

DOI: 10.52705/2788-6190-2023-03-14

УДК:616.594.14-031.84-031.37.72-02:[616.379-008.64-036.4:616-056.52:616.153.915/.922]-036.1-092

Ефективність клініко-патогенетичного лікування хворих на гніздову алопецію, асоційовану з метаболічним синдромом

І. І. Горда

Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика,
м. Київ

Гніздова алопеція (ГА) – це аутоімунне запальне захворювання волосяних фолікулів (ВФ) із нерубцевим типом втрати волосся на волосистій частині голови та/або інших ділянках шкіри.

Мета дослідження: оцінювання ефективності розробленого комплексного патогенетично обґрунтованого методу лікування хворих на ГА, асоційовану з метаболічним синдромом (МС), з використанням препаратів для корекції дисліпідемії та інсулінорезистентності.

Матеріали та методи. Комплексне патогенетичне лікування з корекцією показників ліпідного та вуглеводного стану було проведено 59 пацієнтам з ГА середнього ступеня тяжкості, асоційовану з МС. Під час дослідження хворі були розподілені на 4 групи: 1А (n=16) – хворі на ГА, обтяжену МС (3 компоненти), яким була проведена базова терапія ГА та лікування метаболічних порушень розувастатином у дозі 10 мг на добу; 1В (n=14) – хворі на ГА з МС (3 компоненти), яким була призначена базова терапія та корекція метаболічних порушень завдяки дотриманню дієти; 1С (n=14) – хворі на ГА з МС (4–5 компонентів), які отримували базову терапію, а також розувастатин 10 мг на добу та тіоктаcid 600 мг на добу; 1D (n=15) – хворі на ГА, обтяжену МС (4–5 компонентів), які отримали базову терапію і дотримувались дієти.

Результати. Внаслідок дослідження виявлені наступні закономірності:

- рівень глюкози крові у хворих групи 1А через 6 міс лікування зменшився на 5%, у хворих групи 1В – на 2%; у групі 1А визначено пришвидшення динаміки покращення показників індексу НОМА і тригліцеридів на відміну від групи 1В; показник рівня загального холестерину в групі 1А порівняно із групою 1В виявився статистично значуще нижчим ($p<0,05\%$);
- виявлено статистично значущі відмінності ($p<0,05\%$) щодо покращення показників рівня глюкози крові та ЛПНЩ через 6 міс лікування у хворих груп 1С і 1D на користь групи 1С;
- у хворих групи 1С порівняно з хворими групи 1D через 6 міс лікування виявлено статистично значуще покращення за всіма досліджуваними нами показниками, що визначають тяжкість МС;

Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики | **Perinatology and reproductology:** from research to practice

– через 6 міс лікування хворих на ГА у групі 1С виявлено статистично більше випадків одужання порівняно з групою 1А ($p=0,041$); через 12 міс у групі 1С частота випадків клінічного одужання виявилась статистично значуще більшою ($p=0,069$) порівняно з групою 1D ($p=0,035$) та групою 1В ($p=0,017$);

– число випадків діагностованого позитивного ефекту (клінічне одужання і частковий ефект), який почав проявлятися через 6 міс і посилювався через 12 міс, переважало в групі 1А на відміну від групи 1В, у якій, навпаки, зафіксоване збільшення числа випадків з відсутнім ефектом або погіршенням;

– число випадків позитивного ефекту в групі 1С після 6 міс лікування дерматозу статистично значуще переважало число таких випадків у групі 1D, і після 12 міс лікування дана тенденція зберігалась;

– розрахунок середньорічного темпу приросту хворих, у яких діагностовано позитивний ефект за досліджуваний період у групах 1А і 1С виявив більший темп приросту порівняно з групами 1В і 1D: у групі 1А він у середньому становив 2,62% на відміну від групи 1В, де він виявився вдвічі меншим – 1,29%; у групі 1С він становив 2,21%, що вдвічі перевищує цей показник у групі 1D (1,12%).

Висновки. Розроблено патогенетично обґрунтований метод лікування хворих на ГА, асоційовану з МС, який полягає у комплексному використанні базової терапії ГА та препаратів для корекції дисліпідемії та інсулінорезистентності. Отримано позитивний ефект на проведене комплексне лікування.

Ключові слова: гніздова алопеція, діагностика, лікування, метаболічний синдром, інсулінорезистентність, статини.

Гніздова алопеція (ГА) – аутоімунне запальне захворювання волоссяних фолікулів (ВФ) із нерубцевим типом втрати волосся на волосистій частині голови та/або інших ділянках шкіри.

Ліміт запального процесу, який формується навколо анагенових волоссяних фолікулів у формі регіонарної внутрішньо- та перифолікулярної патології, визначає її тканинно-специфічний характер [1].

У патогенез захворювання залучені імунні регуляторні клітини, які відповідають за периферичну толерантність [6].

Перифолікулярне запалення ініціює порушення тканинного гомеостазу ВФ, у результаті цього процесу відбувається поступове припинення росту волосся [13].

Кооперація цитотоксичних Т-лімфоцитів CD8+ з CD4+Т-хелперами, CD68+ макрофагами та клітинами Лангерганса в пери- та інтрафолікулярному інфільтраті, а також гіперпродукція запальних цитокинів IL-2, TNF α та IF γ індукують передчасний телоген і перешкоджають відновленню росту волосся. Дослідження ролі модуляції рецептора CD25/IL-2R α у вогнищах ГА може дозволити виявити умови тривалої персистенції цитотоксичних лімфоцитів у тканинах [5, 13, 16].

З метою стандартизації оцінки втрати волосся та оптимізації моніторингу хворих на ГА використовується міжнародна шкала SBN, що враховує стандартне визначення проценту втрати волосся за критеріями: S (scalp), B (body), можливе ураження нігтів, N (nail).

Діапазон критерію S (scalp):

- S0 – відсутність втрати волосся;
- S1 – втрата <25% волосся;
- S2 – втрата 25–49% волосся;
- S3 – втрата 50–74% волосся;

- S4 – втрата 75–99% волосся;
- S5 – втрата 100% волосся.

Для визначення критерію В (body) необхідним є повний огляд волоссяного покриву пацієнта, включаючи шкіру обличчя, тулубу, пахвинних ділянок та статевих органів:

- B0 – відсутність втрати волосся на тілі;
- B1 – часткова втрата волосся на тілі;
- B2 – втрата 100% волосся на тілі.

Для визначення можливих дистрофічних змін нігтів у хворих на ГА визначають критерій N (nail):

- N0 – відсутність ураження нігтів;
- N1 – деяка ступінь ураження нігтів;
- N2 – дистрофія 20 нігтів (трахіоніхія).

Дослідження останнього десятиліття свідчать, що алопеція може бути клінічним проявом метаболічного синдрому (МС) з високим ризиком розвитку у пацієнтів серцево-судинних захворювань [9, 14].

МС, синдром Х – патогенетично взаємозв'язані метаболічні порушення у стані хворого. Згідно з міжнародними рекомендаціями, в клінічній практиці діагноз «метаболічний синдром» включає порушення толерантності до глюкози або цукровий діабет (ЦД) 2-го типу, абдомінальний тип ожиріння, дисліпідемію, артеріальну гіпертензію (АГ), мікроальбумінурію і тенденцію до швидкого прогресування атеросклерозу та його ускладнень [3].

У 1988 р. G. Reaven вперше висунув гіпотезу про те, що порушення, об'єднані рамками синдрому, пов'язані єдиним походженням – інсулінорезистентністю (ІР) та компенсаторною гіперінсулінемією. Суттєвою складовою синдрому, поряд з порушенням толерантності до глюкози, АГ та гіпертригліцеридемією, слід вважати абдомінальне ожиріння (J. Kaplan, 1989).

У 2007 р. Європейським кардіологічним товариством (ESC) спільно з Європейською асоціацією з вивчення цукрового діабету (EASD) запропоновані варіанти ідентифікації метаболічного синдрому відповідно до рекомендацій ВООЗ (1998), Adult Treatment Panel III (2001) та Міжнародної Федерації з вивчення СД (IDF, 2005).

Згідно з критеріями, рекомендованими National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III), діагноз метаболічного синдрому встановлюється за наявності будь-яких трьох із п'яти перерахованих нижче ознак (компонентів) :

- Абдомінальний тип ожиріння, виражений як окружність талії: більше 102 см (> 40 дюймів) для чоловіків; більше 88 см (> 35 дюймів) для жінок.
- Рівень тригліцеридів (ТГ) >1,7 ммоль/л (>150 мг/дл).
- Рівень холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ): менше 1,03 ммоль/л (<40 мг/дл) для чоловіків; менше 1,29 ммоль/л (<50 мг/дл) для жінок.
- Рівень артеріального тиску (АТ) >130 />85 мм рт.ст.
- Рівень глюкози в плазмі крові натще >6,1 ммоль/л (>110 мг/дл).

ІР та гіперінсулінемія є одним з основних факторів, що призводять до розвитку ЦД 2-го типу. Гіперглікемія, що виникає за наявності ЦД 2-го типу, спричинює подальше прогресування порушення секреції інсуліну β-клітинами підшлункової залози (феномен глюкозотоксичності) та посилення периферичної ІР [3, 12].

Згідно з рекомендаціями ESC/EAC (2019) та Американською асоціацією серця й Американською колегією кардіологів (AHA/ACC, 2018), статини є лікарськими засобами першої лінії у терапії гіперхолестеринемії або комбінованих гіперліпідемій з метою профілактики серцево-судинних захворювань (ССЗ).

Статини контролюють синтез ХС у печінці людини шляхом інгібування ферменту 3-гідрокси-3-метилглутарил-коферменту А редуктази [10].

На додаток до позитивного впливу на показники ліпідного спектра визначений плейотропний ефект статинів за рахунок підвищення біодоступності оксиду азоту, стабілізації атеросклеротичної бляшки, протизапальної, антитромботичної, м'якої антигіпертензивної, антиаритмічної, антиоксидантної та імунomodуючої дії, здатність до підвищення еластичності артерій і ендотеліальної функції (Davignon J., 2004).

Найбільш ефективним статином для зниження рівня холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПНЩ) є розувастатин, а саме: за даними Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (2006), 10 мг розувастатину забезпечують таке саме зниження рівня ХС ЛПНЩ, як 30 мг аторвастатину.

Розувастатин – синтетичний статин 4-го покоління, який має найдовший період напіввиведення та мінімально метаболізується системою цитохрому Р450, результатом чого є відсутність значущих лікарських взаємодій. Препарат здійснює не тільки істотний вплив на зниження рівня ХС ЛПНЩ, але й зменшення на 10–35% рівня тригліцеридів і підвищення на 8–14% ХС ЛПВЩ (McKenney, 2005).

Альфа-ліпоева кислота потенціює дію статинів шляхом зниження рівнів тригліцеридів, загального холестерину та ЛПНЩ у сироватці крові [7, 10]. Доведена клінічна ефективність застосування препаратів альфа-ліпоевої кислоти з метою корекції метаболічних порушень за рахунок протизапального, антиоксидантного, дезінтоксикаційного, нейропротекторного ефектів, а також здатності препарату впливати на зниження рівня глюкози [4, 11, 15, 17].

У метааналізі 2018 р. проаналізовано вплив альфа-ліпоевої кислоти (АЛК) на маркери запалення у пацієнтів з МБ. Результати дослідження продемонстрували, що застосування АЛК впливало на зниження рівнів С-реактивного протеїну ($p < 0,001$), інтерлейкіну-6 ($p < 0,001$) та фактора некрозу пухлин альфа ($p < 0,001$) [2].

Основним принципом стратегії профілактики та лікування МС є направленість на всю сукупність факторів, що визначають сумарний ризик розвитку і прогресування клінічних проявів. У зв'язку з тим, що надмірне накопичення вісцеральної жирової тканини є одним із патогенетичних факторів формування синдрому інсулінорезистентності, провідне місце в комплексному лікуванні хворих повинні посідати заходи, спрямовані на зменшення абдомінально-вісцерального жиру, насамперед, раціональне харчування (L.K. Sokolova, 2012).

Основою раціону, що складається з урахуванням віку, індексу маси тіла та рівня фізичної активності, є обмеження споживання жиру до 25–30% від добової норми калорій (зменшення надходження насичених жирів до 8–10% від загальної кількості жиру, поліненасичених – менше 10%, мононенасичених – 15%) та обмеження споживання вуглеводів, які швидко засвоюються.

Мета дослідження: оцінювання ефективності розробленого комплексного патогенетично обґрунтованого методу лікування хворих на ГА, асоційовану з МС з використанням препаратів для корекції дисліпідемії та ІР.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для вирішення поставленої мети на базі кафедри дерматовенерології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика 59 хворим на ГА, асоційовану з МС, було проведено комплексне, патогенетично обґрунтоване лікування. Для визначення терапевтичної ефективності проведеного лікування хворі були рандомізовані на чотири групи, фенотипово однорідні за ступенем тяжкості ГА

(S2-S3). Модель S2-S3 враховує втрату волосся від 25% до 75% і розглядається як середньотяжка форма захворювання (Olsen E.A. et al. 2004).

Залежно від тяжкості МС та обраної тактики корекції метаболічних порушень хворі були розподілені на групи наступним чином:

- група 1А (n=16) – хворі на ГА, обтяжену МС (3 компоненти), яким була проведена базова терапія ГА та лікування метаболічних порушень розувастатином у дозі 10 мг на добу;
- група 1В (n=14) – хворі на ГА з МС (3 компоненти), яким була призначена базова терапія та корекція метаболічних порушень завдяки дотриманню дієти;
- група 1С (n=14) – хворі на ГА з МС (4-5 компонентів), які отримували базову терапію, а також розувастатин 10 мг на добу та тіоктацид 600 мг на добу;
- група 1D (n=15) – хворі на ГА, обтяжену МС (4–5 компонентів), які отримали базову терапію і дотримувались дієти.

Курс лікування розувастатином становив 12 міс. Курс лікування тіоктацидом для хворих групи 1С становив 3 міс.

Для базової терапії хворих на ГА в активній стадії були обрані препарати неспецифічної патогенетичної терапії – глюкокортикостероїди (ГКС), а саме: 0,05% мазь клобетазолу пропіонату, яку застосовували зовнішньо шляхом розподілення тонким шаром на осередки облісіння, після чого накладали оклюзивну пов'язку на 6–8 год. Процедура повторювалась протягом 6 днів, 7-й день – перерва. Додатково застосовували внутрішньоосередкові ін'єкції бетаметазону динатрію фосфату / бетаметазону дипропіонату у формі розчину для ін'єкцій. Розчин бетаметазону динатрію фосфату / бетаметазону дипропіонату вводили в осередок alopecii 1 раз на 4 тиж. Тривалість курсу становила від 2 до 6 міс.

Для базової терапії хворих на ГА в хронічній стадії для зовнішнього використання застосовували клобетазолу пропіонат у формі мазі 0,05%. Через 30 хв наносили 5% розчин міноксидилу. Також застосовували внутрішньошкірні ін'єкції бетаметазону динатрію фосфату / бетаметазону дипропіонату в осередок alopecii 1 раз на 4 тиж. Тривалість курсу становила від 2 до 6 міс.

Дерматоскопічне дослідження проводили за допомогою комп'ютерно-діагностичної програми та відеодерматоскопічного обладнання Aramo SG (Корея).

МС діагностували згідно з рекомендаціями Міжнародної діабетичної федерації (IDF, 2005) та Європейським кардіологічним товариством (ESH-ESC, 2007).

Вміст загального холестерину (ЗХ), ТГ, ЛПВЩ, ЛПНЩ, глюкози плазми крові визначали ферментативним методом, інсулін – імунохімічним методом на автоматичному аналізаторі (COBAS 6000/8000) з використанням стандартних тест-систем фірми Roche Diagnostics (Швейцарія). Рівень глікованого гемоглобіну (HbA1c) визначали імунотурбидиметричним методом на автоматичному аналізаторі (COBAS 513) стандартними тест-системами Roche Diagnostics. Індекс IP розраховували за формулою $\text{HOMA-IR} = \frac{[\text{глюкоза натще (ммоль/л)} \times \text{інсулін натще (мкМО/мл)}]}{22,5}$.

Контроль ефективності лікування проводили візуально неозброєним оком, а також за допомогою дерматотрихоскопічного обладнання.

Оцінювання ефективності терапії здійснювали згідно з такими критеріями:

- 1) клінічне одужання (повний ефект) – до 90% або повне відновлення росту волосся;
- 2) частковий ефект, що включає: значне поліпшення – припинення прогресування процесу, відновлення росту волосся на 50–90% площі ураження; незначне поліпшення – припинення прогресування процесу, відновлення волосся на ділянці ураження менше 50% площі ураження;

- 3) відсутність ефекту – значних змін у стані хвороби не відбулося, спостерігається ріст поодинокого велусного волосся;
- 4) погіршення – поява нових осередків, поширення процесу.

Оцінювання результатів ефективності терапії проводили через 2, 4, 6 і 12 міс.

Статистичне оброблення отриманих результатів було здійснено на персональному комп'ютері за допомогою табличного редактора MS Excel та програми Statistica 10.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Перевірку підпорядкування показників нормальному закону розподілу здійснювали за допомогою критерію Шапіро–Уїлка. Подальший аналіз залежав від результатів цієї перевірки. Залежно від результатів перевірки, міри центральної тенденції та розкиду було представлено у вигляді середньої та стандартного відхилення ($\bar{X}$; SD) або за допомогою медіани Me й 25% та 75% квантилів (25%; 75%). Для нормально розподілених показників також розраховували 95% довірчий інтервал (ДІ), у якому із заданою ймовірністю знаходиться справжнє значення параметра в генеральній сукупності. Розрахунок здійснювали за формулою:

$$\bar{x} \pm Z \times SEM,$$

де $\bar{X}$ – вибіркове середнє, Z – критичне значення стандартного нормального розподілу, що відповідає обраному рівню довіри (для 95% ДІ; $Z=1,96$), а SEM – стандартна помилка середнього.

Якщо не в усіх групах показник розподілявся нормально, то для їхніх порівнянь використовували непараметричний H -критерій Краскелла-Уолліса. В інших випадках ми застосовували метод ANOVA, який дозволяє перевірити гіпотезу про рівність середніх груп за умови, що дані задовольняють вимогам нормальності, гомогенності дисперсій та незалежності спостережень.

Для перевірки гіпотез про незалежність двох категоріальних ознак за 4 групами ми використовували критерій χ^2 -квадрат Пірсона (χ^2), який заснований на порівнянні спостережуваних та очікуваних частот у таблиці спряженості. Якщо у таблиці були комірки з малими частотами (менше 5), ми застосовували точний критерій Фішера.

За рівень значущості було прийнято величину $\alpha=0,05$, тобто $p<0,05$. Якщо величина p була меншою 0,001, то в роботі її представлено у вигляді $p<0,05$, а в інших випадках наведено наближене значення p .

Крім викладеного вище, в ході статистичного аналізу застосовувалися загальноприйняті методи аналізу динамічних рядів.

Аналіз результатів клінічних досліджень хворих на ГА, асоційовану з МС

У ході дослідження ми здійснили аналіз результатів клініко-лабораторних вимірювань показників ліпідного спектра крові і вуглеводного обміну у хворих на ГА з обтяженим перебігом захворювання перед початком лікування та через 6 міс комплексного патогенетичного лікування.

Середньогрупові показники учасників дослідження, які виявилися розподіленими за нормальним законом розподілу, представлено у табл. 1.

За допомогою дисперсійного аналізу ANOVA ми порівняли відмінності між тими показниками досліджуваних, які підпорядковувалися нормальному закону розподілу. Виявлено, що у хворих на ГА середньогруповий показник глюкози в крові варіював у межах $5,26 \pm 0,50$ ммоль·л⁻¹ у групі 1А до $5,90 \pm 0,62$ ммоль·л⁻¹ у групі 1С. Причому згідно з отриманими результатами, показники глюкози в крові хворих

Таблиця 1

Аналіз показників хворих на ГА на початку дослідження, розподілених нормально (n=59)

Показник, ум.од.	Група	Оцінка нормальності розподілу		Оцінка центральної тенденції та розкиду		Довірчий інтервал		Результати ДА	
		W	p		SD	95% ДІ		F	p
Глюкоза в крові, ммоль • л ⁻¹	1A	0,987	0,995	5,26	0,50	4,99	5,53	5,758	0,002
	1B	0,984	0,991	5,31	0,51	5,02	5,61		
	1C	0,955	0,638	5,90	0,62	5,54	6,26		
	1D	0,954	0,588	5,88	0,61	5,55	6,22		
Індекс НОМА	1A	0,916	0,146	1,73	0,96	1,22	2,24	4,909	0,004
	1B	0,921	0,231	1,76	0,98	1,19	2,32		
	1C	0,916	0,190	2,48	0,40	2,25	2,72		
	1D	0,902	0,104	2,49	0,39	2,27	2,70		
ЛПНЦ, ммоль • л ⁻¹	1A	0,977	0,941	3,91	1,20	3,27	4,55	1,011	0,394
	1B	0,952	0,595	3,99	1,27	3,25	4,72		
	1C	0,949	0,541	4,39	0,80	3,95	4,83		
	1D	0,945	0,444	4,42	0,74	4,01	4,83		
ТГ, ммоль • л ⁻¹	1A	0,934	0,284	1,49	0,47	1,24	1,74	2,702	0,054
	1B	0,917	0,200	1,54	0,47	1,27	1,81		
	1C	0,917	0,200	1,89	0,57	1,56	2,22		
	1D	0,919	0,189	1,90	0,55	1,59	2,20		

Примітки: W – критерій Шаніро-Уїлка; 95% ДІ – початок і кінець довірчого діапазону значень;
ДА – дисперсійний аналіз.

мали статистично значущі відмінності ($p < 0,05$). Так само й між показниками НОМА досліджуваних зафіксовано статистично значущі відмінності ($p < 0,05$), які виявилися мінімальними в групі 1D і становили $0,902 \pm 0,104$, та максимальні в групі 1B, де середній показник становив $0,921 \pm 0,231$.

Отримані результати дали нам підстави в подальшому аналізі порівнювати між собою групи хворих лише за тими показниками, які статистично значуще відрізнялися між усіма групами.

Таблиця 2

Порівняльний аналіз показників, розподілених нормально (n=59)

Група	Глюкоза в крові, ммоль • л ⁻¹			Індекс НОМА		
	t-значення	df	p	t-значення	df	p
1A–1B	-0,293	28	0,772	-0,069	28	0,945
1C–1D	0,089	27	0,930	-0,007	27	0,995

Примітки: t-значення – величина критерію Стюдента для незалежних вибірок; df – ступені вільності; p – досягнутий рівень значущості.

Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики | **Perinatology and reproductology:** from research to practice

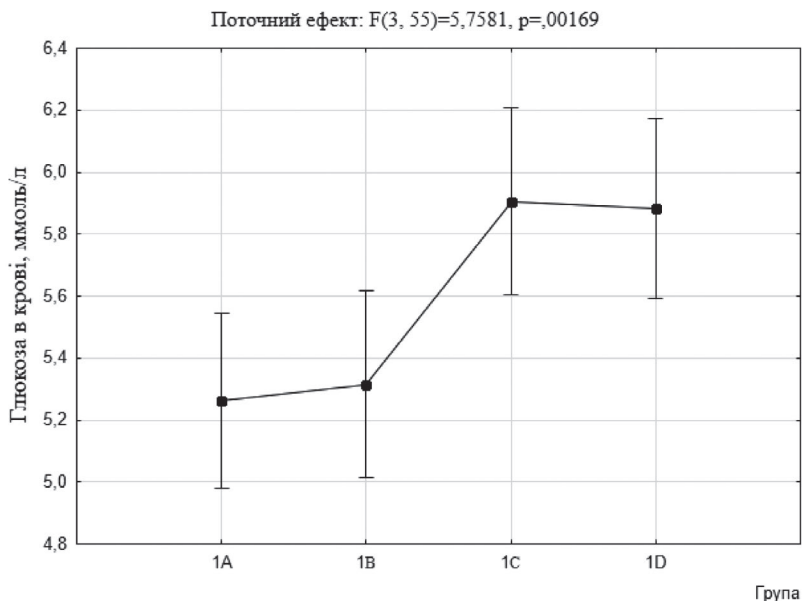


Рис. 1. Порівняльний аналіз показників на прикладі глюкози в крові залежно від групи, де вертикальні стовпці дорівнюють 0,95 ДІ (n=59)

Оскільки за результатами порівняльного аналізу доведено наявність статистично значущих розходжень між рівнем глюкози в крові й індексу НОМА хворих на ГА залежно від групи (рис. 1), то в ході апостеріорних порівнянь, а саме: між групами 1A і 1B та 1C і 1D було здійснено порівняння виключно за вказаними показниками.

Отже, для оцінювання ефективності лікувальних заходів правомірним виявилося застосування порівняльного аналізу між досліджуваними показниками, а не їхнім підвищенням. Розрахунки продемонстрували, що якщо в групі 1B після дослідження рівень глюкози в крові знизився на 2,0%, то в групі 1A – на 5%. Так само й щодо показників НОМА і тригліцеридів: у групі А на відміну від групи 1B динаміка щодо покращення була пришвидшеною (табл. 3).

Такий результат можна пояснити лікувальним ефектом, який проявився у групі 1A.

Стосовно груп 1C і 1D, то клінічна картина виявилась схожою. Статистично значущі відмінності ($p<0,05$) між ними спостерігались за рівнем ЛПНЩ та за рівнем глюкози в крові. Причому, незважаючи на покращення показників в обох групах, у групі 1C воно виявилось більш вираженим (табл. 4).

Міркуючи аналогічним чином, ми проаналізували показники хворих на ГА, які не в усіх групах підпорядковуються нормальному закону розподілу (табл. 5).

Встановлено, що між рівнями показників HbA1c, АТсист. і АТдіаст. у групах хворих на ГА були статистично значущі відмінності ($p<0,05$).

Згідно з отриманими результатами, якщо на початку дослідження ХС у хворих на ГА у групах 1A і 1B статистично значуще не відрізнявся ($p>0,05$), то наприкінці

Таблиця 3

Аналіз динаміки результатів клінічних вимірювань у групах 1А та 1В до і після дослідження (n=30)

Показник	Група	Після дослідження		t	df	p
		$\bar{X}$	SD			
Глюкоза в крові, ммоль • л ⁻¹	1А	5,00	0,23	-1,18	28	0,248
	1В	5,21	0,25			
Індекс НОМА	1А	1,64	0,82	-0,272	28	0,787
	1В	1,74	0,94			
ЛПНЩ, ммоль • л ⁻¹	1А	2,94	0,85	-2,182	28	0,038
	1В	3,78	1,41			
ТГ, ммоль • л ⁻¹	1А	1,42	0,19	-0,566	28	0,576
	1В	1,51	0,20			

Примітки: t-значення – величина критерію Стюдента для незалежних вибірок; df – ступені вільності; p – досягнутий рівень значущості.

Таблиця 4

Аналіз динаміки результатів клінічних вимірювань у групах 1С та 1D до і після дослідження (n=29)

Показник	Група	Після дослідження		t	df	p
		$\bar{X}$	SD			
Глюкоза в крові, ммоль • л-1	1С	5,30	0,54	-2,105	27	0,045
	1D	5,75	0,58			
Індекс НОМА	1С	5,10	0,59	-1,208	27	0,238
	1D	5,38	0,66			
ЛПНЩ, ммоль • л-1	1С	3,08	0,50	-4,596	27	<0,05
	1D	4,11	0,68			
ТГ, ммоль • л-1	1С	1,78	0,54	-0,385	27	0,703
	1D	1,86	0,54			

Примітки: t-значення – величина критерію Стюдента для незалежних вибірок; df – ступені вільності; p – досягнутий рівень значущості.

дослідження у представників групи 1А показник був статистично значуще нижчим ($p < 0,05$), що свідчить про суттєве його покращення (табл. 6).

Слід наголосити, що наприкінці дослідження у хворих групи 1С спостерігалось статистично значуще покращення за всіма показниками, порівняно з хворими на ГА, які увійшли до групи 1D (табл. 7).

Підсумовуючи викладене вище, можна стверджувати, що в групах, які застосовували запропоноване патогенетичне лікування МС, результати клінічних дослі-

Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики | **Perinatology and reproductology:** from research to practice

Таблиця 5

Аналіз показників на початку дослідження, які не в усіх групах підпорядковуються нормальному закону розподілу (n=59)

Показник, ум.од.	Група	Оцінка нормальності розподілу		Оцінка центральної тенденції та розмаху			Ранговий ДА	
		W	p	Me	25%	75%	H	p
Холестерин, ммоль • л ⁻¹	1A	0,933	0,273	6,33	5,22	6,58	7,578	0,056
	1B	0,941	0,430	6,33	4,91	6,56		
	1C	0,805	0,006	6,57	6,35	6,90		
	1D	0,793	0,003	6,56	6,35	6,90		
HbA1c	1A	0,720	<0,05	5,10	4,83	5,45	34,651	<0,05
	1B	0,731	<0,05	5,10	4,80	5,50		
	1C	0,922	0,233	5,75	5,02	5,80		
	1D	0,928	0,256	5,70	5,02	5,80		
Окружність талії, см	1A	0,965	0,751	95,0	90,5	96,5	3,531	0,317
	1B	0,934	0,353	94,5	90,0	95,0		
	1C	0,875	0,050	98,0	90,0	102,0		
	1D	0,859	0,023	96,0	90,0	102,0		
ЛПВЩ, ммоль • л ⁻¹	1A	0,855	0,016	1,22	1,13	1,27	3,021	0,388
	1B	0,874	0,047	1,19	1,08	1,28		
	1C	0,865	0,036	1,08	0,97	1,27		
	1D	0,873	0,038	1,06	0,97	1,27		
АТсист., мм рт.ст.	1A	0,813	0,004	135	135	138	29,737	<0,05
	1B	0,831	0,012	135	135	138		
	1C	0,729	<0,05	140	140	140		
	1D	0,705	<0,05	140	140	140		
АТдіаст., мм рт.ст.	1A	0,919	0,161	92,5	90	97,5	9,298	0,026
	1B	0,894	0,928	90	90	110		
	1C	0,870	0,042	97,5	95	110		
	1D	0,850	0,021	95	90	110		

Примітки: ДА – дисперсійний аналіз; H – критерій Крускала-Уоліса; df – ступені вільності;
p – досягнутий рівень значущості.

Таблиця 6

**Аналіз динаміки результатів клінічних вимірювань у групах 1А й 1В
до і після 6 міс лікування (n=30)**

Показник	Група	Міри тенденції й розмаху після дослідження			U	p
		Me	25%	75%		
Холестерин, ммоль • л ⁻¹	1А	6,01	4,97	6,23	17,0	<0,05
	1В	6,20	4,76	6,47		
Окружність талії, см	1А	85,05	81,45	86,85	102,0	0,689
	1В	88,83	84,60	89,30		
ЛПВЩ, ммоль • л ⁻¹	1А	1,34	1,24	1,39	108,0	0,883
	1В	1,23	1,11	1,32		

Примітки: U – критерій Манна-Уїтні; p – досягнутий рівень значущості.

Таблиця 7

**Аналіз динаміки результатів клінічних вимірювань у групах 1С та 1D
до і після 6 міс лікування (n=29)**

Показник	Група	Міри тенденції й розмаху після дослідження			U	p
		Me	25%	75%		
Холестерин, ммоль • л ⁻¹	1С	6,17	5,97	6,45	59,0	0,047
	1D	6,49	6,22	6,76		
Окружність талії, см	1С	86,1	81,0	89,76	47,0	0,012
	1D	91,2	85,5	96,9		
ЛПВЩ, ммоль • л ⁻¹	1С	1,22	1,10	1,42	54,0	0,027
	1D	1,08	0,99	1,29		

Примітки: U – критерій Манна-Уїтні; p – досягнутий рівень значущості.

джен виявилися кращими, ніж у групах, які для корекції метаболічних порушень дотримувались тільки раціонального харчування. Особливо помітний ефект зафіксували в групі 1С, що свідчить про доцільність застосовувати запропонований підхід до лікування хворих на ГА, асоційовану з МС.

Динаміка ефективності лікування дерматозу на фоні корекції МС

Досліджуючи ефективність лікування через 2 міс, було зафіксовано, що максимальні відмінності за часткою пацієнтів, у яких діагностовано клінічне одужання, спостерігалось між групами 1А і 1С (рис. 2).

У цьому випадку найменший відсоток пацієнтів із клінічним одужанням у 6,25% був характерний для групи 1В, а максимальний – 14,29% – для групи 1С. Порівняльний аналіз продемонстрував, що зафіксовані відмінності не є статистично значущими.

Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики | **Perinatology and reproductology:** from research to practice

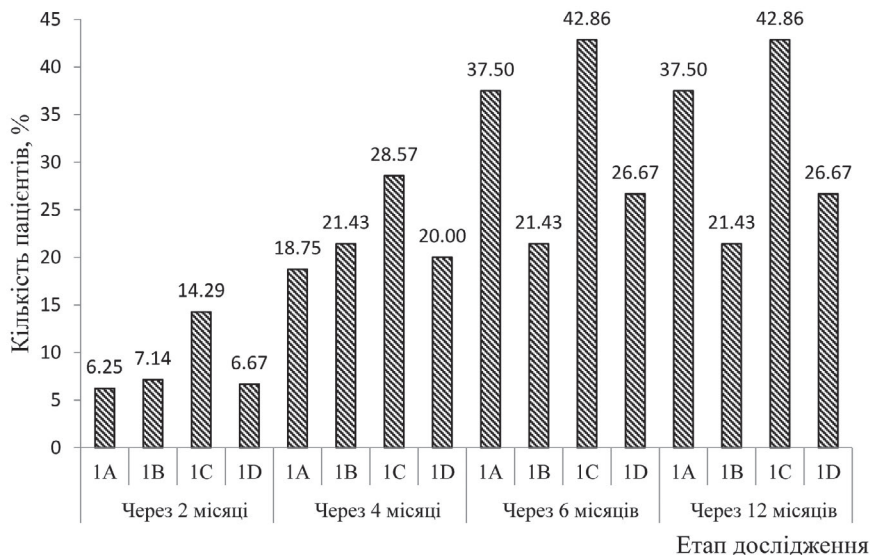


Рис. 2. Порівняльний аналіз відсотка хворих на ГА, у яких діагностовано клінічне одужання залежно від методу лікування, %

ми ($p=0,153$). Отже, 2-місячне лікування статистично значуще ($p>0,05$) не впливає на його результат.

Стосовно впливу методу лікування через 4 міс, то максимальний відсоток тих, хто одужав, виявлено в групі 1C, а мінімальний – у групі 1A.

Водночас між групами дослідження статистично значущих відмінностей довести не вдалось ($p=0,675$). Так само й щодо клінічного одужання – порівнюючи групи 1C і 1D, встановлено відсутність статистично значущих відмінностей ($p=0,109$) через 4 міс лікування дерматозу.

Статистичний аналіз дозволяє стверджувати, що через 6 міс лікування в групі 1C ($p=0,261$) статистично значуще більше випадків одужання порівняно з групою 1A ($p=0,041$).

Дослідження продемонструвало, що через 12 міс у групі 1C частота випадків клінічного одужання виявилась статистично значуще більшою ($p=0,069$) порівняно з групою 1B ($p=0,017$) та з групою 1D ($p=0,035$).

Крім того, результати дослідження доводять, що на усіх етапах дослідження в групах 1A і 1C переважала спільна частка пацієнтів, які одужали, та частка тих, у кого проявлявся позитивний ефект, порівняно з групами 1B і 1D, що підтверджує позитивну динаміку у цієї групи пацієнтів (рис. 3).

Отже, можна стверджувати, що вже через 6 міс внаслідок лікування спостерігався значний позитивний ефект, який посилювався через 12 міс.

У ході подальшого статистичного аналізу ми детально дослідили відмінності між групами 1A і 1B (табл. 8), а також між групами 1C і 1D (табл. 8).

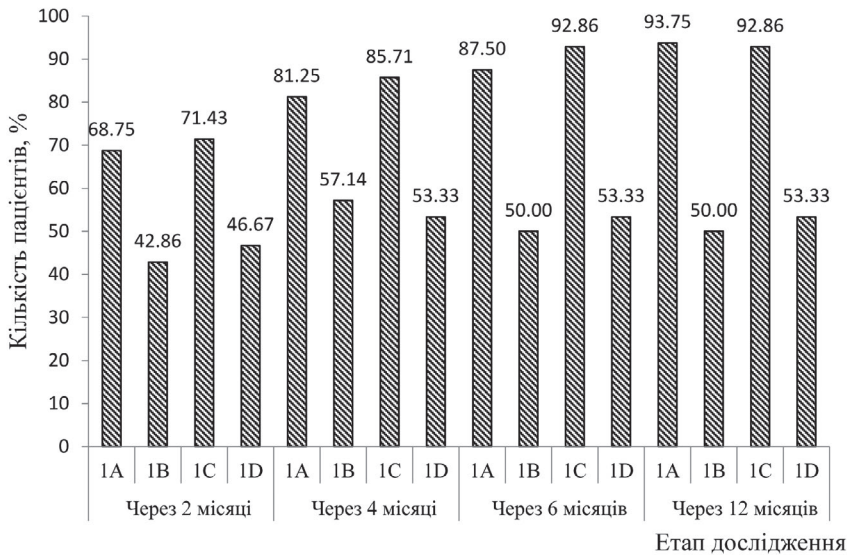


Рис. 3. Порівняльний аналіз відсотка хворих на ГА, у яких діагностовано позитивний ефект залежно від методу лікування, %

Таблиця 8

Оцінка відмінностей між групами 1А і 1В (n=30)

Група	Позитивний ефект	Ефект відсутній	Приріст, %	χ²	p
Через 2 міс					
1А	11	5	-	2,039	0,154
1В	6	8	-		
Через 4 міс					
1А	13	3	12,50	-	0,151
1В	8	6	14,29		
Через 6 міс					
1А	14	2	6,25	-	0,046*
1В	7	7	-7,14		
Через 12 міс					
1А	15	1	6,25	-	0,012*
1В	7	7	0		

Примітки: Приріст – різниця між часткою осіб, в яких діагностовано позитивний ефект порівняно з попереднім періодом; * — у разі доведеного статистично значущих відмінностей на рівні значущості $p < 0,05$.

Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики | **Perinatology and reproductology:** from research to practice

Встановлено, що після 6 міс лікування число випадків діагностованого позитивного ефекту статистично значуще ($p < 0,05$) переважало в групі 1А. Причому слід акцентувати увагу, що в даний період у групі 1В, навпаки, зафіксовано збільшення числа випадків із відсутнім ефектом або погіршенням. Водночас після 12 міс лікування відмінності між групами ще більше посилюються на користь групи 1А, що можна помітити за зменшенням р-рівня.

Можна стверджувати, що підхід, застосований в даний групі протягом року, дав статистично значуще ($p < 0,05$) більший ефект, який почав проявлятися вже після 6 міс лікування й посилювався після 12 міс. Отже, дане лікування є більш доцільним для хворих на ГА з обтяженим перебігом захворювання.

Аналогічна ситуація спостерігалась і в групах 1С і 1D. Зокрема, якщо через 2 і 4 міс статистично значущих відмінностей між числом зафіксованих випадків позитивного ефекту не встановлено ($p > 0,05$), то після 6 міс у групі 1С число хворих, які мали позитивний ефект, статистично значуще переважало число таких випадків у групі 1D ($p < 0,05$) і після 12 міс дана тенденція збереглась (табл. 9).

Отриманий результат доводить статистично значуще ($p < 0,05$) більшу ефективність підходу до лікування, який застосовували у групах 1А та 1С.

Крім того, в ході дослідження було розраховано темпи приросту осіб з проявленим ефектом залежно від лікування. Візуальна оцінка щодо збільшення кількості хворих із позитивним ефектом за кожний із періодів лікування свідчить про стійку позитивну динаміку у групах 1А і 1С (рис. 4).

Водночас розрахунок середньорічного темпу приросту осіб, в яких діагностовано позитивний ефект залежно від методу лікування за досліджуваний період, засвідчив, що в групах 1А та 1С він виявився більшим порівняно з іншими групами.

Таблиця 9

Оцінка відмінностей між групами 1С і 1D (n=29)

Група	Позитивний ефект	Ефект відсутній	Приріст, %	χ^2	p
Через 2 міс					
1C	10	4	-	-	0,263
1D	7	8	-		
Через 4 міс					
1C	12	2		-	0,109
1D	8	7			
Через 6 міс					
1C	13	1		-	0,035*
1D	8	7			
Через 12 міс					
1C	13	1		-	0,035*
1D	8	7			

Примітки: Приріст – різниця між часткою осіб, в яких діагностовано позитивний ефект порівняно з попереднім періодом;

* – у разі доведеного статистично значущих відмінностей на рівні значущості $p < 0,05$.

Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики | **Perinatology and reproductology:** from research to practice

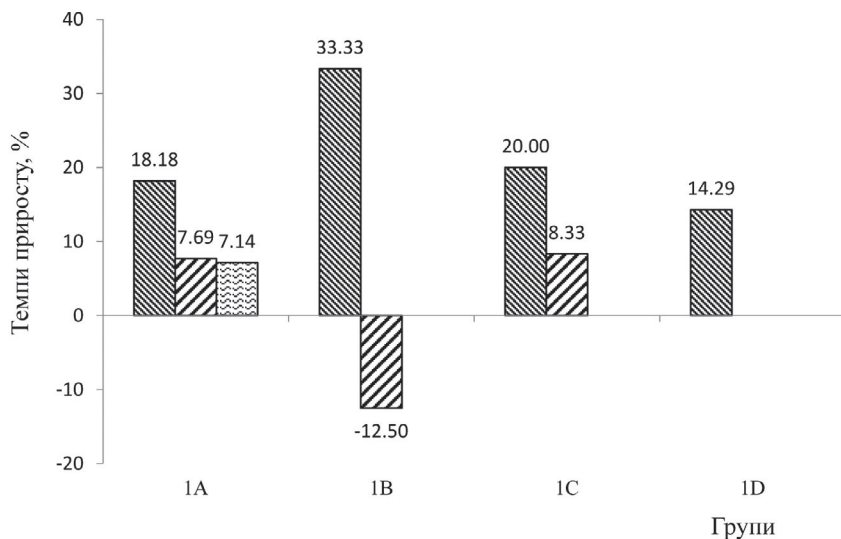


Рис. 4. Порівняльний аналіз темпу приросту осіб, у яких діагностовано позитивний ефект залежно від методу лікування, %

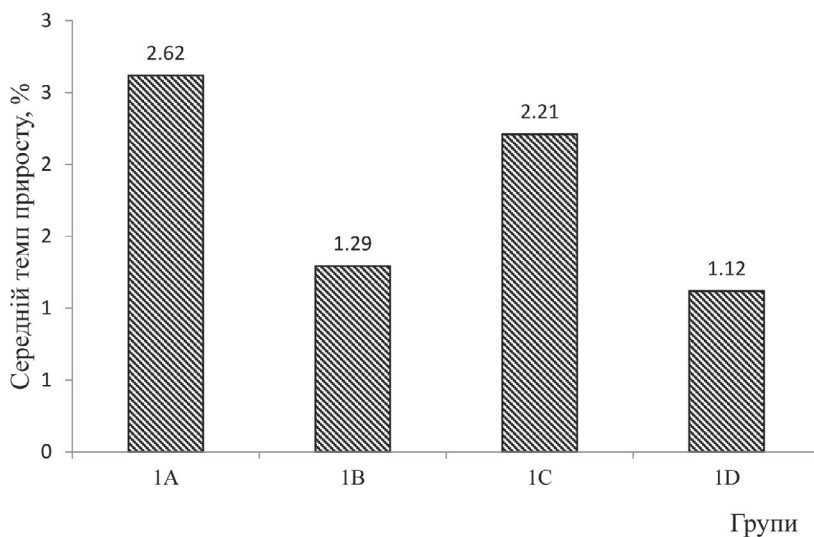


Рис. 5. Порівняльний аналіз середнього темпу приросту осіб, у яких діагностовано позитивний ефект залежно від методу лікування, %

У групі 1А він у середньому становив 2,62%, в той час як у групі 1В виявився вдвічі меншим – усього 1,29%. Так само й у групах 1С та 1D середньорічний темп приросту за 12 міс вдвічі перевищував темп приросту осіб із позитивним ефектом (2,21% проти 1,12%) (рис. 5).

Отже, клінічну ефективність лікування хворих на ГА можна вважати доведеною.

ВИСНОВКИ

Розроблено патогенетично обґрунтований метод лікування хворих на ГА, асоційовану з МС, який полягає у комплексному використанні базової терапії ГА та препаратів для корекції дисліпідемії та інсулінорезистентності.

Отримано статистично значуще більше число випадків позитивного ефекту через 6 і 12 міс комплексного патогенетичного лікування хворих на ГА з МС порівняно з групами хворих ГА з МС, яким проведена тільки базова терапія ГА.

Частота випадків клінічного одужання через 6 і 12 міс комплексного патогенетичного лікування хворих на ГА, асоційовану з МС (4–5 компонентів) виявилась статистично значуще більшою порівняно з групою хворих на ГА з МС, які отримували тільки базову терапію ГА.

Позитивно оцінюючи отримані результати, вважаємо доцільним використання препаратів для корекції дисліпідемії та інсулінорезистентності в комплексній терапії хворих на ГА, асоційовану з МС.

Efficacy of Clinical and Pathogenetic Treatment of Patients with Alopecia Areata Associated with Metabolic Syndrome

I. I. Horda

Alopecia areata (HA) is an autoimmune inflammatory disease of hair follicles (HF) with a nonscarring pattern of hair loss on a scalp and/or other areas of skin.

The objective: to assess the efficacy of the developed complex pathogenetically justified method of treatment of patients with AA associated with MS using drugs for the correction of dyslipidaemia and insulin resistance.

Materials and methods. 59 patients with alopecia areata of moderate severity associated with metabolic syndrome underwent complex pathogenetic treatment with correction of lipid and carbohydrate indicators. In the course of the study, patients were divided into 4 groups: 1A (n=16) – patients with AA, burdened with MS (3 components), who underwent basic therapy of AA and treatment of metabolic disorders with rosuvastatin at a dose of 10 mg per day; 1B (n=14) – patients with AA with MS (3 components), who were prescribed basic therapy and correction of metabolic disorders through diet; 1C (n=14) – patients with AA with MS (4–5 components), who received basic therapy, as well as rosuvastatin 10 mg per day and thioctacid 600 mg per day; 1D (n=15) – patients with AA, burdened with MS (4–5 components), who received basic therapy and followed a diet.

Results. As a result of the study, the following predicted patterns were revealed:

- the level of blood glucose in patients of group 1A after 6 months of treatment decreased by 5%, in patients of group 1B – by 2%; in the group 1A, the acceleration of the improvement dynamics of the HOMA index and triglycerides was determined, in contrast to group B; the level of total cholesterol in group 1A compared to group 1B was statistically significantly lower ($p < 0.05\%$);
- statistically significant differences ($p < 0.05\%$) were found regarding the improvement of blood glucose and LDL levels after 6 months of treatment in patients of groups 1C and 1D in favour of group 1C, taking into account the improvement of these indicators in both groups during the study period;

- compared to patients of group 1D, patients of group 1C after 6 months of treatment showed a statistically significant improvement in all the studied indicators that determine the severity of MS;
- after 6 months of treatment of patients with AA, statistically more cases of recovery were found in group 1C compared to group 1A ($p=0.041$); after 12 months in group 1C, the frequency of cases of clinical recovery was statistically significantly higher ($p=0.069$) compared to group 1D ($p=0.035$) and group 1B ($p=0.017$);
- the number of cases of a diagnosed positive effect (clinical recovery and partial effect), which began to manifest itself after 6 months and intensified after 12 months, prevailed in group 1A in contrast to group 1B, in which, on the contrary, an increase in the number of cases with no effect or deterioration was recorded;
- the number of cases of a positive effect in group 1C after 6 months of dermatosis treatment statistically significantly exceeded the number of such cases in group 1D, and after 12 months of treatment this trend remained;
- the calculation of the average annual growth rate of patients who were diagnosed with a positive effect during the study period in groups 1A and 1C revealed a higher growth rate compared to groups 1B and 1D: in group 1A it was on average 2.62% in contrast to group 1B, where it was half as much – 1.29%; in the group 1C it was 2.21%, which was twice as high as that of the group 1D (1.12%).

Conclusions. A pathogenetically substantiated method of treating patients with AA associated with MS, which consists in the complex use of drugs for the correction of dyslipidaemia and insulin resistance and basic therapy of AA has been developed. A positive effect was obtained on the implemented complex treatment.

Keywords: alopecia areata, diagnosis, treatment, metabolic syndrome, insulin resistance, statins.

Відомості про автора

Горда Інна Ігорівна – аспірант, кафедра дерматовенерології, Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ. *E-mail:* dr.gordaya@gmail.com

ORCID: 0000-0003-3360-5252

Information about the author

Horda Inna I. – graduate student, department of dermatovenerology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine of MH Ukraine, Kyiv. *E-mail:* dr.gordaya@gmail.com

ORCID: 0000-0003-3360-5252

ПОСИЛАННЯ

1. Abou Rahal J, Kurban M, Kibbi AG, Abbas O. Plasmacytoid dendritic cells in alopecia areata: missing link? J Eur Acad Dermatol Venerol. 2016;30:119-123.
2. Akbari M, Ostadmohammadi V, Tabrizi R, Mobini M, Lankarani KB, Moosazadeh M et al. The effects of alpha-lipoic acid supplementation on inflammatory markers among patients with metabolic syndrome and related disorders: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Nutrition & Metabolism. 2018;15:39. doi.org/10.1186/s12986-018-0274-y
3. Bloomgarden ZT. Concomitant diabetes and atrial fibrillation: no sugarcoating the bittersweet reality. J Am Coll Cardiol. 2017;70(11):1336-1338.
4. Carrier B, Rideout TC. Anti-obesity and lipid-lowering properties of alpha-lipoic acid. J Hum Nutr Food Sci. 2013;1:1008.
5. Dabbs D. Diagnostic Immunohistochemistry. 4th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone. 2014:960.
6. Griffin G., Treanor D. Digital pathology in clinical use : where are we now and what is holding us back? Histopathology. 2017;71(1):134-145.
7. Ishii HM, Murakashi E, Igarashi-Takeuchi H, Shoji H, Numabe Y. Alpha-Lipoic Acid inhibits NF- κ B signal transduced inflammatory cytokines secretion in LPS-induced Human Gingival Fibroblasts. Dose-Response: An International Journal. 2018;59(1):28-38. doi.org/10.2329/peri.5928

Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики | **Perinatology and reproductology:** from research to practice

8. Li Y, Ma QG, Zhao LH, Guo YO, Duan GX, Zhang JY, Ji C. Protective efficacy of alpha-lipoic acid against aflatoxinB1-induced oxidative damage in the liver. *Asian-Australas J Anim Sci* 2014;27:907-915 [https:// doi.org/10.5713/ajas.2013.13588](https://doi.org/10.5713/ajas.2013.13588)
9. Lie C., Liew CF, Oon HH. Alopecia and the metabolic syndrome. *Clinics in Dermatology*. 2018;36(1)654-61.
10. Mancia G , Fagard R, Narkiewicz K, et al. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013;31:1281-357.
11. Mousavi SM , Shab-Bidar S, Kord-Varkaneh H, Khorshidi M, Diafarian K. Effect of alpha-lipoic acid supplementation on lipid profile a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Clin Nutr* 2019;59:121-130. [https:// doi.org/10.1016/j.nut.2018.08.004](https://doi.org/10.1016/j.nut.2018.08.004)
12. Namazi N, Larijani B, Azadbakht L. Alpha-lipoic acid supplement in obesity treatment a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Clin Nutr* 2017;37:419-428. [https:// doi.org/10.1016/j.clnu.2017.06.002](https://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.06.002)
13. Serbina IM. Tsitokinoposredovannyye mekhanizmy formirovaniya gnezdnoy alopetsii (Cytokine-mediated mechanisms of development of alopecia areata). *Belgorod State University Scientific bulletin. Medicine Pharmacy*. 2014;28(6):32-38.
14. Shahidi-Dadras M., Bahraini N., Rajabi F. Patients with alopecia areata show signs of insulin resistance. *Archives of Dermatological Research*. 2019;312(10):529-533.
15. Skibska B, Goraca A. The protective effect of lipoic acid on selected cardiovascular diseases caused by age-related oxidative stress. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2015;2015:313021. doi.org/10.1155/2015/313021
16. Tembhre MK., Sharma VK. T-helper and regulatory T-cell cytokines in the peripheral blood of patients with active alopecia areata. *Br J Dermatol*. 2013;169:543-548.
17. Ziegler D , Low PA, Freeman R, Tritschier H, Vinik AI. Predictors of improvement and progression of diabetic polyneuropathy following treatment with alpha-lipoic acid for 4 years in the NATHAN 1 trial. *J Diabetes Complications*. 2016;30:350-356. [https:// doi.org/10.1016/j.diabcomp.2015.10.018](https://doi.org/10.1016/j.diabcomp.2015.10.018)