируя медицинскую карту включенных в регистр пациентов (Рисунок 14), установлено, что наиболее часто встречается очаговая форма ГА 38,2% (116 детей) (Рисунок 15), а также универсальная форма ГА 32,5% (98 детей), реже встречается тотальная форма ГА 22,3% (67 детей, офиазис 6,9% (21 ребенок) (Рисунок 16).

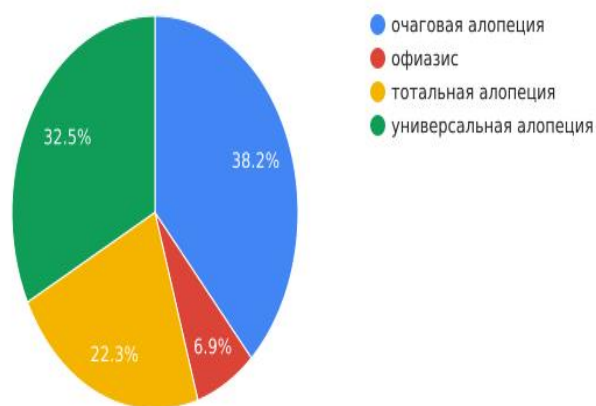


Рисунок 14-Частота встречаемости различных форм ГА (n=302)



Рисунок 15- Пациент С.,11 лет, с многоочаговой формой ГА



Рисунок 16- Пациентка А.,12 лет, с краевым гнездным выпадением волос (офиазис)

3.6.2. Топографическая характеристика потери волос

Степень поражения с левой стороны (Рисунок 17) составил: 66,47 % из них: [0-16%] 60 (19,9%) пациентов, [16-33%] 22 (7,3%) пациентов, [33-50 %] 8 (2,6%) пациентов, [50-66%] 14 (4,6 %) пациентов, [66-83%] 12 (4 %) пациентов, [83-100%] 186 (61,6%) пациентов.

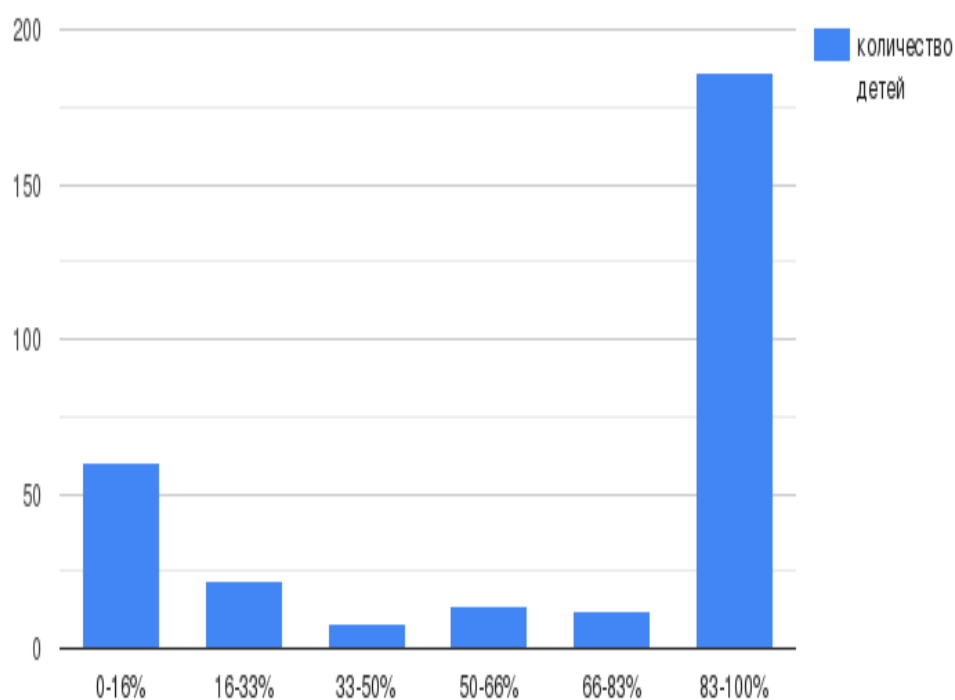


Рисунок 17- Степень выраженности выпадения волос с левой стороны (n=302)

Степень поражения с правой стороны (Рисунок 18) составил: 55,23 % из них: [0-16%] 71 (23,5%) пациентов, [16-33%] 59 (19,5%) пациентов, [33-50 %] 9 (3%) пациентов, [50-66%] 14 (4,6 %) пациентов, [66-83%] 9 (3 %) пациентов, [83-100%] 140 (46,3. %) пациентов.

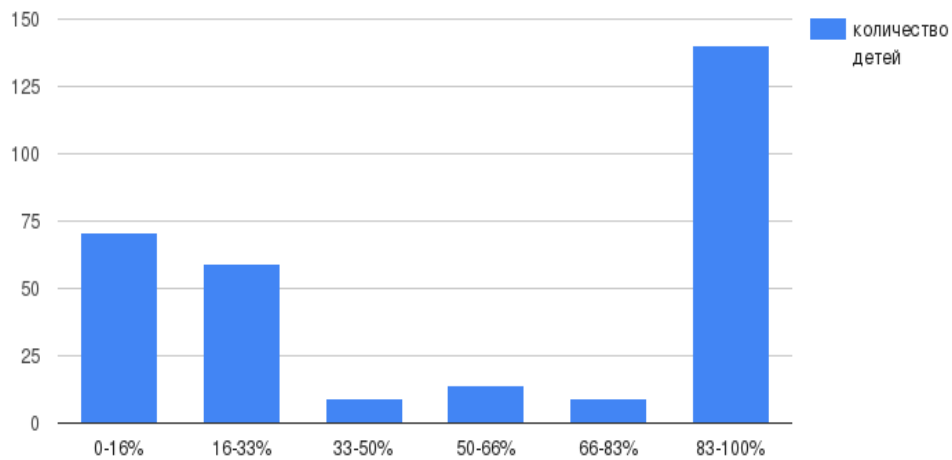


Рисунок 18- Степень выраженности выпадения волос с правой стороны ((n=302)

Степень поражения с верхней части головы (Рисунок 19) составил: 53,61 % из них: [0-16%] 56 (17,5%) пациентов, [16-33%] 29 (9,6%) пациентов, [33-50 %] 84 (27,8%) пациентов, [50-66%] 14 (4,6 %) пациентов, [66-83%] 9 (3 %) пациентов, [83-100%] 110 (36,3 %) пациентов.

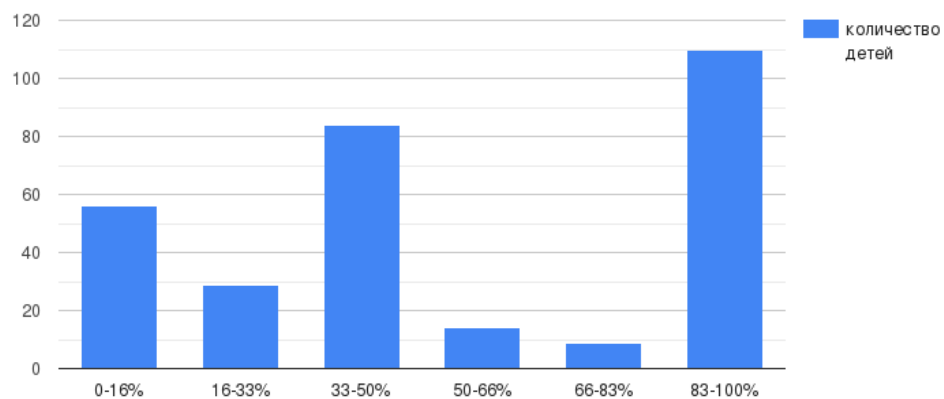


Рисунок 19-Степень выраженности выпадения волос алопеции верхней части головы (n=302)

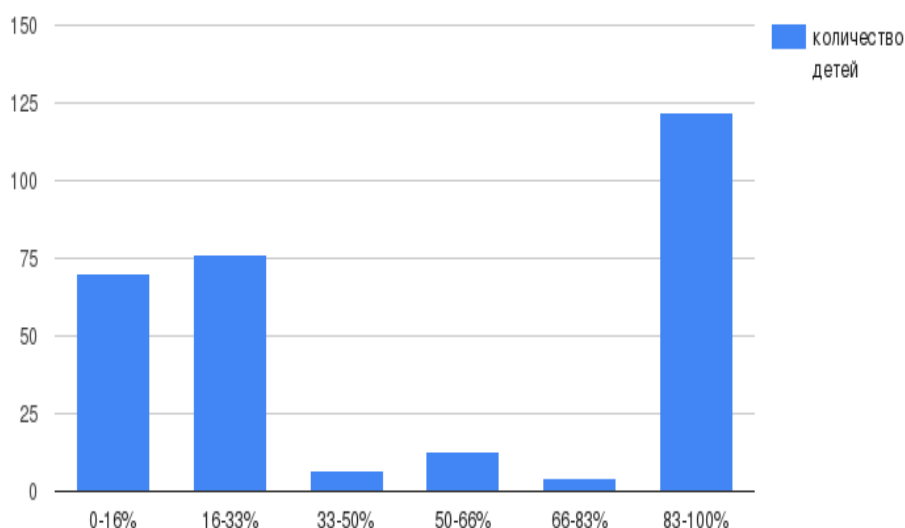


Рисунок 20-Степень выраженности выпадения волос в затылочной части головы (n=302)

Степень поражения затылочной части головы (Рисунок 20) составил: 51,89 % из них: [0-16%] 70 (23,1%) пациентов, [16-33%] 76 (25,2%) пациентов, [33-50 %] 7(2,3%) пациентов, [50-66%] 13 (4,3 %) пациентов, [66-83%] 14 (4,6 %) пациентов, [83-100%] 122 (40,4 %) пациентов.

3.6.3. Тяжесть течения гнездной алопеции по шкале Severity of Alopecia Tool Score

Средний процент тяжести течения алопеции по шкале SALT, составил 55,39 % (SALT SCORE 55 баллов) (Рисунок 21) со следующим распределением: [0-22%] 74 (24,5%) пациента, [22-38%] 56 (18,5%) пациентов, [38-53%] 8 (2,7%) пациентов, [53-69%] 11 (3,6 %) пациентов, [69-84%] 12 (4 %) пациентов, [84-100%] 141 (46,7 %) пациентов.

Данные значения позволяют сделать вывод, о том, что в регистр включены пациенты с более тяжелыми формами алопеции.

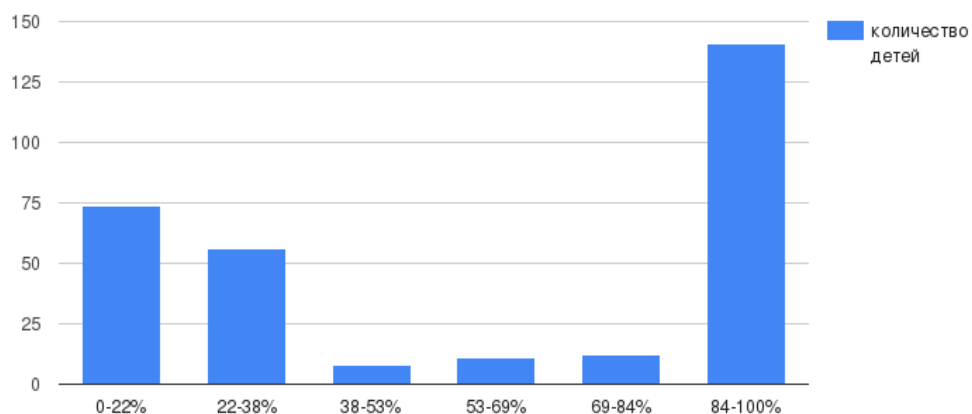


Рисунок 21-Индекс тяжести алопеции по шкале SALT (n=302)

При оценке степени выпадения ресниц, получены следующие результаты (Рисунок 22): 0 баллов (отсутствие ресниц): 95 (31,4%) пациентов (Рисунок 23), 1 балл (минимальное количество ресниц (Рисунок 24) 38 (12,6%) пациентов, 2 балла (умеренное количество ресниц) 44 (14,6%) пациента, 3 балла (нормальное количество ресниц) 125 (41,4 %) пациентов.

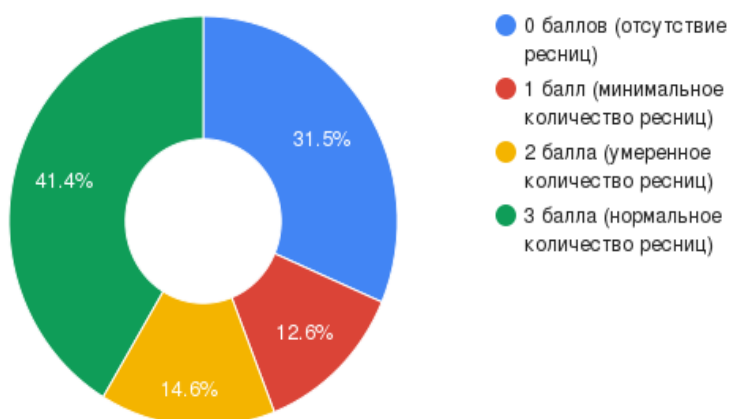


Рисунок 22- Степень выпадения ресниц у пациентов с ГА (n=302)



Рисунок 23- Пациент Н., 14 лет, с универсальной формой алопеции (0 баллов по шкале выпадения ресниц)

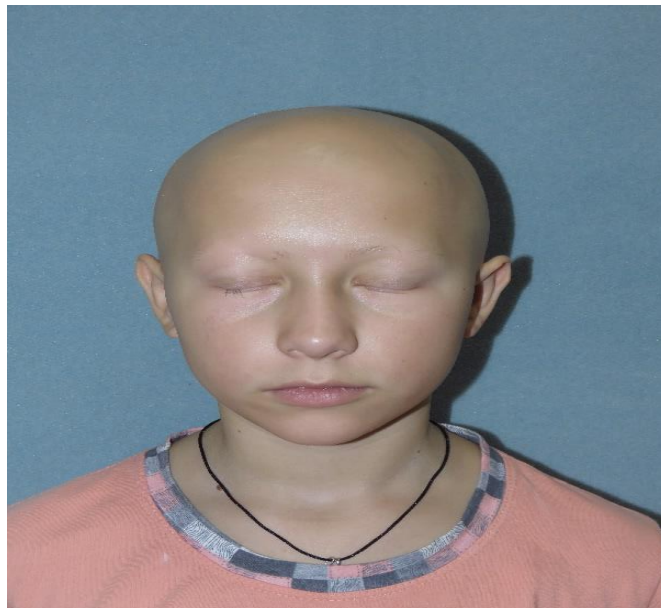


Рисунок 24- Пациентка М., 13 лет, с универсальной формой алопеции (1 балл по шкале выпадения ресниц)

При оценке степени выпадения волос на бровях (Рисунок 25) получены следующие результаты: 0 баллов (отсутствие волос на бровях (Рисунок 26)) - 108 (35,8%) пациента, 1 балл (минимальное количество волос на бровях) - 54

(17,9%) пациентов, 2 балла (умеренное количество волос на бровях) -58 (19,2%) пациентов, 3 балла (нормальное количество волос на бровях) 82 (27,1%) пациента.

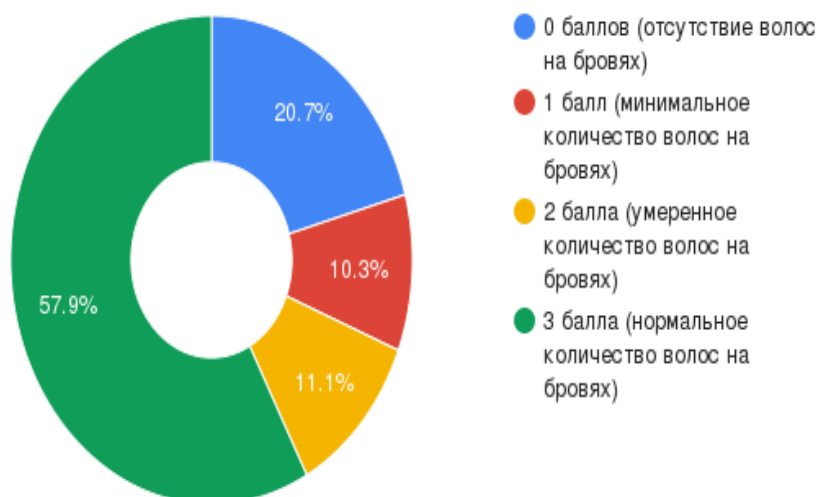


Рисунок 25- Степень выпадения волос на бровях у пациентов с ГА (n=302)



Рисунок 26- Пациенты 9, 7 и 12 лет с универсальной формой алопеции (0 баллов по шкале выпадения ресниц)

3.6.4. Особенности поражения ногтей у пациентов с гнездовой алопецией

У 42% исследуемой группы пациентов, что составляет 127 детей, выявлены изменения ногтевых пластин разной степени тяжести (Рисунок 27).

Ногти в виде наперстка (точечные вдавления на ногтевых пластинках в виде наперстка) отмечались у 66 детей, трахионихия (ногти, будто натертые наждачной бумагой) у 20 детей (Рисунок 28), ониходексис (ломкие, слоющиеся ногти, продольное расщепление ногтевой пластины) у 11 детей, продольные гребни или бороздки у 16 детей (Рисунок 29) лейконихия (белые линии или пятна на ногтевой пластине) у 14 детей (Рисунок 30).



Рисунок 27-Различные варианты поражения ногтевых пластин у детей, включенных в регистр



Рисунок 28- Пациентка С., 12 лет с субтотальной формой ГА и поражением ногтей по типу трахионихии



Рисунок 29- Пациент В., 16 лет с универсальной формой алопеции и поражением ногтевых пластин по типу продольных гребней

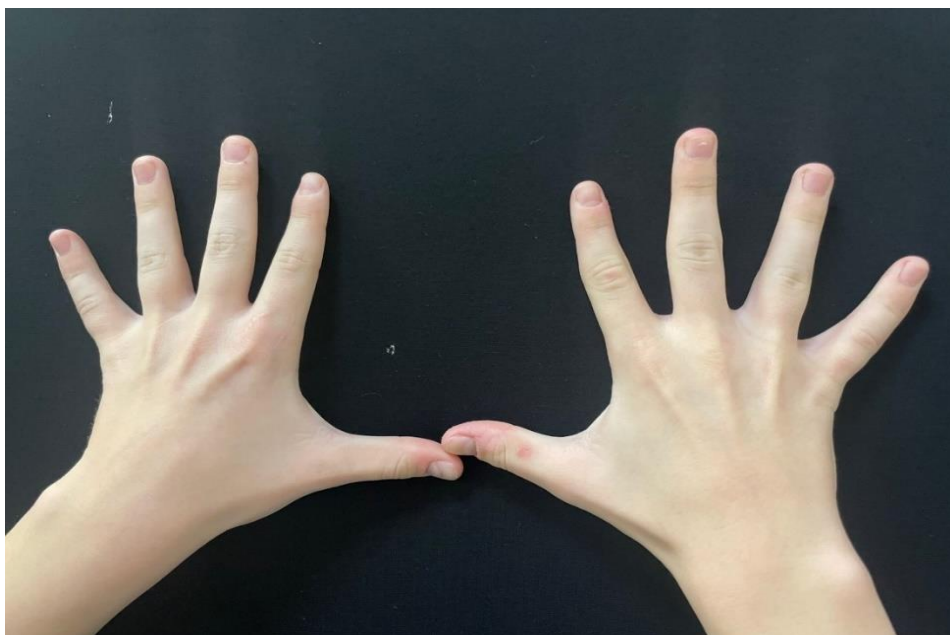


Рисунок 30- Пациент 14 лет с поражением ногтевых пластин по типу лейконихии (белые линии или пятна на ногтевой пластине)

Заключение

В исследование вошло 222 (52,9%) девочек и 198 (47,1%) мальчиков. Однако различия их частот статистически не значимые ($p=0,09$). Пациенты обеих групп продемонстрировали статистически значимую однородность ($p=0,85$) по возрасту. При этом средний возраст в обеих группах составил около $11\pm 0,2$ лет.

Общее количество пациентов с отягощенным анамнезом составило 19 пациентов.

Острая инфекция верхних дыхательных путей являлась причиной развития заболевания (по мнению пациента или законного представителя) наиболее часто и выявлено у 21 пациента включенных в регистр. 8 пациентов, включенных в регистр, связали развитие заболевания с перенесенной острой кишечной инфекцией.

Наиболее частыми сопутствующими заболеваниями у пациентов

детского возраста с ГА являлись: атопический дерматит, аллергический ринит, бронхиальная астма аутоиммунный тиреоидит и псориаз.

Анализируя медицинскую карту включенных в регистр пациентов, установлено, что наиболее часто встречается очаговая форма ГА 38,2% а также универсальная форма ГА 32,5%.

При оценке наиболее частых зон выпадения волос выявлено, что наиболее часто волосы выпадают расположенные в левой височной области.

У детей, включенных в регистр, выявлено 2 возрастных пика заболеваемости ГА в детском возрасте, первый в возрасте 7 лет и второй в возрасте 12 лет.

Средний балл по шкале SALT, составил 55 баллов, что свидетельствует о том, что в регистре представлены пациенты с более тяжелыми формами выпадения волос.

Выпадение волос ассоциировано с выпадением волос на ресницах у 44% пациентов, бровях у 53,7%, а также с поражением ногтевых пластинок у 42,1% детей. При этом наиболее частой формой изменения ногтевых пластин являются ногти в виде наперстка.

ГЛАВА 4. ВАЛИДАЦИЯ ШКАЛ ОЦЕНКИ ПСИХОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА У ПАЦИЕНТОВ С ГНЕЗДНОЙ АЛОПЕЦИЕЙ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

На данном этапе работы поставлены задачи: провести валидацию и оценить качество жизни пациентов с ГА с использованием опросника Quality of life in Alopecia Areata (AAQL) и опросника шкалы воздействия симптомов ГА Alopecia Areata Symptom Impact Scale (AASIS). Всего в исследование включено 120 пациентов. Средний возраст пациентов $9,3 \pm 2,8$ года. Опросники заполнялись пациентами старше 6 лет.

4.1. Валидация опросника для оценки качества жизни пациентов с гнездной алопенией у детей (Quality of life in Alopecia Areata)

В первоначальной версии вопросы шкалы AAQL разделены на 3 блока и включает в себя 21 вопрос, оценивающие объективные симптомы, субъективные симптомы и отношения. Предлагается на выбор использование трех вариантов ответа— «не соответствует», «частично соответствует» и «полностью соответствует», что дает возможность получить более детализированную информацию о состоянии пациента (**Приложение А**). Процесс валидации нами был разделен на 3 этапа:

Первый этап: Изначально иностранная версия опросника и инструкции были переведены на русский язык двумя независимыми медицинскими переводчиками. Это обеспечило точность и адекватность перевода.

Второй этап: После того как русская версия была создана, она была обратно переведена на английский язык носителем языка, который имеет высшее медицинское образование. Этот этап позволил выявить

потенциальные несоответствия и ошибки в переводе.

Третий этап: После завершения обратного перевода русскоязычная версия была обсуждена экспертной комиссией. Во время заседания комиссии принято решение исключить из структуры опросника вопросы, которые касались сексуальной жизни и работы. В связи с этим итоговое количество вопросов составило 16 вопросов. В состав комиссии были включены: переводчик, дерматовенерологи/трихологи (55 врачей), работающие с пациентами с гнездной алопецией, и специалист в области медицинской статистики.

Такой многоступенчатый процесс обеспечил высокое качество перевода и адаптацию инструмента для дальнейшего использования в исследовательских или клинических условиях.

Во время проведения первичного тестирования ни у врачей исследователей, ни у пациентов не возникло трудностей, что подтвердило понимание текста и ее ясность у пациентов. В связи с этим на следующем заседании экспертной комиссии проведено утверждение финальной версии русскоязычного опросника. **(Приложение Б).**

С целью установления достоверности русскоязычного опросника проведена оценка психометрических показателей (Таблица 7).

Полученные результаты свидетельствуют о высокой надежности и валидности шкалы AQQL.

Коэффициент корреляции Пирсона ($r = 0,74$) указывает на сильную положительную корреляцию между измерениями в разных временных точках, что означает, что шкала демонстрирует стабильность результатов при повторной проверки.

Высокий коэффициент α Кронбаха ($\alpha = 0,88$) говорит о сильной внутренней согласованности и согласованности элементов шкалы.

Таблица 7- Психометрические показатели русскоязычной версии опросника AQQL

Оцениваемые параметры	Критерии параметра	Способ оценки	Пороговое значение	Полученные результаты	
Надежность	Показатель внутренней согласованности	Коэффициент альфа	0,8 и больше	0,88	$p < 0,0001$
	Уровень ретестовой надежности	Корреляционный коэффициент Пирсона	0,7 и больше	0,74	$p < 0,0001$
Чувствительность	Чувствительность	Критерий Стьюдента	$p < 0,05$	-3,68	
Валидность	Содержательная валидность	Оценка экспертной комиссии	7/10 и выше	9,7/10	

Экспертная оценка валидности, составившая 9,7 из 10, подтверждает содержательную валидность инструмента, указывая на то, что шкала действительно отражает то, что она призвана измерять. В целом, результаты исследования говорят о том, что шкала AQQL является надежным и валидным инструментом для оценки интересующей переменной.

Отмечается достоверное снижение выраженности психологических расстройств при использовании валидированной нами шкалы AQQL (Рисунок 31).

Успешная терапия ГА приводит к снижению уровня тревожности пациентов по шкале AQQL на 9,0 баллов [3,0–13,0] балла.

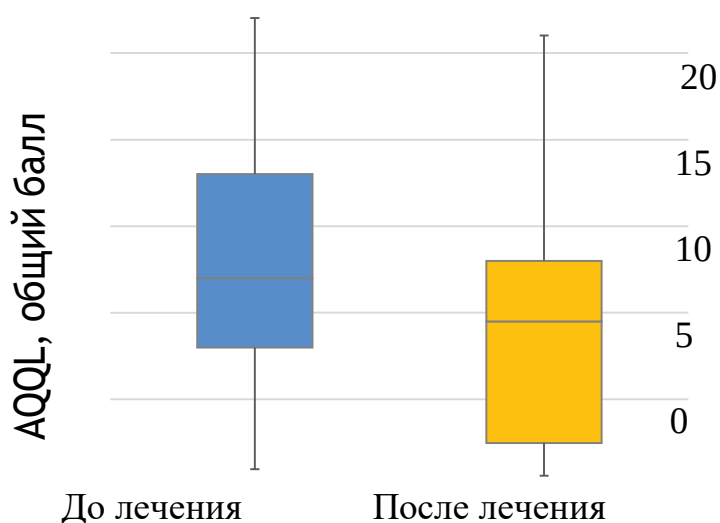


Рисунок 31-Динамика показателей по шкале AQQL (русскоязычная версия) на фоне проводимой терапии при первом и заключительном визитах

4.2 Результаты оценки качества жизни пациентов с гнездной алопецией у детей на основании опросника Quality of life in Alopecia Areata

При оценке качества жизни по Шкале AQQL выраженное влияние на качество жизни ГА оказывает у 41,67% детей дошкольного возраста, 38,71% детей младшего школьного возраста и 32,35% детей старшего школьного возраста (Таблица 8, Рисунок 32).

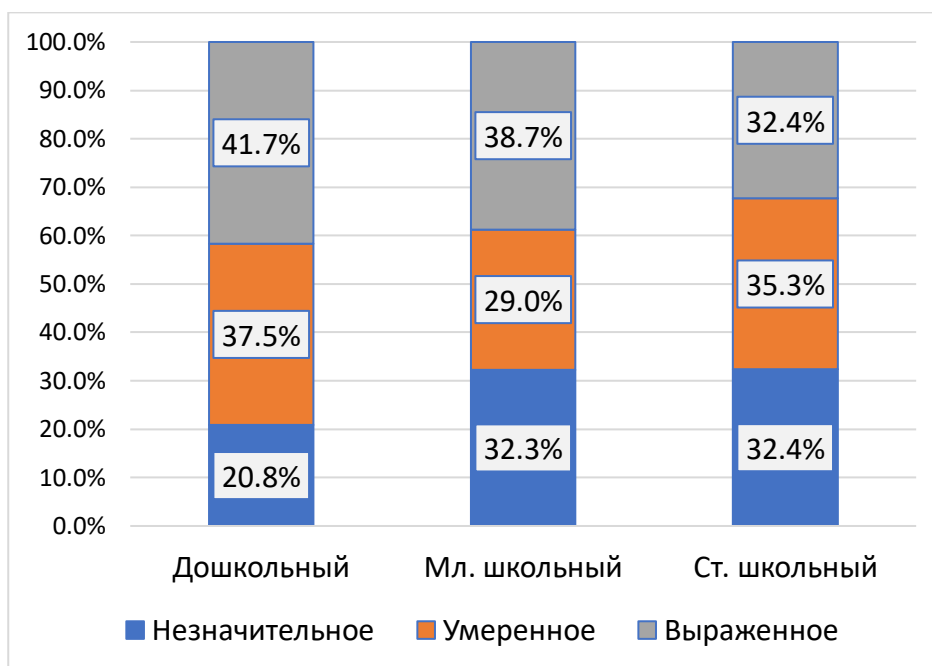


Рисунок 32-Влияние ГА на качество жизни по шкале AQQL

Таблица 8 - Распределение пациентов различных возрастных групп в зависимости от суммы положительных ответов "Да" по шкале AAQL

Возраст		Влияние на качество жизни			Всего
		незначительное	умеренное	выраженное	
Дошкольный	абс.	5	9	1	24
	%	20,83%	37,50%	41,67%	
Мл. школьный	абс.	20	18	24	62
	%	32,26%	29,03%	38,71%	
Ст. школьный	абс.	11	12	11	34
	%	32,35%	35,29%	32,35%	
Всего	абс.	36	39	45	120
	%	30,00%	32,50%	37,50%	100%

Стоит отметить, что распределения ответов мальчиков и девочек однородные, т.е. связь пола и вариантов ответов не значимая ($p > 0,05$) (таблица

9; 10).

Таблица 9- Распределение пациентов мужского и женского пола в зависимости от ответа на вопросы по шкале AAQL (субъективные ощущения)

Вопрос опросника			Всего	Возрастные группы		
				дошкольный	мл.школьный	ст.школьный
Я чувствую себя некомфортно в парике	да	абс.	62	9	38	15
		%	51,67%	37,50%	61,29%	44,12%
	нет	абс.	58	15	24	19
		%	48,33%	62,50%	38,71%	55,88%
Я стараюсь скрывать кожу головы шляпами или банданами	да	абс.	92	18	47	27
		%	76,67%	75,00%	75,81%	79,41%
	нет	абс.	28	6	15	7
		%	23,33%	25,00%	24,19%	20,59%
Меня беспокоит только эта проблема с волосами в моей жизни	да	абс.	92	19	46	27
		%	76,67%	79,17%	74,19%	79,41%
	нет	абс.	28	5	16	7
		%	23,33%	20,83%	25,81%	20,59%
Я не могу забыть, что у меня эта проблема с волосами	да	абс.	74	15	35	24
		%	61,67%	62,50%	56,45%	70,59%
	нет	абс.	46	9	27	10
		%	38,33%	37,50%	43,55%	29,41%
Я боюсь, что алопеция может распространиться	да	абс.	54	12	25	17
		%	45,00%	50,00%	40,32%	50,00%
	нет	абс.	66	12	37	17
		%	55,00%	50,00%	59,68%	50,00%
Я не снимаю свой парик / бандану в присутствии партнера / родственников / друзей	да	абс.	55	12	26	17
		%	45,83%	50,00%	41,94%	50,00%
	нет	абс.	65	12	36	17
		%	54,17%	50,00%	58,06%	50,00%
Боюсь, что у моих детей будет алопеция	да	абс.	27	10	13	4
		%	22,50%	41,67%	20,97%	11,76%
	нет	абс.	93	14	49	30
		%	77,50%	58,33%	79,03%	88,24%
Мне грустно из-за того, что у меня нет волос / бровей / ресниц	да	абс.	103	20	52	31
		%	85,83%	83,33%	83,87%	91,18%
	нет	абс.	17	4	10	3
		%	14,17%	16,67%	16,13%	8,82%

Таблица 10- Распределение пациентов мужского и женского пола в зависимости от ответа на вопросы по шкале AAQL (отношения)

Вопрос опросника			Всего	Возрастные группы		
				дошкольный	мл.школьный	ст.школьный
Я чувствую, что людям неприятно смотреть на меня	да	абс.	92	18	47	27
		%	76,67%	75,00%	75,81%	79,41%
	нет	абс.	28	6	15	7
		%	23,33%	25,00%	24,19%	20,59%
Я думаю, что другие люди замечают мои проблемы с волосами / бровями / ресницами	да	абс.	92	19	47	26
		%	76,67%	79,17%	75,81%	76,47%
	нет	абс.	28	5	15	8
		%	23,33%	20,83%	24,19%	23,53%
Я боюсь, что другие люди думают, что за моими волосами плохо ухаживают	да	абс.	97	20	49	28
		%	80,83%	83,33%	79,03%	82,35%
	нет	абс.	23	4	13	6
		%	19,17%	16,67%	20,97%	17,65%
Я смущен, когда иду на встречу с друзьями и знакомыми	да	абс.	102	20	52	30
		%	85,00%	83,33%	83,87%	88,24%
	нет	абс.	18	4	10	4
		%	15,00%	16,67%	16,13%	11,76%
Я должен объяснять другим, что не так с моими волосами / бровями / ресницами	да	абс.	73	14	39	20
		%	60,83%	58,33%	62,90%	58,82%
	нет	абс.	47	10	23	14
		%	39,17%	41,67%	37,10%	41,18%
Мне трудно установить отношения с друзьями и / или родственниками	да	абс.	74	14	36	24
		%	61,67%	58,33%	58,06%	70,59%
	нет	абс.	46	10	26	10
		%	38,33%	41,67%	41,94%	29,41%

При оценке возрастных особенностей ответов на вопрос связь между возрастом и вариантами ответов на вопрос значимая ($p < 0,05$), только при ответе на вопрос «Боюсь, что у моих детей будет алопеция», где 77,50% детей дошкольного возраста ответили «нет», а у детей младшего школьного возраста этот показатель составил 58,33% (Таблица 11;12).

Во всех других случаях распределения по вариантам ответов детей различных возрастных групп однородные, т.е. связь не значимая ($p > 0,05$).

Таблица 11- Распределение пациентов возрастных групп в зависимости от ответа на вопросы по по шкале AAQL (субъективные ощущения)

Вопрос опросника			Всего	Пол	
				мужской	женский
Я чувствую себя некомфортно в парике	да	абс.	62	26	36
		%	51,67%	49,06%	53,73%
	нет	абс.	58	27	31
		%	48,33%	50,94%	46,27%
Я стараюсь скрывать кожу головы шляпами или банданами	да	абс.	92	40	52
		%	76,67%	75,47%	77,61%
	нет	абс.	28	13	15
		%	23,33%	24,53%	22,39%
Меня беспокоит только эта проблема с волосами в моей жизни	да	абс.	92	41	51
		%	76,67%	77,36%	76,12%
	нет	абс.	28	12	16
		%	23,33%	22,64%	23,88%
Я не могу забыть, что у меня эта проблема с волосами	да	абс.	74	33	41
		%	61,67%	62,26%	61,19%
	нет	абс.	46	20	26
		%	38,33%	37,74%	38,81%
Я боюсь, что алопеция может распространиться	да	абс.	54	24	30
		%	45,00%	45,28%	44,78%
	нет	абс.	66	29	37
		%	55,00%	54,72%	55,22%
Я не снимаю свой парик / бандану в присутствии партнера / родственников / друзей	да	абс.	55	24	31
		%	45,83%	45,28%	46,27%
	нет	абс.	65	29	36
		%	54,17%	54,72%	53,73%

Таблица 12-Распределение пациентов возрастных групп в зависимости от ответа на вопросы по по шкале AAQL (отношения)

Вопрос опросника			Всего	Пол	
				мужской	женский
Я чувствую, что людям неприятно смотреть на меня	да	абс.	92	42	50
		%	76,67%	79,25%	74,63%
	нет	абс.	28	11	17
		%	23,33%	20,75%	25,37%
Я думаю, что другие люди замечают мои проблемы с волосами / бровями / ресницами	да	абс.	92	39	53
		%	76,67%	73,58%	79,10%
	нет	абс.	28	14	14
		%	23,33%	26,42%	20,90%
Я боюсь, что другие люди думают, что за моими волосами плохо ухаживают	да	абс.	97	44	53
		%	80,83%	83,02%	79,10%
	нет	абс.	23	9	14
		%	19,17%	16,98%	20,90%
Я смущен, когда иду на встречу с друзьями и знакомыми	да	абс.	102	46	56
		%	85,00%	86,79%	83,58%
	нет	абс.	18	7	11
		%	15,00%	13,21%	16,42%
Я должен объяснять другим, что не так с моими волосами / бровями / ресницами	да	абс.	73	33	40
		%	60,83%	62,26%	59,70%
	нет	абс.	47	20	27
		%	39,17%	37,74%	40,30%
Мне трудно установить отношения с друзьями и / или родственниками	да	абс.	74	35	39
		%	61,67%	66,04%	58,21%
	нет	абс.	46	18	28
		%	38,33%	33,96%	41,79%

4.3. Степень тревоги и депрессии у детей с гнездной алопецией на основании опросника шкалы тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale)

При оценке тревоги по шкале HADS выявлено, что клиническую и субклиническую тревогу испытывали 37,5% детей дошкольного возраста, 67,74 % детей младшего школьного возраста и 61,76 % детей старшего школьного возраста (Таблица 13; Рисунок 33) [2].

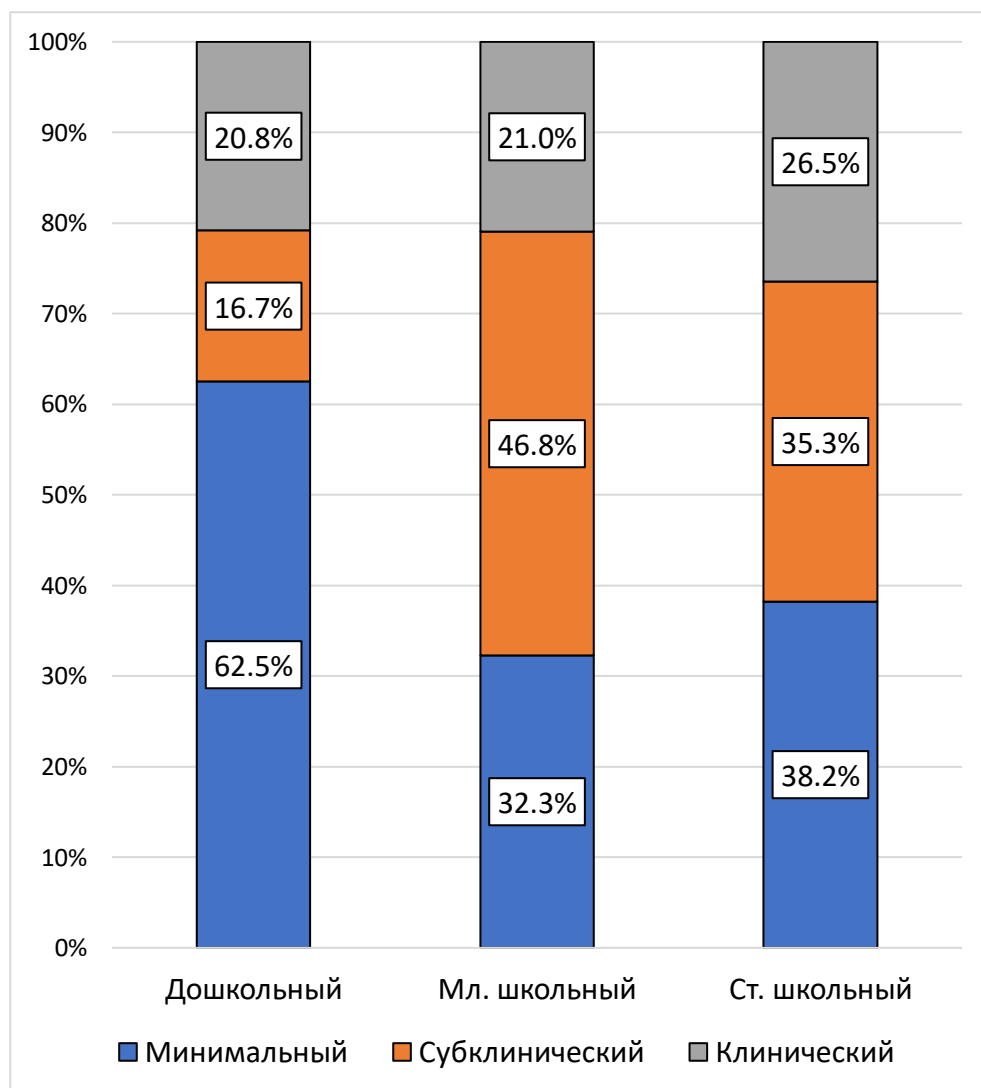


Рисунок 33- Степень выраженности тревоги по шкале HADS

Таблица 13-Распределение пациентов различных возрастных групп по уровню тревоги

Возраст		Уровни тревоги			Всего
		минимальный	субклинический	клинический	
Дошкольный	абс.	15	4	5	24
	%	62,50%	16,67%	20,83%	
Мл. школьный	абс.	20	29	13	62
	%	32,26%	46,77%	20,97%	
Ст. школьный	абс.	13	12	9	34
	%	38,24%	35,29%	26,47%	
Всего	абс.	48	45	27	120
	%	40,00%	37,50%	22,50%	100%

При оценке депрессии по шкале HADS выявлено, что субклиническую и клиническую депрессию испытывали 37,5 % детей дошкольного возраста, 61,3 % детей младшего школьного возраста и 41,2% детей старшего школьного возраста (Таблица 14; Рисунок 34).

Таблица 14- Распределение пациентов различных возрастных групп по уровню депрессии

Возраст		Уровни депрессии			Всего
		минимальный	субклинический	клинический	
Дошкольный	абс.	15	6	3	24
	%	62,50%	25,00%	12,50%	
Мл. школьный	абс.	24	33	5	62
	%	38,71%	53,23%	8,06%	
Ст. школьный	абс.	20	11	3	34
	%	58,82%	32,35%	8,82%	
Всего	абс.	59	50	11	120
	%	49,17%	41,67%	9,17%	100%

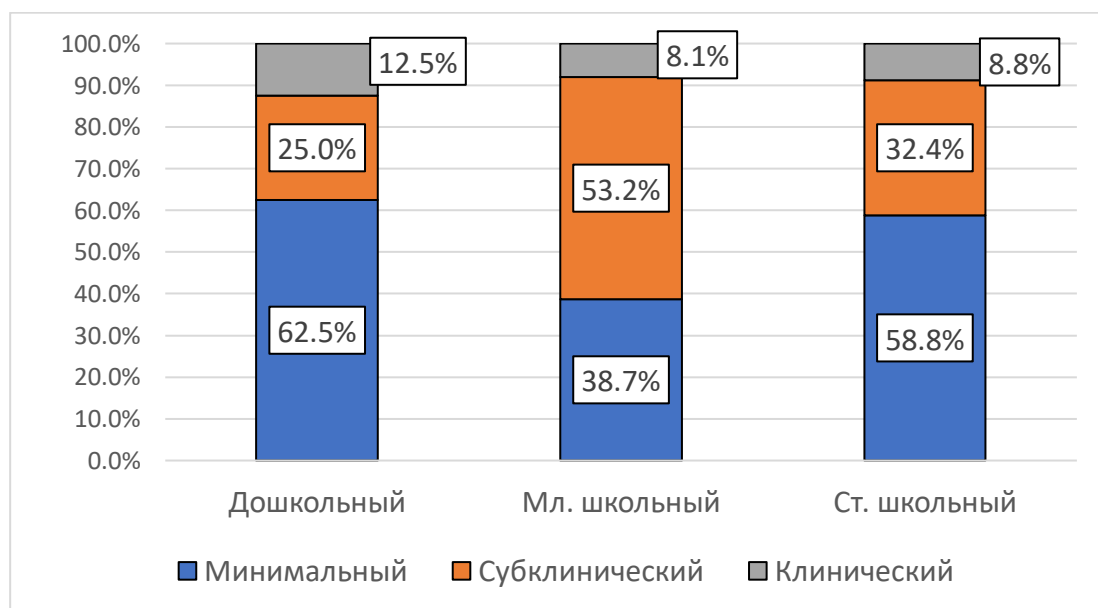


Рисунок 34- Степень выраженности тревоги по шкале HADS

4.4. Валидация опросника шкалы воздействия симптомов гнездной алопеции (Alopecia Areata Symptom Impact Scale)

Данная шкала в своей изначальной версии (**Приложение В**) включает 13 вопросов оценивающие объективные симптомы [5].

Использование 10-бальной шкалы позволяет пациенту выразить степень выраженности симптомов, что делает результаты более количественными и понятными для врача. субъективные симптомы и отношения. Процесс валидации нами был разделен на 3 этапа:

Первый этап: Изначально иностранная версия опросника и инструкции были переведены на русский язык двумя независимыми медицинскими переводчиками. Это обеспечило точность и адекватность перевода.

Второй этап: После того как русская версия была создана, она была обратно переведена на английский язык носителем, который имеет высшее медицинское образование. Этот этап позволил выявить потенциальные несоответствия и ошибки в переводе.

Третий этап: После завершения обратного перевода русскоязычная версия была обсуждена экспертной комиссией. Во время заседания комиссии принято решение исключить из структуры опросника вопросы, которые касались сексуальной жизни и работы. В связи с этим итоговое количество вопросов составило 10 вопросов. В состав комиссии были включены: переводчик, дерматовенерологи/трихологи (55 врачей), работающие с пациентами с гнездной алопецией, и специалист в области медицинской статистики.

Во время проведения первичного тестирования ни у врачей исследователей, ни у пациентов не возникло трудностей, что подтвердило понимание текста и ее ясность у пациентов. В связи с этим на следующем заседании экспертной комиссии проведено утверждение финальной версии

русскоязычного опросника. (Приложение Г).).

С целью установления достоверности русскоязычного опросника проведена оценка психометрических показателей (Таблица 15).

Таблица 15- Психометрические показатели русскоязычной версии опросника AASIS

Оцениваемые параметры	Критерии параметра	Способ оценки	Пороговое значение	Полученные результаты	
Надежность	Показатель внутренней согласованности	Коэффициент альфа	0,8 и больше	0,84	$p < 0,001$
	Уровень ретестовой надежности	Корреляционный коэффициент Пирсона	0,7 и больше	0,77	$p < 0,001$
Чувствительность	Чувствительность	Критерий Стьюдента	$p < 0,05$	-3,56	
Валидность	Содержательная валидность	Оценка экспертной комиссии	7/10 и выше	9,9/10	

Коэффициент корреляции Пирсона ($r = 0,77$) указывает на сильную положительную корреляцию между измерениями в разных временных точках, что означает, что шкала демонстрирует стабильность результатов при повторной проверке. Высокий коэффициент α Кронбаха ($\alpha = 0,84$) говорит о сильной внутренней согласованности и согласованности элементов шкалы.

Отмечается достоверное снижение выраженности психологических расстройств при использовании валидированной нами шкалы AASIS (Рисунок 35).

Успешная терапия ГА приводит к снижению уровня тревожности пациентов по шкале AASIS на 38,4 баллов [19,0–76,0].

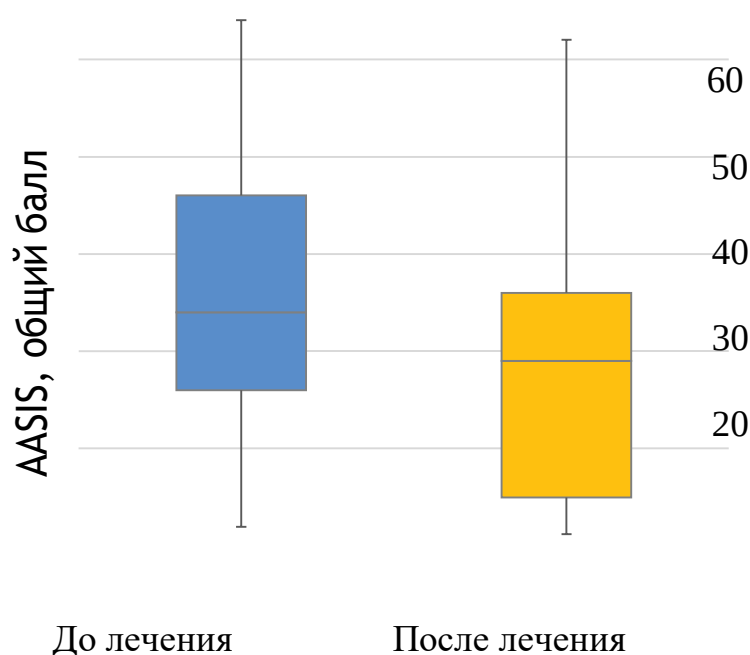


Рисунок 35 - Динамика показателей по шкале AASIS (русскоязычная версия) на фоне проводимой терапии при первом и заключительном визитах

Экспертная оценка валидности, составившая 9,7 из 10, подтверждает содержательную валидность инструмента, указывая на то, что шкала действительно отражает то, что она призвана измерять. В целом, результаты исследования говорят о том, что шкала AASIS является надежным и валидным

инструментом для оценки интересующей переменной[5].

4.5. Результаты оценки воздействия симптомов гнездной алопеции на основании опросника Alopecia Areata Symptom Impact Scale

При оценке по шкале AASIS получены следующие результаты: «Взаимодействие с другими людьми» - 5,3 средний балл. (Рисунок 36) Различия в возрастных группах не значимые, $p > 0,05$.

«Повседневная активность» - 4,2 средний балл (Рисунок 37). Различия в возрастных группах не значимые, $p > 0,05$. «Отсутствие волос на голове» - 7,1 средний балл (Рисунок 38). Различия между группами младших и старших школьников значимые $p < 0,05$ (Таблица 11). «Отсутствие волос на теле или отсутствие ресниц» - 4,8 средний балл (Рисунок 39) Различия в возрастных группах не значимые, $p > 0,05$. «Покалывание, онемение кожи головы» - 2,4 средний балл (Рисунок 40). Различия в возрастных группах не значимые, $p > 0,05$. «Зуд или болезненность кожи головы» 2,3 средний балл. (Рисунок 41). Различия в возрастных группах не значимые, $p > 0,05$. «Ощущение тревоги или беспокойства» 6,0 средний балл (Рисунок 42). Различия в возрастных группах не значимые, $p > 0,05$. «Снижение настроения, чувство грусти» 5,5 средний балл (Рисунок 43). Значимые различия между группами дошкольников и старших школьников, $p < 0,05$, $p < 0,05$ (Таблица 12). «Наслаждение жизнью» 4,9 средний балл (Рисунок 44). Различия в возрастных группах не значимые, $p > 0,05$. «Качество жизни» 6,7 средний балл (Рисунок 45). Различия в возрастных группах не значимые, $p > 0,05$.

«Влияние на качество жизни (сумма баллов). Различия в возрастных группах не значимые, $p > 0,05$ (Рисунок 46).

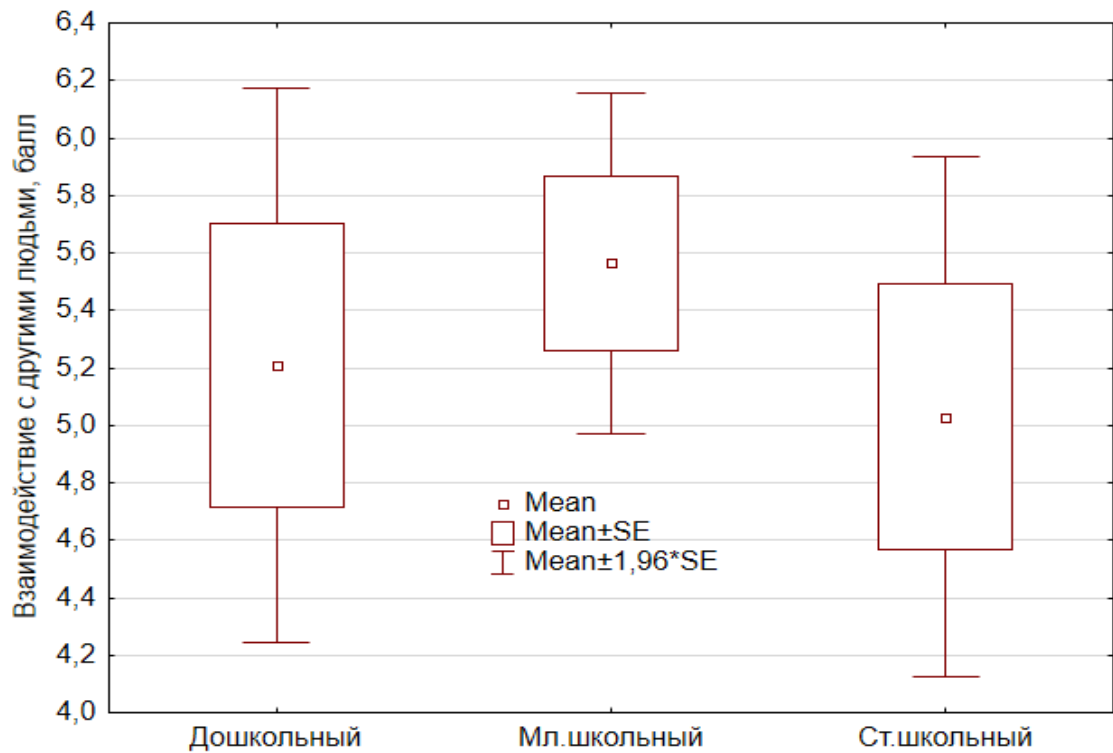


Рисунок 36-Распределение пациентов по шкале AASIS при ответе на вопрос «Взаимодействие с другими людьми»

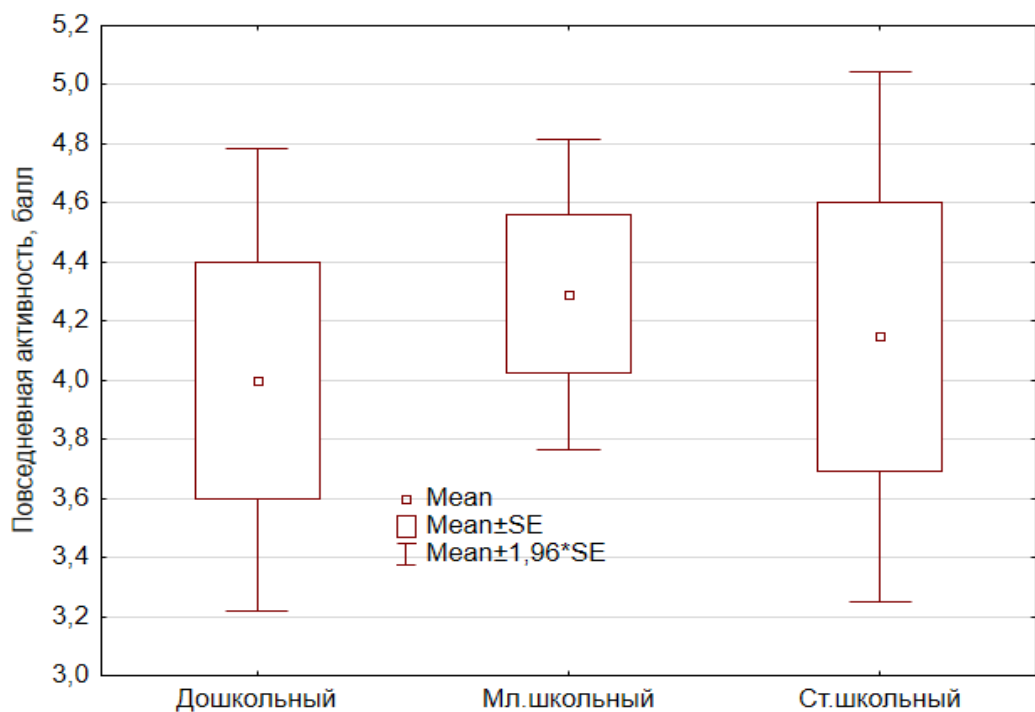


Рисунок 37- Распределение пациентов по шкале AASIS при ответе на вопрос «Повседневная активность»

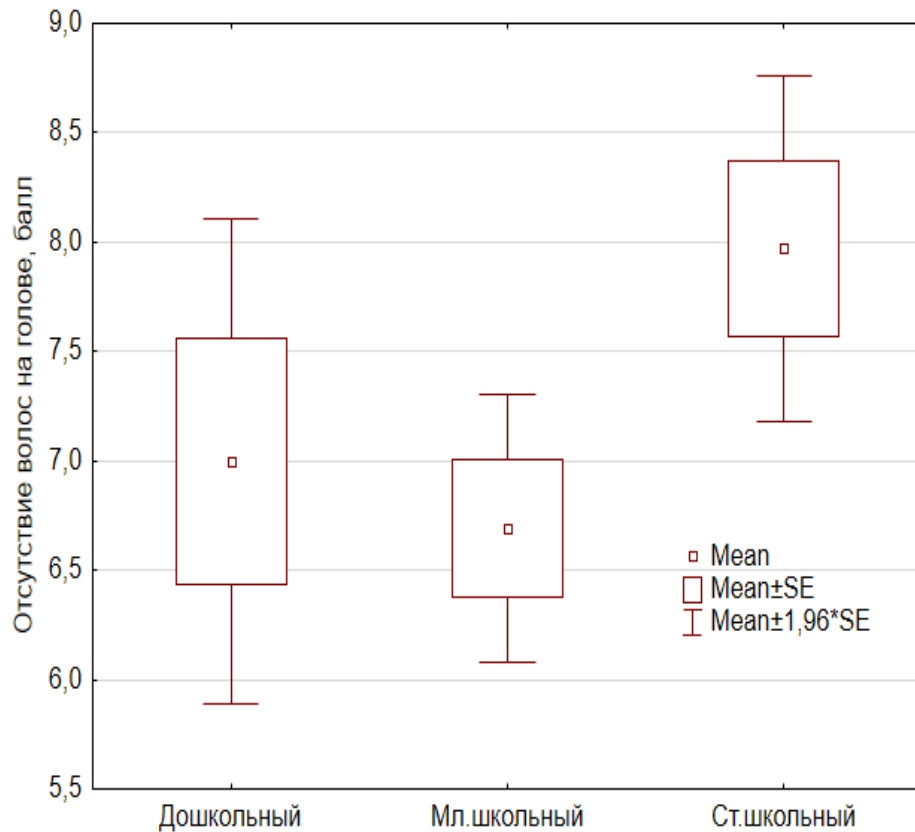


Рисунок 38- Распределение пациентов по шкале AASIS при ответе на вопрос «Отсутствие волос на голове»

Таблица 16- Распределение пациентов различных возрастных групп в зависимости от ответа на вопрос «Отсутствие волос на голове»

Возраст	Среднее значение	Стандартная ошибка
Дошкольный	7,0	0,56
Мл.школьный	6,7	0,31
Ст.школьный	8,0	0,40
Всего	7,1	0,23

Значимые различия между группами младших и старших школьников, $p < 0,05$.

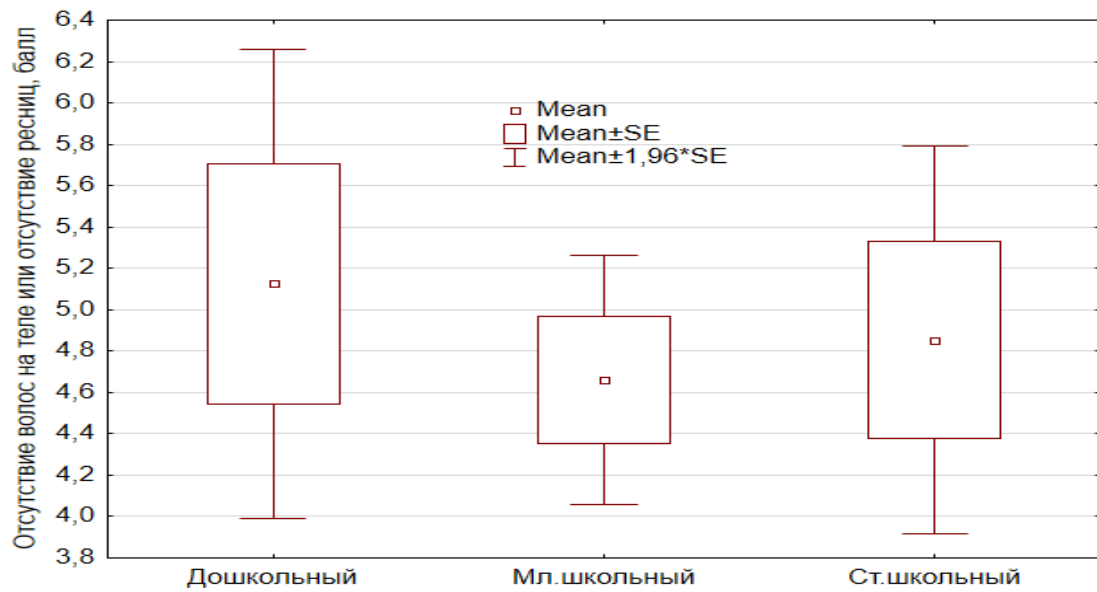


Рисунок 39-Распределение пациентов по шкале AASIS при ответе на вопрос «Отсутствие волос на теле или отсутствие ресниц»

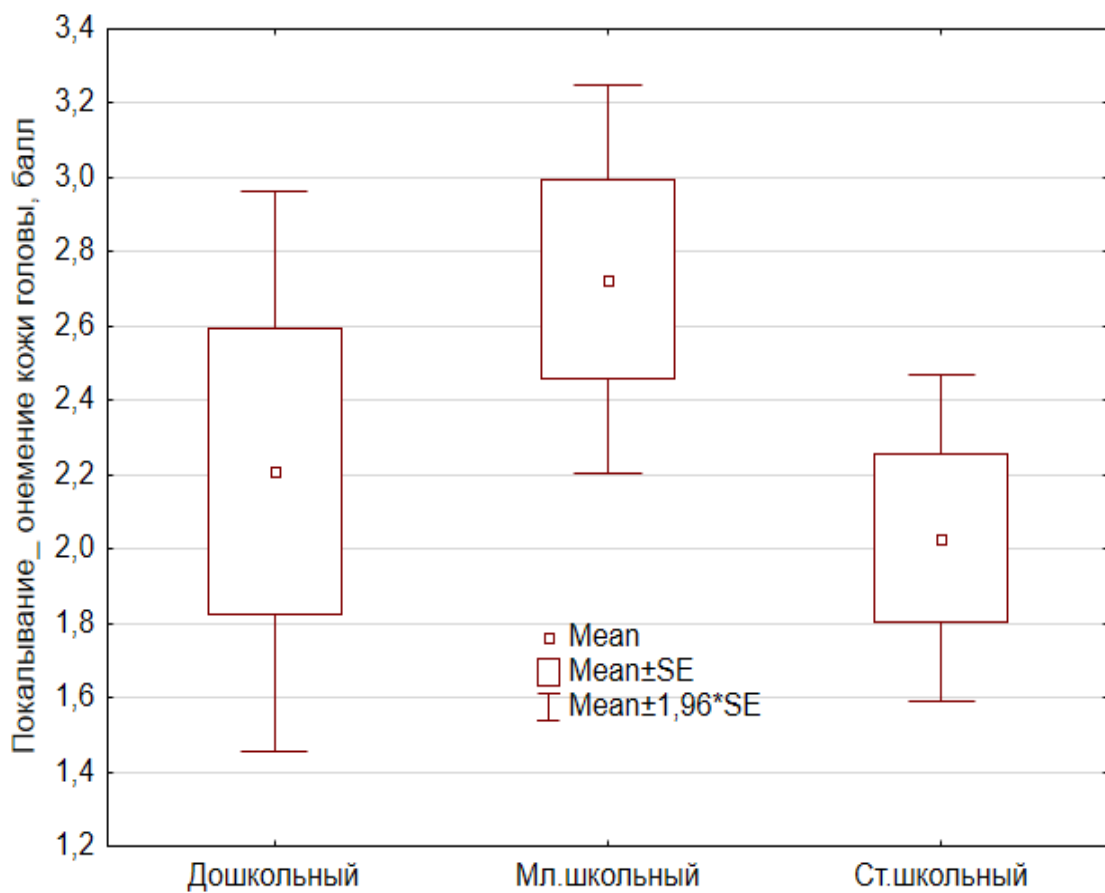


Рисунок 40- Распределение пациентов по шкале AASIS при ответе на вопрос «Покалывание, онемение кожи головы»

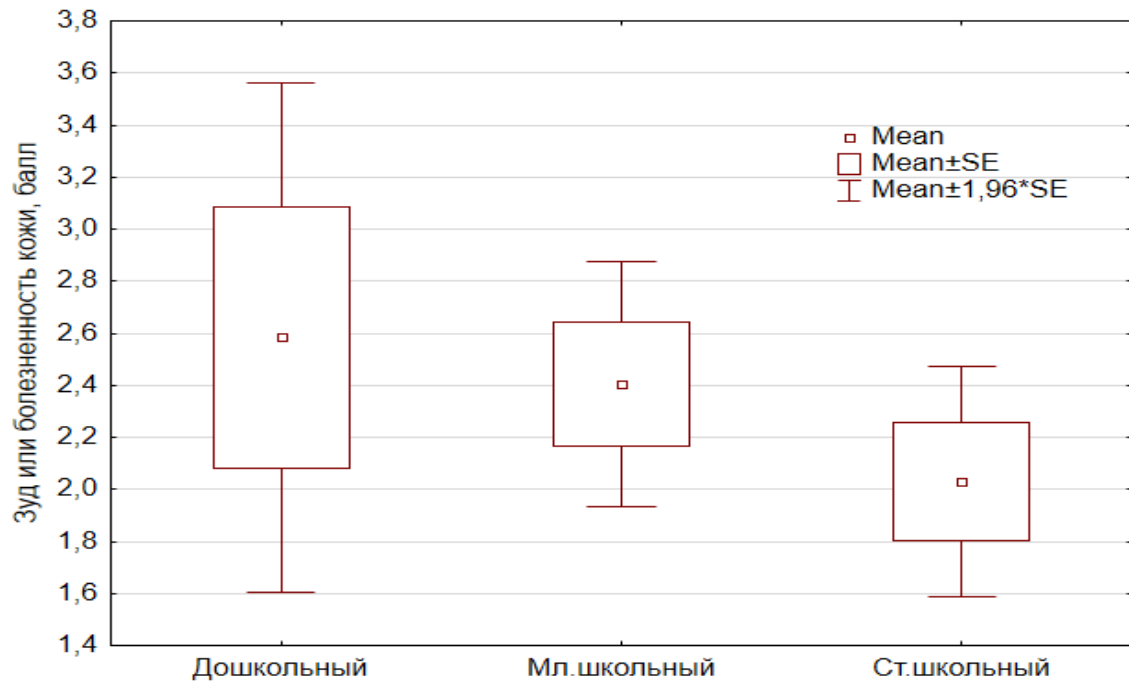


Рисунок 41- Распределение пациентов по шкале AASIS при ответе на вопрос «Зуд или болезненность кожи»

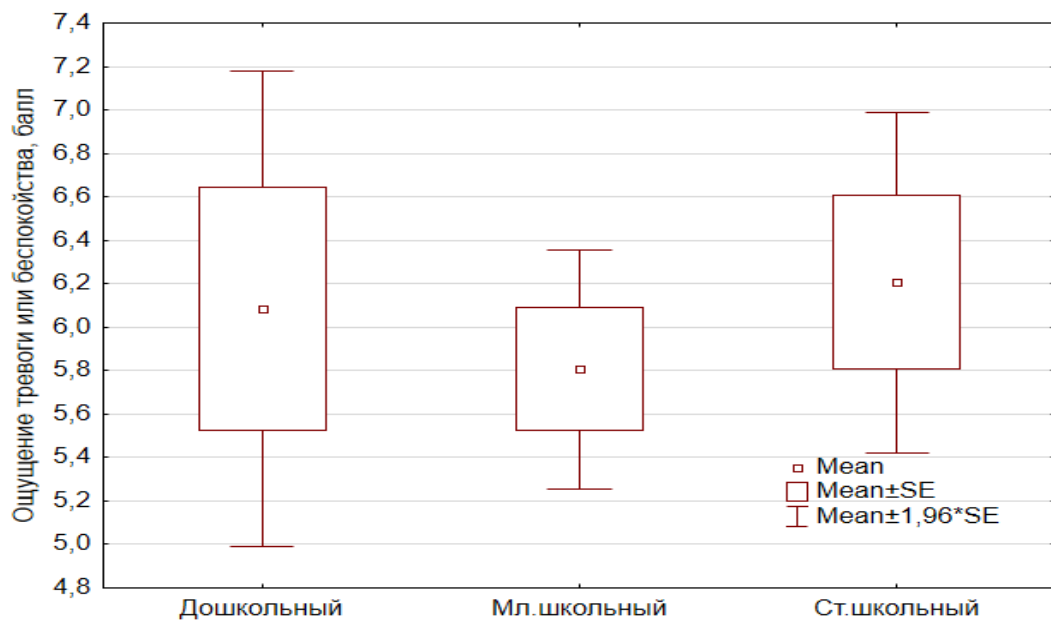


Рисунок 42-Распределение пациентов по шкале AASIS при ответе на вопрос «Ощущение тревоги или беспокойства»

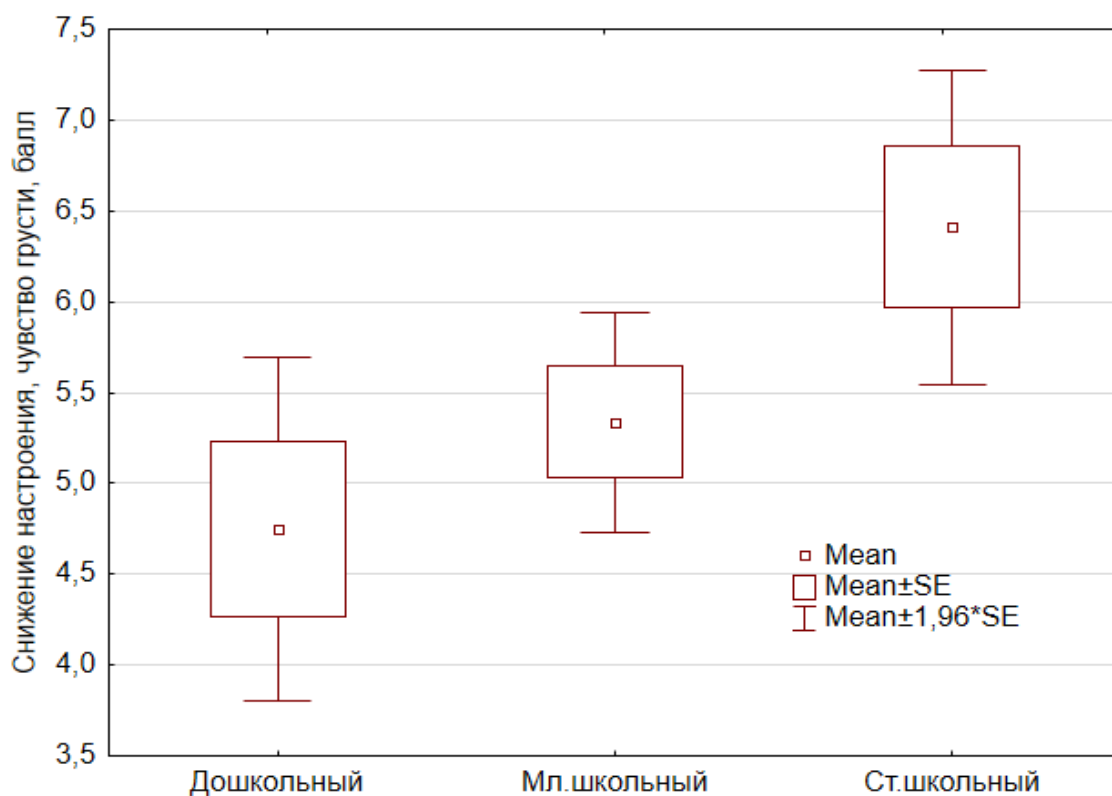


Рисунок 43-Распределение пациентов по шкале AASIS пациентов при ответе на вопрос «Снижение настроения, чувство грусти»

Таблица 17-Распределение пациентов различных возрастных групп в зависимости от ответа на вопрос «Снижение настроения, чувство грусти»

Возраст	Среднее значение	Стандартная ошибка
Дошкольный	4,8	0,48
Мл.школьный	5,3	0,31
Ст.школьный	6,4	0,44
Всего	5,5	0,23

Значимые между группами дошкольников и старших школьников, $p < 0,05$.

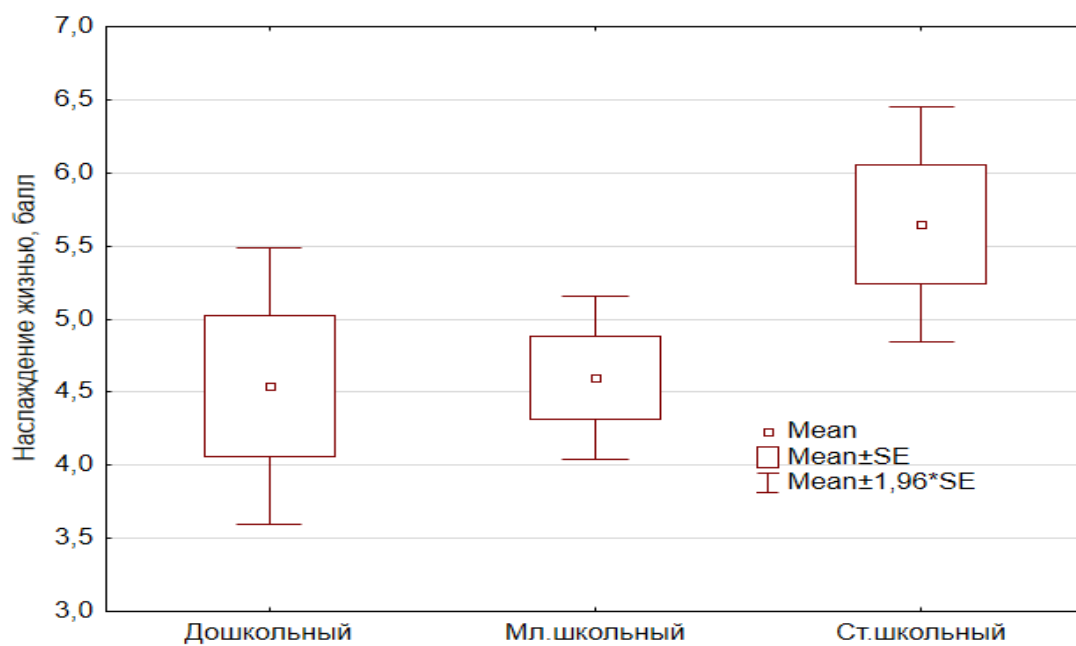


Рисунок 44-Распределение пациентов по шкале AASIS пациентов при ответе на вопрос «Наслаждение жизнью»

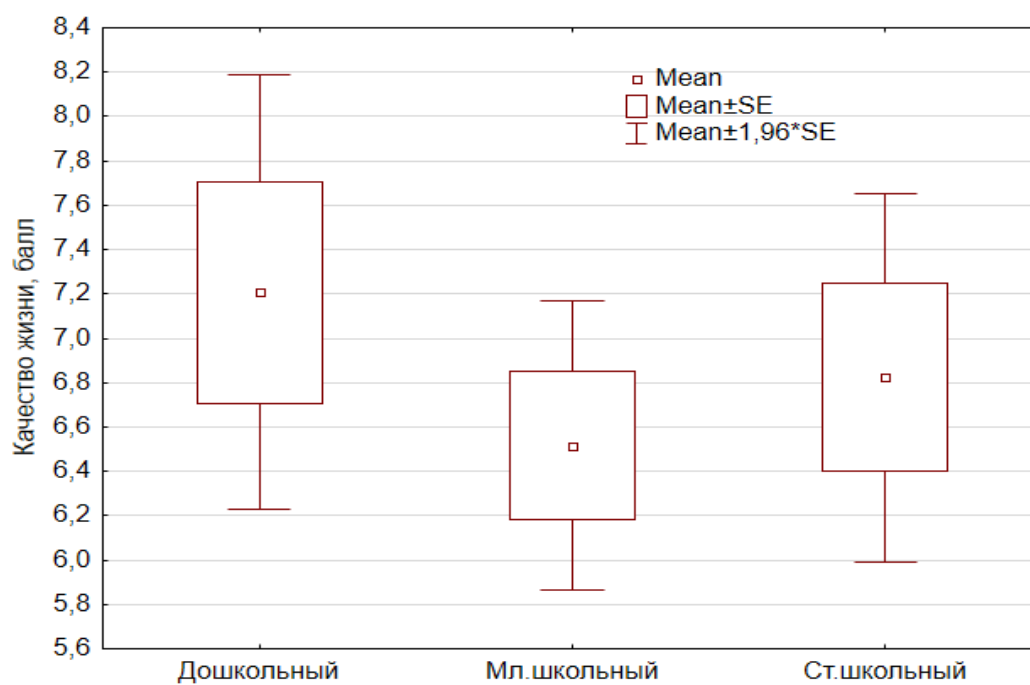


Рисунок 45- Распределение пациентов по шкале AASIS пациентов при ответе на вопрос «Качество жизни»

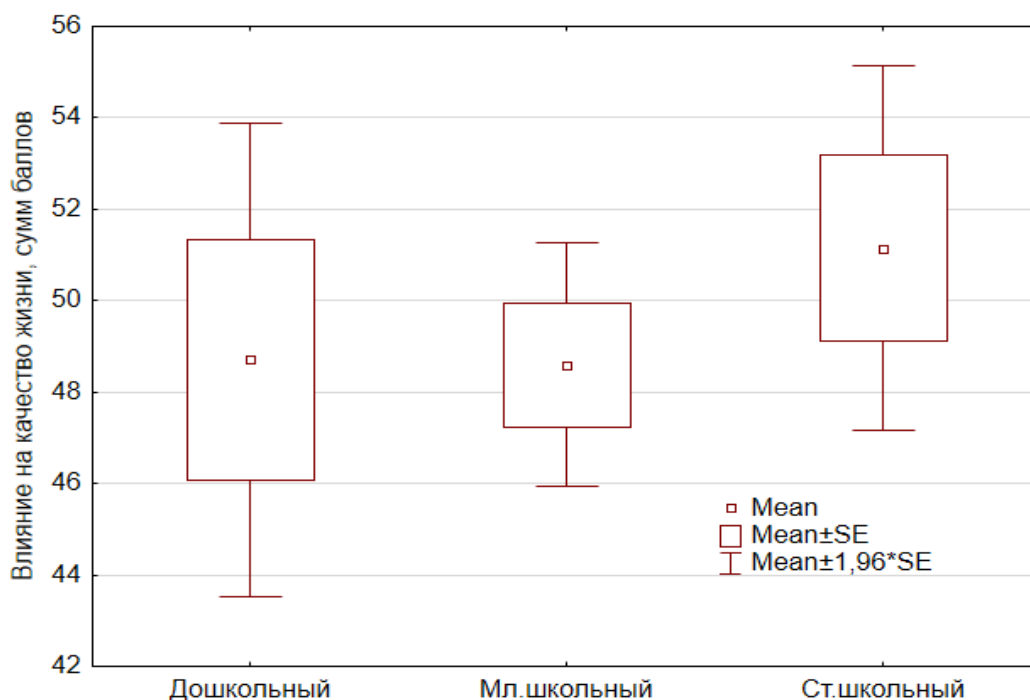


Рисунок 46- Распределение пациентов по шкале AASIS общие показатели влияния на качество жизни

При оценке показателей по шкале AASIS, установлено, что подавляющее большинство пациентов отрицают ощущение таких симптомов как зуд, болезненность, покалывание, онемение кожи головы.

По шкале AASIS наибольший дискомфорт у пациентов вызывает само отсутствие волос на голове 7,1 балл.

Негативное влияние на качество жизни в среднем выявлено у 49,3% исследуемой группы.

Заключение

Гнездная алопеция, являясь хроническим, рецидивирующим заболеванием оказывает значительное психологическое воздействие на пациентов, оказывая выраженное отрицательное влияние на качество жизни пациентов. Результаты оценки тревоги и депрессии по шкале HADS показывают, что психическое здоровье детей разных возрастных групп может

варьироваться значительно. Уровень тревожности у детей дошкольного возраста составил 37,5%, в то время как данный показатель у детей младшего школьного возраста составил 67,74%. Схожие данные получены и при оценке степени депрессии по шкале HADS, если дети дошкольного возраста страдают депрессией в 37,5% случаев, то встречаемость депрессии у детей дошкольного возраста составляет 61,3 %.

Согласно полученным данным при использовании шкалы Quality of life in Alopecia Areata, наличие гнездной формы алопеции оказывает значительное влияние на качество жизни у различных возрастных групп. У дошкольников это влияние отмечается у 41,7% пациентов, у младших школьников — у 38,7%, а у старших школьников — у 32, 4%.

Смущение, возникающее при встрече со знакомыми / друзьями больше всего, оказывает влияние на психологический статус (88,24%).

Различия между мальчиками и девочками по всем пунктам опросника не значимые, $p > 0,05$

Подавляющее большинство пациентов отрицают ощущение таких симптомов как зуд, болезненность, покалывание, онемение кожи головы.

По шкале AASIS наибольший дискомфорт у пациентов вызывает само отсутствие волос на голове 7.1 балл.

Негативное влияние на качество жизни в среднем выявлено у 49,3% исследуемой группы.

Наиболее высокая распространённость тревоги и депрессии наблюдается у младших школьников, что может быть связано с переходом к более структурированной учебной среде и социальными переменами.

Дошкольники демонстрируют более низкие, но всё же значительные уровни тревоги и депрессии, что требует внимания к психоэмоциональному состоянию детей этого возраста.

В старшем школьном возрасте уровни тревоги и депрессии несколько снижаются, но остаются существенно высокими.

ГЛАВА 5. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ, СТРАДАЮЩИХ ГНЕЗДНОЙ АЛОПЕЦИЕЙ

На данном этапе поставлена задача проанализировать эффективность всех лечебных программ назначаемых при ГА у детей по шкале SALT, провести их сравнительную эффективность, а также определить долгосрочную эффективность лекарственных препаратов в зависимости от времени назначения терапии и сопутствующей патологии.

5.1. Характеристика исследовательской выборки

Все пациенты случайным образом поделены на шесть групп в соответствии с исследуемыми лечебными программам.

По характеру поражения, разделены на 3 группы: очаговая, тотальная и универсальная. Распределение пациентов по подгруппам приведено в Таблице 18.

В интересах демонстрации статистической значимости различия средних значений возраста в оцениваемых группах приведен графический вариант решения в форме 95% доверительных интервалов.

Если эти интервалы перекрывались больше чем на одну треть то, различия между средними значениями изучаемого показателя в сравниваемых группах статистически не значимые ($p > 0,05$).

Если же 95% доверительные интервалы не перекрываются или перекрываются меньше, чем на одну треть то различия признаются значимыми ($p < 0,05$).

Таблица 18-Характеристика исследовательской выборки для оценки эффективности лечебных программ ГА

Характер алопеции и код	Лечебная программа и код	Число наблюдений
Очаговая - 1	Клобетазол (мазь) - 1	30
	Бетаметазон (инъекции) - 2	30
	Дупилумаб - 3	20
	Тофацитиниб - 4	20
	На фоне Атопического Дерматита -5	20
	Без Атопического дермата - 6	20
Тотальная - 2	Клобетазол (мазь) - 1	30
	Бетаметазон (инъекции) - 2	30
	Дупилумаб - 3	20
	Тофацитиниб - 4	20
	На фоне АД - 5	20
	Без АД - 6	20
Универсальная - 3	Клобетазол (мазь) - 1	30
	Бетаметазон(инъекции) - 2	30
	Дупилумаб - 3	20
	Тофацитиниб - 4	20
	На фоне атопического дерматита (АД) - 5	20
	Без атопического дерматита (АД) - 6	20
Всего		420

В нашем случае все три доверительных интервала средних значений

перекрываются больше, чем на одну треть (Рисунок 47; Таблица 19). Следовательно, признается, что группы больных с очаговой, тотальной и универсальной алопецией по возрасту однородные ($p > 0,05$).

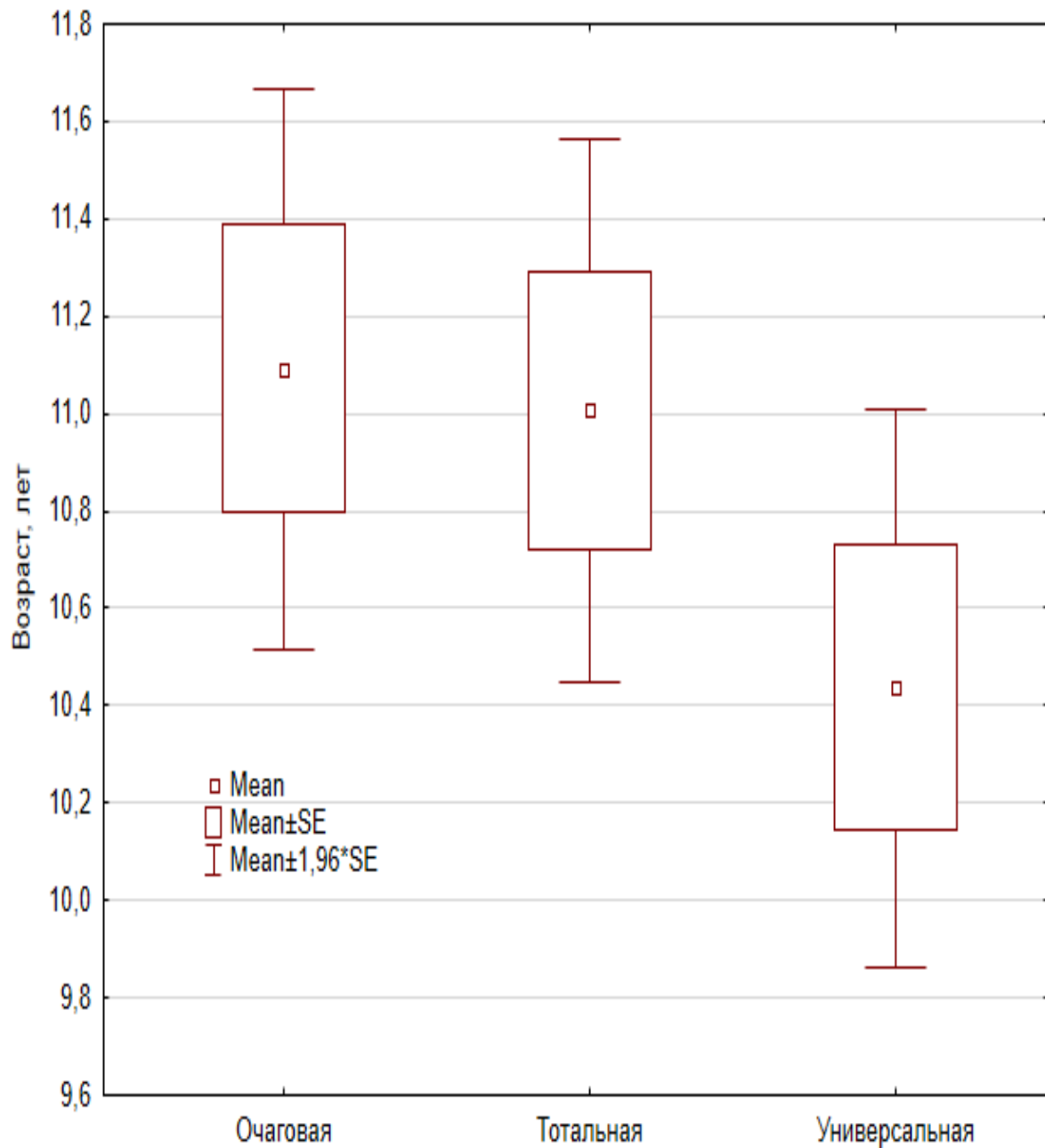


Рисунок 47- Средний возраст пациентов с различными формами алопеции

Таблица 19- Возрастная характеристика групп больных, включенных в различные лечебные программы

Лечебная программа	Среднее значение, $M \pm m$	Число наблюдений	Минимальное значение	Максимальное значение
Клобетазол	$10,5 \pm 0,35$	90	5	17
Бетаметазон	$10,8 \pm 0,34$	90	5	17
Дупилумаб	$10,8 \pm 0,46$	60	5	17
Тофацитиниб	$10,5 \pm 0,46$	60	4	17
На фоне АД	$11,4 \pm 0,45$	60	5	17
Без АД	$11,0 \pm 0,44$	60	5	19
Вся выборка	$10,8 \pm 0,17$	420	4	19

Связь между возрастом и показателем SALT до лечения оказалась крайне слабой (Рисунок № 48) и статистически не значимой ($r=0,065$, $p=0,18$).

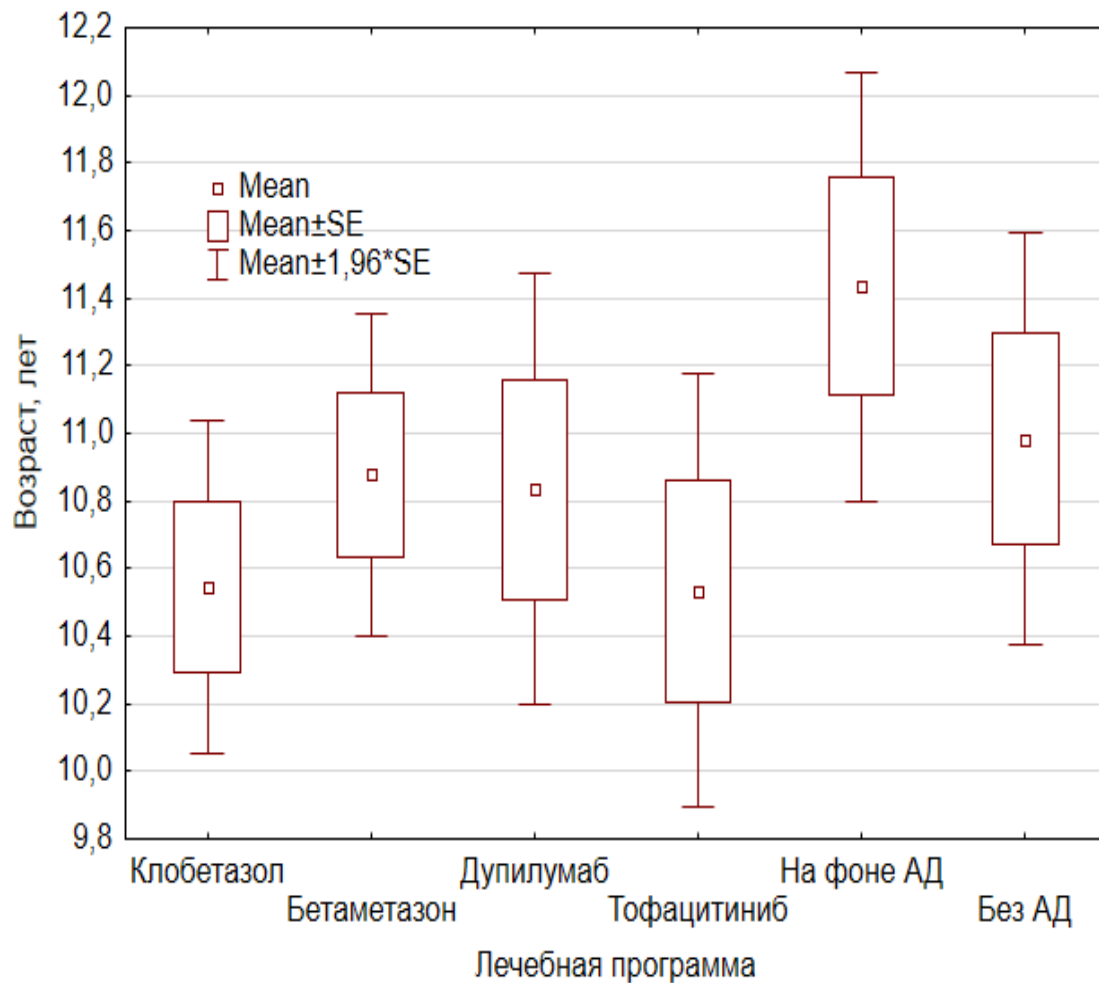


Рисунок 48-Средние значения возраста пациентов, включенных в различные лечебные программы

Приведенные результаты позволяют сделать предположение, что исследовательские подгруппы по основным их характеристикам однородны и принадлежат к одной генеральной совокупности. Это положение позволяет полагать, что мы вправе ожидать объективной оценки влияния на качество лечения таких показателей как пол, форма алопеции и вид лечебной программы. Показателем лечебного эффекта предполагается критерий SALT, оцениваемый при поступлении на лечение и во время его завершения.

5.2. Сравнительная эффективность лечебных программ

Решение основной задачи исследования – оценка эффективности лечебных программ по динамике показателя оценки степени поражения кожи SALT – осуществлялось последовательно. Вначале оценивался показатель SALT до и после лечения в целом в исследовательской группе, а также в группах, различающихся по полу, возрасту, характеру алопеции и лечебной программе. На Рисунке 49 продемонстрирована значимая ($p < 0,001$) динамика показателя SALT в результате лечения в целом в исследовательской группе. Так до лечения его среднее значение составило $65,0 \pm 1,2$ балла, после лечения $38,8 \pm 1,3$ балла [6].

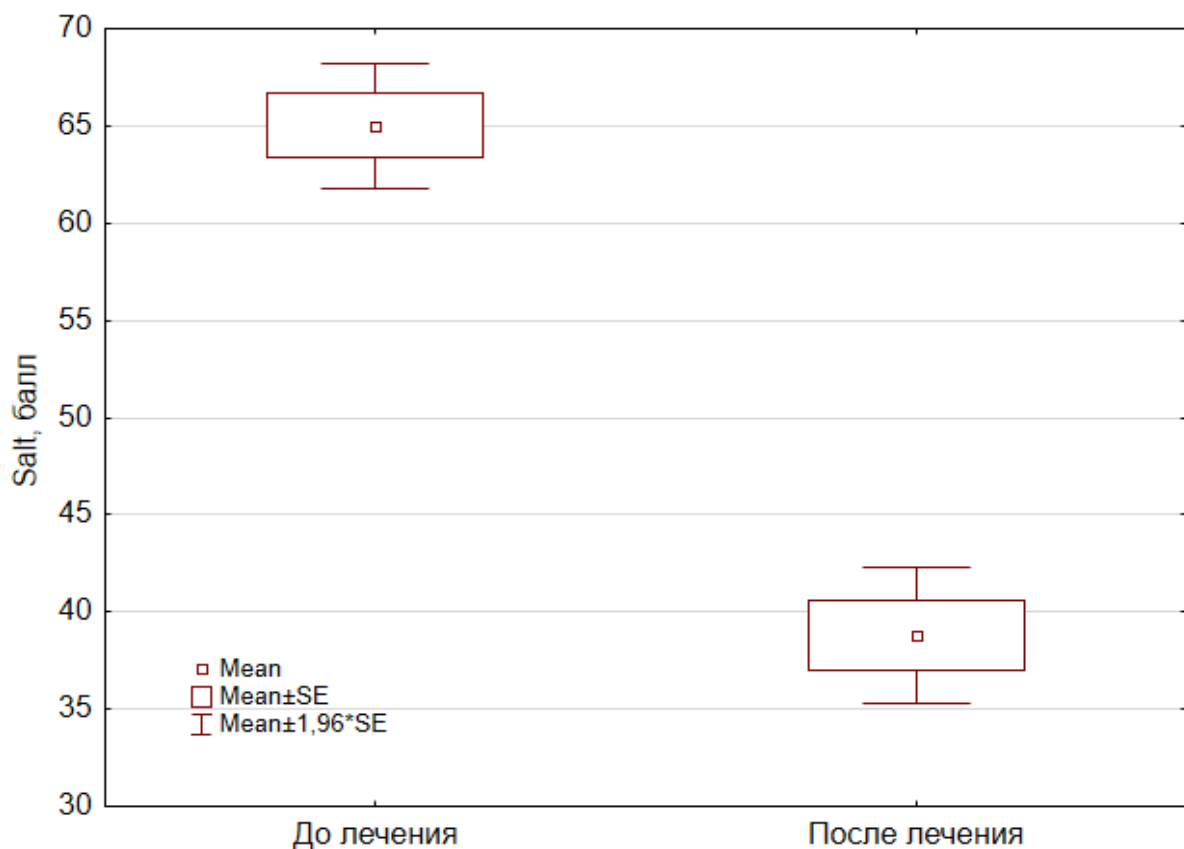


Рисунок 49-Значение SALT до и после лечения в целом по группе

Девочки и мальчики показали близкие значения SALT как при поступлении на лечение, так и после лечения ($p>0,05$) (Рисунок 50; Таблица 20). Однако они продемонстрировали значимые различия по результатам лечения. До лечения SALT оценивался в $65,6\pm 2,4$ балла у девочек и в $64,3\pm 2,5$ балла у мальчиков, после лечения $39,2\pm 2,4$ балла и $38,3\pm 2,5$ соответственно ($p<0,001$) [6].

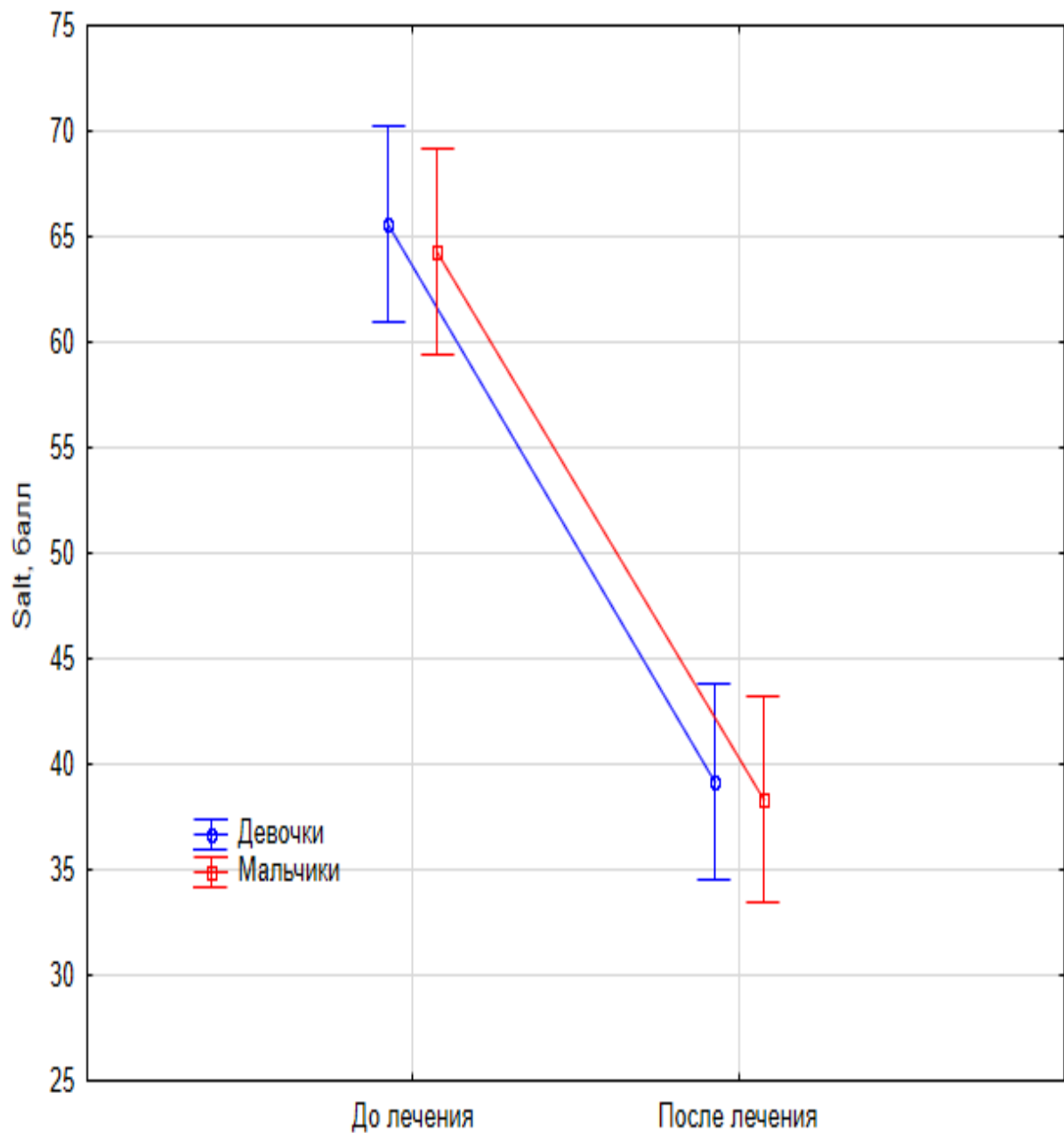


Рисунок 50- Средние значения SALT у мальчиков и девочек до и после лечения

Таблица 20– Статистическая характеристика показателя SALT у девочек и мальчиков до и после лечения

Пол	Период наблюдения	M	m	-95%	+95%	N
Девочки	до лечения	65,6	2,4	61,0	70,3	222
Девочки	после лечения	39,2	2,4	34,6	43,8	222
Мальчики	до лечения	64,3	2,5	59,4	69,2	198
Мальчики	после лечения	38,3	2,5	33,4	43,2	198

На Рисунке 51 и в Таблице 21 представлены результаты определения средних значений и их 95% доверительных интервалов показателя SALT у больных с различной формой алопеции при поступлении на лечение и по результатам лечения. По этим данным прослеживается статистически значимая динамика показателя у больных с тотальной и универсальной алопецией. При тотальной алопеции SALT до лечения составлял $74,9 \pm 1,9$ балла, а после лечения $41,6 \pm 1,9$ балла, что свидетельствует о статистически значимом эффекте ($p < 0,001$).

Также достоверная динамика показателя SALT наблюдалась и при универсальной алопеции, который снизился со 100 баллов до $59,8 \pm 1,9$ балла ($p < 0,001$).

У больных с очаговой алопецией продемонстрирована только некоторая тенденция к снижению показателя SALT с $20,1 \pm 1,9$ балла до $14,9 \pm 1,9$ бала и

это снижение не обеспечило статистически значимых различий($p>0,05$).

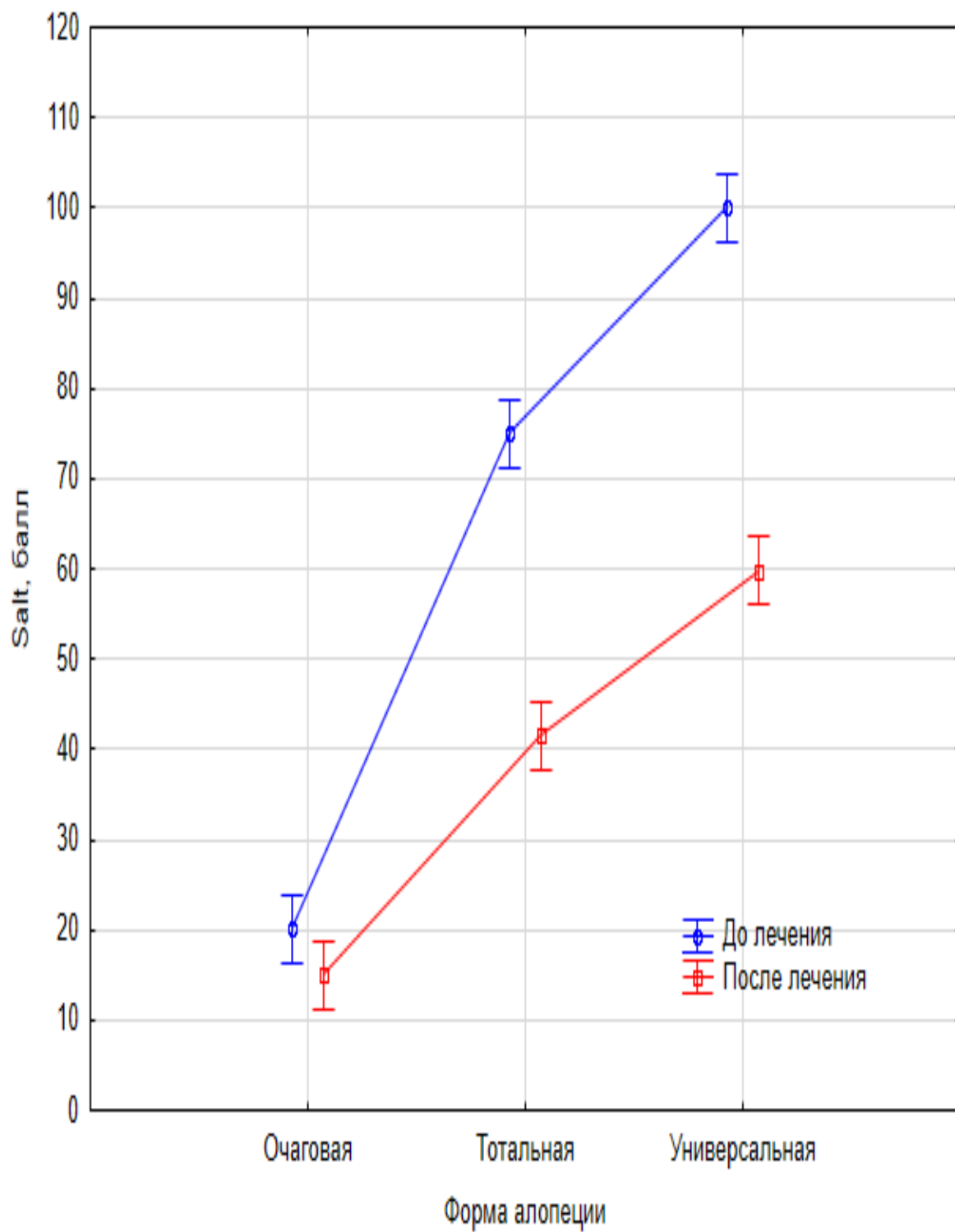


Рисунок 51- Средние значения SALT у больных с различными формами алопеции до и после лечения

Таблица 21-Статистическая характеристика показателя SALT у пациентов с различной формой алопеции до и после лечения

Форма алопеции	Период наблюдения	M	m	-95%	+95%	N
Очаговая	до лечения	20,1	1,9	16,4	23,8	140
Тотальная		74,9	1,9	71,2	78,7	140
Универсальная		100,0	1,9	96,3	103,7	140
Очаговая	после лечения	14,9	1,9	11,2	18,7	140
Тотальная		41,6	1,9	37,8	45,3	140
Универсальная		59,8	1,9	56,1	63,6	140

Среднее значение показателя SALT при различных формах алопеции демонстрирует практически одинаковые значения, как у девочек, так и у мальчиков ($p>0,05$). Так при очаговой алопеции SALT составил у девочек $17,3\pm 2,2$ балла, у мальчиков $17,8\pm 2,7$ балла, при тотальной алопеции – $57,4\pm 2,3$ балла и $59,1\pm 2,3$ балла соответственно, при универсальной алопеции – $81,0\pm 2,2$ балла и $78,5\pm 2,5$ балла соответственно. А вот между группами с различной формой алопеции обоих полов различия статистически значимые ($p<0,001$).

На Рисунке 52 и в Таблице 22 приведены результаты всех проведенных лечебных программ по результатам динамики. До лечения среднее значение SALT имел близкие значения, от $64,1\pm 4,5$ балла в группе больных, получавших лечение по программе дупилумабом, до $65,9\pm 4,5$ балла в группе больных, получавших лечение тофацитинибом. Однако такие различия оказались статистически не значимыми ($p>0,05$). [2].

Все программы показали свою значимую эффективность. Однако минимальные различия SALT оказались при лечении клобетазолом – $64,8\pm 3,7$ балла до лечения и $50,3\pm 3,7$ балла после лечения ($p<0,01$). Другие программы показали большую эффективность, а максимальную – терапия, которая проводилась на фоне атопического дерматита. Исходный уровень SALT у этой

группы больных равнялся $65,3 \pm 4,5$ балла, а итоговый $28,8 \pm 4,5$ балла ($p < 0,001$) [6].

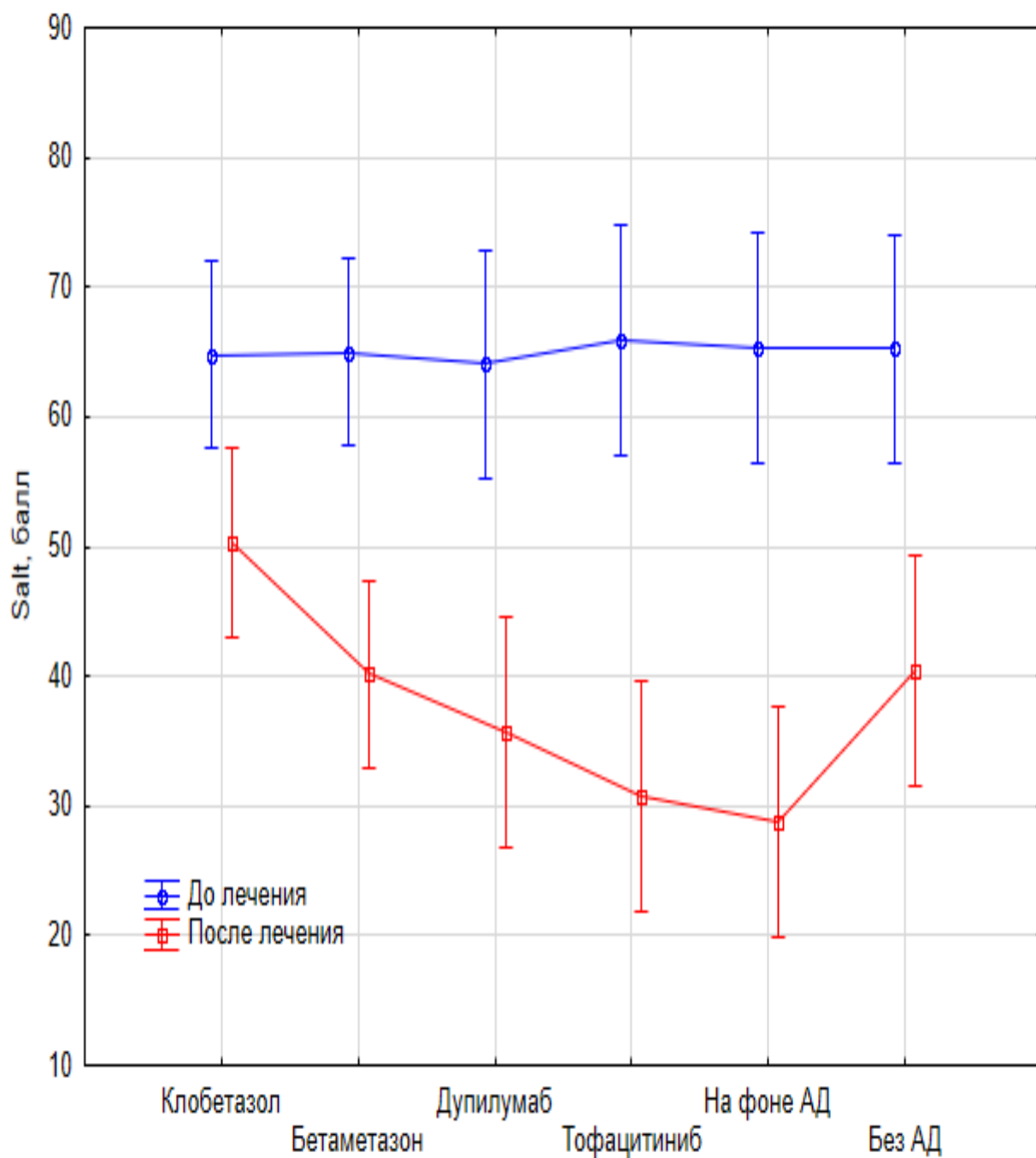


Рисунок 52-Средние значения SALT до и после лечения у больных с различными лечебными программами

Таблица 22- Статистическая характеристика динамики показателя SALT у пациентов, пролеченных по различным лечебным программам

Лечебная программа	Период наблюдения	M	m	-95%	+95%	N
Клобетазол	до лечения	64,8	3,7	57,5	72,0	90
Бетаметазон		65,0	3,7	57,7	72,2	90
Дупилумаб		64,1	4,5	55,2	72,9	60
Тофацитиниб		65,9	4,5	57,1	74,8	60
На фоне АД		65,3	4,5	56,4	74,1	60
Без АД		65,2	4,5	56,4	74,1	60
Клобетазол	после лечения	50,3	3,7	43,1	57,5	90
Бетаметазол		40,2	3,7	32,9	47,4	90
Дупилумаб		35,8	4,5	26,9	44,6	60
Тофацитиниб		30,7	4,5	21,9	39,6	60
На фоне АД		28,8	4,5	20,0	37,7	60
Без АД		40,4	4,5	31,5	49,3	60

Как выяснилось из ранее представленных данных, на уровень значения SALT существенно влияют два фактора: форма алопеции и лечебная программа и наличие atopической коморбидности.

Комплексное представление воздействия на динамику значения показателя SALT до и после лечения характера алопеции и вида лечебной программ приведены на Рисунке 53.

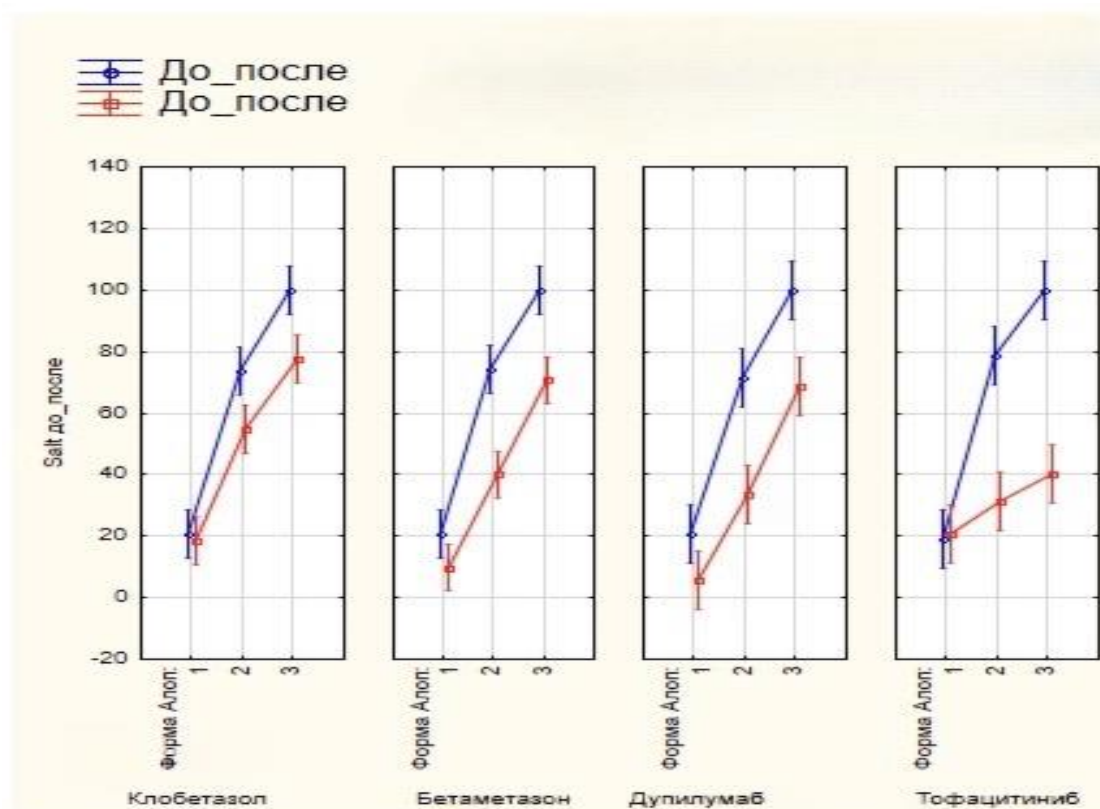


Рисунок 53- Динамика показателя SALT до и после лечения в зависимости от вида лечебной программы

5.3. Особенности клинической эффективности различных групп лекарственных средств в зависимости от формы и тяжести алопеции

При тотальной алопеции отмечается положительная статистически значимая динамика при применении всех лечебных программ, но наиболее выраженной она оказалась при применении тофацитиниба, дупилумаба и при лечении алопеции на фоне атопического дерматита. Снижение средней балльной оценки SALT оказалось в два раза.

При универсальной алопеции динамика среднего значения показателя SALT оказалась статистически значимой ($p < 0,001$) при всех лечебных программах. Более

выраженную динамику обеспечили лечебные программы с тофацицинибом, на фоне атопического дерматита и без дерматита [2].

Очаговая алопеция статистически значимую динамику средней бальной оценки SALT продемонстрировала только в группах, пролеченных дупилумабом и внутрикожным введением бетаметазона (Таблица 23,24).

Таблица 23-Статистическая характеристика динамики показателя SALT у пациентов с различными формами алопеции, пролеченных по различным лечебным программам (до лечения)

Период наблюдения	Форма алопеции	Лечебная программа	M	m	-95,0%	+95,0%	N
До лечения	очаговая	Клобетазол	20,7	3,9	13,0	28,4	30
		Бетаметазон	20,5	3,9	12,8	28,2	30
		Дупилумаб	20,7	4,8	11,2	30,1	20
		Тофацициниб	19,0	4,8	9,5	28,5	20
		На фоне АД	19,4	4,8	9,9	28,9	20
		Без АД	19,9	4,8	10,4	29,3	20
	тотальная	Клобетазол	73,6	3,9	65,9	81,3	30
		Бетаметазон	74,4	3,9	66,7	82,2	30
		Дупилумаб	71,5	4,8	62,0	81,0	20
		Тофацициниб	78,8	4,8	69,3	88,3	20
		На фоне АД	76,4	4,8	66,9	85,9	20
		Без АД	75,9	4,8	66,4	85,3	20
	универсальная	Клобетазол	100,0	3,9	92,3	107,7	30
		Бетаметазон	100,0	3,9	92,3	107,7	30
		Дупилумаб	100,0	4,8	90,5	109,5	20
		Тофацициниб	100,0	4,8	90,5	109,5	20
		На фоне АД	100,0	4,8	90,5	109,5	20

Таблица 24-Статистическая характеристика динамики показателя SALT у пациентов с различными формами алопеции, пролеченных по различным лечебным программам (после лечения)

После лечения	очаговая	Клобетазол	18,4	3,9	10,7	26,1	30
		Бетаметазон	9,8	3,9	2,1	17,6	30
		Дупилумаб	5,5	4,8	-4,0	14,9	20
		Тофацитиниб	20,7	4,8	11,2	30,1	20
		На фоне АД	12,1	4,8	2,6	21,6	20
		Без АД	24,1	4,8	14,6	33,5	20
	тотальная	Клобетазол	54,9	3,9	47,2	62,7	30
		Бетаметазон	40,0	3,9	32,3	47,7	30
		Дупилумаб	33,4	4,8	23,9	42,9	20
		Тофацитиниб	31,2	4,8	21,7	40,7	20
		На фоне АД	33,4	4,8	23,9	42,8	20
		Без АД	50,7	4,8	41,2	60,2	20
	универсальная	Клобетазол	77,6	3,9	69,9	85,3	30
		Бетаметазон	70,7	3,9	62,9	78,4	30
		Дупилумаб	68,4	4,8	58,9	77,9	20
		Тофацитиниб	40,4	4,8	30,9	49,8	20
		На фоне АД	41,1	4,8	31,6	50,5	20
		Без АД	46,5	4,8	37,0	55,9	20

При одновременном выявлении атопического дерматита и ГА, назначение Дупилумаба является эффективным лекарственным средством. Снижение шкалы SALT составило при универсальной форме со 100% до 68,4%, при тотальной форме с 71,5% до 33,4%.

Тофацитиниб показывает значимо большую эффективность в группе пациентов с гнездовой алопецией и атопическим дерматитом, в отличие от пациентов без сопутствующих заболеваний атопической природы ($P < 0,001$) (Рисунок 54).

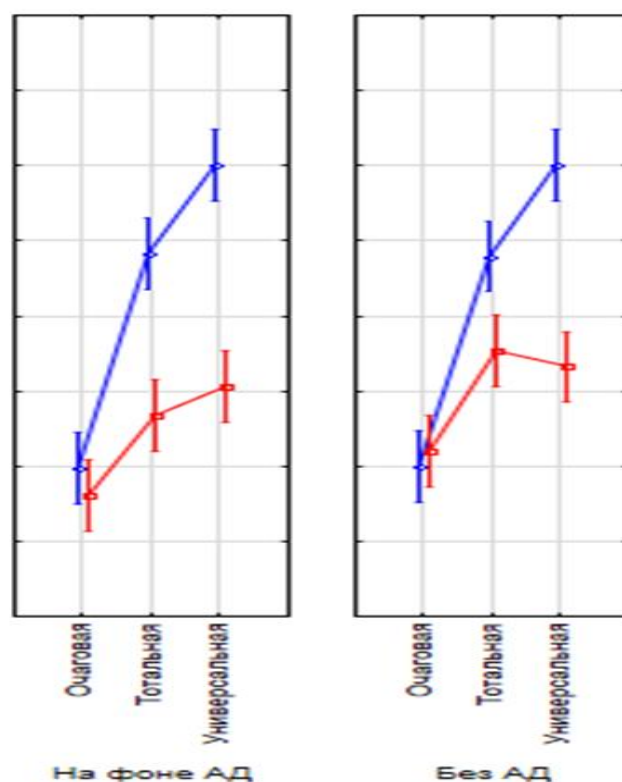


Рисунок 54-Динамика показателя SALT до и после лечения при наличии либо отсутствии у пациента заболеваний атопической природы

5.4. Эффективность Тофацитиниба в зависимости от времени назначения после дебюта заболевания

В ходе исследования оценивалось состояние пациентов с использованием шкалы SALT, которая позволяет количественно оценивать эффективность терапии на различных этапах болезни. В каждой группе проводился сравнительный анализ динамики изменений в баллах SALT до и после начала лечения Тофацитинибом. Основная цель заключалась в определении оптимального времени начала терапии для достижения наилучших результатов.

Всего в исследование включено 90 пациентов, разделенных по 30 человек в каждой из 3-х групп. Первой группе пациентов лечение Тофацитинибом назначено в течение первого года болезни, второй группе лечение начато в срок от 1 года до 3 лет.

Заключительной группе лечение назначено после 3 лет активного дебюта заболевания.

Анализ данных проводился с помощью математико-статистического метода – двухфакторного дисперсионного анализа. Результаты представлены на Рисунке 55, из которых следует, что значение шкалы SALT к началу лечения во всех контрольных группах принимало одинаковое значение равное $82,4 \pm 3,3$ балла.

К завершению лечебной программы во всех группах достигнуто статистически значимое уменьшение среднего балла шкалы SALT, а также наблюдалось статистически значимое его различие между группами ($p < 0,001$).

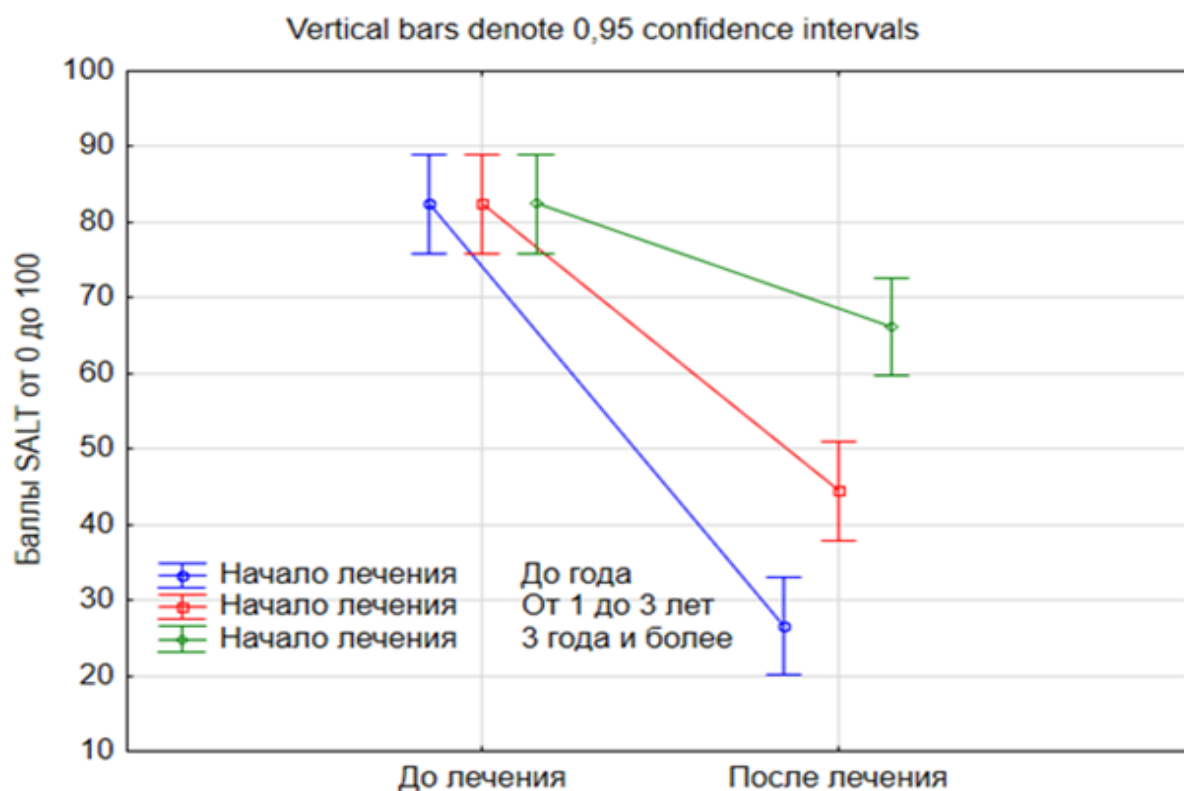


Рисунок 55-Эффективность Тофацитиниба в зависимости от времени назначения с момента дебюта заболевания

Так в группе со сроком дебюта до года получены наилучшие результаты – средний балл шкалы SALT составил $26,6 \pm 3,3$, в группе со сроком заболевания от 1

года до 3 лет – $44,5 \pm 3,3$ и в группе со сроком заболевания более трех лет – $66,2 \pm 3,3$ (Таблица 25).

Таблица 25-Эффективность Тофацитиниба в зависимости от времени назначения с момента дебюта заболевания

Срок начала лечения от дебюта	Период определения SALT	Характеристика SALT				Число наблюдений
		среднее значение	станд. ошибка	доверит. интервал		
				-95,0	95,0	
До года	До лечения	82,4	3,3	75,9	88,9	30
До года	После лечения	26,6	3,3	20,0	33,1	30
От 1 до 3 лет	До лечения	82,4	3,3	75,9	88,9	30
От 1 до 3 лет	После лечения	44,5	3,3	37,9	51,0	30
3 года и более	До лечения	82,4	3,3	75,9	88,9	30
3 года и более	После лечения	66,2	3,3	59,7	72,7	30

При этом отмечается прямая взаимосвязь эффективности Тофацитиниба с длительностью заболевания (Рисунок 56) на момент начала терапии ($r=0,24$).

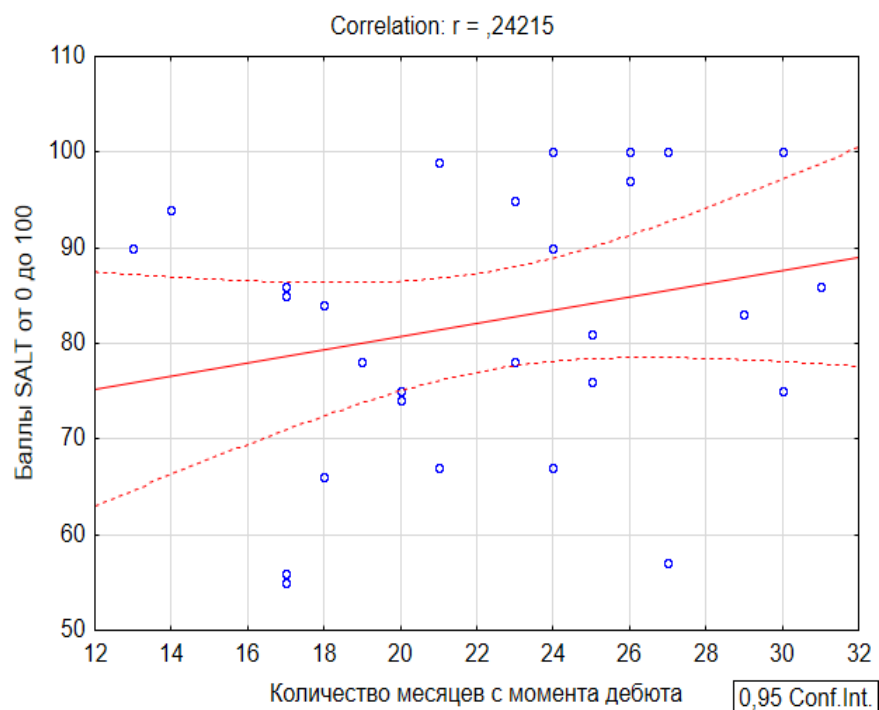


Рисунок 56- Взаимосвязь эффективности Тофацитиниба с длительностью заболевания

Заключение

Мальчики и девочки показали близкие значения SALT как при поступлении на лечение, так и после лечения ($p>0,05$). Однако они продемонстрировали значимые различия по результатам лечения. До лечения SALT оценивался в $65,6 \pm 2,4$ балла у девочек и в $64,3 \pm 2,5$ балла у мальчиков, после лечения $39,2 \pm 2,4$ балла и $38,3 \pm 2,5$ соответственно ($p<0,001$).

Все программы показали свою значимую эффективность. Однако минимальные различия SALT оказалась при лечении клобетазолом – $64,8 \pm 3,7$ балла до лечения и $50,3 \pm 3,7$ балла после лечения ($p<0,01$). Другие программы показали большую эффективность, а максимальную – программа, которая проводилась на

фоне атопического дерматита. Исходный уровень SALT у этой группы больных равнялся $65,3 \pm 4,5$ балла, а итоговый $28,8 \pm 4,5$ балла ($p < 0,001$).

При тотальной алопеции SALT до лечения составлял $74,9 \pm 1,9$ балла, а после лечения $41,6 \pm 1,9$ балла, что свидетельствует о статистически значимом эффекте ($p < 0,001$).

Также достоверная динамика показателя SALT наблюдалась и при универсальной алопеции, который снизился со 100 баллов до $59,8 \pm 1,9$ балла ($p < 0,001$).

У больных с очаговой алопецией продемонстрирована только некоторая тенденция к снижению показателя SALT с $20,1 \pm 1,9$ балла до $14,9 \pm 1,9$ бала и это снижение не обеспечило статистически значимых различий ($p > 0,05$).

Очаговая алопеция статистически значимую динамику средней балльной оценки SALT продемонстрировала только в группах, пролеченных дупилумабом и бетаметазоном.

При тотальной алопеции отмечается положительная статистически значимая динамика при применении всех лечебных программ, но наиболее выраженной она оказалась при применении тофатициниба, дупилумаба и при лечении алопеции на фоне атопического дерматита. Снижение средней балльной оценки SALT оказалось двухкратным.

При универсальной алопеции динамика среднего значения показателя SALT оказалась статистически значимой ($p < 0,001$) при всех лечебных программах. Следует отметить, что лечебные программы по степени влияния на динамику критерия эффективности можно объединить в два кластера. Первый из них включил: клобетазол, бетаметазол и дупилумаб и показал несколько меньшую эффективность. Более выраженную динамику обеспечили лечебные программы с тофатицинибом, на фоне атопического дерматита и без него. Особо следует отметить статистически значимые ($p < 0,001$) различия эффективности этих двух кластеров в пользу второго.

При одновременном выявлении атопического дерматита и ГА, назначение Дупилумаба является эффективным лекарственным средством. Снижение шкалы

SALT составило при универсальной форме со 100% до 68,4%, при тотальной форме с 71,5% до 33,4%.

Тофацитиниб показывает высокую эффективность снижения тяжести алопеции по шкале SALT, при универсальной форме со 100 % до 40,4%, при тотальной форме 78,8% до 40,4%.

Тофацитиниб показывает большую эффективность у группы пациентов с атопическим дерматитом, нежели чем у пациентов без атопического дерматита. Разница при универсальной форме составила 5,4% при тотальной форме 17,4%.

Тофацитиниб показывает большую эффективность при более раннем назначении, у пациентов с дебютом болезни до года получены наилучшие результаты – средний балл шкалы SALT составил $26,6 \pm 3,3$, в группе со сроком заболевания от 1 года до 3 лет – $44,5 \pm 3,3$ и в группе со сроком заболевания более трех лет – $66,2 \pm 3,3$. При этом отмечается прямая взаимосвязь эффективности Тофацитиниба с длительностью заболевания на момент начала терапии ($r=0,24$).

Клинический пример 1

Описание клинического случая: Пациент А., 9 лет.

Anamnesis morbi: Дебют заболевания 16.09.24г. в возрасте 7 лет. Со слов родителей возникновению заболевания за 3 недели предшествовала перенесенная острая кишечная инфекция. Первичные очаги алопеции были представлены очагами округлой формы, с четкими границами и были локализованы на коже ВЧГ в области правого и левого виска

В течение 8 месяцев пациент лечился у врача-трихолога в амбулаторных условиях. Проведен курс витаминотерапии (омега-3 жирные кислоты, Витамин D) в течении 4-х месяцев наружно применялся крем на основе мометазона в течение 4-х месяцев, без эффекта. Из-за отсутствия положительного эффекта на фоне лечения, начата терапия препаратом триамцинолона ацетонид в виде подкожных инъекций в очаги выпадения волос с интервалом 1 раз в 30 дней, на протяжении 4-х месяцев. Однако и данная терапия также оказалась неэффективна и пациент госпитализирован в отделение дерматологии с группой лазерной хирургии НИИ детской дерматологии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России для дообследования и лечения.

Status localis: на волосистой части головы, за исключением единичных островков в области затылка и макушки волосы отсутствуют, кожа не изменена, фолликулярный аппарат частично сохранен, брови и ресницы редкие. Описание патологического процесса представлено в Таблице 26. Клинический диагноз: Основной: Гнездная алопеция, субтотальная форма.

Проведенные диагностические мероприятия: Микроскопическое исследование на грибки с кожи ВЧГ – мицелий не выявлен. Показатели клинического анализа и биохимического анализа крови в пределах референсных значений. Аутоиммунные маркеры (антинуклеарные антитела, антитела к тиреоглобулину) отрицательные. Показатели уровня гормонов щитовидной железы

в пределах референсных значений.

Таблица 26- Описание потери волос до начала лечения

% алопеции с левой стороны	95
Расчет % алопеции с левой стороны	17,1
% алопеции с правой стороны	87
Расчет % алопеции с правой стороны	15,6
% алопеции верхней части головы	82
Расчет % алопеции верхней части головы	32,8
% алопеции затылочной части головы	70
Расчет % алопеции затылочной части головы	16,8
Шкала SALT	82,4

По решению врачебной комиссии, в связи с неэффективностью топических гормональных средств в виде кремов и внутрикожных инъекции, выраженным эстетическим дискомфортом вызываемым выпадением волос, тяжелыми психологическими страданиями принято решение об инициации терапии ингибитором Янус-киназ (Тофацитиниб).

Пациент, а также законный представитель пациента были предупреждены о возможных нежелательных явлениях лечения, получено информированное добровольное согласие на проведение терапии.

Пациенту назначен препарат Тофацитиниб по 5 мг – утром и вечером – в течение 6 месяцев. Ежемесячно проводился забор анализа крови (клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой и СОЭ, АЛТ, АСТ, общий билирубин, креатинин, мочевины, общий холестерин). За время исследования и спустя 12 месяцев после отмены препарата отклонений в анализах крови пациента не выявлено. За период лечения – единичный эпизод ОРВИ. Спустя 6 месяцев от момента приема Тофацитиниба отмечено полное восстановление роста волос (Рисунок 57; 58).



Рисунок 57- Стандартизированные фотографии до лечения и спустя 6 месяцев лечения



Рисунок 58- Стандартизированные фотографии до лечения и спустя 6 месяцев лечения

Клинический пример 2

Описание клинического случая: Девочка М., 11 лет. [3].

Anamnesis morbi: Первичный дебют заболевания (12.11.2014). Возраст пациентки на момент начала первичного эпизода составлял 6 лет. Первичный очаг выпадения волос был обнаружен в зоне лба имел округлую форму диаметром до 8 см. Первично консультирована дерматологом через 3 месяца после дебюта заболевания. Назначена терапия наружными ГКС (препарат на основе метилпреднизолона ацепоната) утром и вечером на протяжении 2-х месяцев, без положительной динамики. Через 1 год самостоятельное спонтанное и полное разрешение очагов алопеции без лечения. Далее эпизоды выпадения волос после перенесенных острых респираторных вирусных заболеваний в 2017г, 2019г, 2020г, проводилось лечение ГКС системно (метипред 4 мг- курс 3 месяца), ГКС наружно мазь (мометазон), курс 3 месяца миноксидил 2% -курс 6 месяцев - без эффекта.

Госпитализирована в отделение дерматологии с группой лазерной хирургии НИИ детской дерматологии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России для дообследования и лечения.

Status localis: при осмотре кожи ВЧГ в зоне затылка, макушки и прямого пробора лоцируются очаги округлой формы с четкими границами диаметром до 10 см. При трихоскопическом исследовании выявлены «желтые точки». Описание патологического процесса представлено в Таблице 27.

Клинический диагноз: Гнездная алопеция, многоочаговая форма. Проведенные диагностические мероприятия: Микроскопическое исследование на грибки с кожи ВЧГ – мицелий не выявлен. Показатели клинического анализа и биохимического анализа крови в пределах референсных значений. Аутоиммунные маркеры (антинуклеарные антитела, антитела к тиреоглобулину) отрицательные. Показатели уровня гормонов щитовидной железы в пределах референсных значений.

Таблица 27- Описание потери волос до начала лечения

% алопеции с левой стороны	1
Расчет % алопеции с левой стороны	0,18
% алопеции с правой стороны	10
Расчет % алопеции с правой стороны	1,8
% алопеции верхней части головы	25
Расчет % алопеции верхней части головы	10
% алопеции затылочной части головы	30
Расчет % алопеции затылочной части головы	7,2
Шкала SALT	19,2

По решению врачебной комиссии, в связи с неэффективностью топических гормональных средств в виде кремов и внутрикожных инъекции, выраженным эстетическим дискомфортом вызываемым выпадением волос, тяжелыми психологическими страданиями принято решение об инициации терапии ингибитором Янус-киназ (Тофацитиниб).

Пациент, а также законный представитель пациента были предупреждены о возможных нежелательных явлениях лечения, получено информированное добровольное согласие на проведение терапии.

Пациентке был назначен препарат Тофацитиниб по 5 мг – утром и вечером – в течение 6 месяцев. Ежемесячно проводился забор анализа крови (клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой и СОЭ, АЛТ, АСТ, общий билирубин, креатинин, мочевины, общий холестерин). За время исследования и спустя 12 месяцев после отмены препарата отклонений в анализах крови пациентки не выявлено.

За период лечения – единичный эпизод острого бактериального бронхита. Спустя 6 месяцев от момента приема Тофацитиниба отмечено полное восстановление роста волос (Рисунок 59,60).



Рисунок 59- Стандартизированные фотографии до лечения и спустя 6 месяцев лечения



Рисунок 60- Стандартизированные фотографии до лечения и спустя 6 месяцев лечения

Клинический пример 3

Описание клинического случая: Девочка М., 8 лет.

Anamnesis morbi: Первичный эпизод заболевания отмечен 17.12.2022г. Возраст пациентки на момент начала первичного эпизода составлял 6 лет. Первичный очаг выпадения волос был обнаружен в зоне затылка имел округлую форму диаметром до 15 см. В течение 2- лет пациентка лечилась у дерматолога в амбулаторных условиях. Проведена витаминотерапия (препараты железа, пиколинат цинка) и топическая терапия препаратом Клобетазол в виде крема, однако на фоне проводимой терапии отмечалось прогрессирование заболевания.

Status localis: при осмотре кожи ВЧГ в зоне затылка, макушки лоцируются очаги округлой формы с четкими границами диаметром до 12см Описание патологического процесса представлено в Таблице 28. Трихоскопически определялись «черные точки» и сломанные волосы.

Таблица 28- Описание потери волос до начала лечения

% алопеции с левой стороны	12
Расчет % алопеции с левой стороны	2, 16
% алопеции с правой стороны	5
Расчет % алопеции с правой стороны	0,9
% алопеции верхней части головы	30
Расчет % алопеции верхней части головы	12
Расчет % алопеции верхней части головы	18
Расчет % алопеции затылочной части головы	4,2
Шкала SALT	19,4

Клинический диагноз: Гнездная алопеция, многоочаговая форма. Проведенные диагностические мероприятия: Микроскопическое исследование на грибки с кожи ВЧГ– мицелий не выявлен. Показатели клинического анализа и биохимического анализа крови в пределах референсных значений. Аутоиммунные маркеры (антинуклеарные антитела, антитела к тиреоглобулину) отрицательные.

Показатели уровня гормонов щитовидной железы в пределах референсных значений.

Врачом трихологом принято решение о проведении лечения путем внутривнутрикожных инъекции препаратом на основе бетаметазона диприпионата курсом из 6 процедур (интервал между инъекциями составлял 21 день). Перед проведением процедуры на кожу наносился крем под окклюзионную повязку с действующим веществом лидокаин +прилокаин.

Пациент, а также законный представитель пациента были предупреждены о возможных нежелательных явлениях лечения, получено информированное добровольное согласие на проведение терапии. Нежелательных явления за период лечения у пациентки не выявлено. Спустя 6 месяцев от момента проведения внутривнутрикожных инъекции Бетаметазоном отмечено полное восстановление роста волос (Рисунок 61).

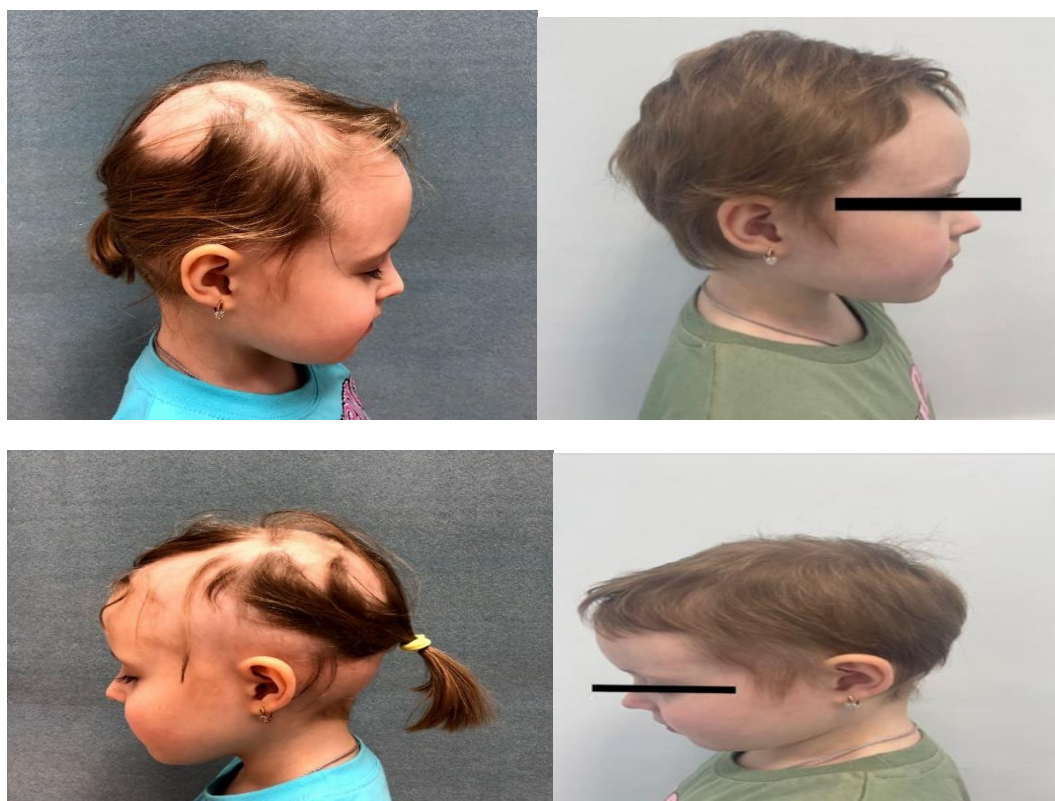


Рисунок 61- Стандартизированные фотографии до лечения и спустя 6 месяцев лечения

Клинический пример 4

Описание клинического случая: Пациент А., 11 лет.

Anamnesis morbi: Первичный эпизод заболевания отмечен 17.12.2022г. Возраст пациента на момент начала первичного эпизода составлял 7 лет. Первичный очаг выпадения волос был обнаружен в зоне правого виска диаметром до 3 см. Возникновению данных очагов предшествовала ОРВИ (за 3 недели), с фебрильной лихорадкой на протяжении 7 дней. В течение 7 месяцев пациент лечился у врача-трихолога в амбулаторных условиях. Проведен курс витаминотерапии (омега-3 жирные кислоты, Витамин D) в течении 4-х месяцев наружно применялся крем на основе мометазона в течение 4-х месяцев, без эффекта. Из-за отсутствия положительного эффекта на фоне лечения, начата терапия препаратом триамцинолона ацетонид в виде подкожных инъекции в очаги выпадения волос с интервалом 1 раз в 30 дней, на протяжении 4-х месяцев. Однако и данная терапия также оказалась неэффективна и пациент госпитализирован в отделение дерматологии с группой лазерной хирургии НИИ детской дерматологии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России для дообследования и лечения.

Status localis: на всей волосистой части головы отмечается отсутствие, кожа не изменена, фолликулярный аппарат частично сохранен, брови отсутствуют, единичные ресницы. Описание патологического процесса представлено в Таблице 29. Основной клинический диагноз: Универсальная форма гнездовой алопеции. Сопутствующий диагноз: Атопический дерматит, средней степени тяжести. Проведенные диагностические мероприятия: Микроскопическое исследование на грибки с кожи ВЧГ– мицелий не выявлен. Показатели клинического анализа и биохимического анализа крови в пределах референсных значений. Аутоиммунные маркеры (антинуклеарные антитела, антитела к тиреоглобулину) отрицательные. Показатели уровня гормонов щитовидной железы в пределах референсных

значений. Единственные изменения в анализах отмечены при исследовании общего ИГ-Е в сыворотке крови (824 МЕ/мл).

Таблица 29- Описание потери волос до начала лечения

Расчет % алопеции с левой стороны	17,1
Расчет % алопеции с правой стороны	100
Расчет % алопеции верхней части головы	100
Расчет % алопеции затылочной части головы	100
Шкала SALT	100

По решению врачебной комиссии, в связи с наличием тяжелой формы атопического дерматита и универсальной формы ГА назначена терапия препаратом Дупилумаб в виде подкожных инъекции (начальная доза – 400 мг (2 инъекции по 200 мг), далее по 200 мг каждые 2 недели в течение 6 месяцев. Пациент, а также законный представитель пациента были предупреждены о возможных нежелательных явлениях лечения, получено информированное добровольное согласие на проведение терапии. Ежемесячно проводился забор анализа крови (клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой и СОЭ, АЛТ, АСТ, общий билирубин, креатинин, мочевины, общий холестерин). За время исследования в течение 6 месяцев нежелательных явлений не выявлено. В настоящий момент пациент продолжает терапию Дупилумабом. Отмечается полное восстановление волос (Рисунок 62) и ремиссия атопического дерматита.



Рисунок 62-Стандартизированные фотографии до
лечения и спустя 6 месяцев лечения

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гнездная алопеция (ГА) представляет собой аутоиммунное воспалительное заболевание, которое имеет генетическую предрасположенность. Основным механизмом его действия связан с повреждением волосяных фолликулов, что приводит к потере волос, которая может быть, как постоянной, так и временной, но не сопровождается образованием рубцов.

Регистр пациентов выполняет важную роль в системе здравоохранения, обеспечивая сбор и анализ данных о различных заболеваниях и методах их лечения. Ведение регистра позволяет:

1.Мониторить динамику состояния пациентов: Это дает возможность отслеживать изменения в здоровье пациентов с течением времени, выявлять тенденции и прогнозировать дальнейший ход заболевания.

2.Оценивать эффективность и безопасность терапии: Сравнение различных методов лечения помогает выявить наиболее эффективные и безопасные подходы к терапии.

3.Анализировать структуру заболеваемости и инвалидности: Сбор данных о заболеваемости позволяет специалистам выявлять наиболее распространенные болезни, а также определять группы риска.

4.Планировать закупки медицинских ресурсов: Информация из регистра может использоваться для планирования потребностей в лекарственных препаратах и медицинском оборудовании, что помогает оптимизировать затраты и обеспечивать пациентов необходимыми средствами.

Проведено мультицентровое ретроспективно-проспективное обсервационное (когортное) исследование. В регистр включены дети из 31 региона Российской Федерации.

На начальном этапе диссертационной работы, с использованием электронной

платформы, создан регистр, который включал в себя следующие разделы:

1. Общие сведения (врач) - информация о враче, который занимается лечением пациента, включая его ФИО, специальность и контактные данные.

2. Персональные данные пациента:

- ФИО (фамилия, имя, отчество);
- Пол (мужской или женский);
- Дата рождения (возраст пациента);
- Контактная информация, включая регион регистрации.

3. Анамнез гнездной алопеции:

- Количество предшествующих эпизодов гнездного облысения;
- Дата начала первого эпизода;
- Возраст на момент начала первого эпизода;
- Анамнез инфекций, имевших место в последние 6 месяцев перед началом потери волос, включая локализацию инфекции и вид инфекции.

4. Полученная патогенетическая терапия до включения в регистр - информация о терапии, которые были назначены пациенту до обращения за помощью. А также лечение, назначаемое при госпитализации и выписке из стационарных учреждений, включая лечение, назначаемое по решению врачебной комиссии.

5. Контроль степени выраженности алопеции до лечения и на фоне лечения (количественная оценка потери волос на основе площади облысения, описанная по шкале SALT), которая позволяет оценить процентное соотношение области с потерей волос по отношению ко всей поверхности головы.

Психологический статус пациентов оценивался с использованием шкал, оценивающих тревогу и депрессию по шкале HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale), а также зарубежных шкал, валидация, которых произведена в рамках диссертационной работы Quality of life in Alopecia Areata (AAQL) и Alopecia Areata Symptom Impact Scale (AASIS).

В анализе приняли участие 420 пациентов. Для внесения данных

использовался сайт <https://rosmed.info/>, с внедренным программным обеспечением онлайн платформы Microsoft Dynamics.

В исследование вошло 222 (52,9%) девочек и 198 (47,1%) мальчиков. Однако различия их частот статистически не значимые ($p=0,09$). Пациенты обеих групп продемонстрировали статистически значимую однородность ($p=0,85$) по возрасту. При этом средний возраст в обеих группах составил $11\pm 0,2$ лет. Установлено, что существует 2 возрастных пика заболеваемости ГА в детском возрасте, первый в возрасте 7 лет и второй в возрасте 12 лет.

Общее количество пациентов с отягощенным анамнезом равно 19 пациентам. Что составило 6,2% исследуемой группы.

Острая инфекция верхних дыхательных путей являлась причиной развития заболевания (по мнению пациента или законного представителя) наиболее часто и выявлено у 21 пациента включенных в регистр. 8 пациентов, включенных в регистр, связали развитие заболевания с пренесенной острой кишечной инфекцией.

У 187 пациентов выявлена коморбидная патология (62% исследуемой группы). Установлено, что наиболее часто сопутствующим заболеванием являлся атопический дерматит (23,5%), на втором месте с большим отрывом аллергический ринит (5,6%), более редко выявлялась бронхиальная астма (2,9%) и различные формы псориаза (2,6%). Также в списке сопутствующих заболеваний выделяется аутоиммунный тиреоидит встречавшийся у 2,5% исследуемой группы пациентов. Анализируя данные пациентов, включенных в регистр пациентов, установлено, что наиболее часто встречается локальная форма ГА 38,2% (116 детей), а также универсальная форма ГА 32,5% (98 детей), реже встречается тотальная форма ГА 22,3% (67 детей) и офиазис 6,9% (21 ребенок).

При оценке наиболее частых зон выпадения волос выявлено, что наиболее часто выпадают волосы, расположенные в левой височной области. Выпадение волос ассоциировано с выпадением волос на ресницах у 44% пациентов, бровях у 53,7%, а также с поражением ногтевых пластинок у 42,1% детей. При этом наиболее частой формой изменения ногтевых пластин являются ногти в виде наперстка.

Средняя длительность текущего эпизода гнездной алопеции на момент включения в регистр составил 38 месяцев, 8 дней.

При оценке степени выпадения ресниц, получены следующие результаты: 0 баллов (отсутствие ресниц): 95 (31,4%) пациентов, 1 балл (минимальное количество ресниц) 38 (12,6%) пациентов, 2 балла (умеренное количество ресниц) 44 (14,6%) пациента, 3 балла (нормальное количество ресниц) 125 (41,4 %) пациентов.

При оценке степени выпадения волос на бровях, получены следующие результаты: 0 баллов (отсутствие волос на бровях) - 108 (35,8%) пациента, 1 балл (минимальное количество волос на бровях) - 54 (17,9%) пациентов, 2 балла (умеренное количество волос на бровях) - 58 (19,2%) пациентов, 3 балла (нормальное количество волос на бровях) 82 (27,1%) пациента.

У 42% исследуемой группы пациентов, что составляет 127 детей выявлены изменения ногтевых пластин разной степени тяжести.

Ногти в виде наперстка (точечные вдавления на ногтевых пластинках в виде наперстка) отмечались у 66 детей, трахионихия (ногти, будто натерты наждачной бумагой) у 20 детей, онихолексис (ломкие, слоющиеся ногти, продольное расщепление ногтевой пластины) у 11 детей, продольные гребни или бороздки у 16 детей, лейконихия (белые линии или пятна на ногтевых пластинах) у 14 детей.

Гнездная алопеция, являясь хроническим, рецидивирующим заболеванием оказывает значительное психологическое воздействие на пациентов, оказывая выраженное отрицательное влияние на качество жизни пациентов.

В ходе нашего исследования проведена валидация известных и давно зарекомендовавших себя в англоязычной лечебной практике психологических шкал, оценивающих влияние ГА на пациентов детского возраста.

Полученные результаты свидетельствуют о высокой надежности и валидности шкалы AQQL. Коэффициент корреляции Пирсона ($r = 0,74$) указывает на сильную положительную корреляцию между измерениями в разных временных точках, что означает, что шкала демонстрирует стабильность результатов при повторной проверке. Высокий коэффициент α Кронбаха ($\alpha = 0,88$) говорит о сильной

внутренней согласованности и согласованности элементов шкалы. Экспертная оценка валидности, составившая 9,7 из 10, подтверждает содержательную валидность инструмента, указывая на то, что шкала действительно отражает то, что она призвана измерять. В целом, результаты исследования говорят о том, что шкала AQQL является надежным и валидным инструментом для оценки интересующей переменной.

Полученные результаты при валидации шкалы AASIS. свидетельствуют также о высокой надежности и валидности шкалы. Коэффициент корреляции Пирсона ($r = 0,77$) указывает на сильную положительную корреляцию между измерениями в разных временных точках, что означает, что шкала демонстрирует стабильность результатов при повторной проверке. Высокий коэффициент α Кронбаха ($\alpha = 0,84$) говорит о сильной внутренней согласованности и согласованности элементов шкалы. Экспертная оценка валидности, составившая 9,7 из 10, подтверждает содержательную валидность инструмента, указывая на то, что шкала действительно отражает то, что она призвана измерять.

На следующем этапе настоящего исследования, нами проведена оценка психологического статуса детей с ГА, на основании русскоязычных опросников.

Нами установлено, что наличие ГА оказывает выраженное влияние на качество жизни наличие ГА по шкале Quality of life in Alopecia Areata. Это влияние наиболее заметно у дошкольников, где 41,7% испытывают значительные страдания из-за своего состояния. У младших школьников этот показатель составляет 38,7%, а у старших школьников — 32,4

Смущение, возникающее при встрече со знакомыми / друзьями больше всего, оказывает влияние на психологический статус (88,24%).

Различия между мальчиками и девочками по всем пунктам психологических опросников не значимые, $p > 0,05$.

Подавляющее большинство пациентов отрицают ощущение таких симптомов как зуд, болезненность, покалывание, онемение кожи головы.

По шкале AASIS наибольший дискомфорт у пациентов вызывает само

отсутствие волос на голове 7,1 балл.

Негативное влияние на качество жизни в среднем выявлено у 49,3% исследуемой группы.

Результаты оценки тревоги и депрессии по шкале HADS показывают, что психическое здоровье детей разных возрастных групп может варьироваться значительно. Уровень тревожности у детей дошкольного возраста составил 37,5%, в то время как данный показатель у детей младшего школьного возраста составил 67,74%. Нами установлено, что наличие ГА оказывает выраженное влияние на качество жизни наличие ГА по шкале Quality of life in Alopecia Areata. Это влияние наиболее заметно у дошкольников, где 41,7% испытывают значительные страдания из-за своего состояния. У младших школьников этот показатель составляет 38,7%, а у старших школьников — 32,4%. Смущение, возникающее при встрече со знакомыми / друзьями больше всего, оказывает влияние на психологический статус (88,24%).

Различия между мальчиками и девочками по всем пунктам опросника не значимые, $p > 0,05$.

Подавляющее большинство пациентов отрицают ощущение таких симптомов как зуд, болезненность, покалывание, онемение кожи головы.

По шкале AASIS наибольший дискомфорт у пациентов вызывает само отсутствие волос на голове 7.1 балл. Негативное влияние на качество жизни в среднем выявлено у 49,3% исследуемой группы.

Наиболее высокая распространённость тревоги и депрессии наблюдается у младших школьников, что может быть связано с переходом к более структурированной учебной среде и социальными переменами.

Дошкольники демонстрируют более низкие, но всё же значительные уровни тревоги и депрессии, что требует внимания к психоэмоциональному состоянию детей этого возраста. В старшем школьном возрасте уровни тревоги и депрессии несколько снижаются, но остаются существенно высокими.

На следующем этапе исследования анализировалась медицинская помощь

детям с ГА, включенных в регистр.

Мальчики и девочки показали близкие значения SALT как при поступлении на лечение, так и после лечения ($p>0,05$). Однако они продемонстрировали значимые различия по результатам лечения. До лечения SALT оценивался в $65,6\pm2,4$ балла у девочек и в $64,3\pm2,5$ балла у мальчиков, после лечения $39,2\pm2,4$ балла и $38,3\pm2,5$ соответственно ($p<0,001$).

Все программы показали свою значимую эффективность. До лечения среднее значение SALT составляло $65,0\pm1,2$ балла, после лечения $38,8\pm1,3$ балла. Однако минимальные различия SALT оказалась при лечении клобетазолом – $64,8\pm3,7$ балла до лечения и $50,3\pm3,7$ балла после лечения ($p<0,01$). Другие программы показали большую эффективность, а максимальную – программа, которая проводилась на фоне атопического дерматита. Исходный уровень SALT у этой группы больных равнялся $65,3\pm4,5$ балла, а итоговый $28,8\pm4,5$ балла ($p<0,001$).

При тотальной алопеции SALT до лечения составлял $74,9\pm1,9$ балла, а после лечения $41,6\pm1,9$ балла, что свидетельствует о статистически значимом эффекте ($p<0,001$). Также достоверная динамика показателя SALT наблюдалась и при универсальной алопеции, который снизился со 100 баллов до $59,8\pm1,9$ балла ($p<0,001$). У больных с очаговой алопецией продемонстрирована только некоторая тенденция к снижению показателя SALT с $20,1\pm1,9$ балла до $14,9\pm1,9$ бала и это снижение не обеспечило статистически значимых различий ($p>0,05$).

Очаговая алопеция статистически значимую динамику средней балльной оценки SALT продемонстрировала только в группах, пролеченных дупилумабом и бетаметазоном.

При тотальной алопеции отмечается положительная статистически значимая динамика при применении всех лечебных программ, но наиболее выраженной она оказалась при применении тофатициниба, дупилумаба и при лечении алопеции на фоне атопического дерматита. Снижение средней балльной оценки SALT оказалось в два раза.

При универсальной алопеции динамика среднего значения показателя SALT

оказалась статистически значимой ($p<0,001$) при всех лечебных программах. Следует отметить, что лечебные программы по степени влияния на динамику критерия эффективности можно объединить в два кластера. Первый из них включал: клобетазол, бетаметазол и дупилумаб и показал несколько меньшую эффективность. Более выраженную динамику обеспечили лечебные программы с тофацицинибом, на фоне атопического дерматита и без дерматита. Особо следует отметить статистически значимые ($p<0,001$) различия эффективности этих двух кластеров в пользу второго.

При одновременном выявлении атопического дерматита и ГА, назначение Дупилумаба является эффективным лекарственным средством. Снижение шкалы SALT составило при универсальной форме со 100% до 68,4%, при тотальной форме с 71,5% до 33,4%.

Тофацициниб показывает высокую эффективность снижения тяжести алопеции по шкале SALT, при универсальной форме со 100 % до 40,4%, при тотальной форме 78,8% до 40,4%.

Тофацициниб показывает большую эффективность у группы пациентов с атопическим дерматитом, нежели чем у пациентов без атопического дерматита. Разница при универсальной форме составила 5,4% при тотальной форме 17,4%.

Более раннее назначение Тофацициниба с момента дебюта заболевания у пациентов с тотальной и универсальной формой ГА достоверно значимо снижает показатель SALT. Так в группе со сроком дебюта до года получены наилучшие результаты – средний балл шкалы SALT составил $26,6\pm3,3$, в группе со сроком заболевания от 1 года до 3 лет – $44,5\pm3,3$ и в группе со сроком заболевания более трех лет – $66,2\pm3,3$. При этом отмечается прямая взаимосвязь эффективности Тофацициниба с длительностью заболевания на момент начала терапии ($r=0,24$).

Регистры позволяют не только систематизировать информацию, но и провести её аналитическую обработку. Изучение демографической и клинической характеристик пациентов с ГА, а также других факторов, поможет глубже понять природу данного заболевания и улучшить подходы к его диагностике и лечению.

ВЫВОДЫ

1. Электронная база данных «Регистр пациентов с гнездной алопецией у детей» играет важную роль в мониторинге заболевания, систематизации информации о пациентах, отслеживании динамики заболевания и оценке эффективности различных методов лечения в условиях реальной клинической практики.

2. Наиболее частыми сопутствующими заболеваниями у пациентов детского возраста с ГА являются: атопический дерматит, аллергический ринит, бронхиальная астма, аутоиммунный тиреоидит и псориаз.

3. Гнездная алопеция дебютировала чаще всего после перенесенных инфекции верхних дыхательных путей. При оценке наиболее частых зон выпадения волос выявлено, что наиболее часто выпадают волосы, расположенные в левой височной зоне. Наследственный анамнез по ГА был отягощен у 6,2% пациентов. В возникновении ГА алопеции у детей имеются 2 критических периода: наиболее часто дебют заболевания приходился на возраст 7 лет и второй пик в возрасте 12 лет. У детей наиболее часто встречается очаговая и универсальная форма ГА. Выпадение волос ассоциировано с поражением ногтей у 43% пациентов детского возраста, с поражением ресниц у 44% пациентов и с поражением бровей у 53,7% пациентов.

4. Валидированные русскоязычные версии опросников шкалы QAAL и AASIS обладают высокой надежностью и чувствительностью и могут использоваться для оценки психологического статуса пациентов с ГА в детском возрасте.

5. Наиболее часто дети с ГА подвержены тревожному расстройству, нежели депрессивной симптоматике. По шкале HADS у 60% пациентов исследуемой группы выявлены признаки клинической и субклинической тревоги, а у 51% признаки клинической и субклинической депрессии. Выраженное влияние на качество жизни наличие ГА по шкале Quality of life in Alopecia Areata оказывает у 41,7% пациентов дошкольного возраста, 38,7% пациентов младшего школьного возраста, 32,4% пациентов старшего школьного возраста. Негативное влияние на качество жизни по

шкале Alopecia Areata Symptom Impact Scale выявлено у 49,3% исследуемой группы.

6.Тофацитиниб демонстрирует значимо большую эффективность в группе пациентов с гнездной алопецией и атопическим дерматитом, в отличие от пациентов без сопутствующих заболеваний атопической природы ($P<0,001$). При этом отмечается прямая взаимосвязь эффективности Тофацитиниба с длительностью заболевания на момент начала терапии ($r=0,24$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендовано вносить в регистр пациентов с ГА детского возраста после верификации диагноза, что позволит более эффективно отслеживать течение заболевания, выявлять паттерны рецидивов и оценивать эффективность проводимой лекарственной терапии. Мониторинг состояния пациентов на протяжении длительного времени помогает не только врачам, но и исследователям в изучении долгосрочных последствий заболевания и вводит систему контроля качества медицинских услуг, что в конечном итоге повышает качество жизни данной группы пациентов.

2. Шкала SALT является эффективной стандартизированной шкалой для оценки степени тяжести ГА у детей и может использоваться в ежедневной практике врача - дерматовенеролога (трихолога).

3. Валидированные русскоязычные шкалы AAQL и AASIS могут быть использованы для оценки психологического статуса пациентов с ГА в повседневной клинической практике.

4. Всем пациентам детского возраста, страдающим ГА с высоким уровнем тревоги и депрессии рекомендована консультация врача- психиатра/ психотерапевта.

5. Препаратом выбора в качестве средства топической терапии при очаговой форме ГА у детей может быть рекомендован Клобетазол.

6. Тофацитиниб может быть использован для лечения тотальной и универсальной формы ГА (по решению ВК). Тофацитиниб демонстрирует большую эффективность при более раннем назначении с момента дебюта заболевания.

7. Дупилумаб является эффективным препаратом для лечения ГА, который можно использовать при одновременном выявлении атопического дерматита и ГА у детей.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

AAQL (Quality of life in alopecia areata, AAQL) - опросник качества жизни пациентов с гнездной алопецией

AASIS (Alopecia Areata Symptom Impact Scale) - шкала оценки влияния симптомов гнездной алопеции

ГА- Гнездная алопеция

GWAS (genome-wide association studies) - общегеномное ассоциативное исследование

HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale)-шкала оценки тревоги и депрессии

HLA (Human Leukocyte Antigens) –человеческий лейкоцитарный антиген

SALT (Severity of Alopecia Tool) - шкала оценки тяжести гнездной алопеции

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гринхальх, Т. Основы доказательной медицины: учебник / Т.Гринхальх–Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 288 с.- ISBN 978-5-9704-1347-0.
2. Догов, А.М. Эффективность дупилумаба у детей с гнездной алопецией, страдающих атопическим дерматитом / А.М. Догов, Н.Н. Мурашкин, Э.Т.Амбарчян // Фарматека. -2023.- №13.-С.59-63.
3. Догов, А.М. Опыт лечения многоочаговой формы гнездной алопеции у ребенка ингибиторами Jak-киназ / А.М. Догов // Медицинский Алфавит. -2024. - №9. -С.51-54.
4. Догов, А.М. Валидация опросника шкалы влияния симптомов гнездной алопеции AASIS у детей в России / А.М. Догов, Н.Н. Мурашкин // Эффективная фармакотерапия. -2024. - №20 -С.24-27.
5. Зайцев, В.М. Практическая медицинская статистика: Учебное пособие / В. М. Зайцев, С. И. Савельев – Тамбов: ООО «Цифра», 2013. – 580 с. ISBN 978-5-9903085-9-6.
6. Мурашкин, Н.Н. Сравнительная характеристика эффективности лекарственных препаратов для лечения гнездной алопеции в детском возрасте /Н.Н. Мурашкин, А.М. Догов // Медицинский Алфавит. -2024. - №9. -С.66-69.
7. Психический статус и качество жизни пациентов детского возраста с гнездной алопецией: одномоментное (опросное) исследование / А.М. Догов, Н.Н. Мурашкин, Э.Т.Амбарчян, Нежведилова Р.Ю. // Фарматека. -2022.- №14.-С.55-61.
8. Трухачёва, Н.В. Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета Statistica / Н.В.Трухачева; – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2013. –217с.: ил.; ISBN 978-5-9704-2133-8.
9. Юнкеров, В.И., Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований: учебник / В.И.Юнкеров, С.И. Григорьев, М.В.Резванцев. – Санкт-Петербург: ВМедА, 2011. – 318 с.- ISBN 5-9427-7011-

10. A Case Report Highlighting the Effective Treatment of Alopecia Universalis With Tofacitinib in an Adolescent and Adult Patient / N. U. Patel, E. Oussedik, A.Grammenos, [et al.] //Journal of Cutaneous Medicine and Surgery.-2018.- Vol. 22. - №4. -P. 439-442. - DOI: 10.1177/1203475418760512.
11. Ahmed, I. Alopecia areata in children / I.Ahmed, S.Nasreen, R.Bhatti, // Journal of College of Physicians and Surgeons Pakistan. - 2007. – Vol. 17. - №10. - P. 587– 590. - DOI: 10.2007/JCPSP.587590.
12. Alopecia areata / C. H. Pratt, L. E. King, G.Andrew, [et al.] // Nature Reviews Disease Primers. – 2017. – №3. - P. 76-79.
13. Alopecia areata Disease characteristics, clinical evaluation, and new perspectives on pathogenesis / Lauren C Strazzulla , Eddy Hsi Chun Wang , Lorena Avila , [et al.] // Journal of the American Academy of Dermatology.-2018. - Vol. 78. - №1- P.1-12. - DOI: 10.1016/j.jaad.2017.04.1141.
14. Alopecia areata in children: treatment with diphencypronon / M.L.Schuttelaar, J.J.Hamstra, E.P.Plinck, [et al.] //British Journal of Dermatology. - 1996. - Vol.4. - №135. - P.581-585.
15. Alopecia areata update: part I. Clinical picture, histopathology, and pathogenesis / A. Alkhalifah, A. Alsantali, E.Wang, [et al.] // Journal of the American Academy of Dermatology. - 2010. - Vol.62. - №2. - P. 177– 188. - DOI: 10.1016/j.jaad.2009.10.032.
16. Alopecia universalis in an adult after routine tetanus toxoid vaccine / S. Sánchez-Ramón, J. Gil, M. Cianchetta-Sívori, [et al.] // Medicina Clínica. - 2011. -Vol.136. - №7. - P. 318. - DOI: 10.1016/j.medcli.2010.03.010.
17. Alzolibani, A. Epidemiologic and genetic characteristics of alopecia areata (part 1) / A. Alzolibani // Acta Dermatovenereol Alp Pannonica Adriat. – 2011. -Vol.4. - №20. - P.191-198.
18. Bernárdez, C. Histologic Features of Alopecias–Part I: Nonscarring Alopecias/ C.Bernárdez, A. M. Molina-Ruiz, L.Requena, //Actas Dermo-Sifiliográficas. - 2015. - Vol.106. - №3. - P.158-167. -DOI:10.1016/j.ad.2014.07.006.
19. Burhan, E. Alopecia Areata / E.Burhan, M.Oba, Y. Tüzün //Hair and Scalp Disorders.

– 2017. - P.12-17. - DOI: 10.5772/66594.

20. Castelo-Soccio, L. Experience with oral tofacitinib in 8 adolescent patients with alopecia universalis / L.Castelo-Soccio // Journal of the American Academy of Dermatology. - 2017. - .Vol.76. - №4. - P.754-756. - DOI: 10.1016/j.jaad.2016.11.038.

21. Chien, C. Alopecia areata after vaccination: recurrence with rechallenge / C.Chein, Y.Cheng, J.Chan // Pediatric Dermatology. – 2016. - .Vol.33. - №4. - P.218-219. - DOI: 10.1111/pde.12849.

22. Clinical significance of dermoscopy in alopecia areata: analysis of 300 cases/ S.Inui, T.Nakajima, K. Nakagawa, [et al.] // International Journal of Dermatology. – 2008. - Vol.47. - №4 - P. 688-693. - DOI: 10.1111/j.1365-4632.2008.03692.x.

23. Combined oral pulse and topical corticosteroid therapy for severe alopecia areata in children: a long-term follow-up study / J. Lalosevic, M. Gajic-Veljic, B.B.Nikolic, [et al.] // Dermatologic Therapy. -2015. -Vol.28. - №5. - P. 309-317. - DOI: 10.1111/dth.12255.

24. Comorbidity profiles among patients with alopecia areata: the importance of onset age, a nationwide population-based study/ S.Chu, Y.Chen, W. Tseng, [et al.] // Journal of the American Academy of Dermatology. - 2011. -Vol.65. - №5. - P.949-956. - DOI: 10.1016/j.jaad.2010.08.032.

25. Comparison of the topicalFK506 and clobetasol propionate as first-line therapy in the treatment of early alopecia areata / K.Jung, J.W.Gye, M.K. Park, [et al.] // International Journal of Dermatology. - 2017. - Vol.56. - №12. - P. 1487-1488. - DOI: 10.1111/ijd.13676.

26. Craiglow, B.G. Tofacitinib for the treatment of alopecia areata and variants in adolescents / B.G Craiglow, L.Y.Liu, B.A.King // Journal of the American Academy of Dermatology. - 2017. - Vol.76. - №1. - P.29-32. - DOI: 10.1016/j.jaad.2016.09.006.

27. Craiglow, B.G Tofacitinib for the treatment of alopecia areata in preadolescent children. / B.G Craiglow B.G, BA.King // Journal of the American Academy of Dermatology. - 2019. -Vol.80. - №2. - P.568-570. - DOI: 10.1016/j.jaad.2018.08.041.

28. Dai, Y.X. Tofacitinib therapy for children with severe alopecia areata / Y.X. Dai, C.C. Chen // Journal of the American Academy of Dermatology. - 2019. - Vol.80. - №4. -

P.1164-1166. - DOI: 10.1016/j.jaad.2018.12.041.

29. Damsky, W. JAK inhibitors in dermatology: The promise of a new drug class /W. Damsky, B.A. King // Journal of the American Academy of Dermatology. - 2017. -Vol.76. - №4. - P.736-744. - DOI: 10.1016/j.jaad.2016.12.005.

30. Decline of lymphatic vessel density and function in murine skin during aging. Angiogenesis / S. Karaman, D. Buschle, P. Luciani // Angiogenesis. - 2015. - Vol.18. - P. 489-498. - DOI: 10.1007/s10456-015-9479-0.

31. Efficacy and safety of methotrexate combined with low - to moderate-dose corticosteroids for severe alopecia areata / D. Anusset, G. Perceau, P. Bernard, [et al.] // Dermatology. - 2016. - Vol.232. - №2. - P.242-248. - DOI: 10.1159/000441250.

32. Follow-up study of the first genome-wide association scan in alopecia areata: IL13 and KIAA0350 as susceptibility loci supported with genome-wide significance/ D. Jagielska, S. Redler, F. Brockschmidt, [et al.] // Journal of Investigative Dermatology. – 2012. - Vol.132. - №9. - P.2192-2197. - DOI: 10.1038/jid.2012.129.

33. Genome-wide association study in alopecia areata implicates both innate and adaptive immunity/ L. Petukhova, M. Duvic, M. Hordinsky, [et al.] // Nature. -2010. - №466. - P. 113-117. - DOI: 10.1038/nature09114.

34. Genome-wide pooling approach identifies SPATA5 as a new susceptibility locus for alopecia areata / L. Forstbauer, F. Brockschmidt, V. Moskvina, [et al.] // European journal of human genetics. - 2012. - №20. - P.326-332. - DOI: 10.1038/ejhg.2011.185.

35. Ghada, B.S. Oral mega pulse methylprednisolone in alopecia universalis / B. S-Ghada. // Saudi Medical Journal. - 2006. - Vol.27. - №5. - P.717-720.

36. Giannetti, A. Clinical experience on the treatment of alopecia areata with squaric acid dibutyl ester / A. Giannetti A, G Orecchia // Dermatologica. – 1983. - Vol.167. - №5. - P.280-282. - DOI: 10.1159/000249797.

37. High - dose pulsed corticosteroid therapy combined with methotrexate for severe alopecia areata of childhood / J. Chong, A. Taieb, F. Morice-Picard, [et al.] // Journal of European Academy of Dermatology and Venereology. - 2017. - Vol.31. - №11. - P.476-477. - DOI: 10.1111/jdv.14291.

38. Hordinsky, M.K. Overview of alopecia areata/ M.K.Hordinsky // Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings. - 2013. - Vol.16. - №1. - P.13-15. - DOI: 10.1038/jidsymp.2013.4.
39. Inui, S. Contact immunotherapy-resistant alopecia areata totalis/universalis reactive to topical corticosteroid/ S.Inui, S.Itami // The Journal of Dermatology. -2015. -Vol.42. - №9. - P. 937-939. - DOI:10.1111/1346-8138.12938.
40. Kasumagic -Halilovic, E. Nail changes in alopecia areata: frequency and clinical presentation / E. Kasumagic-Halilovic, A. Prohic // Journal of European Academy of Dermatology and Venereology. - 2009. - Vol.23. - №2. - P. 240-241. - DOI: 10.1111/j.1468-3083.2008.02830.x.
41. Kilic, A. New Modalities in the Treatment of Refractory Alopecia Areata. / A. Kilic // Hair and Scalp Disorders. - 2017. -P. 34-39. - DOI: 10.5772/66591.
42. Lack of response of alopecia areata to pimecrolimus cream/ D. Rigopoulos, S.Gregoriou, C.Korfitis, [et al.] // Clinical and Experimental Dermatology. – 2007. - Vol.32. - №4. - P. 456-457. - DOI: 10.1111/j.1365-2230.2007.02367.x.
43. Lai, Y. C. Severe autoimmune adverse events post herpes zoster vaccine: a case–control study of adverse events in a national database / Y.C. Lai, Y. W. Yew // Journal of Drugs in Dermatology. - 2015. - Vol.14. - №7. - P. 681-684.
44. Landis, E.T. Methotrexate for the treatment of pediatric alopecia areata /E.T.Landis, R.O.Pichardo-Geisinger //Journal of Dermatological Treatment. -2018. - Vol.29. - №2. - P. 145-148. - DOI: 10.1080/09546634.2017.1341608.
45. Lee, W.S. Clinical Assessment of the Scalp and Hair / W.S. Lee // Springer Nature Link. - 2017. - P. 757-760. - DOI: 10.1007/978-3-319-32383-1_105.
46. Mane, M. Utility of dermoscopy in alopecia areata up / M. Mane, A. K. Nath, D. M.Thappa // Indian Journal of Dermatology. – 2011. - Vol.56. - №4. - P. 407-411. - DOI: 10.4103/0019-5154.84768.
47. Methotrexate in severe childhood alopecia areata: long-term follow-up / P. Lucas, C.Bodemer, S.Barbarot, [et al.] //Acta Dermato Venereologica. - 2016. - Vol.96. - №1. - P. 102-103. - DOI: 10.2340/00015555-2173.

48. Orecchia, G. Topical immunotherapy in children with alopecia areata /G. Orecchia, P.Malagoli // The Society for Investigative Dermatology. - 2017. - Vol.104. - №5. - P. 35S-36S. - DOI: 10.1038/jid.1995.53.
49. Orecchia, G. Treatment of alopecia areata with diphencyprone /G. Orecchia, G.Rabbiosi // Dermatologica. - 1985. - Vol.171. - №3. - P. 193-196. - DOI: 10.1159/000249418.
50. Ozdemir, M. Bilateral half-head comparison of 1% anthralin ointment in children with alopecia areata / M. Özdemir , A. Balevi // Pediatric Dermatology. -2017. - Vol.34. - №2. - P. 128-132. - DOI: 10.1111/pde.13049.
51. Petukhova, L. Functional interpretation of genome-wide association study evidence in alopecia areata / L. Petukhova , A. M. Christiano // Journal of Investigative Dermatology. - 2016. -Vol.136. - №1. - P. 314-317. - DOI: 10.1038/JID.2015.402.
52. Poor long-term outcome of severe alopecia areata in children treated with high dose pulse corticosteroid therapy / T.Hubiche, C. Leaute-Labreze, A. Taieb, [et al.] // British Journal of Dermatology. - 2008. - Vol.158. - №5. - P. 1136-1137. - DOI: 10.1111/j.1365-2133.2008.08458.x.
53. Price, V.H. Topical tacrolimus in alopecia areata / V. H.Price, A. Willey, B. K. Chen // Journal of the American Academy of Dermatology. - 2005. - Vol.52. - №1. - P. 138-139. - DOI: 10.1016/j.jaad.2004.05.019.
54. Pulse corticosteroid therapy for alopecia areata in children: a retrospective study / R.Friedland , T Rotem, M. Lapidoth, [et al.] // Dermatology. - 2013. - Vol.227. - №1. - P.37-44. - DOI: 10.1159/000351559.
55. Pulse of methylprednisolone in alopecia areata / J. Perriard-Wolfensberger, F. Pasche-Koo, C. Mainetti, [et al.] //Dermatology. - 1993. - Vol.187. - №4. - P. 282-285. - DOI: 10.1159/000247268.
56. Pulse steroid therapy for children's severe alopecia areata? / N.Kiesch, J.J.Stene, J.Goens, [et al.] // Dermatology. - 1997. - Vol.194. - №4. - P. 395-397. - DOI: 10.1159/000246159.
57. Salsberg, J.M. The safety and efficacy of diphencyprone for the treatment of alopecia

- areata in children / J.M. Salsberg, J. Donovan // Arch Dermatology. -2012. - Vol.148. - №9. - P. 1084-1085. - DOI: 10.1001/archdermatol.2012.1622.
58. Sauerbrey, A. Successful immunosuppression in childhood alopecia areata / A.Sauerbrey // Klinische Padiatrie. - 2011. - Vol.223. - №4. - P.244-245. - DOI: 10.1055/s-0031-1273703.
59. Sequential high- and low-dose systemic corticosteroid therapy for severe childhood alopecia areata/ K. Jahn-Bassler, W. Bauer, F. Karlhofer, [et al.] //Deutsche Dermatologische Gesellschaft. – 2017. - Vol.15. - №1. - P. 42-47. - DOI: 10.1111/ddg.12875.
60. Sharma, V.K. Twice weekly 5 mg dexamethasone oral pulse in the treatment of extensive alopecia areata / V.K. Sharma, S. Gupta // The Journal of Dermatology. - 1999. - Vol.26. - №9. - P.562-565. - DOI: 10.1111/j.1346-8138.1999.tb02049.x.
61. Tharumanathan, S. Understanding the biological mechanism of alopecia areata / S. Tharumanathan // American Journal of Dermatology and Venereology. -2015. - Vol.4. - №1. - P. 1-4. - DOI:10.5923/j.ajdv.20150401.01.
62. Thiers, B.H. Topical tacrolimus: treatment failure in a patient with alopecia areata / B.H. Thiers // Arch Dermatology. - 2000. - Vol.136. - №1. - P. 124. - DOI: 10.1001/archderm.136.1.124.
63. Treatment of pediatric alopecia areata with anthralin: a retrospective stud of 37 patients / S.Z. Wu, S.Wang, R. Ratnaparkhi, [et al.] // Pediatric Dermatology.-2018. - Vol.35. - №6. - P.817-820. - DOI: 10.1111/pde.13703.
64. Trichoscopy update 2011 / L. Rudnicka, M. Olszewska, A. Rakowska, [et al.] // Journal of Dermatological Case Reports. - 2011. - Vol.5. - №4. - P. 82-88. - DOI: 10.3315/jdcr.2011.1083.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Таблица А.1. - Англоязычная версия опросника для оценки качества жизни пациентов с ГА у детей (AQQL)

AAQL (Quality of life in Alopecia Areata)			
Patient instructions: Please indicate how true each statement has been (for example, over past few weeks)			
	not at all	A Little bit	A lot
1. I feel uncomfortable using a wig	0	1	2
2. I tend to hide my scalp with hats or bandanas			
3. I am sad about the appearance of my hair/eyebrows/eyelashes			
4. I worry about having this hair problem for the rest of my life			
5. I cannot forget that I have this hair problem			
6. I worry that it might spread			
7. I do not take my wig/hat/bandana off in front of my Partner/relatives/friends			
8. It costs me a lot of money to look after my hair			
9. I am afraid my children may have alopecia areata			
10. I feel that people find it unpleasant to look at me			
11. I think that other people notice my hair/eyebrows/eyelashes problem			
12. I am afraid that other people think my hair looks badly cared for			
13. I am embarrassed when going out to a party			

Продолжение таблицы А.1.

14. I have to explain to others what is wrong with my hair/eyebrows/eyelashes			
15. I feel that others are afraid of catching diseases from me			
16. I feel I have sexual difficulties because of alopecia areata			
17. I feel I have difficulties in establishing relationships with friends and/or relatives			
18. My work/studying has deteriorated because of alopecia areata			
19. My scalp is visible			
20. I lose tufts of hair when I comb or shampoo			
21. I feel itchy on my scalp			
	Total score: ____		

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

Таблица Б.1. - Русскоязычная версия опросника для оценки качества жизни пациентов с ГА у детей (AQQL)

Вопрос	Не соответствует	Частично соответствует	Полностью соответствует
	0	1	2
1. Я чувствую себя некомфортно в парике			
2. Я стараюсь скрывать кожу головы шляпами или банданами			
3. Меня беспокоит только эта проблема с волосами в моей жизни			
4. Я не могу забыть, что у меня эта проблема с волосами			
5. Я боюсь, что алопеция может распространиться			
6. Я не снимаю свой парик / бандану в присутствии партнера / родственников / друзей			
7. Боюсь, что у моих детей будет очаговая алопеция			
8. Мне грустно из-за того, что у меня нет волос / бровей / ресниц			
9. Я чувствую, что людям неприятно смотреть на меня			
10. Я думаю, что другие люди замечают мои проблемы с волосами / бровями / ресницами			

Продолжение таблицы Б.1

11. Я боюсь, что другие люди думают, что за моими волосами плохо ухаживают			
12. Я смущен, когда иду на встречу с друзьями и знакомыми			
13. Я должен объяснять другим, что не так с моими волосами / бровями / ресницами			
14. Мне трудно установить отношения с друзьями и / или родственниками			
15. Моя кожа головы видна			
16. Я теряю пучки волос, когда расчесываю или при мытье шампунем			
Общий балл: _			

Инструкция для пациента: отметьте, насколько каждое из утверждений, приведенных ниже, соответствует вашему состоянию (например, в последние несколько недель).

Критерии оценки результатов: Ответ «да» получен в от 0 до 4 вопросов – влияние на качество жизни незначительное. Ответ «да» получен от 5 до 8 вопросов – влияние на качество жизни умеренное. Ответ «да получен» от 9 вопросов и более – влияние на качество жизни очень выражено.

	Did not Interfere										Interfered completely
Work	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Enjoyment of life	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Interaction with others	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Daily activities	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Sexual relationships	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Quality of life	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

ПРИЛОЖЕНИЕ Г

Русскоязычная версия опросника шкалы оценки влияния симптомов ГА у детей (AASIS)

Взаимодействие с другими людьми
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Повседневная активность
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Отсутствие волос на голове
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Отсутствие волос на теле или отсутствие ресниц
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Покалывание/ онемение кожи головы
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Зуд или болезненность кожи головы
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Ощущение тревоги или беспокойства
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Снижение настроения, чувство грусти
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Наслаждение жизнью
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Качество жизни
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Инструкция для пациента: отметьте, насколько каждое из утверждений, приведенных ниже, соответствует вашему состоянию (например, в последние несколько недель). Оценка признаков производилась по шкале от 0 до 10 баллов, где 0 баллов – отсутствие признака/симптома, а 10 баллов – очень выраженный признак/симптом. Общая оценка:

- от 0 до 40 баллов- влияние симптома/ признака не выражено
- от 41 до 70 баллов влияние на качество жизни умеренное
- от 71 баллов- выраженное влияние на качество жизни