

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ІМЕНІ П. Л. ШУПИКА

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ІМЕНІ П. Л. ШУПИКА

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

ГОРДА ІННА ІГОРІВНА

УДК: 616.594.14-031.84-031.72-02:[616.379-008.64-036.4:616-056.52:
616.153.915/.922]-036.1-092

ДИСЕРТАЦІЯ

КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ
ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ГНІЗДОВУ АЛОПЕЦІЮ,
АСОЦІЙОВАНУ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ

222 – «Медицина»

22 – «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ І. І. Горда

Науковий керівник: Возіанова Світлана Віталіївна, доктор медичних наук,
професор

Київ – 2023

АНОТАЦІЯ

Горда І. І. Клініко-патогенетичне обґрунтування лікування хворих на гніздову алопецію, асоційовану з метаболічним синдромом. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 – «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 – «Медицина». – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України, м. Київ, 2023.

У дисертації представлено теоретичне узагальнення й практичне вирішення актуального наукового завдання – підвищення ефективності лікування хворих на гніздову алопецію (ГА), асоційовану з метаболічним синдромом (МС), шляхом розробки комплексної патогенетичної терапії з урахуванням клінічних особливостей, біохімічних показників метаболічних порушень, дерматоскопічних, патоморфологічних та імуногістопатологічних змін в ураженій шкірі.

ГА – це автоімунне запальне захворювання волосяних фолікулів (ВФ) із нерубцевим типом втрати волосся на волосистій частині голови та/або інших ділянках шкіри. В основі механізмів розвитку ГА лежать клітинно-опосередковані місцеві імунні реакції, пов'язані з Т-лімфоцитами і змінами цитокінового профілю, обумовлені генетичними чинниками й екзогенними тригерами.

Актуальні епідеміологічні дані свідчать, що принаймні 1-2% населення планети переживають епізод ГА протягом життя, при цьому середній вік дебюту захворювання становить 25-27 років.

Пацієнти з ГА часто мають супутні патології – відомо про численні асоціації гніздової алопеції з автоімунними захворюваннями, інфекціями, а також гематологічними, психіатричними, офтальмологічними, оториноларингологічними й ендокринними хворобами та різноманітними обмінними розладами.

Метаболічний синдром включає порушення толерантності до глюкози або цукровий діабет 2 типу, абдомінальний тип ожиріння, дисліпідемію, артеріальну гіпертензію, мікроальбумінурію та тенденцію до швидкого прогресування атеросклерозу та його ускладнень. Протягом останніх 20 років поширеність МС значно зросла – наразі близько 30% населення планети страждає на цей синдром, що дозволяє оцінювати МС як «епідемію ХХІ століття».

Не зважаючи на те, що в літературі описані асоціації ГА з різними ендокринними захворюваннями, роль метаболічного синдрому наразі залишається недостатньо вивченою. Це свідчить про актуальність дослідження механізмів цієї асоційованої патології та пошуку ефективних методів впливу на спільні ланцюги патогенезу ГА, обтяженої МС.

Враховуючи перелічене, є доцільним вивчення клінічних, лабораторних і морфологічних особливостей перебігу гніздової алопеції, асоційованої з метаболічним синдромом і розробка патогенетично обґрунтованих підходів до корекції цих станів.

З огляду на наведене, у дисертаційній роботі були запропоновані нові підходи до підвищення ефективності лікування хворих на гніздову алопецію, асоційовану з МС, шляхом розробки комплексної патогенетичної терапії з урахуванням клінічних особливостей, біохімічних показників, дерматоскопічних, патоморфологічних та імуногістологічних ознак захворювання.

Передусім, було встановлено, що в групі хворих на гніздову алопецію з МС у порівнянні з групою хворих на гніздову алопецію без метаболічного синдрому спостерігалася достовірно вища частка пацієнтів із середньоважким ступенем ГА і достовірно нижча частка пацієнтів із легким ступенем тяжкості захворювання.

Відзначено, що хворі на ГА з МС статистично значуще старші порівняно з хворими на ГА без МС ($t=7,942$; $df=147$; $p<0,05$), а дебют захворювання у пацієнтів цієї групи наставав пізніше за пацієнтів із ГА без МС ($p<0,05$).

Доведено, що хворі на ГА з МС мали статистично значущу ($U=1586,5$; $Z=2,540$; $p=0,011$) більшу кількість попередніх епізодів порівняно з хворими без зазначеного синдрому. При цьому тривалість захворювання є статистично більшою у пацієнтів з ГА, обтяженою МС.

Також була встановлена пряма кореляція між тяжкістю захворювання на ГА та кількістю компонентів МС ($\rho=0,609$; $t_r=7,947 > t_{кр}=1,659$; $p<0,05$). Обчислено, що серед обстежених у 48,6% ($n=53$) спостерігаються 3 компоненти МС, у 51,4% ($n=56$) – 4-5 компонентів. Хворі на ГА з 4-5-компонентним МС мають статистично достовірно вищі показники ліпідного та вуглеводного обміну порівняно з хворими з 3 компонентами МС; виключення складає концентрація ЛПВЩ, яка у хворих із 4-5 компонентами статистично значуще менша, ніж у порівнюваній групі. У хворих на ГА легкого ступеня тяжкості статистично значуще переважає частота випадків, за яких виявлено 3 компоненти МС ($\chi^2=16,030$; $df=1$; $p<0,05$).

Встановлено, що використання дерматоскопії при обстеженні хворих на ГА дозволяє підтвердити діагноз гніздової алопеції, уточнити стадію перебігу захворювання (активну або хронічну), контролювати процес лікування, проте не виявляє особливостей ушкоджених ділянок у хворих на гніздову алопецію з метаболічним синдромом та із необтяженим перебігом ГА.

Доведено, що порушення балансу між процесами проліферації, диференціювання й апоптозу клітин в ушкоджених структурах призводить до більшого порушення стану тканинного гомеостазу хворих на ГА з МС у порівнянні з хворими на ГА з необтяженим перебігом. Середнє значення проліферативного індексу (маркер Ki-67) було достовірно нижчим серед пацієнтів із ГА з МС (12,2% проти 24,6% у групі хворих на ГА без МС, $p<0,05$), що свідчить про зниження репаративних можливостей ушкоджених тканин. У дермі таких пацієнтів також відзначено зниження абсолютної кількості імунопозитивних Vcl-2 клітин ($5,25\pm 0,2$ проти $8,5\pm 0,34$, $p<0,05$) та збільшена абсолютна кількість імунопозитивних Caspase-3 клітин ($11,3\pm 2,1$ проти

8,7±0,9, p<0,05), як свідчення активного апоптозу, що продовжує зберігатися в хронічній стадії.

В групі спостережень гніздової алопеції із метаболічними порушеннями рівень експресії CD31 суттєво знижувався: так у хронічну стадію рівень CD31 був достовірно нижчим відносно відповідного показника в контрольній групі та у хворих на ГА без МС (3,8±0,1 проти 8,2±0,5 (К) та 6,4±0,2 відповідно, p<0,05). Зменшувалась кількість судин мікроциркуляторного русла, а ступінь вираженості репаративних процесів різко пригнічувався.

Розроблено комплексне патогенетичне лікування хворих на гніздову алопецію, асоційовану з метаболічним синдромом, із використанням базової терапії та препаратів корекції дисліпідемії та інсулінорезистентності.

Так, хворим на гніздову алопецію з МС 3-х компонентним рекомендовано до базової терапії додавати препарат корекції дисліпідемії – розувастатин у дозі 10 мг на добу, курс лікування – 1 рік.

У цей же час для пацієнтів із ГА з МС 4-5-ти компонентним рекомендовано до базової терапії додавати препарат корекції дисліпідемії – розувастатин у дозі 10 мг на добу, курс лікування – 1 рік, а також препарат корекції інсулінорезистентності – альфа-ліпоєву кислоту 600 мг на добу, курс лікування – 3 місяці.

Позитивний ефект (клінічне одужання та частковий ефект) через 6 місяців комплексного лікування зареєстрований у 85,7% пацієнтів із ГА з МС 3 компонентним, що на 37,5% перевищувало даний показник у групі, де призначалася лише базова терапія (p<0,05). Через 12 місяців відмінності між зазначеними групами збільшилися та досягли 43,75% (93,75% проти 50,00%; p<0,05).

При дослідженні пацієнтів із ГА з МС, що складався із 4-5 компонентів, було встановлено, що позитивний після 6 місяців лікування запропонованого комбінованого лікування спостерігався у 92,86% пацієнтів, тоді як за умов виключно базової терапії – у 40,00% (p<0,05). Ці показники збереглися і після

12 місяців лікування, що доводить клінічну ефективність комплексної корекції таких станів.

Наукова новизна отриманих результатів полягає у встановленні клінічних особливостей характеру перебігу гніздової алопеції у поєднанні з метаболічним синдромом. Також вперше досліджені кореляційні взаємозв'язки між ступенем тяжкості МС та характером клінічного перебігу ГА. Статистично підтверджено, що збільшення кількості компонентів МС має пряму кореляцію з підвищенням значень їх показників та посиленням тяжкості перебігу ГА.

Вперше науково обґрунтовано та клінічно підтверджено включення препаратів для корекції дисліпідемії та інсулінорезистентності у комплексне патогенетичне лікування пацієнтів з гніздовою алопецією, що асоціюється з метаболічним синдромом.

Прикладну роль проведеної роботи має, передусім, встановлення доцільності введення в алгоритм обстеження хворих на середньотяжкі та тяжкі форми гніздової алопеції із МС показників вуглеводного та ліпідного обміну. Розроблено та впроваджено в практику комплексне патогенетичне лікування гніздової алопеції у пацієнтів із супутнім МС, використовуючи базову терапію та препарати для корекції дисліпідемії та інсулінорезистентності.

Отримані результати наукового дослідження можуть бути використані в практиці дерматовенерологів, лікарів сімейної медицини та дерматопатологів, у процесі навчання здобувачів вищої медичної освіти, а також сприятимуть покращенню якості життя пацієнтів із ГА з МС і зменшенню економічних витрат на менеджмент цього захворювання.

Основні положення дисертації впроваджені в практику закладів охорони здоров'я та закладів вищої освіти, серед яких КНП «Дерматовенерологія», м. Київ; КНП «Обласний медичний клінічний шкірно-венерологічний центр» Закарпатської обласної ради; КП «Рівненський обласний шкірно-венерологічний диспансер» Рівненської обласної ради; ННМЦ «Університетська клініка» Запорізького державного медико-

фармацевтичного університету, м. Запоріжжя; кафедра дерматовенерології, алергології, клінічної та лабораторної імунології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; кафедра шкірних та венеричних хвороб Дніпровського державного медичного університету, м. Дніпро.

Ключові слова: гніздова алопеція, метаболічний синдром, ожиріння, артеріальний тиск, патогенез, імунна система шкіри, клініко-лабораторне обстеження, діагностика, дерматоскопія, патоморфологія, гістологія, імуногістохімія, лікування.

ANNOTATION

I. I. Horda. Clinical and Pathogenetic Justification for Treatment of Patients with Alopecia Areata Associated with Metabolic Syndrome. – Qualifying scientific work as a manuscript.

Dissertation for obtaining the degree of Doctor of Philosophy in the subject area 22 – “Health Care” in the specialty 222 – “Medicine”. – Shupyk National Healthcare University of MoH of Ukraine, Kyiv, 2023.

The dissertation presents theoretical generalization and practical solution to an actual scientific task – increasing the efficacy of treatment of patients with alopecia areata (AA) associated with metabolic syndrome (MS) by developing complex pathogenetic therapy taking into account clinical features, biochemical indicators of metabolic disorders, dermatoscopic, pathomorphological and immunohistopathological changes in the affected skin.

AA is an autoimmune inflammatory disease of the hair follicles (HF) with non-scarring pattern of hair loss on the scalp and/or other skin areas. The mechanisms of AA development are based on cell-mediated local immune reactions associated with T-lymphocytes and changes in the cytokine profile, caused by genetic factors and exogenous triggers.

Current epidemiological data suggest that at least 1–2 % of the global population experiences an episode of AA during their lifetime, with the average age of disease onset being 25–27 years.

Patients with AA often have concomitant pathologies – it is known about numerous associations of alopecia areata with autoimmune diseases, infections, as well as haematological, psychiatric, ophthalmological, otorhinolaryngological and endocrine diseases and various metabolic disorders.

Metabolic syndrome includes impaired glucose tolerance or type 2 diabetes, abdominal obesity, dyslipidaemia, hypertension, microalbuminuria, and a tendency toward rapid progression of atherosclerosis and its complications. Over the past 20 years, the prevalence of MS has increased significantly – currently about 30 % of the world's population suffers from this syndrome, which makes it possible to assess MS as an “epidemic of the XXI century”.

Even though the association of AA with various endocrine diseases is described in the literature, the role of the metabolic syndrome is currently not sufficiently studied. This indicates the relevance of researching the mechanisms of this associated pathology and effective methods of influencing the common chains of AA pathogenesis burdened by MS.

Considering the above, it is appropriate to study the clinical, laboratory and morphological features of the course of alopecia areata associated with metabolic syndrome and to develop pathogenetically based approaches to the correction of these conditions.

In view of the above, the dissertation proposed new approaches to increase the efficacy of treatment of patients with alopecia areata associated with MS by developing complex pathogenetic therapy taking into account clinical features, biochemical indicators, dermatoscopic, pathomorphological and immunohistological signs of the disease.

First of all, it was established that in the group of patients with alopecia areata with MS, compared to the group of patients with alopecia areata without metabolic syndrome, a significantly higher proportion of patients with moderate AA and a

significantly lower proportion of patients with a mild degree of severity of the disease were observed.

It was noted that patients with AA burdened by MS were statistically significantly older compared to patients with AA without MS ($t = 7.942$; $df = 147$; $p < 0.05$), and the onset of the disease in patients of this group was later than in patients with AA without MS ($p < 0.05$). It was proven that patients with AA burdened by MS had a statistically significantly ($U = 1586.5$; $Z = 2.540$; $p = 0.011$) greater number of previous episodes compared to patients without the specified syndrome. At the same time, the duration of the disease was statistically longer in patients with AA burdened by MS.

A direct correlation was also established between the severity of the AA disease and the number of MS components ($\rho = 0.609$; $t_r = 7.947 > t_{cr} = 1.659$; $p < 0.05$). It was calculated that among the examined persons, 48.6 % ($n = 53$) had 3 MS components, 51.4 % ($n = 56$) had 4–5 MS components. AA patients with 4–5-component MS had statistically significantly increased indicators of lipid and carbohydrate metabolism compared to patients with 3-component MS; the exception was HDL concentration, which was statistically significantly lower in patients with 4–5 components than in the comparison group. In patients with mild AA, the frequency of cases in which 3 components of MS were detected was statistically significantly higher ($\chi^2 = 16.030$; $df = 1$; $p < 0.05$).

It was established that the use of dermatoscopy during the examination of patients with AA allowed to confirm the diagnosis of alopecia areata, clarify the stage of the course of the disease (active or chronic), control the treatment process, but did not reveal the characteristics of damaged areas in patients with alopecia areata with metabolic syndrome and with an uncomplicated course of AA.

It was proven that disturbance in the balance between the processes of cell proliferation, differentiation and apoptosis in damaged structures led to a greater disturbance of the state of tissue homeostasis in patients with AA burdened by MS compared to patients with AA with an uncomplicated course. The average value of the proliferative index (Ki-67 marker) was significantly lower among patients with

AA burdened by MS (12.2 % vs. 24.6 % in the group of patients with AA without MS, $p < 0.05$), which indicated a decrease in reparative capacities of damaged tissues. In the dermis of such patients, a decrease in the absolute number of immunopositive Bcl-2 cells (5.25 ± 0.2 vs. 8.5 ± 0.34 , $p < 0.05$) and an increased absolute number of immunopositive Caspase-3 cells (11.3 ± 2.1 vs. 8.7 ± 0.9 , $p < 0.05$) were also noted, as the evidence of active apoptosis, which continued to persist in the chronic stage.

In the observation group of alopecia areata with metabolic disorders, the level of CD31 expression significantly decreased: thus, in the chronic stage, the level of CD31 was significantly lower relative to the corresponding indicator in the control group and in patients with AA without MS (3.8 ± 0.1 vs. 8.2 ± 0.5 (C) and 6.4 ± 0.2 , respectively, $p < 0.05$). The number of microcirculatory vessels decreased, and the severity of reparative processes was sharply suppressed.

Complex pathogenetic treatment of patients with alopecia areata associated with metabolic syndrome has been developed, using basic therapy and drugs for the correction of dyslipidaemia and insulin resistance.

Therefore, patients with alopecia areata with 3-component MS are recommended to add a dyslipidaemia correction drug to the basic therapy – rosuvastatin at a dose of 10 mg per day, the course of treatment is 1 year.

At the same time, for patients with AA with 4–5-component MS, it is recommended to add to the basic therapy a drug for the correction of dyslipidaemia – rosuvastatin at a dose of 10 mg per day, a course of treatment is 1 year, as well as a drug for the correction of insulin resistance – alpha-lipoic acid 600 mg per day, the course of treatment is 3 months.

A positive effect (clinical recovery and partial effect) after 6 months of complex treatment was registered in 85.7 % of patients with AA with 3-component MS, which was 37.5 % higher than this indicator in the group where only basic therapy was prescribed ($p < 0.05$). After 12 months, the differences between the specified groups increased and reached 43.75 % (93.75 % vs. 50.00 %; $p < 0.05$).

In the study of patients with AA with 4–5-component MS, it was established that a positive response after 6 months of treatment with the proposed combined treatment was observed in 92.86 % of patients, while under conditions of only basic therapy – in 40.00 % ($p < 0.05$). These indicators were preserved even after 12 months of treatment, which proves the clinical efficacy of complex correction of such conditions.

The scientific novelty of the obtained results lies in establishing the clinical features of the course of alopecia areata in combination with metabolic syndrome. Correlation relationships between the severity of MS and the nature of the clinical course of AA have also been investigated for the first time. It has been statistically confirmed that an increase in the number of MS components has a direct correlation with an increase in the values of their indicators and an increase in the severity of the course of AA.

It has been for the first time that the inclusion of drugs for the correction of dyslipidaemia and insulin resistance in the complex pathogenetic treatment of patients with alopecia areata associated with metabolic syndrome has been scientifically substantiated and clinically confirmed.

The applied role of the conducted work is, first of all, establishing the expediency of introducing carbohydrate and lipid metabolism indicators into the algorithm of examination of patients with moderate and severe forms of alopecia areata with MS. Complex pathogenetic treatment of alopecia areata in patients with concomitant MS, using basic therapy and drugs to correct dyslipidaemia and insulin resistance, has been developed and put into practice.

The obtained results of the scientific research can be used in the practice of dermatovenereologists, family medicine doctors and dermatopathologists, in the process of training students of higher medical education, and will also contribute to improving the quality of life of patients with AA burdened by MS and reducing the economic costs of managing this disease.

The main provisions of the dissertation has been implemented in the practice of health care institutions and higher educational institutions, including Communal

Non-Commercial Enterprise “Dermatovenereology”, Kyiv city; Communal Non-Commercial Enterprise “Regional Medical Clinical Skin and Venereological Centre” of the Transcarpathian Regional Council; Communal Enterprise “Rivne Regional Skin and Venereology Dispensary” of the Rivne Regional Council; National Scientific Medical Centre “University Clinic” of Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Zaporizhzhia; Department of Dermatovenereology, Allergology, Clinical and Laboratory Immunology of Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv city; Department of Skin and Venereal Diseases, Dnipro State Medical University, Dnipro city.

Key words: alopecia areata, metabolic syndrome, obesity, blood pressure, pathogenesis, skin immune system, clinical and laboratory examination, diagnosis, dermatoscopy, pathomorphology, histology, immunohistochemistry, treatment.

Наукові праці, в яких опубліковані основні результати дисертації:

1. Возіанова СВ, Горда ІІ. Перспективи вивчення впливу метаболічного синдрому на виникнення та перебіг гніздової алопеції. Дерматологія та венерологія. 2017; 78(4): 39-41.

URL: http://idvamnu.com.ua/wp-content/uploads/2018/02/DIV4_2017.pdf

2. Vozianova SV, Dyadyk OO, Horda II, Radkevich YS. Morphological and immunohistochemical features of tissue homeostasis in patients with alopecia areata in chronic stage associated with metabolic syndrome and the non-burdened course of the disease. Клініко-морфологічні та імуногістохімічні особливості перебігу стаціонарної стадії гніздової алопеції, асоційованої з метаболічним синдромом. Wiadomości Lekarskie. 2019; LXXII(7): 1236-1242.

DOI: 10.36740/wlek201907102

URL: <https://wiadlek.pl/wp-content/uploads/2020/01/WL-7-2019.pdf>

3. Горда ІІ, Возіанова СВ. Вплив дисліпідемії та інсулінорезистентності на перебіг гніздової алопеції, асоційованої з метаболічним синдромом. Дерматологія та венерологія. 2021; 91(1): 18-22.

DOI: 10.33743/2308-1066-2021-1-18-22

URL: <http://idvamnu.com.ua/wp-content/uploads/2021/07/gorda.pdf>

4. Горда П. Ефективність клініко-патогенетичного лікування хворих на гніздову алопецію, асоційовану з метаболічним синдромом. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики. 2023; 3(3): 113-130.

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

URL: <http://www.par.org.ua/index.php/par/article/view/144>

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ.....	2
ЗМІСТ.....	14
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	17
ВСТУП.....	18
РОЗДІЛ 1. ДИСКУСІЙНІ ПИТАННЯ ВПЛИВУ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ НА КЛІНІЧНИЙ ПЕРЕБІГ ГНІЗДОВОЇ АЛОПЕЦІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	24
1.1. Загальні уявлення про епідеміологію, етіопатогенез і клінічну картину гніздової алопеції.....	24
1.2. Гніздова алопеція та метаболічний синдром: пошук патофізіологічних взаємозв'язків і клінічне значення супутньої патології.....	34
1.3. Сучасні підходи до діагностики та лікування гніздової алопеції та патогенетично обґрунтована терапія метаболічного синдрому в контексті нових даних про його патогенез.....	40
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	47
2.1. Дизайн дослідження.....	47
2.2. Комплекс клініко-лабораторних обстежень досліджуваних пацієнтів.....	51
2.3. Патоморфологічні та імуногістохімічні методи в оцінці процесів проліферації, диференціювання та апоптозу клітин в осередках ураження шкіри у хворих на ГА.....	52
2.4. Методи статистичної обробки та аналізу результатів дослідження.....	54
РОЗДІЛ 3. КЛІНІЧНІ ТА ДЕРМАТОСКОПІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ГНІЗДОВОЇ АЛОПЕЦІЇ, АСОЦІЙОВАНОЇ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ.....	57

3.1. Вплив метаболічного синдрому на ступінь тяжкості та стадію гніздової алопеції.....	57
3.2. Метаболічний синдром як асоційована патологія, що впливає на клінічний перебіг гніздової алопеції.....	60
3.3. Оцінка використання дерматоскопічного методу у виявленні особливостей перебігу ГА з метаболічним синдромом.....	64
РОЗДІЛ 4. КОРЕЛЯЦІЙНІ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКИ МІЖ ТЯЖКІСТЮ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ ТА ТЯЖКІСТЮ ПЕРЕБІГУ ГНІЗДОВОЇ АЛОПЕЦІЇ.....	71
4.1. Оцінка клініко-біохімічних показників хворих на ГА з МС в залежності від ступеня тяжкості ГА.....	71
4.2. Дослідження кореляційних взаємозв'язків між показниками дисліпідемії та інсулінорезистентності та тяжкістю перебігу гніздової алопеції.....	80
РОЗДІЛ 5. МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ БІОПТАТІВ ШКІРИ ВОЛОСИСТОЇ ЧАСТИНИ ГОЛОВИ ПРИ ГНІЗДОВІЙ АЛОПЕЦІЇ У ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД НАЯВНОСТІ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ.....	89
5.1. Загальна характеристика гістологічних змін ураженої шкіри у хворих на гніздову алопецію з необтяженим перебігом захворювання та асоційовану з метаболічним синдромом.....	89
5.2. Аналіз стану мікроциркуляторного русла, проліферативної та апоптотичної активності ураженої шкіри у хворих на гніздову алопецію з необтяженим перебігом захворювання та асоційовану з метаболічним синдромом.....	97
5.3. Морфометрична оцінка ураженої шкіри у хворих на гніздову алопецію з необтяженим перебігом захворювання та асоційовану з метаболічним синдромом.....	113

РОЗДІЛ 6. ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ КОМПЛЕКСНОЇ ПАТОГЕНЕТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА ГНІЗДОВУ АЛОПЕЦІЮ, АСОЦІЙОВАНУ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ, З ВИКОРИСТАННЯМ ПРЕПАРАТІВ ДЛЯ КОРЕКЦІЇ ДИСЛІПДЕМІЇ ТА ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ..	121
РОЗДІЛ 7. АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	139
ВИСНОВКИ.....	147
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	150
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	152
ДОДАТКИ.....	168

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- АД – атопічний дерматит
- АЛК – альфа-ліпоєва кислота
- АЛТ – аланінамінотрансфераза
- АСТ – аспартатамінотрансфераза
- ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я
- ВФ – волосяні фолікули
- ГА – гніздова алопеція
- ІГХД – імуногістохімічне дослідження
- ІПСШ – інфекції, що передаються статевим шляхом
- ІР – інсулінорезистентність
- КГ – контрольна група
- ЛПВЩ – ліпопротеїни високої щільності
- ЛПНЩ – ліпопротеїни низької щільності
- МАТ – моноклональні антитіла
- МКХ – Міжнародна класифікація хвороб
- МС – метаболічний синдром
- ТГ – тригліцериди
- ЦД – цукровий діабет
- ЩЗ – щитоподібна залоза

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми та актуальність дослідження. Гніздова алопеція (ГА) є автоімунним захворюванням, яке розвивається внаслідок автоагресивної активації Т-лімфоцитів в умовах порушення імунної толерантності волосяних фолікулів та презентації власних антигенів. Вважається, що ГА є найпоширенішим автоімунним захворюванням із нерубцевим типом втрати волосся [10, 26, 135]. Епідеміологічні дані свідчать, що принаймні 1-2% населення планети мають епізод гніздової алопеції протягом життя [45, 146], причому середній вік початку захворювання становить 25-27 років [123].

Серед пацієнтів з ГА часто спостерігаються супутні хвороби, серед яких реєструють atopічні захворювання, хвороби імунної автоагресії, інфекційні ускладнення, а також гематологічні, психіатричні, офтальмологічні, оториноларингологічні й ендокринні хвороби та обмінні розлади [83, 84].

Метаболічний синдром (МС), як клінічне поняття, включає порушення толерантності до глюкози або цукровий діабету 2 типу, абдомінальний тип ожиріння, дисліпідемію, артеріальну гіпертензію, мікроальбумінурію та тенденцію до швидкого прогресування атеросклерозу та його ускладнень. За останні 20 років темпи поширеності метаболічного синдрому значно прискорилися – відповідно до статистичних даних Всесвітньої організації охорони здоров'я, приблизно 30% населення планети страждають на цей синдром, що дозволяє розглядати МС в якості «епідемії XXI століття» [78].

В окремих наукових роботах висвітлені питання асоціації гніздової алопеції з різними ендокринними захворюваннями, проте зв'язок із МС, не зважаючи на його високу поширеність і вплив на здоров'я, належним чином не досліджувався.

Відсутність єдиної стратегії лікування хворих на ГА пояснюється недостатньо повним розумінням етіології, патогенезу захворювання та впливу на його перебіг асоційованих патологій.

Поглиблене розкриття ключових механізмів впливу МС на перебіг ГА та розробка комплексного патогенетичного лікування ГА з використанням препаратів корекції дисліпідемії та інсулінорезистентності є важливим медико-соціальним завданням сучасної дерматології.

Зв'язок теми з планом наукових праць установи. Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри дерматовенерології, алергології, клінічної та лабораторної діагностики Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика на тему: «Оптимізація алгоритмів діагностики, лікування хронічних дерматозів, новоутворень шкіри та ПСШ з урахуванням впливу фонових патологій, соціальних факторів і чинників довкілля» (номер держреєстрації 0115U002359, строки виконання 2015-2019 рр.) та теми «Удосконалення діагностики, лікування, профілактики патології шкіри та інфекцій, що передаються статевим шляхом» (номер держреєстрації 0120U104259, строки виконання 2020-2024 рр.). Автор дослідження є співвиконавицею зазначеної науково-дослідної роботи.

Мета роботи – підвищення ефективності лікування хворих на гніздову алопецію, асоційовану з метаболічним синдромом, шляхом розробки комплексної патогенетичної терапії з урахуванням клінічних особливостей, біохімічних показників, дерматоскопічних, патоморфологічних та імуногістопатологічних ознак.

Відповідно до мети поставлені наступні **задачі дослідження:**

1. Виявити клінічні та дерматоскопічні особливості перебігу гніздової алопеції, асоційованої з метаболічним синдромом.
2. Оцінити клініко-біохімічні показники у хворих на ГА з МС в залежності від ступеня тяжкості ГА.
3. Вивчити кореляційні взаємозв'язки між ступенем вираженості метаболічного синдрому та тяжкістю перебігу ГА.

4. Визначити патоморфологічні особливості змін ураженої шкіри хворих на ГА з МС з визначенням ключових молекул клітинної проліферації та апоптозу (Ki-67, bcl-2, casp-3, CD31).

5. Визначити клінічну ефективність патогенетичної терапії хворих на ГА, асоційовану з метаболічним синдромом, з використанням препаратів для корекції дисліпідемії та інсулінорезистентності.

Об'єкт дослідження: гніздова алопеція.

Предмет дослідження: клінічний перебіг, показники ліпідного та вуглеводного обміну, дерматоскопічні ознаки, морфологічні зміни, тканинний гомеостаз, ефективність лікування.

Методи дослідження: клінічні (аналіз скарг, анамнезу хвороби та життя, об'єктивних даних, оцінка тяжкості процесу), загальноклінічні лабораторні (загальний аналіз крові, сечі), біохімічні (визначення рівня глюкози крові, глікованого гемоглобіну, С-пептиду, індексу НОМА, загального білка, АЛТ, АСТ, а також ліпидограма), дерматоскопічні, патоморфологічні та імуногістохімічні (дослідження ключових молекул проліферації та апоптозу Ki-67, bcl-2, casp-3, CD31), статистичні (параметричні та непараметричні методи обробки даних).

Наукова новизна роботи:

Вперше встановлені клінічні особливості перебігу гніздової алопеції, асоційованої з метаболічним синдромом.

Вперше досліджені кореляційні взаємозв'язки між тяжкістю МС та перебігом ГА. Статистично доведено, що тяжкість перебігу ГА, асоційованої з МС, має пряму кореляцію зі збільшенням кількості компонентів МС та підвищенням значень його показників.

Вперше визначені рівні експресії імуногістохімічних маркерів (Ki-67, bcl-2, casp-3, CD31) в ураженій шкірі хворих на ГА, асоційовану з МС, які свідчать про вплив метаболічних зрушень на процеси проліферації, диференціювання та апоптозу клітин в ушкоджених структурах, зниження

репаративних можливостей ушкоджених тканин, зберігання в хронічній стадії активного апоптозу (негативна прогностична ознака).

Вперше науково обґрунтовано та клінічно підтверджено ефективність включення у комплексне патогенетичне лікування хворих на ГА, асоційовану з МС, препаратів для корекції дисліпідемії та інсулінорезистентності.

Практичне значення одержаних результатів.

Обґрунтована доцільність включення в алгоритм обстеження хворих із середнім та тяжким ступенями тяжкості ГА показників вуглеводного та ліпідного обмінів.

Розроблено та впроваджено в практику комплексне патогенетично обґрунтоване лікування хворих на ГА, асоційовану з МС, із використанням базової терапії та препаратів корекції дисліпідемії та інсулінорезистентності.

Результати наукових досліджень стали основою удосконалених практичних рекомендацій. Отримані в науковому дослідженні дані можуть бути використані в практичній діяльності дерматовенерологів, лікарів сімейної медицини, дерматопатологів; у процесі навчання лікарів у закладах вищої освіти.

Використання удосконалених алгоритмів діагностики та лікування хворих на гніздову алопецію з МС покращить якість життя пацієнтів та зменшить економічні витрати на менеджмент захворювання.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є завершеним науковим дослідженням автора, виконаним на базі Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика. Спільно з науковим керівником, д.мед.н., професором Возіановою С. В. заплановано тему дисертаційної роботи. Самостійно проведено набір пацієнтів, організовано клініко-лабораторне обстеження та забезпечено проведення морфологічних методів дослідження. Дисертантом особисто здійснено інформаційно-патентний пошук, виконано аналіз даних літератури, обрано тему та розроблено дизайн дослідження. Здобувачем особисто сформовано дослідницькі групи, розроблено схеми диференційованого лікування хворих

на гніздову алопецію, асоційовану з метаболічним синдромом, та здійснено їх клінічну апробацію. Здобувачем виконано статистичну обробку отриманих результатів, сформульовано висновки, науково обґрунтовано практичні рекомендації та впроваджено їх у роботу низки лікувальних установ і закладів вищої медичної освіти.

Публікації. Матеріали дисертації знайшли відображення у 4 наукових працях, серед яких 3 статті опубліковані у наукових фахових періодичних виданнях України, рекомендованих МОН України, 1 стаття внесена до міжнародної бази Scopus.

Апробація результатів дослідження. Основні положення дисертації були оприлюднені та обговорені на таких наукових конференціях і форумах, як I Конгрес UHRS, м. Київ (листопад, 2017 р.); Науково-практична конференція «Дерматовенерологія в розробках молодих науковців», м. Київ (листопад, 2018 р.); II Конгрес UHRS, м. Київ (лютий, 2018 р.); Форум «Medical Aesthetic Synergy Congress», м. Київ (червень, 2019 р.); 12th World Congress for Hair Research, Melbourne (листопад, 2022 р.).

Впровадження результатів дослідження в практику. Результати роботи впровадженні в клінічну практику та навчальний процес наступних установ: КНП «Дерматовенерологія», м. Київ; КНП «Обласний медичний клінічний шкірно-венерологічний центр» Закарпатської обласної ради; КП «Рівненський обласний шкірно-венерологічний диспансер» Рівненської обласної ради; ННМЦ «Університетська клініка» Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, м. Запоріжжя; кафедра дерматовенерології, алергології, клінічної та лабораторної імунології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; кафедра шкірних та венеричних хвороб Дніпровського державного медичного університету, м. Дніпро.

Структура та обсяг дисертації. Дисертацію побудовано за класичним типом та викладено на 174 сторінках машинописного тексту. Роботу документовано 34 таблицями та ілюстровано 49 рисунками. Складається із

анотації, вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення одержаних результатів, висновків, додатків і списку літератури, що містить 151 джерело (148 латиницею та 3 кирилицею).

РОЗДІЛ 1. ДИСКУСІЙНІ ПИТАННЯ ВПЛИВУ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ НА КЛІНІЧНИЙ ПЕРЕБІГ ГНІЗДОВОЇ АЛОПЕЦІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Загальні уявлення про епідеміологію, етіопатогенез і клінічну картину гніздової алопеції .

Гніздова алопеція (ГА) – це тканинно-специфічне захворювання волосяних фолікулів (ВФ), що проявляється вогнищами облисіння на голові та інших ділянках шкіри. За своїм механізмом гніздова алопеція є автоімунним захворюванням, що характеризується тимчасовим випадінням волосся без рубців зі збереженням волосяного фолікула [108]. Деякі пацієнти втрачають волосся лише на невеликій ділянці, тоді як інші мають більш дифузне ураження. При цьому випадіння волосся може спостерігатися на будь-яких ділянках, але найбільш часто звертає на себе увагу зона волосистої частини голови, бороди та брів [95, 135].

Випадіння волосся може приймати різні форми – від втрати чітко визначених вогнищ до дифузного або повного випадіння волосся. Найчастішим типом є плямисте облисіння, що вражає шкіру голови [135].

ГА є найбільш поширеною хворобою автоімунного походження з нерубцевим типом втрати волосся [10, 26, 135]. Відповідно до даних проведених демографічних досліджень встановлено, що принаймні 1-2% всього населення хворіють на гніздову алопецію мінімум один раз протягом життя [45, 123, 146].

Більшість пацієнтів (до 70-80%) на момент першого епізоду захворювання мають вік молодше 40 років, а середній вік початку захворювання становить 25-27 років [123]. Частота спонтанної ремісії при нерівномірній ГА становить 30–50% протягом перших 6–12 місяців від початку захворювання, а у 66% пацієнтів протягом 5 років повністю відростає

волосся. Загальна частота рецидивів становить 85% і практично 100% серед пацієнтів, які спостерігаються протягом 20 років [135].

Згідно даним Zhang (2015), поширеність ГА може варіювати від 0,1% до 6,9% залежно від досліджуваної популяції. Так, у Китаї ця хвороба вражає приблизно 27% населення [148], у Сполученому Королівстві цей показник становить 2% її населення, у Сполучених Штатах Америки вражає від 0,7% до 3% осіб, у Мексиці коливається від 0,2% до 3,8%, а у Республіці Корея поширеність ГА становить від 0,9% до 6,9% [31, 70, 148].

Відомо, що ГА вражає всі вікові групи населення, хоча приблизно 25% від популяції становлять діти [5, 70, 123, 125, 148]. ГА у новонароджених зустрічається рідше і, згідно з літературними даними, такий стан може з'явитися вже у перші місяці життя. Віковий діапазон, у якому поширена ГА, становить 4-5 років і 15-40 років, з більшою поширеністю від 10 до 25 років (60%) і майже не зустрічається серед осіб старше 60 років. Тим не менш останні дослідження повідомляють, що на ГА страждають 1-2% осіб молодше 2 років і 21-24% молодше 16 років. Аналіз клінічних даних, зібраних від населення округу Олмстед (штат Міннесота) в період з 1990 по 2009 роки, показав, що середній вік для діагностики гніздової алопеції становить 32 роки у чоловіків і 36 років у жінок [98].

Отже, вважається, що ГА в більшості випадків зустрічається у молодих людей у віці приблизно 25 років серед осіб обох статей [70]. Водночас деякі дослідження повідомляють, що ГА дещо частіше зустрічається у жінок, хоча такі дані, схоже, були пов'язані з більшою обізнаністю та чутливістю до випадіння волосся серед осіб цієї статі, що спонукає їх частіше звертатися за медичною допомогою при виникненні зазначеної проблеми у порівнянні з чоловіками [49, 70, 80, 98, 125].

Однак і ця закономірність може залежати від досліджуваної популяції, оскільки в таких країнах, як Індія та Туреччина, більшість випадків припадає на чоловіків, при цьому вони мають більш важкі клінічні форми ГА порівняно із жінками (63% проти 36% відповідно) [70].

Залежно від обсягу та типу облісіння розрізняють наступні клінічні форми ГА: локальна (обмежена), при якій на волосистій частині голови визначають один або декілька чітко обмежених округлих вогнищ алопеції; субтотальна – на шкірі волосистої частини голови відсутньо більше 40% волосся; тотальна – повна втрата термінального волосся на волосистій частині голови; універсальна – волосся відсутнє на шкірі волосистої частини голови, в ділянці зростання брів, вій, на шкірі тулуба [31, 70, 125, 148].

Також до інших форм ГА відносять багатовогнищеве (сітчасте) розташування ділянок алопеції, офіаз (вогнища алопеції мають лентоподібну форму, охоплюючи всю крайову зону росту волосся в потиличних і скроневих ділянках); дифузну форму (характеризується частковим або повним дифузним випадінням волосся на волосистій частині голови) [10, 26].

До 50% хворих навіть без лікування одужують протягом року (спонтанна ремісія), однак у 85% пацієнтів відзначається більше одного епізоду захворювання. У контексті клінічного прогнозу звертає на себе увагу вік початку розвитку ГА – якщо хвороба маніфестує до пубертатного віку, то ймовірність розвитку повної алопеції становить 50%, а вірогідність повного одужання складає менше 10%. Вважається, що прогноз щодо одужання ускладнює не лише ранній вік початку захворювання, а і його тривалість, сімейний анамнез, наявність супутньої atopії та інших автоімунних захворювань [44, 122].

Хоча деякі ознаки ГА є відомими поганими прогностичними маркерами, перебіг захворювання непередбачуваний, а відповідь на лікування може бути різною [10, 44, 55, 78].

Порівняно з дорослими, ранній початок ГА в дитинстві часто призводить як до більшого ступеня втрати волосся, так і до прогресування захворювання. Якщо захворювання розвивається до статевого дозрівання, то ризик розвитку ГА становить 50%, після статевого дозрівання – 25%, при чому у третини дорослих та 1/6 дітей із ГА розвивається випадіння волосся протягом 6 місяців [135].

Вивчаючи залежність від віку та перебігу захворювання встановлено, що частота автоімунних та atopічних захворювань не відрізнялася у дорослих та дітей. Водночас офіаз і зміни нігтів були більш поширені серед дітей, аніж серед дорослих [70].

Інтервал від початку захворювання до повної втрати волосся зазвичай становить не більше 2 років. Якщо ГА розвивається, то в 75% випадків вона завершується хронізацією хвороби, у 22,5% переходить у часткову ремісію, а у 2,5% – в повну ремісію [135]. Проведений ретроспективний аналіз 1137 пацієнтів, проведений з 2006 по 2015 роки, виявив залежність між тривалістю захворювання та важкістю його перебігу [146].

У основі розвитку ГА вбачається місцевий автоімунний механізм пошкодження волосяного фолікула, який веде до порушення імунної толерантності клітин, утворюючих ВФ, а також до припинення специфічної рецепції з його сосочка [53, 70].

Незважаючи на мультидисциплінарні зусилля, етіологія ГА відома лише частково, хоча деякі дані свідчать про те, що несприятливі генетичні, імунологічні та екологічні фактори можуть бути причиною захворювання [24, 119].

На сьогоднішній день існує багато теорій щодо можливої етіології ГА, які містять залучення токсичних або інфекційних факторів, нейропатичних та ендокринних порушень, генетичні фактори та, передусім, формування автоімунітету [53], хоча ці питання залишаються дискусійними [104, 125].

Для ГА характерна велика частота розвитку супутніх патологій [60, 61]. На наявність супутньої патології демонстративно вказують дані проведеного ретроспективного дослідження 871 корейського пацієнта з ГА, які спостерігалися протягом 10 років [83].

Серед пацієнтів із ГА найчастіше зустрічаються такі супутні хвороби, як atopічні захворювання, метаболічний синдром, інфекція *Helicobacter pylori*, системний червоний вовчак, залізодефіцитна анемія, захворювання щитоподібної залози (ЩЗ), психіатричні захворювання, дефіцит вітаміну D,

оториноларингологічні та офтальмологічні патології тощо [83, 84]. Також доведена більш висока поширеність автоімунних захворювань у пацієнтів із ГА – так, 4,3% пацієнтів також хворіли на системний червоний вовчак, а від 8% до 28% мали хвороби ЩЗ автоімунного походження [49, 83, 97, 137, 139]. При цьому більшість atopічних та автоімунних захворювань на фоні ГА спостерігали у віці від 21 до 60 років [24, 28].

Декілька сучасних досліджень [49, 68, 93, 99, 106, 113, 139, 147] доводять внесок генетичного компонента у розвиток гніздової алопеції, включаючи відмінності у пацієнтів на основі тяжкості перебігу захворювання, супутніх захворювань та сімейного анамнезу.

Щонайменше у 10-20% хворих на ГА виявляють сімейний анамнез захворювання, хоча, вочевидь, істинні показники є ще вищими, оскільки легкі випадки ГА в родині можуть залишатися непомітними. Виявлення позитивного сімейного анамнезу гніздової алопеції та контроль автоімунних супутніх захворювань можуть допомогти у своєчасному виявленні та ефективному менеджменті ГА [139].

Обтяжений сімейний анамнез на ГА був частіше пов'язаний зі зменшенням відростання волосся після рецидивів, більш серйозними симптомами та більш раннім віком початку захворювання [139].

Також відомо, що у пробандів і родичів пацієнтів з ГА виявляється низка імунологічних захворювань. Так, захворювання ЩЗ, вітіліго, хвороба Аддісона та перніціозна анемія були більш поширеними у пробандів та їхніх родичів, аніж у загальній популяції. Зокрема, високий рівень захворювань ЩЗ виявлено у пробандів (14,7%) та у їхніх родичів першого покоління (4,2%). Високий рівень захворювань щитовидної залози на тлі ГА свідчить про важливість скринінгу пробандів і родичів першого покоління на захворювання ЩЗ. Цукровий діабет (ЦД) 1 типу був значно більш поширеним у рідних братів і сестер (1,2%), аніж у пробандів з алопецією (0,2%) або в загальній популяції (0,12-0,25%, $p < 0,05$). Навпаки, ЦД 2 типу не зустрічався частіше у пробандів або братів і сестер, аніж у загальній популяції [14].

На наявність взаємозв'язку ГА з вітіліго, системним червоним вовчаком, псоріазом, atopічним дерматитом (АД), автоімунними захворюваннями ЩЗ та алергічним ринітом також вказують дослідження Chu et al. [24], згідно яким було виявлено підвищений ризик АД у разі дитячої ГА у віці молодше 10 років, що підтверджує попередні дані раніше опублікованого мета-аналізу [99]; водночас у віці старше 60 років захворювання ЩЗ були часто асоційовані з ГА. Також для пацієнтів із ГА відомий ризик супутньої целиакії та потенційна користь безглютенової дієти з метою відновлення втраченого волосся [73].

Недостатність і дефіцит вітаміну D також розглядаються як причини схильності до різноманітних автоімунних захворювань, у тому числі ГА [7].

Також визначалися зв'язки з такими станами, як гіперліпідемія, артеріальна гіпертензія та гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, але можна припустити, що ці асоціації пов'язані із застосуванням стероїдних препаратів при лікуванні ГА [84, 141].

Дослідниками Gilhar (2013) та Blaumeiser (2006) була вивчена сімейна агрегація ГА. Згідно отриманим даним були оцінені ризики розвитку хвороби протягом життя, які становили 7,1% для братів і сестер, 7,8% для батьків і 5,7% для нащадків. Ризик у родичів другого покоління був дещо вищим, аніж зареєстрований популяційний ризик. Відповідно, сімейна агрегація ГА вчергове підтверджує роль генетичних факторів у розвитку захворювання. Крім того, отримані авторами дані вказували на те, що генетичні фактори можуть вплинути і на вік початку ГА [46].

Існує міцний зв'язок між ГА та певними HLA-алелями II класу, які, вочевидь, стають маркерами і відіграють основну роль у розвитку схильності до розвитку гніздової алопеції [96, 97].

У генетично схильних людей тригерні фактори викликають переважно CD8-керовану автоімунну реакцію Т-клітин типу Th1 на волосяні фолікули, що призводить до гострого випадіння волосся [65, 67]. Припускається, що ініціаторами ГА також можуть бути клітини типу Th2, Th17 і регуляторні Т-клітини [13, 144].

Мета-аналіз двох великих повногеномних досліджень асоціацій у пацієнтів з ГА виявив значимість молекул HLA-DR у виникненні захворювання, що підкреслює вирішальну роль імунної відповіді та в нових аспектах розкриває процеси автофагії й апоптозу [39]. Також була встановлена посилена експресія ULBP в ураженій шкірі голови у пацієнтів з ГА та доведені ознаки залучення в патогенез ГА як вродженого, так і набутого імунітету [97, 106].

Сезонний фактор – ще один вірогідний етіологічний чинник ГА, оскільки рецидиви здебільшого виникають у лютому-березні незалежно від атопічного захворювання. Відносно збільшення рецидивів ранньою весною можна пояснити наслідком сезонного збільшення потенційних провокуючих факторів, таких як вірусні інфекції [109].

Питання патогенезу ГА залишається не менш дискусійним, ніж його етіологія. Наразі відомо, що основою патогенезу ГА є утворення неспецифічного запального інфільтрату, що розташований як перифолікулярно, так і периваскулярно. При цьому перифолікулярне запалення при ГА веде до порушення тканинного гомеостазу ВФ – у результаті цього процесу відбувається поступове припинення зростання волосся. Подальше відновлення зростання волосся можливе як в процесі спонтанної ремісії, так і в результаті лікування хвороби [8, 26, 53, 54].

При ГА характер запального процесу у вигляді регіонарної внутрішньо-та перифолікулярної реакції визначає тканинно-специфічну сутність захворювання [20, 39, 45, 48].

У патогенез захворювання залучені імунні регуляторні клітини, які відповідають за периферичну толерантність [33, 41, 82]. Так, гістопатологічне дослідження зразків біопсійного матеріалу дозволило визначити нових учасників патологічного процесу при ГА, окрім лімфоцитів (зокрема, плазмацитоїдні дендритні клітини) [3, 27, 94, 120].

У крові хворих на ГА часто визначаються підвищені рівні цитокінів (інтерлейкін-17А, інтерлейкін-17F, інтерлейкін-21, інтерлейкін-22,

інтрелейкін-6 та фактор некрозу пухлин альфа), що може свідчити про вирішальну роль цих сигнальних молекул у патогенезі захворювання [45, 47, 54, 55, 130]. Вбачається, що ІЛ-17А, ІЛ-2 та інші прозапальні цитокіни можуть порушувати цикл зростання волосся та призводити до їх передчасного випадіння [65].

Про автоімунне походження ГА свідчать дані [127], згідно яким авторами виявлено інфільтрацію клітин CD4(+)IL-17A(+) Th17 в дермі, зокрема, навколо ВФ.

Кооперація цитотоксичних Т-лімфоцитів CD8⁺ з Т-хелперами CD68⁺, макрофагами та клітинами Лангерганса в пери- та інтрафолікулярному інфільтраті, а також гіперпродукція запальних цитокінів індукують передчасний телоген і пригнічують зростання волосся при ГА [4, 10].

Відповідно до довготривалого спостереження за пацієнтами з ГА, що було проведено у Сполучених Штатах Америки, тяжкість ГА на момент першої консультації є важливим прогностичним фактором і відповідь на терапію (місцева імунотерапія) може бути пов'язана з кращим прогнозом – пацієнти з тяжкою формою ГА, які відповіли на місцеву імунотерапію, схоже, мають кращий прогноз, аніж ті, хто не відповів [131].

Також досліджувалася роль тучних клітин, що є важливими імуномодулюючими клітинами, які беруть участь у регуляції Т-клітин-залежного імунітету, та росту волосся в патогенезі ГА [15].

Проведений мета-аналіз [12, 16, 36, 46] виявив нові молекулярні шляхи розвитку ГА, включаючи автофагію/апоптоз, трансформуючий фактор росту бета і передачу сигналів JAK-кінази.

Волосяні фолікули в периферичних ділянках ураження ГА намагалися відтворити імунопротекторну відповідь порівняно з ВФ, що безпосередньо були уражені. Однак така захисна реакція не змогла захистити волоссяний фолікул, враховуючи спостережувані позитивні тести на витягування волосся. Оскільки НК-клітини націлені на клітини з низькою експресією МНС класу I,

було припущено, що ГА є наслідком розладів імунної реактивності та активації NK-клітин проти волосяних фолікулів [71].

На гістопатологічні ознаки гніздової алопеції істотно не впливали стать, вік і раса пацієнта, а також тип, відсоток втрати волосся, загальна тривалість або регресія ГА. Основним фактором, що впливав на гістопатологічні ознаки, була тривалість поточного епізоду гніздової алопеції. ГА слід запідозрити, якщо присутній високий відсоток телогенового волосся навіть за відсутності перибульбарного лімфоцитарного інфільтрату [140].

Збільшення активних форм кисню й інтенсифікація перекисного окислення ліпідів спостерігається при багатьох дерматологічних захворюваннях, включаючи атопічний дерматит, псоріаз, вітіліго, вульгарні вугри, вульгарну пухирчатку та плоский лишай. При ГА спостерігається підвищене вироблення активних форм кисню з перифолікулярних запальних клітин [11], що свідчить про наявність окисного стресу та перекисного окислення ліпідів при ГА [79, 91, 144].

Стрес, втома, внутрішні хвороби, патології ЩЗ і сезонні зміни були найпоширенішими тригерами рецидиву ГА [139].

Вогнищеве ураження ВФ в цілому не впливає на працездатність пацієнта, а відносна несприятливість прогнозу пов'язана переважно з психологічним фактором. Для багатьох людей захворювання стає причиною закритого образу життя, що призводить до ще більшого психологічного навантаження, замикаючи зачароване коло. Встановлено, що ГА часто асоційована з такими психопатологічними станами, як депресія, тривога та соціальна ізоляція [10, 44, 70, 78]. Згідно даним Strazzulla (2018), пацієнти з ГА часто відчують значне погіршення психологічного самопочуття, самооцінки та можуть частіше страждати на супутні психіатричні захворювання [125].

Дійсно, низка інших авторів також виявили високу частку супутніх психіатричних патологій серед пацієнтів з ГА. Поширеність проблем психічного здоров'я серед дорослих дерматологічних пацієнтів раніше широко вивчалася – Bashir et al. повідомили про поширеність депресії у

34,11% пацієнтів серед 114 чоловіків із дерматологічними захворюваннями в Пакистані [84].

Вік початку ГА також є важливим фактором у зв'язку з різними коморбідними психічними захворюваннями. На додаток до косметичного впливу, який може викликати тривогу або депресію, нейроендокринна імунологія стресу може відігравати важливу роль у патогенезі як ГА, так і супутніх психічних розладів [10, 17, 37, 89, 111].

Ghanizadeh повідомив про рівень депресії у 78% серед дітей з ГА. Ruiz-Doblado et al. виявили поширеність супутніх психіатричних захворювань у розмірі 66% серед 32 пацієнтів із ГА – найчастіше йшлося про розлади адаптації, генералізовані тривожні розлади та депресивні епізоди. Хоча автори звернули увагу на те, що загальна адаптація до ГА була задовільною, демонструючи незначні наслідки для сімейного чи соціального життя, роботи чи сексуальної адаптації, вони рекомендували лікування депресії або тривоги як механізм адаптації пацієнтів до захворювання і, головне, як запоруку покращення клінічного прогнозу. Це підкреслює важливість вирішення проблем психічного здоров'я у пацієнтів із ГА, оскільки вони можуть бути взаємопов'язаними, а корекція цих станів може покращити догляд за пацієнтами [84, 98, 125].

Проведений ретроспективний аналіз 209 пацієнтів із ГА протягом 1969-1987 років показав, що ювенільний розвиток ГА перебігає важче і має менш сприятливий прогноз [34]. Поганими прогностичними ознаками ГА були визначені ранній вік початку, атопія (або сімейний анамнез першого ступеня) та офіаз та/або оніходистрофія. Виявлено вплив психосоматичних факторів на розвиток та перебіг ГА (наявність психосоматичних факторів була виявлена у 29% неповнолітніх та у 17% дорослої категорії). Але також існують дані, що не виявили взаємозв'язку між віком, сімейним анамнезом та початком захворювання та особливостями його перебігу [117].

Оцінка якості життя з використанням шкали SF-36 при ГА під час проведеного систематичного огляду та мета-аналізу одинадцяти досліджень

виявила значне порушення загального стану здоров'я пацієнтів, особливо в галузі психічного здоров'я. Дослідники дійшли висновку щодо негативного емоційного забарвлення ГА [25, 99, 111]. Враховуючи викладене, багатьма авторами ГА сприймалася як приклад психосоматичного захворювання [43].

Загальновідомо, що наявність одного автоімунного захворювання збільшує ризик перебігу іншої соматичної патології. Згідно даним Lim CP (2018), пацієнти з автоімунним захворюванням і, зокрема, пацієнти з ГА, можуть мати супутні нервово-психічні та метаболічні захворювання [88].

1.2. Гніздова алопеція та метаболічний синдром: пошук патофізіологічних взаємозв'язків і клінічне значення супутньої патології

Гніздова алопеція як хронічне автоімунне захворювання волосяних фолікулів пов'язана зі стійким високим рівнем прозапальних цитокінів [10]. Як уже було зазначено, пацієнти з автоімунними захворюваннями, зокрема, пацієнти з гніздовою алопецією, можуть мати супутні нервово-психічні та метаболічні захворювання.

Автоімунні хвороби створюють значний тягар захворювання [63, 101, 136]. Широко відомо, що наявність одного автоімунного захворювання збільшує ризик для інших через спільну біологічну основу [86, 88, 101].

У літературі представлено багато повідомлень про зв'язок між ГА, псоріазом та іншими автоімунними захворюваннями, але зв'язок з метаболічним синдромом не достатньо вивчений [64].

Крім того, спостереження Lim CP (2018) підтверджують попередні епідеміологічні дослідження, які встановили зв'язок між псоріазом і ожирінням, системним червоним вовчаком і нервово-психічними розладами, а також ревматоїдним артритом і захворюваннями серця і припускають, що майбутні дослідження повинні розширити сферу уявлень щодо низки інших коморбідних станів [88].

Показовим є дослідження, у якому автори вивчали спільний розподіл 161 коду Міжнародної класифікації хвороб (МКХ), включаючи ГА, серед 1,5 мільйонів записів пацієнтів. У цьому дослідженні було виявлено поширеність 34 кодів МКХ серед пацієнтів з ГА, включаючи не тільки імунopatологічні стани, а й декілька нервово-психічних розладів, включаючи епілепсію, депресію, мігрень, дефіцит уваги та біполярні розлади. Метаболічні патології включали ЦД 2 типу, а також порушення ліпідного обміну та обміну ароматичних амінокислот [88].

Дослідження ліпідного обміну (загальний холестерин, ліпопротеїни низької щільності (ЛПНЩ), ліпопротеїди високої щільності (ЛПВЩ) та тригліцериди) виявило значне підвищення ЛПНЩ у пацієнтів з ГА порівняно з контролем, але лише у жінок – у них рівень ЛПНЩ збільшується на 8,16 мг/дл порівняно з контролем з поправкою на вік ($\beta = 8,16$, 95% ДІ: 1,84–14,48). Хоча порушення регуляції ліпідів ще не достатньо вивчено в контексті ГА, є кілька доказів, які свідчать про те, що підвищений рівень ЛПНЩ є вірогідним і клінічно значущим лабораторним маркером коморбідності. Ліпіди та метаболічні проміжні деривати обміну холестерину прямо чи опосередковано пов'язані як з імунною реакцією, так і з порушеннями росту волосся [32, 63, 101, 107].

Згідно нещодавно проведеного (2021) дослідження [101], було виявлено, що у 54% обстежених пацієнтів із гніздовою алопецією спостерігався метаболічний синдром (МС), а імовірність виявлення ГА була в 3,3 рази вищою для пацієнтів із МС порівняно з контролем (95% довірчий інтервал: 1,44-7,75, $p = 0,004$).

Відповідно до висновків інших авторів [2] щодо вивчення взаємозв'язку ГА та МС, проведене дослідження випадок-контроль протягом 2015-2017 років виявило більшу наявність компонентів МС у пацієнтів із ГА. Такі дані дозволили авторам припустити, що пацієнти з ГА мають більш високий ризик щодо розвитку у них метаболічного синдрому в майбутньому.

Метаболічний синдром, ожиріння та ЦД 2 типу вважаються патологіями, в основі яких лежить запалення [59]. Вищий ризик метаболічного синдрому при запальних дерматологічних захворюваннях є широко відомим [136].

Так, проведене перехресне дослідження Karadag et al. виявило зв'язок у тому числі між алопецією та метаболічним синдромом [74]. Нещодавно Huang et al. припустили можливі супутні метаболічні захворювання, включаючи високу поширеність порушення регуляції ліпідів (24,5%), у пацієнтів із ГА [61, 62].

Abdel Fattah NS et al. у своїх дослідженнях виявили підвищення перекисного окислення ліпідів і дефектну активність супероксиддисмутази у пацієнтів із ГА, що може бути використано при патогенетичному лікуванні даної патології [1].

Крім того, широко відомо про ризик розвитку серцево-судинних хвороб (як одного із компонентів МС) внаслідок андрогенної алопеції, водночас зв'язок ГА з серцево-судинними захворюваннями наразі недостатньо вивчений. Вимірювання рівню у плазмі крові двох поширених маркерів серцево-судинних захворювань – серцевого тропоніну I та С-реактивного білка – у пацієнтів із ГА та андрогенною алопецією продемонструвало, що середній рівень серцевого тропоніну I у плазмі крові був підвищеним у пацієнтів із ГА та помірно підвищеним у пацієнтів з андрогенною алопецією ($p < 0,05$). Зразки плазми пацієнтів з ГА з високим рівнем серцевого тропоніну I також викликали значно вищі показники апоптозу кардіоміоцитів у дослідженнях на культурі клітин. Отриманні результати вказують на критичну роль моніторингу стану серцево-судинної системи у пацієнтів з ГА [138].

Вперше зв'язок між факторами ризику серцево-судинних захворювань та випадінням волосся був виявлений в 1972 році [22]. Проте серцево-судинний ризик у пацієнтів із ГА є досі суперечливим та обмежений невеликою кількістю наукових праць. Ретроспективне дослідження щодо вивчення ризику гострого інфаркту міокарда та ішемічного інсульту з

використанням клінічної бази даних не виявило статистично значущих змін щодо розвитку у них зазначених судинних катастроф [60]. При цьому інше дослідження виявило більш високі ризики інсульту протягом трьох років спостереження у пацієнтів з ГА [72].

Дослідження останнього десятиліття свідчать, що алопеція може бути клінічним проявом метаболічного синдрому з високим ризиком розвитку у пацієнтів серцево-судинних захворювань [19, 23, 59, 60, 72, 87, 101, 136]. Додатковими ознаками можуть бути інсулінозалежний цукровий діабет, хронічний атрофічний гастрит з перніціозною анемією, гіпогонадизм, автоімунний гепатит та вітіліго [59, 87].

За даними Hanefeld, близько 15% людей у віці від 40 до 75 років мають метаболічний синдром [62]. За останні 20 років темпи розвитку МС значно прискорилися – за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) близько 30% жителів планети страждають на МС, що дозволяє називати розповсюдження МС «епідемією ХХІ століття» [85].

Як відомо, метаболічний синдром (синдром Х) об'єднує патогенетично взаємозв'язані обмінні порушення. Значний комплекс факторів, які беруть участь у виникненні синдрому, заважає точним науковим уявленням щодо його патофізіологічних механізмів. Згідно з міжнародними рекомендаціями, в клінічній практиці діагноз «метаболічний синдром» включає порушення толерантності до глюкози або ЦД 2 типу, абдомінальний тип ожиріння, дисліпідемію, артеріальну гіпертензію, мікроальбумінурію і тенденцію до швидкого прогресування атеросклерозу та його ускладнень [143].

До факторів ризику виникнення МС відносять генетичну спадковість, гіподинамію, артеріальну гіпертензію, гормональний дисбаланс у жінок і набутий андрогенний дефіцит у чоловіків. У 2007 році Європейським кардіологічним товариством спільно з Європейською асоціацією з вивчення цукрового діабету запропоновані варіанти ідентифікації метаболічного синдрому відповідно до рекомендацій ВООЗ (1998), Adult Treatment Panel III (2001) та Міжнародної Федерації з вивчення ЦД (2005).

Згідно з критеріями, рекомендованими National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III, діагноз метаболічного синдрому встановлюється при наявності будь-яких трьох із п'яти перерахованих нижче ознак [143]:

- Абдомінальний тип ожиріння, виражений як окружність талії:
 - більше 102 см (>40 дюймів) для чоловіків;
 - більше 88 см (>35 дюймів) для жінок.
- Рівень тригліцеридів крові >1,7 ммоль/л (>150 мг/дл).
- Рівень 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 >130 />85 мм рт. ст.
- Рівень глюкози в плазмі крові натще >6,1 ммоль/л (>110 мг/дл)

У ряді досліджень ожиріння та пов'язана з ним через порушення передачі інсулінового сигналу до клітини інсулінорезистентність (ІР) визначаються як хронічне запалення низької градації за рахунок продукції прозапальних цитокінів. Встановлений прямий зв'язок зі збільшенням частки жирової тканини та підвищенням рівня цитокінів (передусім, інтерлейкіну-6 та фактору некрозу пухлин альфа), що продукуються макрофагами [2].

ІР раніше була виявлена при андрогенній алопеції [51]. Інші автори провели дослідження щодо виявлення ІР у пацієнтів з вітіліго. Згідно проведеного дослідження було виявлено вищу ІР у пацієнтів з вітіліго в порівнянні з контролем (2,3 проти 2,0, $p < 0,01$), вищі рівні інсуліну та С-пептиду ($p < 0,001$, $p < 0,001$, відповідно), вищий рівень ЛПНЩ/ЛПВЩ відношення та нижчі рівні ЛПВЩ ($p < 0,01$, $p < 0,0001$, відповідно) [75].

Підвищений рівень запальних цитокінів і активація осі гіпоталамус-гіпофіз-наднирники також можуть пояснити розвиток ІР при ГА [74, 118].

Крім того, в літературі існують свідчення того, що довготривалий запальний процес низької інтенсивності в метаболічних тканинах в умовах надлишкового надходження поживних речовин є значущим фактором, який

сприяє розвитку ІР, так само як хронічний стрес і тривала терапія системними глюкокортикоїдами [150].

На доцільність проведення комплексного обстеження пацієнтів із ГА вказують дослідження, у яких автори вчергове доводять доцільність оцінки інсулінорезистентності та серцево-судинних розладів [51, 75, 137].

Відомо, що біла жирова тканина бере участь у багатьох фізіологічних процесах, таких як інсулін-опосередковані функції, метаболізм ліпідів і глюкози, судинні зміни та коагуляція. Ці процеси в основному опосередковуються адипокінами, які секретуються або з адипоцитів або із клітин стромально-судинної фракції жирової тканини. При ожирінні зсув у виробленні адипокінів може опосередковувати розвиток супутніх захворювань, таких як МС, і судинних ускладнень, таких як атеросклероз, інфаркт міокарда або інсульт, які також є відомими супутніми захворюваннями деяких дерматологічних патологій (зокрема, псоріазу) [42, 66, 107, 129].

На сьогодні виявлено негативний кореляційний зв'язок між сироватковим рівнем адипонектину та ступенем вираженості випадіння волосся, що вказує на те, що адипонектин можна вважати маркером тяжкості втрати волосся при алопеції, але потрібні подальші дослідження, щоб оцінити роль резистину у пацієнтів із ГА та його зниженим рівнем незалежно від тяжкості та активності захворювання [124].

На роль адипонектину та лептину у патогенезі ГА вказують Serarslan et al. (2021). Згідно проведеного дослідження було встановлено, що у пацієнтів із ГА рівні сироваткового лептину та адипонектину були значно вищими порівняно з контрольною групою. Також було виявлено статистично значуще підвищення рівня глюкози натще, а порушення балансу адипокінів могло бути пов'язано з метаболічним синдромом [114].

Останнім часом все частіше з'являються свідчення про більший ризик розвитку МС серед пацієнтів, хворих на ГА [2, 63, 87].

Часте співіснування ожиріння та метаболічного синдрому у пацієнтів з ГА дало привід іншим авторам припустити про існування спільних ланцюгів патогенезу з важливим внеском адипокінів у механізм коморбідного стану [124].

Синергія механізмів автоімунітету та компонентів метаболічного синдрому представляє актуальну проблему, підкреслюючи необхідність повного лабораторного обстеження пацієнтів з ГА. Ретельний вибір схем біологічного лікування може дозволити запропонувати додаткову терапевтичну користь лікування супутньої патології. Таким чином, для розробки алгоритму ефективного лікування хворих на гніздову алопецію необхідно враховувати клінічний поліморфізм, метаболічні розлади та морфологічні зміни в уражених ділянках, які віддзеркалюють особливості тканинного гомеостазу при даному захворюванні.

1.3. Сучасні підходи до діагностики та лікування гніздової алопеції та патогенетично обґрунтована терапія метаболічного синдрому в контексті нових даних про його патогенез

З метою стандартизації оцінки втрати волосся та оптимізації моніторингу хворих на ГА використовується міжнародна шкала SBN, що враховує стандартне визначення відсотку втрати волосся за критеріями: S (scalp), B (body), можливе ураження нігтів, N (nail) [102].

Діапазон критерію *S (scalp)*:

- S0 – втрата волосся відсутня;
- 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 ***B (body)*** необхідним є повний огляд волосяного покриву пацієнта, включаючи шкіру обличчя, тулубу, кінцівок пахвинних ділянок та геніталій:

- B0 – втрата волосся на тілі відсутня;
- 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).

У сучасній діагностиці захворювань волосся і шкіри голови центральна місце посідає дерматоскопія як ефективний неінвазивний метод. Для проведення трихоскопії використовується спеціальне обладнання у вигляді комплексної діагностичної системи, яка об'єднує комп'ютерну діагностичну програму та периферичне відеодіагностичне обладнання – відеодерматоскоп або трихоскоп, з робочим збільшенням від x10 до x1000. Вивчення стану волосистої частини голови за допомогою дерматотрихоскопа надає цінну клінічну інформацію про стан шкіри та не лише спрощує діагностику ГА, а й може бути використана у динамічному спостереженні з метою контролю відповіді на лікування [50, 114, 128].

Для розробки алгоритму ефективного лікування хворих на ГА необхідно враховувати гетерогенність клінічних проявів, а також патофізіологічні та патоморфологічні особливості захворювання.

ГА важко лікувати медикаментозно, але останні досягнення в розумінні молекулярних механізмів виявили нові точки прикладання терапії [30, 46, 108, 126], однак результати все ще обмежені та необхідні більш фундаментальні дослідження.

Так, Tosti et al. [132] досліджували місцеве використання клобетазолу. Вони застосували 0,05% місцеву мазь цієї речовини, яку наносили під

оклюзивною пов'язкою протягом шести разів на тиждень тривалістю курсу 6 місяців. Ця терапія призвела до відновлення волосяного покриву в ділянці алопеції у 17,8% випадків. Успішність лікування була меншою у пацієнтів із обтяженим сімейним анамнезом щодо ГА, випадками захворювання в дитинстві (до 10 років) та у пацієнтів, у яких спостерігалася асоціація з atopічними або автоімунними захворюваннями ЩЗ. До числа частих побічних ефектів відносили фолікуліт та акне.

У своєму наступному дослідженні ці ж автори використовували 0,05% клобетазольну піну, яку наносили двічі на день щодня протягом п'яти діб на тиждень. Ця нова форма терапії також виявилася ефективною, безпечною та добре переносимою, а фолікуліт був менш поширеним серед пацієнтів у цьому дослідженні. Зміни рівнів кортизолу та адренкортикотропного гормону в крові не були суттєвими [133].

З початку 1970-х років місцева імунотерапія, у тому числі використання алергічних контактних сенсibilізаторів, стала засобом лікування дерматологічних захворювань, які вважаються результатом порушеного імунологічного стану. Наразі дифенілциклопропенон розглядається як оптимальний вибір для місцевої імунотерапії алопеції ГА [135].

Namazi (2004) спробував використовувати статини для лікування різноманітних дерматологічних захворювань, які характеризуються автоактивованими лейкоцитами, які проникають у шкіру, у тому числі ГА [100].

Статини, які спочатку використовувалися виключно з метою зниження ризику серцево-судинних захворювань та пригнічення атерогенезу, наразі також відомі своєю здатністю впливати на імунну систему.

За рекомендаціями Європейського товариства кардіологів та Європейської асоціації кардіологів (2019) і Американської асоціації серця та Американського колегіуму кардіологів (2018), статини є лікарськими засобами першого вибору для лікування гіперхолестеринемії та комбінованих гіперліпідемій з метою профілактики серцево-судинних захворювань.

Перше свідчення ефективності статинів у лікуванні ГА було представлено Robins [112], який описав випадок позитивної реакції на симвастатин та езетиміб у пацієнта з універсальною алопецією.

Пізніше інші автори повідомили про ще двох пацієнтів, які не давали клінічної відповіді на інші методи лікування ГА, але отримали позитивний ефект від поєднання езетимібу та симвастатину разом з продовженням ін'єкцій кортикостероїдів в уражені ділянки [9].

Lattouf et al. [81] повідомили про свій досвід роботи з 29 пацієнтами, у яких ГА вплинула на ураження 40–70% шкіри волосистої частини голови. Вони призначили симвастатин і езетиміб щодня. Із 19 пацієнтів, які завершили 24-тижневе лікування, 14 були визнані як такі, що дали позитивну клінічну відповідь на лікування. Після перших 24 тижнів пацієнтів, які позитивно відгукнулися на лікування, розподілили на дві групи: одні продовжували лікування за схемою ще 24 тижні, інші – припинили. У першій групі п'ять із семи пацієнтів мали подальший ріст волосся або відсутність погіршення стану, тоді як у другій групі п'ятеро із семи пацієнтів відзначили рецидив. Водночас ці результати не були відтворені в деяких інших дослідженнях [38, 90].

Інші методи лікування, які не зарекомендували себе або втратили популярність у лікуванні ГА, включають тимопентин, ізопринозин, ефіри фумарової кислоти, фототерапію і гіпнотерапію [135].

У контексті нових свідчень про можливий зв'язок між МС і ГА, наразі активно вивчаються методи терапії, спрямовані на усунення ланок патогенезу, пов'язаних із активацією активних форм кисню та запуску каскаду цитокінів, зокрема, останнім часом у центрі уваги дослідників знаходиться альфа-ліпоева кислота (АЛК).

АЛК (тіоктова кислота) представляє собою дисульфідну сполуку, що виступає як кофермент і бере участь в окисному декарбоксилюванні пірувату й α -кетокислот. Важливо зауважити, що вона відіграє ключову роль в процесі утворення енергії в організмі [141].

Здоровий організм може виробляти кількість АЛК, що є достатньою для поглинання активних форм кисню та підвищення рівня ендогенних антиоксидантів. Однак із віком рівень α -ліпоевої кислоти в організмі зменшується, що може призвести до порушень функції судин. Молекули АЛК і її ізомерів мають властивості, спрямовані на посилення синтезу антиоксидантів, покращення когнітивних функцій, функції серця та судин, детоксикацію, запобігання старінню, антиканцерогенний вплив, захист нервової системи та, зрештою, боротьбу із запальними процесами. АЛК синтезується з використанням проміжних продуктів синтезу жирних кислот типу II, S-аденозилметіоніну та заліzosірчаних сполук [121, 134]. У нещодавньому огляді (2023 р.) висловлено обґрунтоване припущення, що у майбутньому антиоксиданти можуть зіграти нову роль як додаткова терапія ГА [91].

АЛК чинить полівалентну дію, включаючи зниження рівня глюкози в крові, боротьбу з ожирінням, зниження рівня ліпідів та підвищення чутливості до інсуліну [21]. Також АЛК має протекторну дію на нейрони, захищаючи нервові клітини від передчасного апоптозу та дегенерації, а також стимулює синтез аденозинтрифосфату, усуваючи енергодефіцит клітин [40].

Деякі дослідження також свідчать про здатність АЛК модулювати рівень ліпідів в крові та нормалізувати артеріальний тиск, що може свідчити про її потенційний захисний вплив на серцево-судинну систему [134].

Ці твердження ефективно доповнюються експериментальними даними Уї та співавторів, які встановили, що недостатня експресія генів синтетази D-ліпоевої кислоти прискорює атерогенез у лабораторних мишей з індукованим цукровим діабетом [145].

Багато наукових досліджень вказують на те, що АЛК може впливати на регулювання транскрипції генів, які пов'язані з антиоксидантними та протизапальними механізмами. Крім того, АЛК сприяє поліпшенню абсорбції глюкози, збільшує активність ендотеліальної NO-синтази (eNOS), активує другу фазу детоксикації через вплив на транскрипційний фактор Nrf2 та

зменшує експресію MMP-9 і VCAM-1, пригнічуючи активність NF-каппа В [151].

АЛК має властивості, які сприяють протизапальному ефекту основної терапії шляхом регулювання виділення прозапальних цитокінів [69].

Так, результати мета-аналізу (2019) продемонстрували, що АЛК в значній мірі знизил рівні таких запальних маркерів, як С-реактивний білок у сироватці крові (WMD= -0,29, 95% ДІ: -0,46, -0,12; I²=97,6%, p<0,0001), інтерлейкін-6 (WMD= -3,02, 95% ДІ: -4,03, -2,01; I²=99,7%, p<0,0001) та фактор некрозу пухлин альфа (WMD=-1,71, 95% ДІ: -2,30, -1,13; I²=99,0%, p<0,0001). Ці результати свідчать про можливий вплив АЛК на зниження інтенсивності запалення, особливо при використанні високих доз препарату [52].

Крім того, інший мета-аналіз, що охопив хворих на МС, також показав подібний вплив АЛК на біомаркери запалення – використання АЛК призводило до зниження рівнів С-реактивного білка (p<0,001), інтерлейкіну-6 (p<0,001) та фактора некрозу пухлин альфа (TNF- α) (p<0,001) [6].

Відповідно до результатів ще одного мета-аналізу, АЛК має позитивний вплив на зниження рівнів загального холестерину на 10,78 мг/дл (95% ДІ: -20,81, -0,74; p=0,002), ЛПНЩ на 10,88 мг/дл (95% ДІ: -19,52, -2,24; p=0,014) і ТГ на 31,02 мг/дл (95% ДІ: -49,63, -12,42; p<0,001), а також на певне збільшення рівнів холестерину високої щільності ЛПВЩ, причому цей ефект був дозозалежним відповідно до тривалості курсу лікування [92].

Відсутність уніфікованих підходів і універсальних методів лікування хворих на ГА, що зумовлена недостатнім розумінням етіології, патогенетичних механізмів захворювання, патоморфологічних змін в анагенових ВФ, вказує на актуальність вивчення механізмів розвитку даної патології та пошуку ефективних впливів на точки прикладання фармакотерапії. Водночас клініко-патогенетичне обґрунтування застосування лікарських препаратів з метою корекції інсулінорезистентності та спрямованих на стабілізацію обміну ліпідів дозволить удосконалити алгоритм

лікування хворих на гніздову алопецію, асоційовану з метаболічним синдромом.

РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Дизайн дослідження

Наукова робота проведена в декілька етапів і складається з дослідження клінічних, лабораторних і морфологічних змін у пацієнтів з гніздовою алопецією у залежності від наявності метаболічного синдрому та запропонованих підходів до лікування.

Групи дослідження були сформовані зі 149 пацієнтів, яким проводили обстеження та лікування на клінічній базі ТОВ «Центр здоров'я волосся» (медичний центр, м. Київ).

Усі дослідження проведені відповідно до етичних принципів медичного дослідження, що проводиться за участі людей: Гельсінської декларації (2008 р.), основних положень Належної лікарської практики (GCP), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1997 р.) та Конституції України (статті 3, 21, 24, 28, 32), Основ законодавства України про охорону здоров'я (статті 43.1, 44.1), Закону України «Про лікарські засоби» (статті 7, 8).

Роботу проводили після отримання схвального висновку комісії з питань етики та отримання дозволу на проведення клінічного дослідження як такого, що відповідає чинному законодавству України, сучасним етичним нормам і принципам проведення клінічних досліджень (протокол засідання комісії з питань етики №2 Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика від 10 січня 2017 року, голова комісії – професор Пустовіт С. В.).

Перед дослідженням у пацієнтів були отримані інформовані згоди на проведення досліджень.

Критерії включення в дослідження: установлений діагноз гніздової алопеції; вік пацієнтів від 18 до 80 років; наявність письмової інформованої згоди на участь у дослідженні, що була затверджена комісією з питань етики та датована і підписана пацієнтом. Критерії виключення з дослідження: відмова пацієнта від участі у дослідженні; наявність підтверджених

інфекційних, психічних, онкологічних та лімфопрліферативних захворювань, цукрового діабету, вагітності; наявність хронічних захворювань у стадії суб- та декомпенсації; недотримання рекомендацій лікаря; недотримання режимів візитів до лікаря.

Дослідження було представлено двома етапами. На першому нами проводилося обстеження пацієнтів, хворих на ГА, та таких пацієнтів, що мали асоційовану патологію ГА та МС з урахуванням ступеня тяжкості та стадії ГА, а також кількості компонентів метаболічного синдрому. На другому етапі проводили динамічну оцінку стану пацієнтів досліджуваних груп у залежності від ефективності базової та запропонованої терапії.

При клінічному дослідженні у всіх випадках було підтверджено діагноз «гніздова алопеція» (шифр L 63 у відповідності до МКХ-10) з різними формами ГА: локальною, офіазіс, неуточненою (*incognita*), тотальною та універсальною (коди діагнозів за МКХ-10: L 63.8, L 63.2, L 63.8, L 63.9, L 63.0 та L 63.1).

З метою стандартизації оцінки втрати волосся та оптимізації моніторингу хворих на ГА використовувалася міжнародна шкала SBN, що враховує стандартне визначення проценту втрати волосся за критеріями: S (*scalp*), B (*body*), можливе ураження нігтів, N (*nail*), описаним в оглядовій частині дисертації (Розділ 1.3). Гніздовою алопецією легкого ступеня вважали випадки, що відповідали критеріям S1, середнього ступеня – S2-S3, тяжкого ступеня – S4-S5 [102].

Активною стадією ГА вважали випадки, які характеризувалися посиленням випадінням волосся з розширенням меж осередку облісіння і наявністю характерних симптомів, серед яких позитивна проба при ручній епіляції волосся або «pull test», можлива зміна кольору шкіри і симптоми у вигляді болісності, помірного свербіжну чи печіння, відчуття «повзання мурашок» в осередку [102].

Критеріями хронічної стадії вважали наявність сформованого осередку облісіння, коли розширення меж ураження не спостерігалось, але зростання

волосся в осередку було відсутнім. У таких пацієнтів були відсутні місцеві скарги, а при візуальному огляді шкірні покриви в осередках облісіння були звичайного забарвлення, при цьому зона розхитаного волосся по краю осередків не визначалася [102].

Діагностику метаболічного синдрому проводили за допомогою міжнародно визнаних критеріїв National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III (Розділ 1.2) із встановленням кількості компонентів МС [143].

Для вирішення поставленої мети та завдань дослідження, 149 пацієнтів були розділені на такі групи:

- I група (основна) – 109 хворих на ГА та МС,
- II група (контрольна група) – 40 хворих на ГА без МС (склад учасників групи за статтю: чоловіки – 42,0%, жінки – 58,0%),

У групі хворих на ГА з МС, яка знаходилася під нашим наглядом у процесі лікування (n=59), були виділені наступні підгрупи:

- IA (n=16) – асоціація ГА з МС (3 компоненти), проходження базової терапії та лікування МС (склад учасників групи за статтю: чоловіки – 43,75%, жінки – 56,25%);
- IB (n=14) – асоціація ГА з МС (3 компоненти), проходження базової терапії без лікування МС (склад учасників групи за статтю: чоловіки – 42,9%, жінки – 57,1%);
- IC (n=14) – асоціація ГА з МС (4-5 компонентів), проходження базової терапії та лікування МС (склад учасників групи за статтю: чоловіки – 42,9%, жінки – 57,1%);
- ID (n=15) – асоціація ГА з МС (4-5 компонентів), проходження базової терапії без лікування МС (склад учасників групи за статтю: чоловіки – 40,0%, жінки – 60,0%) .

Оцінка лікування хворих проводилась лише у групах із середньоважким ступенем тяжкості захворювання у зв'язку з тим, що при легкому ступені тяжкості ГА не було достовірно значущих відмінностей в показниках

ліпідного та вуглеводного обміну в групах хворих із асоціацією ГА та МС. Водночас лікування тяжких форм ГА включає системні препарати, що впливають на показники вуглеводного та ліпідного обмінів [95].

Схема базової терапії, що призначалася досліджуваним пацієнтам, залежала від клінічного перебігу ГА, а саме:

- Активна стадія ГА:

- мазь клобетазолу пропіонату 0,05% на ніч на уражену ділянку;
- внутрішньоосередкові ін'єкції бетаметазону динатрію фосфату / бетаметазону дипропіонату – 1 раз на 4 тижні.

- Хронічна стадія ГА:

- мазь клобетазолу пропіонату 0,05% на ніч на уражену ділянку.
- через 30 хвилин – місцево нашкірний розчин Міноксидил 5%
- внутрішньоосередкові ін'єкції бетаметазону динатрію фосфату / бетаметазону дипропіонату – 1 раз на 4 тижні.

До лікування МС підходили диференційовано у залежності від кількості його складових компонентів:

- Наявність 3 компонентів МС:

- розувастатин 10 мг x 1 раз/добу.

- Наявність 4-5 компонентів МС:

- розувастатин 10 мг x 1 раз/добу.
- альфа-ліпоєва кислота 600 мг x 1 раз/добу.

Усі пацієнти були обстежені суміжними спеціалістами – супутні захворювання виявлено у 67 (45%) пацієнтів із ГА: atopічні захворювання (atopічний дерматит, алергійний риніт, бронхіальна астма) наявні у 34 (22,8%) пацієнтів, алергічні захворювання – у 16 (10,7%), анемія та залізодефіцитні стани – у 9 (6,0%), автоімунний тиреоїдит – у 9 (6,0%), гіпо- або гіпертиреоз – у 4 (2,7%), склеродермія – у 2 (1,3%), ревматоїдний артрит – у 2 (1,3%), вітиліго – у 3 (2,0%), псоріаз – у 6 (4,0%), захворювання шлунково-кишкового тракту (хронічний гастрит, хронічний холецистит) – у 36 (24%), оториноларингологічні захворювання – у 13 (8,7%), акне – у 7 (4,7%),

трихотіломанія – у 2 (1,3%) пацієнтів. При цьому зв'язок із автоімунними захворюваннями визначено у 43 (28,9%) хворих на ГА.

2.2. Комплекс клініко-лабораторних обстежень досліджуваних пацієнтів

Була проведена клініко-лабораторна діагностика учасників дослідження, яка включала загально-клінічне лабораторне (загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі) та біохімічне обстеження з визначенням рівня глюкози крові, глікованого гемоглобіну, С-пептиду, індексу НОМА, загального білка, загального білірубіну, холестерину, ЛПВЩ, ЛПНЩ, тригліцеридів, АСТ, АЛТ. Визначення лабораторних показників виконано у лабораторії ТОВ «Сінево Україна» (ліцензія на здійснення господарської діяльності з медичної практики серії АГ № 599651 від 26 грудня 2011 р.).

Дерматоскопічне дослідження проводилося за допомогою комп'ютерно-діагностичної програми та дерматоскопічного обладнання Aramo SG (Республіка Корея), що дозволяє отримувати зображення зі збільшенням 60 і 200.

Специфічні дерматоскопічні ознаки ГА (фолікулярні та нефолікулярні) підраховувались в декількох зонах із визначенням середнього показника для кожного пацієнта [115].

До фолікулярних ознак належать жовті точки (фолікулярні отвори, заповнені кератиновим матеріалом чи/або себумом), чорні точки (залишки пігментованого волосся, зламаного або зруйнованого на рівні поверхні шкіри голови) та найдрібніші білі точки (порожні волосяні фолікули або епідермальна частина протоки екринних залоз). Також була проведена дерматоскопічна оцінка стану пери- та міжфолікулярної поверхні шкіри для виявлення нефолікулярних ознак: васкулярних змін та наявності пігментації [115]. Дерматоскопія дозволила визначити ступінь дистрофії волосся, що має місце при ГА: вкорочення волосся із стоншенням проксимальної частини з

широким (волосся у вигляді знака оклику) або нормальним (конічне волосся) дистальним кінцем та волосся у вигляді пеньків (block hairs).

Волосся при ГА може бути зігзагоподібним (z-hairs), зламаним, тюльпаноподібним (tulip hairs), монілетриксоподібним, вертикально відростаючим або відростаючим кільцем (pigtail hairs). Монілетриксоподібне волосся характеризується наявністю неравномірно розподілених звужень овальної форми, відомих як перетяжки Поля-Пінкуса. Дерматоскопічними ознаками ГА вважали наявність вузлуватого трихорексису (ділянки продольного розщеплення стрижня волосся на численні дрібні волокна), псевдовелусного волосся, трихоклазії (чіткого поперечного перелому волосяного стрижня) [115, 128].

Програмою комплексного клінічного обстеження було також передбачено проведення функціональних (показники артеріального тиску, пульсу) та антропометричних (показники зросту, ваги, індексу маси тіла, окружності талії) вимірів. За результатами клініко-лабораторного обстеження на 1 етапі дослідження хворі на ГА були рандомізовані у 2 вказані групи в залежності від наявності метаболічного синдрому, а також проводилася оцінка ефективності запропонованої корекції на 2 етапі дослідження.

2.3. Патоморфологічні та імуногістохімічні методи в оцінці процесів проліферації, диференціювання та апоптозу клітин в осередках ураження шкіри у хворих на ГА

Частина пацієнтів I та II груп сформували «морфологічні» підгрупи, у яких проводилося обстеження структурних змін уражених ділянок шкіри:

- I_{-м:а}: хворі на ГА в активній стадії, асоційованій з МС (n=11);
- I_{-м:х}: хворі на ГА в хронічній стадії, асоційованій з МС (n=12);
- II_{-м:а}: хворі на ГА в активній стадії без МС (n=7);
- II_{-м:х}: хворі на ГА в хронічній стадії без МС (n=9).

З метою контролю також обстежували біоптати шкіри здорових пацієнтів (n=6).

Усім пацієнтам за їхньою згодою під місцевою інфільтраційною анестезією проводилася панч-біопсія із вогнища ураження шкіри. Отримані біоптати шкіри були комплексно досліджені на кафедрі морфології, клінічної патології та судової медицини Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика (завідучка кафедри – професор Дядик О. О.).

Патоморфологічне дослідження у зазначених групах даних було проведено в 3 етапи: перший етап – з метою виявлення загальних патологічних процесів в шкірі та її придатків гістологічні зрізи досліджувалися при стандартній окрасці гематоксиліном та еозином; другий етап – проводилось імуногістохімічне дослідження (ІГХД) для визначення проліферативного рівня, аналізу апоптотичної активності, оцінки стану мікроциркуляторного русла із встановленням характеру, інтенсивності експресії моноклональних антитіл (МАТ), локалізації, поширеності; третій етап – морфометричний аналіз отриманих даних.

При патоморфологічному дослідженні біоптати фіксували в 10%-му розчині нейтрального забуференого формаліну (рН=7,4) протягом 24-36 годин, матеріал проводили за стандартною методикою, заливали в парафіні нові блоки, з яких на ротаційному мікротомі НМ 325 (Thermo Shandon, Англія) виготовляли серійні гістологічні зрізи товщиною 2-3 мкм, які потім забарвлювали гематоксиліном та еозином.

Проводили морфометричне дослідження стану (товщини) епітеліального пласта, визначали питомий обсяг основних структурних елементів дерми, а саме паренхіми, яка була представлена придатками шкіри, та строми, представленої сполучнотканинними волокнами з розташованими між ними судинами та нервовими волокнами [114].

У всіх випадках для визначення проліферативного рівня, аналізу апоптотичної активності, оцінки стану мікроциркуляторного русла було проведено ІГХД. Були використані МАТ до Ki-67 (clone SP6), bcl-2 (clone

EP36), Caspase-3, (clone 74T2), та CD31 (clone JC/7A). Оцінку вираженості експресії маркерів проводили напівкількісним методом.

Для проведення ІГХД зрізи поміщалися на адгезивні скельця Super Frost Plus (Menzel, Німеччина). Для високотемпературної обробки епітопів антигенів застосовували цитратний буфер з рН=6, EDTA буфер рН=8, систему детекції Ultra Vision Quanto HRP, хромоген ДАБ Quanto (Thermo Fisher Scientific, США).

При оцінці отриманих результатів в епітеліальному пласті була використана бальна оцінка (експресія відсутня – 0 балів, експресія визначається в 1/3 товщі епітеліального пласта – 1 бал, у 1/2 товщі – 2 бали, у всій товщі – 4 бали). Підрахунок позитивних клітин проводився в 5 полях зору при збільшенні мікроскопа $\times 400$ [29].

Патомікроскопічне, морфометричне дослідження та фотоархівування проводили із використанням світлооптичних мікроскопів «ZEISS» (Німеччина) із системою обробки даних «Axio Imager. A2» при збільшенні об'єктивів 5x, 10x, 20x, 40x, біноккулярної насадки 1,5 та окулярів 10 з камерою ERc 5s, а також мікроскопа «Carl Zeiss» PrimoStar із камерою AxioCam105 color.

2.4. Методи статистичної обробки та аналізу результатів дослідження

Перевірка підпорядкування розподілу показників нормальному закону розподілу здійснювалась за допомогою критерію Шапіро-Уїлка. Подальший аналіз залежав від результатів цієї перевірки. У залежності 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 розраховувався 95% довірчий інтервал, у якому із заданою ймовірністю

(а саме, 95%) знаходиться справжнє значення параметра в генеральній сукупності. Розрахунок здійснювався за формулою:

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

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

Якщо не в усіх групах показник розподілявся нормально, то для їхніх порівнянь використовувався непараметричний H -критерій Краскелла-Уолліса, який дозволяє порівняти середні ранги спостережень у різних групах та перевірити гіпотезу про рівність медіан. Він залежить від форми розподілу даних і є узагальненням тесту U Манна-Уїтні для випадку, коли аналізуються понад дві групи. У 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. Зазначимо, що тест Краскелла-Уолліса не має таких обмежень і може застосовуватися до даних будь-якого розподілу

Для перевірки гіпотез про незалежність двох категоріальних ознак за 4 групами (наприклад, спостерігалось клінічне одужання чи ні, а в інших випадках, діагностовано клінічне одужання чи спостерігався частковий ефект) залежно від терміну лікування, ми використовували критерій χ^2 -квадрат Пірсона (χ^2), який заснований на порівнянні спостережуваних та очікуваних частот у таблиці спряженості. Однак, якщо у таблиці були комірки з малими частотами (менше 5), як у нашому випадку, то критерій χ^2 -квадрат може дати невірні результати, оскільки він вимагає виконання умови достатньої величини очікуваних частот про відмінності. У таких випадках ми застосовували точний критерій Фішера.

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

Крім вищевикладеного, у ході статистичного аналізу застосовувалися загальноприйняті методи аналізу динамічних рядів.

РОЗДІЛ 3. КЛІНІЧНІ ТА ДЕРМАТОСКОПІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ГНІЗДОВОЇ АЛОПЕЦІЇ, АСОЦІЙОВАНОЇ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ

3.1. Вплив метаболічного синдрому на ступінь тяжкості та стадію гніздової алопеції

З метою ґрунтовного аналізу результатів дослідження нами було виконано розподіл хворих за ступенем тяжкості захворювання, за допомогою чого було з'ясовано, що серед хворих на ГА з МС 30,3% мають легкий, 54,1% – середній та 15,6% – тяжкий ступінь захворювання. Водночас серед хворих на ГА без метаболічного синдрому на 27,2% більше осіб з легким ступенем, натомість на 24,1% менше із середнім та на 3,1% менше із важким ступенем захворювання (Рис. 3.1).

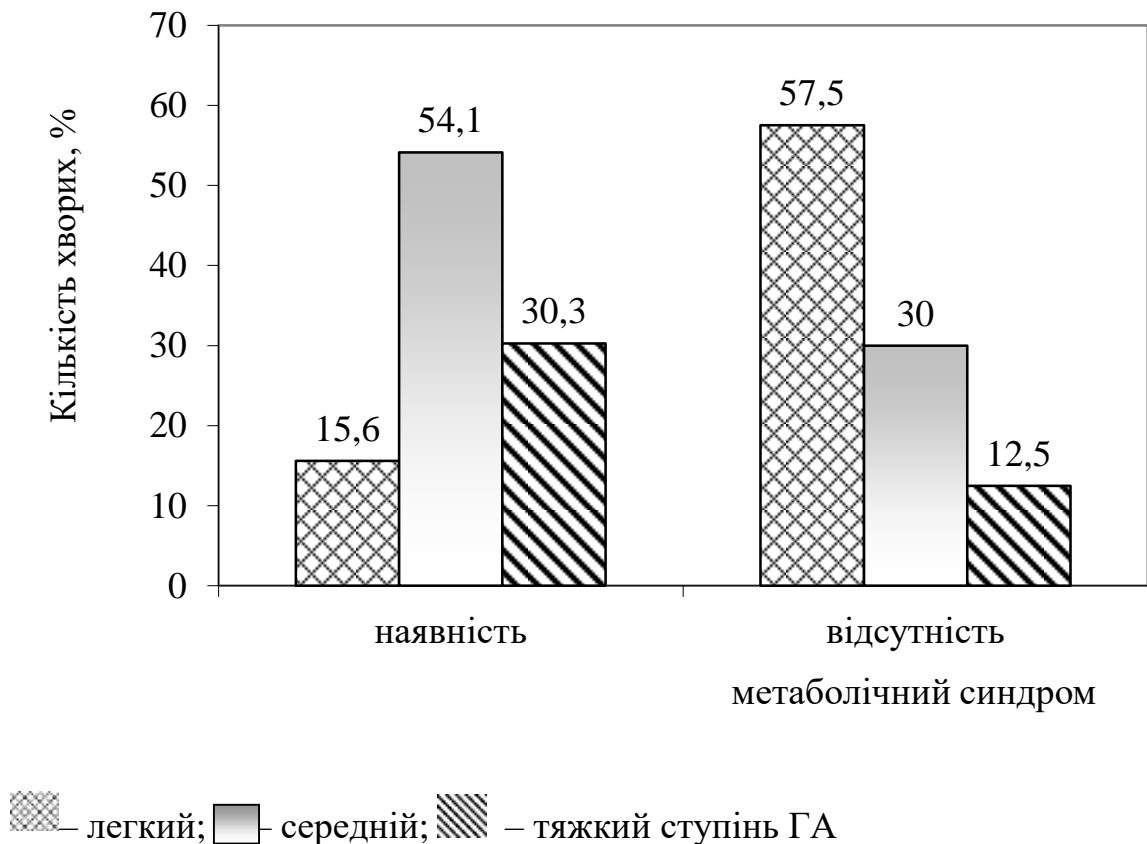


Рис. 3.1. Розподіл за ступенем тяжкості хворих на гніздову алопецію в залежності від наявності метаболічного синдрому, (n=149):

Встановлено, що на відміну від хворих на ГА з МС, у групі хворих на ГА без метаболічного синдрому статистично значуще ($\chi^2=14,689$, $df=1$; $p<0,05$) менша частка осіб, які мають середній ступінь тяжкості захворювання. При цьому серед хворих на ГА без МС більше випадків легкого ступеня захворювання ($\chi^2=9,245$, $df=1$; $p=0,003$). Таким чином, можна стверджувати, що наявність метаболічного синдрому має суттєвий вплив на ступінь тяжкості захворювання.

Водночас розподіл хворих за стадіями захворювання в залежності від наявності МС дозволив встановити, що частка хворих на ГА без МС статистично значуще ($\chi^2=9,820$, $df=1$; $p=0,002$) на 28,6% більше в активній стадії захворювання, аніж серед хворих з МС (Рис. 3.2).

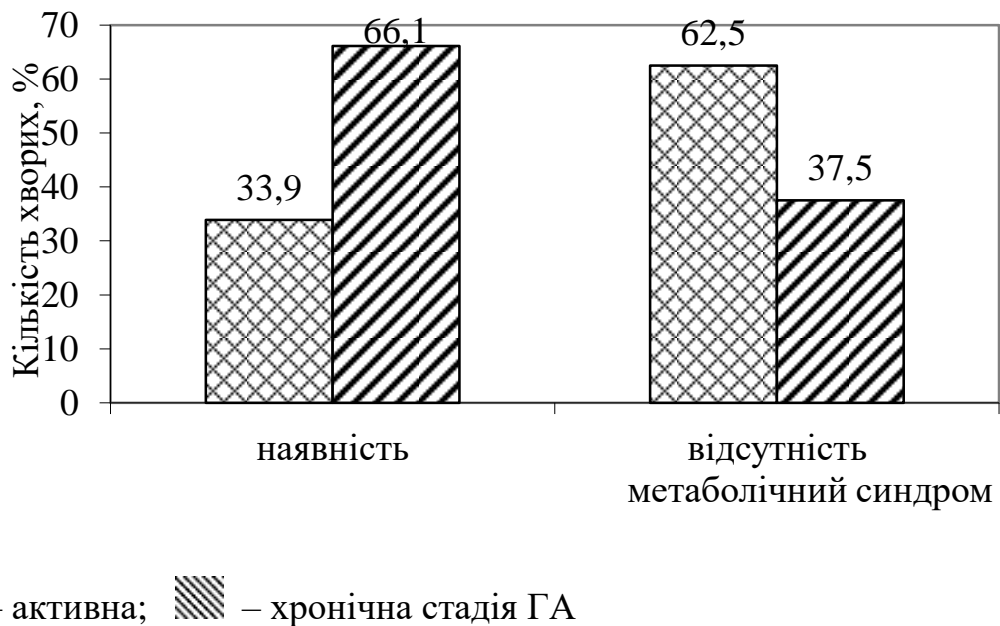


Рис. 3.2. Розподіл хворих на ГА за перебігом процесу захворювання в залежності від наявності МС, (n=149):

Таким чином, доведено, що частка хворих на ГА з МС у хронічній стадії статистично значуще ($p<0,05$) перевищує частку таких хворих порівняно з хворими без МС, серед яких превалюють пацієнти, у яких ГА перебуває у активній стадії. Отже, ми вважаємо, що наявність метаболічного синдрому впливає на перебіг ГА.

Під час статистичної обробки результатів обстеження хворих на ГА було встановлено, що в залежності від наявності МС середньостатистичний вік обстежених має статистично значущі відмінності ($p < 0,05$), тобто вік хворих на ГА без МС статистично значуще менший порівняно із хворими з метаболічним синдромом.

Зазначимо, що коли попередня перевірка з використанням W-критерію Шапіро-Уїлка показувала, що емпіричні дані підлягають нормальному закону розподілу, для оцінки розходжень між середніми нами застосовувався параметричний t-критерій Стюдента, а у іншому випадку – непараметричний U-критерій Манна-Уїтні.

Так, за віком хворі на ГА з МС розподілені нормально ($W=0,991$; $p=0,666$); він коливався від 18 до 69 років і склав (43,3; 11,2 років), де надалі показники представлено у вигляді $(\bar{x}; s)$ – \bar{x} – середньостатистичне значення; s – стандартне відхилення. При цьому доведено нормальність розподілу віку хворих на ГА без МС ($W=0,957$; $p=0,130$), який варіював від 17 до 44 років і в середньому становив (28,4; 6,3 років). Установлено, що хворі на ГА з МС статистично значуще старші порівняно з хворими на ГА без МС ($t=7,942$; $df=147$; $p < 0,05$).

Було виявлено, що середній вік хворих на ГА з МС, які мають легкий ступінь тяжкості захворювання, склав (41,2; 11,1) років, що статистично значуще на 33,7% більше, ніж у хворих без вказаного синдрому ($t=5,412$; $df=54$; $p < 0,05$), з середнім ступенем тяжкості – (43,6; 11,4) років, що на 33,9% ($t=4,387$; $df=69$; $p < 0,05$) перевищує середній вік хворих іншої групи. При цьому вік хворих із тяжким ступенем захворювання у хворих з МС виявився на 29,3%, тобто мав статистично значущі відмінності ($t=2,658$; $df=20$; $p=0,015$) порівняно з хворими без метаболічного синдрому (Табл. 3.1).

Таким чином, доведено, що хворі на ГА легкого та середнього ступеня тяжкості з МС мають статистично значуще ($p < 0,05$) більший вік, ніж хворі без метаболічного синдрому з аналогічним ступенем тяжкості захворювання.

Таблиця 3.1

Вік хворих на ГА в залежності від ступеня тяжкості хвороби (n=149)

Ступінь	Середньостатистичні показники					
	Із метаболічним синдромом		Без метаболічного синдрому		Δ	
	\bar{x}	s	\bar{x}	s	Років	%
Легкий	41,2	11,1	27,3	6,4	13,9	33,7
Середній	43,6	11,4	28,8	6,3	14,8	33,9
Тяжкий	46,4	10,9	32,8	5,4	13,6	29,3

Примітка: Δ - у порівнянні з хворими на ГА з метаболічним синдромом

Крім того, дослідження показало, що існують статистично значущі ($p < 0,05$) відмінності між віком, коли почалося захворювання в залежності від наявності метаболічного синдрому. У представників групи I (хворі на ГА з МС) захворювання почалося у віці (40,3; 11,3) років, а у представників групи II (ГА без МС) – у віці (27,5; 5,3) років, тобто середній вік дебюту ГА серед учасників групи I статистично значуще перевищує середній вік початку захворювання представників групи II на 33,4% ($t=6,943$; $df=147$; $p < 0,05$). Отже, розвиток ГА з МС починається пізніше ($p < 0,05$) порівняно з ГА без МС.

3.2. Метаболічний синдром як асоційована патологія, що впливає на клінічний перебіг гніздової алопеції

У результаті оцінки кількості попередніх епізодів серед учасників дослідження та статистичної обробки отриманої інформації, нами було встановлено середньостатистичні показники в залежності від наявності МС.

Ці показники внаслідок великої варіації отриманих даних були представлені за допомогою медіани та 25-го і 75-го процентіля (Me; 25%; 75%). Зафіксовано, що у хворих на ГА з МС кількість попередніх епізодів

коливалася у межах від 0 до 20 і у середньому склала у учасників групи I (0; 0; 4) випадки, а у учасників групи II варіювала від 0 до 8 епізодів і становила (0; 0; 0) випадків.

Доведено, що хворі на ГА з МС мали статистично значуще ($U=1586,5$; $Z=2,540$; $p=0,011$) більшу кількість попередніх епізодів порівняно з хворими групи II. Отже, наявність метаболічного синдрому має негативний вплив на кількість попередніх епізодів ГА.

У ході дослідження ми здійснили аналіз кількості епізодів захворювання хворих на гніздову алопецію в залежності від ступеня тяжкості (Табл. 3.2).

Таблиця 3.2

Аналіз кількості епізодів захворювання хворих на гніздову алопецію в залежності від ступеню тяжкості, (n=149)

Ступінь тяжкості	Середньостатистичні показники, кількість епізодів					
	з метаболічним синдромом			без метаболічного синдрому		
	Me	25%	75%	Me	25%	75%
Легкий	0	0	1	0	0	0
Середній	0	0	4	0	0	2
Тяжкий	8	2	12	3	0	6

Шляхом статистичної обробки результатів дослідження встановлено, що:

- хворі на ГА легкого ступеня тяжкості з МС статистично значуще більшу кількість разів зверталися до лікаря ($p<0,05$) порівняно з хворими без метаболічного синдрому;
- на відміну від хворих на ГА середнього ступеня тяжкості без МС, хворі на ГА з метаболічним синдромом мали статистично значуще більшу кількість звернень до лікаря ($p<0,05$);

- хворі на ГА тяжкого ступеня тяжкості з МС також статистично значуще більше разів зверталися до лікаря ($p < 0,05$).

Також виявлено ($p < 0,05$), що тривалість захворювання у хворих на ГА з МС (група I) знаходилася у межах від 3 місяців до 19 років і становить (50; 12; 156 міс.), а у хворих без відповідного синдрому – від 1 місяця до 10 років і складає (21; 4; 24 міс.).

Аналогічним чином було зареєстровано середньостатистичні показники, які характеризують тривалість поточного періоду захворювання. Так, у учасників групи I поточний епізод тривав від 1 місяця до 9 років і становив (5; 2,5; 12 міс.), а у представників групи II – від 1 місяця до 2 років (4; 3; 19 міс.). Також встановлено відсутність статистично значущих ($p > 0,05$) відмінностей між терміном поточного перебігу захворювання у хворих на ГА залежно від наявності чи відсутності МС.

Таким чином, є підстави стверджувати, що супутній МС не призводить до збільшення терміну перебігу кожного із епізодів ГА, утім зумовлює збільшення терміну перебігу захворювання загалом. Більш детальний аналіз отриманих результатів дозволив узагальнити отримані дані (Табл. 3.3).

Таблиця 3.3

Особливості перебігу захворювання хворих на ГА в залежності від ступеня тяжкості та наявності МС, (n=149)

Ступінь тяжкості ГА	Середньостатистичні показники, місяців											
	тривалість захворювання						тривалість поточного епізоду					
	з метаболічним синдромом			без метаболічного синдрому			з метаболічним синдромом			без метаболічного синдрому		
	Me	25%	75%	Me	25%	75%	Me	25%	75%	Me	25%	75%
Легкий	8,0	4,5	12,0	10,0	3,0	24,0	3,0	1,5	4,5	4,0	2,0	12,0
Середій	60,0	36,0	100,0	24,0	8,0	42,0	6,0	3,0	10,0	9,0	4,0	24,0
Тяжкий	168,0	156,0	180,0	24,0	24,0	24,0	48,0	36,0	100,0	20,0	18,0	24,0

Дослідження дозволило виявити наступні закономірності та тенденції:

- за умови легкого ступеня тяжкості ГА, статистично значущої відмінності ($p > 0,05$) між тривалістю перебігу хвороби в залежності від наявності метаболічного синдрому не встановлено;
- коли має місце середній ступінь тяжкості захворювання, на відміну від хворих без МС, тривалість захворювання у хворих на ГА з МС статистично значуще більша ($p < 0,05$);
- при тяжкому ступені захворювання тривалість ГА статистично значуще ($p < 0,05$) більша у хворих з МС;
- доведена відсутність статистично значущих ($p > 0,05$) розходжень в залежності від наявності МС між терміном перебігу поточного епізоду при легкому ступені ГА;
- не зафіксовано статистично значущих ($p > 0,05$) відмінностей між терміном поточного епізоду у хворих в залежності від наявності метаболічного синдрому у хворих на ГА середнього ступеня тяжкості;
- при тяжкому ступені ГА термін поточного епізоду у хворих на ГА з МС статистично значуще більше ($p > 0,05$) порівняно із хворими на ГА без метаболічного синдрому.

Можна стверджувати, що наявність МС збільшує термін перебігу поточного епізоду ГА у випадку тяжкого ступеня захворювання, а також зумовлює значне збільшення тривалості хвороби у випадку середнього і тяжкого ступеня тяжкості ГА.

Розподіл обстежених за перебігом процесу гніздової алопеції в залежності від ступеня тяжкості захворювання показав, що існують певні відмінності визначених стадій ГА відповідно до ступеня тяжкості хвороби. Водночас незалежно від ступеня тяжкості ГА, сама по собі обтяженість метаболічним синдромом супроводжується збільшенням частки хронізації захворювання (Табл. 3.4).

У випадку легкого ступеня ГА серед обстежених з МС визначено на 13,7% ($\chi^2=1,039$, $df=1$; $p=0,309$) більше хворих, що перебували у хронічній

стадії ГА. При середньому ступені тяжкості таких хворих спостерігалось на 46,9% більше ($p=0,006$), а при тяжкому ступені – на 8,2% ($p=0,558$) більше, аніж у хворих без МС.

Таблиця 3.4

Аналіз стадії захворювання хворих на ГА в залежності від ступеня тяжкості та наявності МС (n=149)

Наявність МС	Ступінь тяжкості ГА	n	Стадія ГА, %	
			активна	хронічна
Встановлено метаболічний синдром	Легкий	33	51,5	48,5
	Середній	59	28,1	71,9
	Тяжкий	17	11,8	88,2
Метаболічний синдром відсутній	Легкий	23	65,2	34,8
	Середній	12	75,0	25,0
	Тяжкий	5	20,0	80,0

Вочевидь, метаболічний синдром варто розглядати як чинник, що негативно впливає на тривалість хвороби, кількість звернень до лікаря та кількість попередніх епізодів, а також призводить до переходу хвороби у хронічну стадію та до посилення ступеня її тяжкості. Отримані результати спонукали нас надалі більш детально вивчати особливості перебігу захворювання хворих на ГА із супутнім метаболічним синдромом.

3.3. Оцінка використання дерматоскопічного методу у виявленні особливостей перебігу ГА з метаболічним синдромом

Порівняльну дерматотрихоскопічну оцінку шкіри голови пацієнтів на різних стадіях ГА представлено в Таблиці 3.5.

Передусім, у досліджуваних нами пацієнтів були виявлені жовті точки, які подекуди мали подвійне окантування. Вони представляли собою гіперкератичні пробки, які заповнювали гирло фолікула, при цьому їхня

кількість не залежала від стадії захворювання – вони виявлялися як при хронічному, так і при активному перебігу ГА.

Таблиця 3.5

Дерматоскопічні ознаки ГА із МС та із необтяженим перебігом у залежності від клінічної стадії захворювання

Дерматоскопічні ознаки	Кількість пацієнтів за підгрупами, що мають дерматоскопічні ознаки ГА, n (%)			
	ГА з МС		ГА без МС	
	Активна стадія (n=37)	Хронічна стадія (n=72)	Активна стадія (n=25)	Хронічна стадія (n=15)
Жовті точки	28 (75,7%)	63 (87,5%)	20 (80%)	14 (93,3%)
Чорні точки	24 (64,9%)	7 (9,8 %)	14 (56%)	2 (13,4%)
Білі точки	1 (2,7%)	1 (1,4%)	1 (4%)	1 (6,7%)
Волосся у формі знака оклику	17 (45,9%)	4 (5,5%)	13 (52%)	1 (6,7%)
Конічне волосся	8 (21,6%)	23 (31,9%)	7 (28%)	5 (33%)
Волосся у вигляді пеньків	7 (18,9%)	4 (5,6 %)	5 (20%)	1 (6,7%)
Зламане волосся	9 (24,3%)	7 (9,8%)	5 (20%)	1 (6,7%)
Псевдовелусне волосся	-	28 (38,9%)	-	6 (40 %)
Зігзагоподібне волосся	-	1 (1,4%)	1 (4 %)	-
Тюльпаноподібне волосся	1 (2,7%)	2 (2,8%)	-	1 (6,7 %)
Вертикально відростаюче волосся	-	-	-	-

Відростаюче кільцем волосся	-	-	-	-
Монілетриксоподібне волосся	2 (5,4%)	1 (1,4%)	1 (4%)	-
Вузлуватий трихорексис	6 (16,2%)	2 (2,8%)	4 (16%)	1 (6,7%)
Трихоклазія	-	1 (1,4%)	-	-

Порівняльний аналіз хворих на ГА у активній стадії за частотою найбільш поширених випадків дерматоскопічних ознак показав, що немає статистично значущих ($p > 0,05$) відмінностей залежно від наявності чи відсутності супутнього МС (Табл. 3.6).

Таблиця 3.6

Оцінка відмінностей частоти виявлення дерматоскопічних ознак між хворими на ГА у активній стадії із супутнім МС та з необтяженим перебігом
($n=62$)

Група	Жовті точки		Відмінності, %	χ^2	p
	Так	Ні			
Жовті точки					
ГА з МС	28	9	4,3	0,160	0,690
ГА без МС	20	5			
Чорні точки					
ГА з МС	24	13	-8,9	0,494	0,483
ГА без МС	14	11			
Волосся у формі знака оклику					
ГА з МС	17	20	6,1	0,219	0,640
ГА без МС	13	12			
Конічне волосся					
ГА з МС	8	29	6,4	0,331	0,566

ГА без МС	7	18			
Волосся у вигляді пеньків					
ГА з МС	7	30	1,1	0,011	0,916
ГА без МС	5	20			
Зламане волосся					
ГА з МС	9	28	-4,3	0,160	0,690
ГА без МС	5	20			
Вузлуватий трихорексис					
ГА з МС	6	31	-0,2	-	>0,05
ГА без МС	4	21			

Примітка: Відмінності – різниця між часткою хворих на ГА без МС, у яких виявлено дерматоскопічні ознаки, порівняно з хворими на ГА із супутнім МС.

Аналогічні результати отримано й у ході аналізу дерматоскопічних ознак хворих на ГА у хронічній стадії: залежно від наявності МС статистично значущих ($p > 0,05$) відмінностей між частотою випадків появи вказаних ознак не виявлено (Табл. 3.7).

Таблиця 3.7

Оцінка відмінностей частоти виявлення дерматоскопічних ознак між хворими на ГА у хронічній стадії із супутнім МС та з необтяженим перебігом (n=87)

Група	Жовті точки		Відмінності, %	χ^2	p
	Так	Ні			
Жовті точки					
ГА з МС	63	9	5,8	-	0,284
ГА без МС	14	1			
Чорні точки					

ГА з МС	7	65	3,6	-	0,650
ГА без МС	2	13			
Волосся у формі знака оклику					
ГА з МС	4	68	1,1	-	>0,05
ГА без МС	1	14			
Конічне волосся					
ГА з МС	23	49	1,4	0,011	0,917
ГА без МС	5	10			
Волосся у вигляді пеньків					
ГА з МС	4	68	1,1	-	>0,05
ГА без МС	1	14			
Зламане волосся					
ГА з МС	7	65	-3,1	-	>0,05
ГА без МС	1	14			
Псевдовелусне волосся					
ГА з МС	28	44	1,1	0,006	0,937
ГА без МС	6	9			
Вузлуватий трихорексис					
ГА з МС	2	70	3,9	-	0,437
ГА без МС	1	14			

Примітка: Відмінності – різниця між часткою хворих на ГА без МС, у яких виявлено дерматоскопічні ознаки, порівняно з хворими на ГА із супутнім МС.

Порівнюючи частоту найбільш поширених випадків дерматоскопічних ознак у хворих на ГА з МС залежно від стадії, ми побачили, що у хворих в активній стадії статистично значуще ($p < 0,05$) частіше зустрічаються наступні дерматоскопічні ознаки: чорні точки – на 46,8%; волосся у формі знака оклику – на 55,1%; волосся у вигляді пеньків – на 13,4%; зламане волосся – на 14,6%; вузлуватий трихорексис – на 13,4%. При цьому у хворих в хронічній стадії

статистично значуще ($p < 0,05$), а саме на 38,9% переважає частота випадків псевдовелусного волосся.

Дослідження показало, що у хворих на ГА без МС схожа ситуація: зафіксовано статистично значуще ($p < 0,05$) більша частота випадків чорних точок (на 42,7%) та волосся у формі знака оклику (на 45,3%) у хворих в активній стадії порівняно з хворими в хронічній стадії. Натомість серед хворих у хронічній стадії статистично значуще ($p < 0,05$) частіше (на 40,0%) виявлялося псевдовелусне волосся.

Висновки до Розділу 3.

Встановлені клінічні особливості перебігу ГА з МС. Так, в групі хворих на гніздову алопецію з метаболічним синдромом (група I) у порівнянні з групою хворих на гніздову алопецію без метаболічного синдрому (група II) достовірно вищий відсоток пацієнтів із середньотяжким ступенем (54,1% проти 30,0%; $\chi^2=14,689$, $df=1$; $p < 0,05$) та достовірно нижчий відсоток з легкою формою захворювання (30,3% проти 57,5%; $\chi^2=4,866$, $df=1$; $p < 0,05$).

Установлено, що хворі на ГА з МС статистично значуще старші ($t=7,942$; $df=147$; $p < 0,05$) порівняно з хворими на ГА без МС. Дебют захворювання у пацієнтів групи I починався пізніше ($t=6,943$; $df=147$; $p < 0,05$) за пацієнтів групи ГА без метаболічного синдрому – (40,3; 11,3) років проти (27,5; 5,3) років. Засвідчено, що у хворих на ГА з метаболічним синдромом статистично значуще довше триває перебіг захворювання: у групі I (50; 12; 156 міс.), у групі II є (21; 4; 24 міс.) ($p < 0,05$).

Визначено, що використання сучасного методу діагностики дерматоскопії дозволяє підтвердити діагноз гніздової алопеції, уточнити стадію перебігу захворювання (активну або хронічну), контролювати процес лікування, проте не виявляє особливостей ушкоджених ділянок у хворих на гніздову алопецію з метаболічним синдромом і з необтяженим перебігом.

Основні результати Розділу 3 висвітлено в наступних публікаціях:

1. Возіанова СВ, Горда П. Перспективи вивчення впливу метаболічного синдрому на виникнення та перебіг гніздової алопеції. *Дерматологія та венерологія*. 2017; 78(4): 39-41.

URL: http://idvamnu.com.ua/wp-content/uploads/2018/02/DIV4_2017.pdf

2. Горда П, Возіанова СВ. Вплив дисліпідемії та інсулінорезистентності на перебіг гніздової алопеції, асоційованої з метаболічним синдромом. *Дерматологія та венерологія*. 2021; 91(1): 18-22.

DOI: 10.33743/2308-1066-2021-1-18-22

URL: <http://idvamnu.com.ua/wp-content/uploads/2021/07/gorda.pdf>

РОЗДІЛ 4. КОРЕЛЯЦІЙНІ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКИ МІЖ ТЯЖКІСТЮ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ ТА ТЯЖКІСТЮ ПЕРЕБИГУ ГНІЗДОВОЇ АЛОПЕЦІЇ

4.1. Оцінка клініко-біохімічних показників хворих на ГА з МС в залежності від ступеня тяжкості ГА

У процесі дослідження ми вивчали залежність між тяжкістю гніздової алопеції й тяжкістю метаболічного синдрому й висунули припущення щодо наявності такого взаємозв'язку.

Вибору представлення центральної тенденції та розкиду й статистичного критерію для порівняння спостережуваних показників хворих на гніздову алопецію передувала оцінка підпорядкування нормальному закону розподілу кожної вибіркової сукупності. Зазначена процедура здійснювалась за допомогою *W*-критерію Шапіро-Уїлка, рекомендованого як потужній критерій для перевірки гіпотези, що випадкова величина розподілена нормально, в тому числі у випадках невеликої за обсягом сукупності, яка складає менш як 50 спостережень, та застосовується в медичних дослідженнях [77]. Варто звернути увагу, що в випадку, коли *p*-рівень значення статистики Шапіро-Уїлка перевищував 5%, то ми приймали нульову гіпотезу про те, що розподіл відповідного показника підпорядковується нормальному закону. При цьому величину *p*-рівня меншу за 0,001 надано у вигляді «*p*<0,05», а у інших випадках – точну величину (Табл. 4.1).

Таблиця 4.1

Оцінка відповідності показників хворих на гніздову алопецію
нормальному закону розподілу, (n=109)

Ступінь	Критерій Шапіро-Уїлка та <i>p</i> -рівень критерію					
	тяжкий, n=17		середній, n=59		легкий, n=33	
	<i>W</i>	<i>p</i>	<i>W</i>	<i>p</i>	<i>W</i>	<i>p</i>
Глюкоза, ммоль·л ⁻¹	0,915*	0,122	0,961*	0,059	0,868	<0,05

Холестерин, ммоль·л ⁻¹	0,588	<0,05	0,793	<0,05	0,916	0,014
НbA1c, %	0,626	<0,05	0,896	<0,05	0,939*	0,065
Індекс НОМА	0,795	0,002	0,893	<0,05	0,910	0,010
АТ _{сист.} , мм.рт.ст.	0,708	<0,05	0,876	<0,05	0,849	<0,05
АТ _{діаст.} , мм.рт.ст.	0,839	0,007	0,873	<0,05	0,919	0,017
Окружність талії, см	0,885	0,038	0,964*	0,076	0,936*	0,052
ЛПНЩ, ммоль·л ⁻¹	0,908*	0,103	0,965*	0,089	0,937*	0,055
Тригліцериди, ммоль·л ⁻¹	0,895*	0,056	0,967*	0,109	0,953*	0,163
ЛПВЩ, ммоль·л ⁻¹	0,902*	0,073	0,900	<0,05	0,766	<0,05

*Примітка:** – закон розподілу ознаки нормальний

Очевидно, що не всі показники підпорядковувалися нормальному закону розподілу. Залежно від отриманих результатів, для виявлення чи спростування зазначеної гіпотези, спостережувані були згрупованими й обчислено середньостатистичні показники вибірових даних [77] (Табл. 4.2, 4.3).

Таблиця 4.2

Показники хворих на гніздову алопецію в залежності від ступеня тяжкості захворювання, (n=109)

Ступінь	Міри центральної тенденції та розкиду						Інтервальна оцінка параметрів		
	Тяжкий, n=17		середній, n=59		легкий, n=33		Довірчий інтервал		
	\bar{x}	<i>SD</i>	\bar{x}	<i>SD</i>	\bar{x}	<i>SD</i>	Тяжк.	Серед.	Легк.
Окружність талії, см	97,41	6,34	97,15	3,76	95,19	4,06	94,15-100,67	96,17-98,13	93,75-96,63
ЛПНЩ, ммоль·л ⁻¹	3,87	0,99	4,21	0,95	3,81	1,03	3,36-4,38	3,96-4,45	3,44-4,17
Тригліцериди, ммоль·л ⁻¹	1,91	0,33	1,83	0,49	1,35	0,54	1,74-2,08	1,70-1,96	1,16-1,54

Крім того, відповідно до отриманих результатів ми користувалися різними критеріями для порівняння показників: якщо спостережувані показники у всіх групах мали нормальний закон розподілу, для аналізу даних використовувався дисперсійний аналіз на основі процедури ANOVA. Таким чином, процедура ANOVA застосовувалась для порівняння окружності талії, показників ЛПНЩ та тригліцеридів обстежених.

Побудовані графіки середніх показників окружності талії, ЛПНЩ та тригліцеридів дали змогу створити наочне уявлення про динаміку зазначених показників у залежності від перебігу захворювання.

Візуальний аналіз середніх показників окружності талії дозволяє стверджувати, що найбільшу окружність демонструють хворі на ГА тяжкого ступеня, а найменший – із легким ступенем тяжкості захворювання (Рис. 4.1).

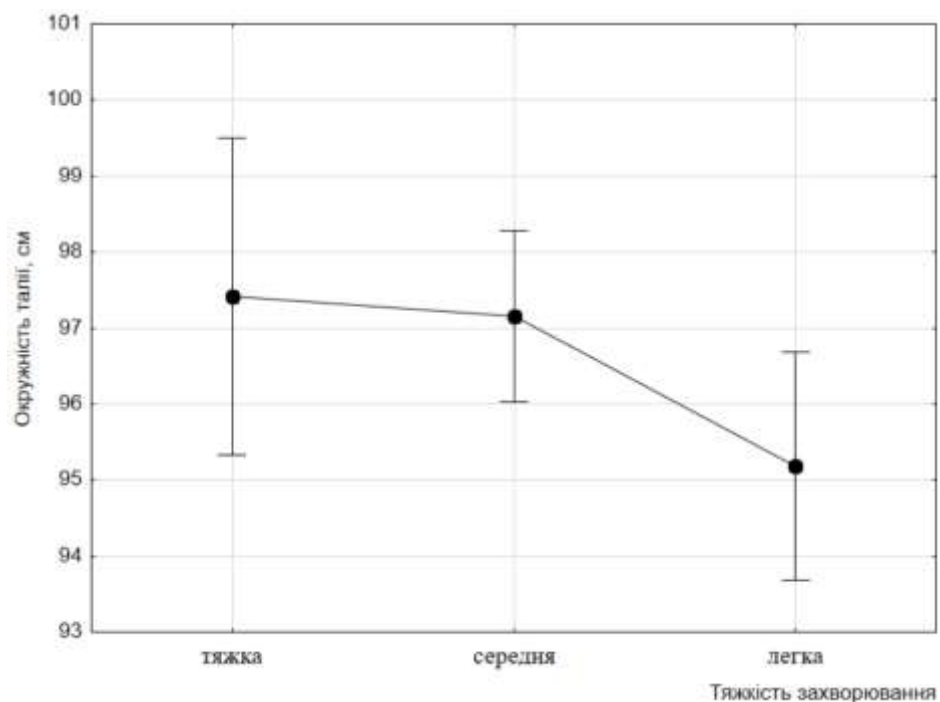


Рис. 4.1. Графік середніх показників окружності талії відповідно до рівня тяжкості гніздової алопеції (n = 109), де вертикальні стовбці складають 0,95 довірчих інтервалів

Установлено, що окружність талії хворих на ГА тяжкої форми на 2,34%, а середньої форми – на 2,06% перевищують показники хворих на ГА легкого ступеня тяжкості. При цьому дисперсійний аналіз ANOVA для нормально

розподілених показників показав, що за окружності талії відмінностей між групами хворих не встановлено ($F=2,15$; $F_{кр}(2; 106)=2,526$; $p=0,084$).

У свою чергу, показник ЛПНЩ виявився максимальним у хворих із середнім, а мінімальний – із легким ступенем тяжкості ГА. Зазначений показник у хворих із тяжкою формою на 1,65, а з середньою – на 10,52% перевищує показник хворих з легкою формою (Рис. 4.2). Але, так само як і з окружністю талії, не виявлено статистично значущих відмінностей між показниками ЛПНЩ у хворих різної тяжкості захворювання ($F=2,042$; $F_{кр}(2; 106)=3,082$; $p=0,135$).

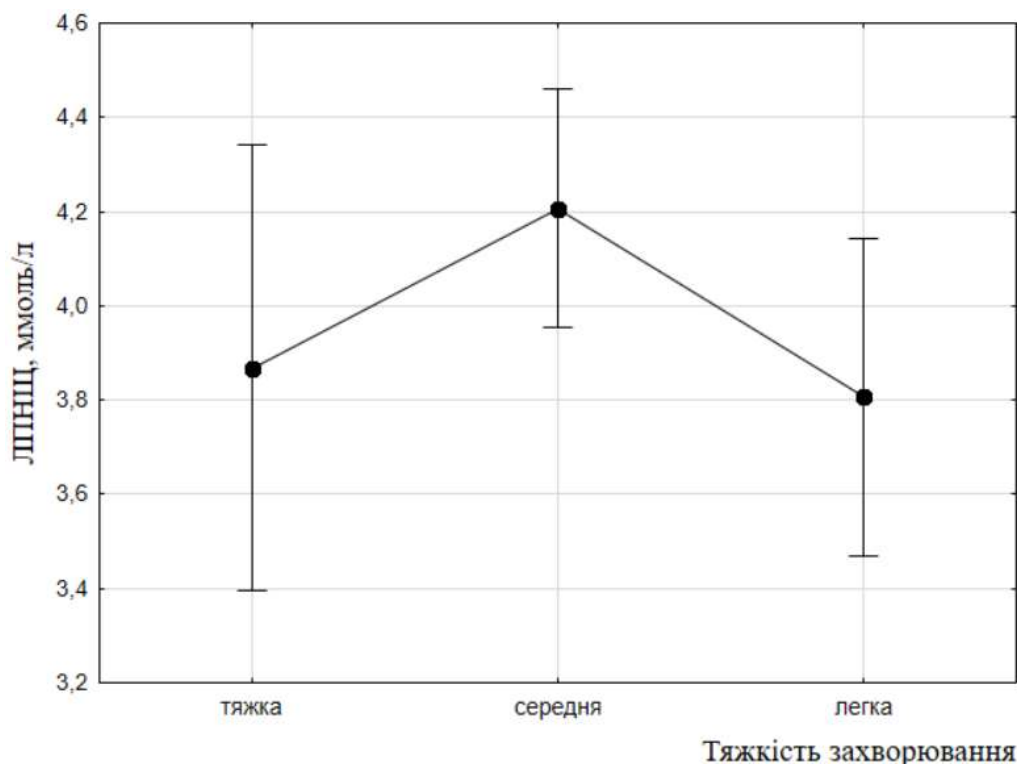


Рис. 4.2. Графік середніх показників ЛПНЩ відповідно до рівня тяжкості гніздової алопеції ($n = 109$)

Дослідження дозволило встановити, що з посиленням тяжкості перебігу захворювання на ГА, рівень тригліцеридів у крові хворих зростає (Рис. 4.3).

Так, у хворих на ГА середньої тяжкості рівень тригліцеридів перевищує на 35,35%, а тяжкої форми – на 40,97% у порівнянні з показниками хворих на легкий ступінь тяжкості ГА. При цьому, на відміну від попередньо проаналізованих показників, рівень тригліцеридів у крові хворих у залежності

від тяжкості захворювання має статистично значущі ($p < 0,05$) відмінності ($F = 12,038$; $F_{кр}(2; 106) = 3,082$; $p < 0,05$).

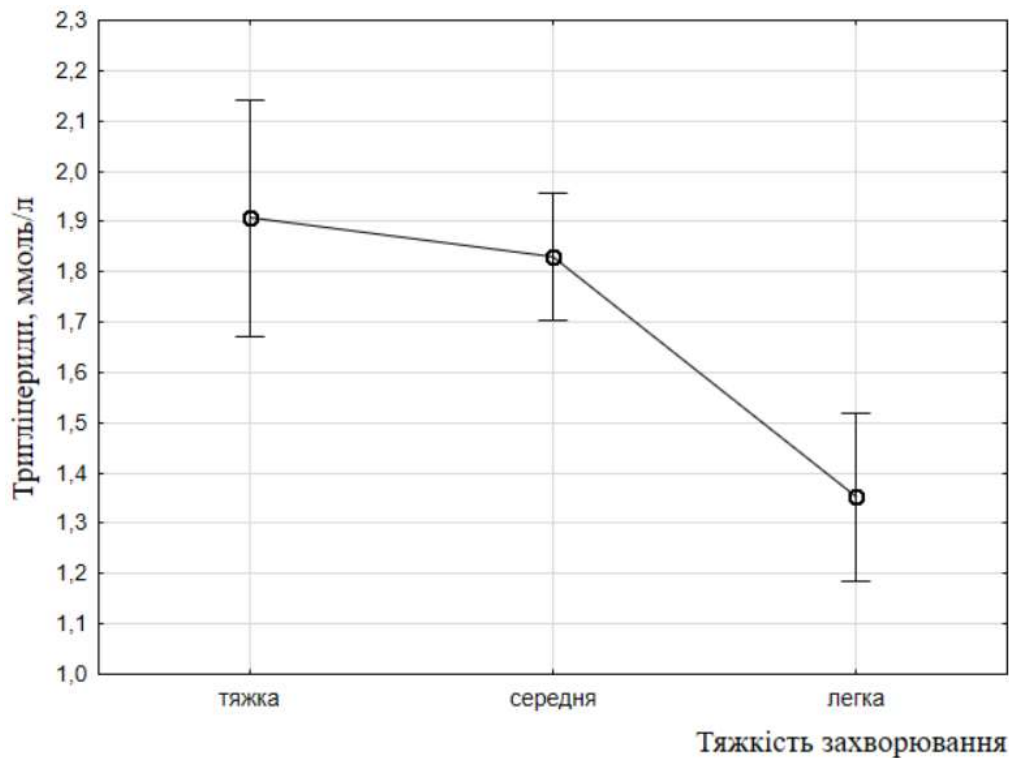


Рис. 4.3. Графік середніх показників тригліцеридів відповідно до ступеня тяжкості гніздової алопеції ($n = 109$)

Застосування процедури парних порівнянь між середніми за критерієм Бонфероні, який дозволяє отримувати хороші результати при невеликій кількості порівнюваних груп, дозволило констатувати наявність статистично значущих ($p < 0,05$) розходжень між показниками хворих залежно від ступеня тяжкості захворювання (Рис. 4.4).

Критерій Бонфероні. Тригліцериди				
Ймовірності для апостеріорних порівнянь				
Помилка: Міжгрупова MS = 0,237, df = 106				
Тяжкість захворювання		{1}	{2}	{3}
N комірки		1,9065	1,8305	1,3524
1	тяжка		1,000000	0,000703
2	середня	1,000000		0,000050
3	легка	0,000703	0,000050	

Рис. 4.4. Порівняння середніх показників рівня тригліцеридів у крові хворих за критерієм Бонфероні (роздруковка з вікна програми Statistica 10.0) ($n = 109$)

Як можна побачити на рисунку 4.4, статистично значущі відмінності рівнів тригліцеридів у крові існують між хворими з легким і середнім ступенем тяжкості та між хворими з середнім і тяжким ступенем тяжкості захворювання. Із підвищенням рівня тригліцеридів у крові хворих збільшується ступінь тяжкості перебігу захворювання.

У випадку, коли дані не підпорядковувалися нормальному закону розподілу, міри центральної тенденції та розкиду було наведено за допомогою медіани Me та 25 і 75 квантилів, а оцінка відмінностей між вибірковими сукупностями здійснювалась на основі непараметричного H -критерію Крускала-Уоліса, а в випадку доведених статистично значущих розходжень апостеріорні порівняння здійснювалися за допомогою U -критерію Манна-Уїтні.

Відмінності між іншими досліджуваними показниками з урахуванням попереднього етапу аналізу даних перевірялись за допомогою непараметричного H -критерія Крускала-Уоліса (Рис. 4.5.). Наприклад, порівнюючи середні показники рівня глюкози в крові хворих ми пересвідчилися, що статистично значущих ($p > 0,05$) відмінностей між середніми показниками не існує ($H(2;50) = 3,688$, $p = 0,158$).

Залежна змінна: Глюкоза	Ранговий ДА Крускала-Уоліса; Глюкоза Незалежна змінна: Тяжкість захворювання Кр.Крускала-Уоліса: $H(2, N=109) = 7,553$; $p = 0,0229$				
	Код	Допуст N	Сумма Рангов	Среднее Ранг	
тяжка	101	17	1254,000	73,76471	
середня	102	59	3137,500	53,17797	
легка	103	33	1603,500	48,59091	

Рис. 4.5. Порівняння середніх показників рівня глюкози в крові хворих за критерієм Крускала-Уоліса (роздруківка з вікна програми Statistica 10.0) ($n=109$)

Систематизовані дані щодо відмінностей між показниками, які не підпорядковувалися нормальному закону розподілу, наведено на Рис. 4.6.

Таблиця 4.3

Середні досліджувані показники у хворих на гніздову алопецію в залежності від ступеня тяжкості захворювання, (n=109)

Ступінь	Міри центральної тенденції та розкиду																
	ГА з метаболічним синдромом															ГА без МС, n=40	
	тяжкий, n=17					середній, n=59					легкий, n=33					\bar{x}	S
	\bar{x}	Me	25%	75%	S	\bar{x}	Me	25%	75%	S	\bar{x}	Me	25%	75%	S		
Глюкоза, ммоль·л ⁻¹	5,76	5,90	5,31	6,10	0,47	5,37	5,40	4,92	5,81	0,56	5,34	5,30	5,06	5,50	0,38	4,22	0,22
Холестерин, ммоль·л ⁻¹	6,24	6,50	6,24	6,70	0,90	6,24	6,50	6,25	6,80	1,08	5,57	5,45	4,74	6,72	1,18	4,39	0,82
НbA1c, %	5,05	5,30	5,20	5,31	0,76	5,35	5,40	4,90	5,80	0,47	5,28	5,20	4,86	5,60	0,48	4,81	0,60
Індекс НОМА	2,43	2,63	2,50	2,83	0,70	1,90	2,10	1,40	2,52	0,74	1,73	1,80	1,10	2,40	0,72	1,82	0,61
АТ _{сист.} , мм.рт.ст.	137,71	138,0	135,0	140,0	2,42	138,34	140,0	135,0	140,0	4,65	136,3	137,0	135,0	140,0	6,45	122,40	7,59
АТ _{діаст.} , мм.рт.ст.	98,24	100,0	90,0	105,0	8,65	98,47	98,47	90,0	110,0	9,01	92,9	92,0	90,0	100,0	7,78	78,68	8,56
Окружність талії, см	97,41	96,0	92,0	103,0	6,34	97,15	96,00	95,0	100,0	3,76	95,19	95,0	92,0	97,0	4,06	78,35	5,08
ЛПНЦ, ммоль·л ⁻¹	3,87	3,50	3,39	4,80	0,99	4,21	4,37	3,73	1,48	0,95	3,81	3,78	3,01	4,28	1,03	1,33	0,25
Тригліцериди, ммоль·л ⁻¹	1,91	1,90	1,79	2,10	0,33	1,83	1,73	1,48	2,15	0,49	1,35	1,31	1,00	1,71	0,54	1,29	0,48
ЛПВЦ, ммоль·л ⁻¹	1,04	1,06	0,92	1,13	0,13	1,15	1,17	1,06	1,24	0,11	1,35	1,23	1,09	1,26	1,17	1,74	0,35

Примітка. \bar{x} – середнє; S – стандартне відхилення; Me – медіана; 25 %, 75 % - нижній і верхній квартилі

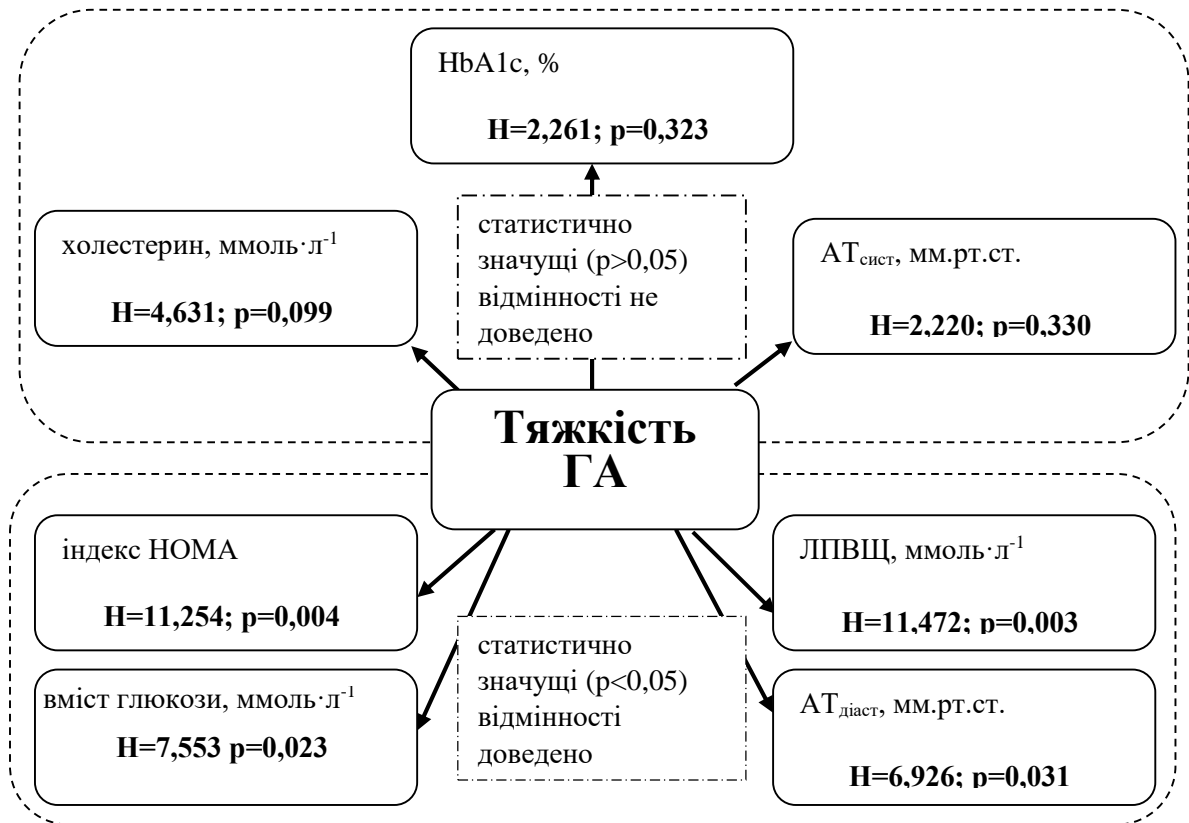


Рис. 4.6. Порівняння середніх показників у хворих у залежності від ступеня тяжкості захворювання (n=109)

За допомогою попарних порівнянь встановлено, що:

- рівень глюкози у хворих із тяжким ступенем ГА статистично значуще (U=315,0; Z=2,318; p=0,020) більший порівняно з хворими середнього ступеня тяжкості;
- індекс НОМА у хворих із тяжким ступенем ГА статистично значуще (U=272,0; Z=2,855; p=0,004) перевищує показник у хворих середнього ступеня тяжкості;
- хворі із тяжким ступенем ГА характеризуються статистично значуще меншою величиною ЛПВЩ порівняно з хворими середнього ступеня тяжкості (U=274,0; Z=-2,830; p=0,005);
- на відміну від хворих легкого ступеня ГА, хворі на ГА середнього ступеня тяжкості демонструють статистично значуще (U=668,5; Z=2,479; p=0,013) більший показник АТ_{діаст};

- окрім діастолічного АТ, де не доведено наявності статистично значущих ($p > 0,05$) відмінностей між показниками хворих тяжкого та легкого ступеня тяжкості, решта досліджуваних показників у них відрізняється: рівень глюкози у представників тяжкого ступеня перевищує аналогічний показник хворих із легким ступенем ($U=148,0$; $Z=2,703$; $p=0,007$), перевищує індекс НОМА ($U=125,5$; $Z=3,164$; $p=0,002$) та демонструють менший показник ЛПВЩ ($U=114,0$; $Z=-3,400$; $p < 0,05$).

Отже, за результатами дослідження встановлені наступні закономірності:

- рівень глюкози в крові з тяжкістю захворювання збільшується: медіана хворих із тяжким ступенем на 8,5%, а легким ступенем – на 10,2% більша, отже, більш тяжкий ступінь захворювання характеризується збільшенням глюкози в крові;
- індекс НОМА хворих з посиленням тяжкості захворювання статистично значуще ($p < 0,05$) збільшується, а саме: середній показник хворих тяжкого ступеня на 25,2% більший у порівнянні з хворими середнього ступеня, а вже в хворих легкого ступеня спостерігається зменшення показника на 46,1% порівняно з хворими з тяжким ГА, тобто зафіксовано нарощування показника з посиленням тяжкості перебігу захворювання;
- подібна ситуація складається з вмістом тригліцеридів у крові: спостерігається статистично значуще ($p < 0,05$) зростання рівня тригліцеридів залежно від тяжкості захворювання, від ступеня до ступеня захворювання середній показник зростає спочатку на 35,35% (з середньою тяжкістю порівняно з легкою), а потім – на 4,1% (з тяжкою формою порівняно з середньою), що призводить до збільшення вмісту тригліцеридів у крові хворих тяжкого ступеня на 40,97% (з тяжкою формою порівняно з легкою) порівняно з хворими легкого ступеня. Можна помітити, що максимальний стрибок відбувається між показниками хворих на легкий і середній ступінь тяжкості захворювання;

- виявилось, що рівень ЛПВЩ статистично значуще ($p < 0,05$) зменшується у залежності від тяжкості захворювання і виявлені відмінності складають 10,34% між хворими легкого й середнього ступеня тяжкості та 16,0% між хворими легкого й важкого ступеня, інакше кажучи, відбувається зниження вмісту ЛПВЩ у крові з посиленням тяжкості захворювання.

Водночас кореляційний аналіз із використанням непараметричного коефіцієнта кореляції Спірмена ρ засвідчив, що спостерігається пряма помірною статистично значуща кореляція між тяжкістю захворювання на ГА та тяжкістю МС ($\rho = 0,457$; $p < 0,05$). Таким чином, в ході статистичної обробки емпіричного матеріалу доведено взаємозв'язок між тяжкістю ГА та МС, тобто загострення ГА обумовлена посиленням МС.

4.2. Дослідження кореляційних взаємозв'язків між показниками дисліпідемії та інсулінорезистентності та тяжкістю перебігу гніздової алопеції

З'ясовано, що серед обстежених у 48,6% ($n=53$) спостерігаються 3 компоненти МС, у 39,4% ($n=43$) – 4 компоненти, а у 11,9% ($n = 13$) – 5 компонентів. Оскільки, як показали попередні дослідження, більшість показників не підпорядковуються нормальному закону розподілу, то на подальшому етапі статистична обробка виконувалася за допомогою непараметричних критеріїв, які не вимагають перевірки умов нормальності розподілу. У ході дослідження визначено міри центральної тенденції (медіану Me) і розкиду (25-й і 75-й процентилі) хворих на ГА в залежності від кількості в них компонентів МС. Як видно з таблиці, з посиленням тяжкості МС показники хворих на ГА погіршуються (Табл. 4.4).

За допомогою H -критерію Краскела-Уолліса доведено, що за виключенням окружності талії та ЛПНЩ, за усіма іншими досліджуваними показниками існують статистично значущі ($p < 0,05$) відмінності між показниками хворих на ГА залежно від кількості компонентів МС.

За U-критерієм Манна-Уїлка ми проаналізували тільки ті показники хворих на ГА, за якими групи демонстрували статистично значущі ($p < 0,05$) відмінності і визначили, які саме категорії хворих на ГА залежно від кількості компонентів МС відрізняються між собою.

Таблиця 4.4

Досліджувані показники хворих на гніздову алопецію в залежності від кількості компонентів метаболічного синдрому (n=109)

Показники	Міри центральної тенденції та розкиду									Н	Р
	5 компонентів, n=13			4 компоненти, n=43			3 компоненти, n=53				
	Me	25%	75%	Me	25%	75%	Me	25%	75%		
Глюкоза, ммоль·л ⁻¹	6,11	6,10	6,20	5,43	5,25	5,75	5,21	4,97	5,43	29,57*	<0,05
Холестерин, ммоль·л ⁻¹	6,56	6,50	6,80	6,56	6,33	6,80	5,52	4,49	6,56	14,99*	0,0006
НbA _{1c} , %	5,50	5,30	5,80	5,43	5,15	5,80	5,20	4,80	5,40	11,38*	0,0034
Індекс НОМА	2,60	2,50	2,83	2,50	1,86	2,65	1,30	0,90	1,94	38,84*	<0,05
АТ _{сис.} , мм.рт.ст.	140,0	140,0	140,0	140,0	135,0	140,0	137,0	135,0	140,0	12,41*	0,0020
АТ _{діаст.} , мм.рт.ст.	100,0	95,0	105,0	95,0	90,0	110,0	90,0	90,0	100,0	13,94*	0,0009
Окружність талії, см	95,0	94,0	104,0	95,0	92,0	98,5	95,0	92,0	97,0	2,36	0,3067
ЛПНЩ, ммоль·л ⁻¹	4,46	3,50	4,70	4,37	3,54	4,84	3,95	2,93	4,54	5,21	0,0740
Тригліцериди, ммоль·л ⁻¹	1,80	1,76	2,00	1,93	1,74	2,22	1,41	1,17	1,71	40,04*	<0,05
ЛПВЩ, ммоль·л ⁻¹	1,06	0,98	1,08	1,10	1,02	1,22	1,23	1,17	1,26	14,77*	0,0006

Примітка: Н – критерій Крускала-Уїлса; р-значення; α -рівень прийнято 0,05

Подальший аналіз з використанням U-критерію Манна-Уїтні показав, що порівняно із хворими на ГА із 3 компонентами МС, у хворих з 4

компонентами статистично значуще ($p < 0,05$) зростають наступні показники, що свідчать про погіршення стану пацієнтів:

- глюкоза, ммоль·л⁻¹ ($U=740,5$; $Z=-2,936$; $p=0,0033$);
- холестерин, ммоль·л⁻¹ ($U=655,0$; $Z=-3,566$; $p=0,0004$);
- HbA_{1c}, % ($U=784,5$; $Z=-2,612$; $p=0,0090$);
- індекс НОМА ($U=422,0$; $Z=-5,283$; $p < 0,005$);
- систолічний артеріальний тиск, мм рт.ст. ($U=803,0$; $Z=-2,476$; $p=0,0133$);
- діастолічний артеріальний тиск, мм рт.ст. ($U=712,5$; $Z=-3,142$; $p=0,0017$);
- тригліцериди, ммоль·л⁻¹ ($U=368,0$; $Z=-5,681$; $p < 0,005$);
- ЛПВЩ, ммоль·л⁻¹ ($U=759,5$; $Z=2,796$; $p=0,0052$).

Установлено, що збільшення кількості компонентів МС з 4 до 5 супроводжується статистично значущим погіршенням таких показників:

- рівню глюкози, ммоль·л⁻¹ ($U=80,5$; $Z=-3,852$; $p=0,0001$);
- індекс НОМА ($U=173,5$; $Z=-2,047$; $p=0,0406$).

Кореляційний аналіз із попереднім кодуванням тяжкості захворювання та з використанням непараметричного коефіцієнта кореляції Спірмена ρ засвідчив, що існує пряма помітна кореляція між тяжкістю ГА та кількістю компонентів МС ($\rho=0,609$; $t_r=7,947 > t_{кр}=1,659$; $p < 0,05$). Тобто можна стверджувати, що зі збільшенням кількості компонентів МС посилюється тяжкість ГА. Крім того, в ході візуального аналізу ми відзначили, що в групах хворих на ГА залежно від тяжкості захворювання реєструється різна кількість компонентів, що складають метаболічний синдром (Рис. 4.7).

У ході аналізу результатів розподілу хворих на ГА залежно від ступеня тяжкості МС, доведено наступні закономірності:

- серед хворих на ГА більшість, а саме 54,1% пацієнтів, складають хворі з середнім ступенем тяжкості ГА;
- серед хворих із середнім ступенем тяжкості ГА 49,2% пацієнтів, складають хворі з 4 компонентами МС;

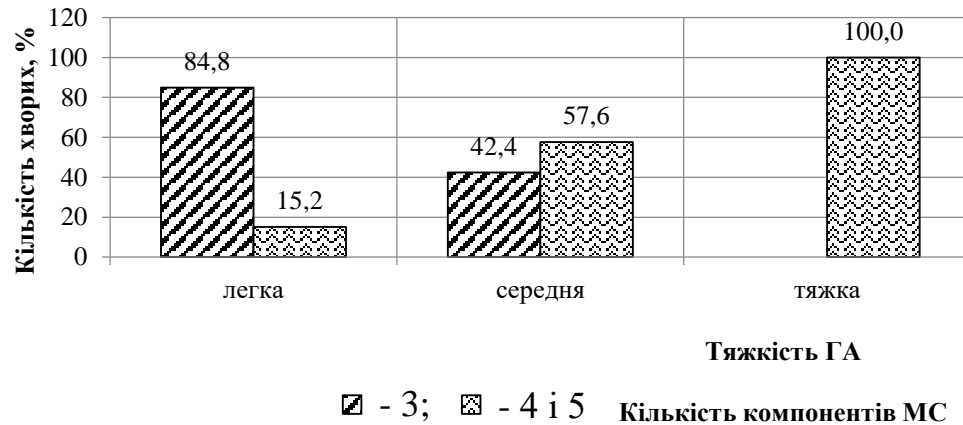


Рис. 4.7. Розподіл хворих на ГА відповідно до тяжкості захворювання за кількістю компонентів МС (n=109)

- середній ступінь тяжкості ГА характеризується рівномірним розподілом хворих за частотою випадків, коли в них зафіксовано 3 і понад компоненти МС ($\chi^2=1,373$; $df=1$; $p=0,241$);
- серед хворих із тяжким ступенем ГА не виявлено хворих із 3 компонентами МС;
- серед хворих із легким ступенем тяжкості ГА не виявлено хворих із 5 компонентами МС;
- серед хворих на ГА з легким ступенем тяжкості статистично значуще переважає частота випадків, коли в них виявлено 3 компоненти МС ($\chi^2=16,030$; $df=1$; $p<0,05$).
- у групі з тяжким ступенем ГА частота випадків наявності 4 і 5 компонентів МС статистично значуще не відрізняється ($\chi^2=0,059$; $df=1$; $p=0,808$).

З іншого боку, встановлено тенденцію, яка полягає в зростанні частоти випадків 3 компонентів МС у хворих із легким ступенем ГА ($\chi^2=24,861$; $p<0,05$) (Табл. 4.5).

Таким чином доведено, що існує взаємозв'язок між тяжкістю ГА й кількістю компонентів МС і в групах із тяжким ступенем ГА більша частка

осіб характеризується наявністю 5 компонентів МС, а в групі з легким ступенем ГА більша частота випадків із 3 компонентами МС. Водночас, з огляду на більшу поширеність ГА середнього ступеня тяжкості, саме ці хворі представляють найбільший дослідницький інтерес.

Таблиця 4.5

Оцінка взаємозв'язку між тяжкістю ГА та кількістю компонентів МС

Ступінь тяжкості ГА	Кількість компонентів МС			Ступінь тяжкості ГА	Кількість компонентів МС (частота випадків)	
	3	4	5		3	4 і 5
Легкий	28	25	X			
Середній	5	29	9	Легкий	28	25
Тяжкий	X	5	8	Середній і тяжкий	5	51

На основі порівняння очікуваних і спостережуваних частот встановлено, що розподіл хворих на ГА за стадією захворювання не рівномірний ($\chi^2=11,238$; $df=1$; $p=0,0008$), тобто більшість обстежених, частка яких становила 66,1%, складають хворі в хронічній стадії захворювання. Перевіряючи клінічні особливості кількості компонентів МС залежно від стадії ГА, було здійснено розподіл, представлений на Рис. 4.8.

Передусім, звернула на себе увагу відсутність осіб із тяжкою формою МС (п'ять компонентів) серед хворих на легку форму ГА. З іншого боку, 5 компонентів МС визначено виключно у хворих на ГА в хронічній стадії захворювання, а серед хворих на ГА в активній стадії превалювали особи з 3 і 4 компонентами МС.

Для оцінки взаємозв'язку між стадією захворювання і кількістю компонентів МС ми також побудували таблицю спряженості та виконали процедуру зменшення числа її градацій (Табл. 4.6).

Між стадією ГА та компонентів МС встановлено середній прямий статистично значущий зв'язок ($V=0,220$; $p<0,05$), тобто більша кількість компонентів МС характерна для хронічної стадії ГА.



Рис. 4.8. Розподіл хворих на ГА відповідно до кількості компонентів МС за стадією захворювання (n=109)

Таблиця 4.6

Оцінка взаємозв'язку між стадією ГА та кількістю МС

Стадія ГА	Кількість компонентів МС			Стадія ГА	Кількість компонентів МС	
	3	4	5		3	4 і 5
активна	24	13	X	активна	24	13
хронічна	30	29	13	хронічна	30	42

Оскільки між ступенем тяжкості ГА і кількістю компонентів МС виявлено більш суттєвий взаємозв'язок, у подальшому більш детальний аналіз ми спрямували на дослідження середньостатистичних показників хворих із різними ступенями тяжкості ГА й МС. І, знову ж таки, оскільки вибірки

налічували малу кількість спостережень, міри центральної тенденції і розкиду представлено за допомогою медіани Me та 25-й і 75-й процентилів (Табл. 4.7).

Порівнюючи показники хворих легкої тяжкості залежно від кількості компонентів МС, встановлено, що збільшення компонентів з 3 до 4 супроводжується погіршенням окремих досліджуваних показників. Порівняно з хворими із 3 компонентами МС, у хворих на ГА з 4 компонентами статистично значуще ($p < 0,05$) погіршуються наступні показники:

- HbA_{1c} ($U=17$; $Z=-2,636$; $p=0,0084$);
- індекс НОМА ($U=30$; $Z=-1,983$; $p=0,0473$);
- діастолічний артеріальний тиск ($U=24,5$; $Z=-2,259$; $p=0,0239$).

Таблиця 4.7

Досліджувані показники серед хворих на гніздову алопецію в залежності від ступеня тяжкості метаболічного синдрому ($n=109$)

Показники	МС	Середньостатистичні показники											
		n	тяжка, n=17			n	середня, n=59			n	легка, n=33		
			Me	25%	75%		Me	25%	75%		Me	25%	75%
Глюкоза, ммоль·л ⁻¹	3	X				25	5,08	4,70	5,35	28	5,30	5,04	5,51
	4	9	5,40	5,30	5,80	29	5,59	5,20	5,70	5	5,43	5,30	5,43
	5	8	6,10	6,05	6,11	5	6,20	6,20	6,23	X			
Холестерин, ммоль·л ⁻¹	3	X				25	6,30	4,30	6,56	28	5,33	4,68	6,65
	4	9	6,49	6,20	6,50	29	6,56	6,35	6,87	5	6,72	6,62	6,73
	5	8	6,56	6,50	6,73	5	6,52	6,19	6,80	X			
HbA _{1c} , %	3	X				25	5,10	4,80	5,40	28	5,20	4,85	5,30
	4	9	5,20	4,50	5,30	29	5,70	5,38	5,80	5	5,87	5,60	6,20
	5	8	5,31	5,30	5,50	5	5,80	5,80	5,80	X			
Індекс НОМА	3	X				25	1,30	0,72	1,60	28	1,54	1,07	2,40
	4	9	2,60	1,30	2,70	29	2,50	1,90	2,59	5	2,70	1,80	2,72
	5	8	2,79	2,50	2,96	5	2,60	2,60	2,60	X			
АТ сист., мм.рт.ст.	3	X				25	135	135	140	28	137,0	135	140,0
	4	9	135	135	138	29	140	135	140	5	140,0	138	140,0
	5	8	140	139,5	140	5	140	140	140	X			
АТ діаст., мм.рт.ст.	3	X				25	95	90	100	28	90,0	88,0	95,0
	4	9	90	90	100	29	100	90	110	5	100,0	95,0	105,0
	5	8	100	98,7	105	5	95	95	95	X			
Окружність талії, см	3	X				25	95	93	96	28	95,5	92,0	97,5
	4	9	92	92	103	29	96	92	98	5	95,0	94,0	97,0
	5	8	99	94,7	104,5	5	95	94	96	X			
ЛПНЦ, ммоль·л ⁻¹	3	X				25	3,95	2,80	4,54	28	3,87	3,01	4,52
	4	9	3,39	2,80	3,42	29	4,52	4,30	5,17	5	3,78	3,34	4,28
	5	8	4,49	4,22	4,82	5	4,00	3,48	4,30	X			

Тригліцериди, ммоль·л ⁻¹	3	X				25	1,48	1,41	1,71	28	1,23	0,97	1,50
	4	9	1,90	1,74	2,05	29	2,14	1,74	2,40	5	1,83	1,62	1,83
	5	8	1,90	1,79	2,15	5	1,76	1,76	1,90	X			
ЛПВЩ, ммоль·л ⁻¹	3	X				25	1,23	1,17	1,28	28	1,23	1,02	1,26
	4	9	0,98	0,88	1,22	29	1,10	1,02	1,21	5	1,20	1,09	1,23
	5	8	1,06	1,02	1,08	5	1,02	0,98	1,16	X			

Примітка: МС – метаболічний синдром (кількість компонентів); n – обсяг вибірки; Me – медіанне значення; 25%, 75% - 25-й та 75-й процентилі

Стосовно середнього ступеня тяжкості захворювання, то за Н-критерієм Краскела-Уолліса залежно від кількості компонентів МС у хворих на ГА виявлено наступні статистично значущі ($p < 0,05$) відмінності:

- глюкоза, ммоль·л⁻¹ (H=17,150; $p=0,0002$);
- холестерин, ммоль·л⁻¹ (H=8,792; $p=0,0123$);
- HbA_{1c}, % (H=10,121; $p=0,0063$);
- індекс НОМА (H=27,898; $p < 0,005$);
- систолічний артеріальний тиск, мм рт.ст. (H=13,558; $p=0,0011$);
- ЛПНЩ, ммоль·л⁻¹ (H=8,535; $p=0,0140$);
- тригліцериди, ммоль·л⁻¹ (H=22,211; $p < 0,005$);
- ЛПВЩ, ммоль·л⁻¹ (H=7,742; $p=0,0208$).

У хворих тяжкого ступеня при збільшенні компонентів з 4 до 5 МС спостерігається погіршення наступних показників:

- глюкоза (U=12,5; Z=-2,213; $p=0,0269$);
- HbA_{1c} (U=12,5; Z=-2,213; $p=0,0269$);
- систолічний артеріальний тиск, мм.рт.ст. (U=14,5; Z=-2,021; $p=0,0433$);
- ЛПНЩ, ммоль·л⁻¹ (U=14,5; Z=-2,021; $p=0,0433$).

Як ми пересвідчилися, максимальна кількість відмінностей між показниками хворих на ГА залежно від кількості компонентів МС зафіксована у хворих із середнім ступенем тяжкості захворювання.

Висновки до Розділу 4.

Встановлено, що у хворих на ГА з МС достовірно значуще змінюються показники ліпідного та вуглеводного обмінів. Зміна рівнів біохімічних

показників залежить від ступеня тяжкості ГА. Так, індекс НОМА статистично значуще збільшується на 11,1% у хворих середньої тяжкості ГА в порівнянні з хворими легкого ступеня, та на 46,1% за наявності важкого ступеня ГА. ($p < 0,05$). Рівень тригліцеридів статистично значуще зростає на 35,35% у хворих із середнім ступенем тяжкості ГА та на 40,97% у хворих із тяжким ступенем в порівнянні з легким ступенем тяжкості ГА ($p < 0,05$). Показник вмісту у крові ЛПВЩ ліпопротеїдів високої щільності статистично значуще зменшується: на 10,34% у хворих із середнім ступенем тяжкості та на 16,0% у хворих із тяжким ступенем в порівнянні з легким ступенем тяжкості ГА ($p < 0,05$). Рівень глюкози за наявності важкого ступеня ГА статистично значуще більший порівняно з хворими середнього ступеня тяжкості ГА ($U = 315,0$; $Z = 2,318$; $p = 0,020$).

Встановлена пряма кореляція між ступенем тяжкості ГА та кількістю компонентів МС ($p = 0,609$; $t_r = 7,947 > t_{кр} = 1,659$; $p < 0,05$). Засвідчено, що серед обстежених у 48,6% ($n = 53$) спостерігаються 3 компоненти метаболічного синдрому, у 51,4% ($n = 56$) – 4-5 компонентів. Хворі на ГА з 4-5-компонентним метаболічним синдромом мають статистично достовірно вищі показники ліпідного та вуглеводного обміну порівняно з хворими з 3 компонентами МС; винятком є концентрація ЛПВЩ, яка у хворих із 4-5 компонентами статистично значуще менша, ніж у порівнюваній групі. У хворих на ГА легкого ступеня тяжкості статистично значуще переважає частота випадків, за яких виявлено 3 компоненти МС ($\chi^2 = 16,030$; $df = 1$; $p < 0,05$).

Основні результати Розділу 4 висвітлено в наступній публікації:

1. Горда ІІ, Возіанова СВ. Вплив дисліпідемії та інсулінорезистентності на перебіг гніздової алопеції, асоційованої з метаболічним синдромом. *Дерматологія та венерологія*. 2021; 91(1): 18-22.

DOI: 10.33743/2308-1066-2021-1-18-22

URL: <http://idvamnu.com.ua/wp-content/uploads/2021/07/gorda.pdf>

РОЗДІЛ 5. ПАТОГІСТОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ УРАЖЕНОЇ ШКІРИ У ХВОРИХ НА ГНІЗДОВУ АЛОПЕЦІЮ З НЕОБТЯЖЕНИМ ПЕРЕБІГОМ ЗАХВОРЮВАННЯ ТА АСОЦІЙОВАНУ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ

5.1. Загальна характеристика гістологічних змін ураженої шкіри у хворих на гніздову алопецію з необтяженим перебігом захворювання та асоційовану з метаболічним синдромом

Нами проведено комплексне патоморфологічне дослідження ураженої шкіри волосистої частини голови 39 хворих на гніздову алопецію, причому учасники групи I та групи II були розподілені на підгрупи в залежності від стадії активності процесу в ураженій шкірі волосистої частини голови при гніздовій алопеції – активної та хронічної: підгрупа I-_{ма} – хворі на ГА з МС в активній стадії (n=11); підгрупа I-_{мх} – хворі на ГА з МС в хронічній стадії (n=12); підгрупа II-_{ма} – хворі на ГА з необтяженим перебігом захворювання, без проявів МС в активній стадії (n= 7); підгрупа II-_{мх} - хворі на ГА з необтяженим перебігом захворювання, без проявів МС в хронічній стадії (n=9). Контрольну підгрупу (n=6) склали пацієнти без скарг на випадіння волосся та клінічних проявів гніздової алопеції.

При патоморфологічному дослідженні біоптатів шкіри пацієнтів контрольної підгрупи спостерігалось збереження епідермісу, товщина якого складала $176,5 \pm 7,53$ мкм. У сітчастому шарі дерми та гіподермі визначались волосяні фолікули нормальних розмірів, пов'язані з ними гирла вивідних протоків сальних залоз без патології, були наявні термінальні волосся у стадії анагену та поодинокі у стадії катагену. Потові та сальні залози без патології. Дерма побудована з фіброзної тканини з судинами капілярного типу. Запальна клітинна інфільтрація відсутня (Рис. 5.1).

Нами було проаналізовано питомий об'єм паренхіми та строми в досліджуваному матеріалі – показники 39,6% та 60,4% відповідно.

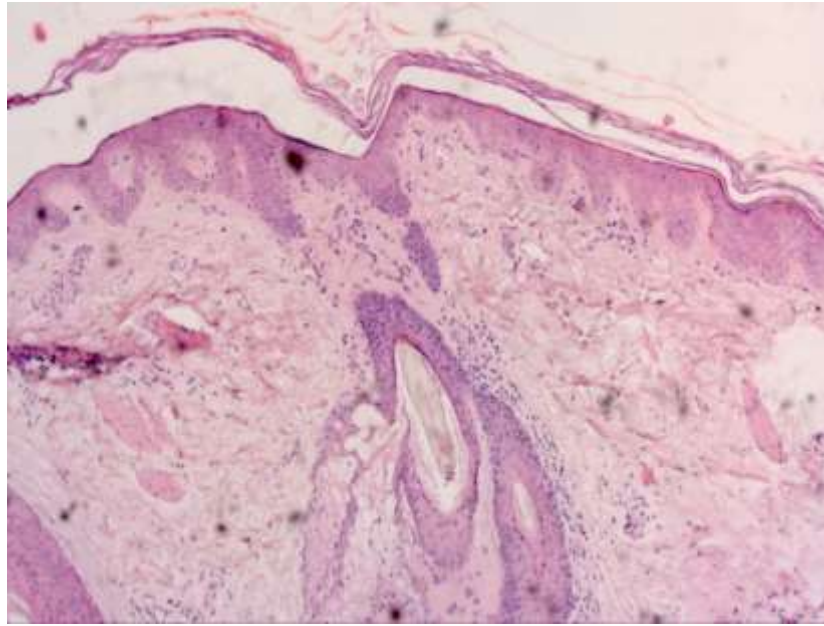


Рис. 5.1. Контрольна підгрупа. Нормальна будова фрагменту шкіри. Забарвлення гематоксиліном та еозином, $\times 50$.

У біоптатах шкіри хворих, які увійшли до підгрупи II-а нами встановлено, що при забарвленні гематоксиліном та еозином в епідермісі спостерігались нерівномірне стоншення епідермісу, сегментарний паракератоз та незначний гіперкератоз, дегенеративні зміни в частин епідермоцитів, в базальних відділах нерівномірно виражений інтрацелюлярний набряк (Рис. 5.2), товщина епітеліального шару склала $123,4 \pm 3,55$ мкм.

У дермі – набряк строми, нерівномірно виражена лімфогістіоцитарна з домішкою моноцитів запальна інфільтрація, яка була розташована периваскулярно та перифолікулярно, зустрічались апоптотичні клітини в запальному інфільтраті. У зоні волосяного фолікула запальний клітинний інфільтрат був присутній як в нижній зоні фолікула, так і проміж епітеліоцитами зовнішньої та внутрішньої оболонок епітелію кореня волосся (Рис. 5.3). Питомий об'єм паренхіми та строми склав відповідно 21,0% та 79,0% в досліджуваному матеріалі.

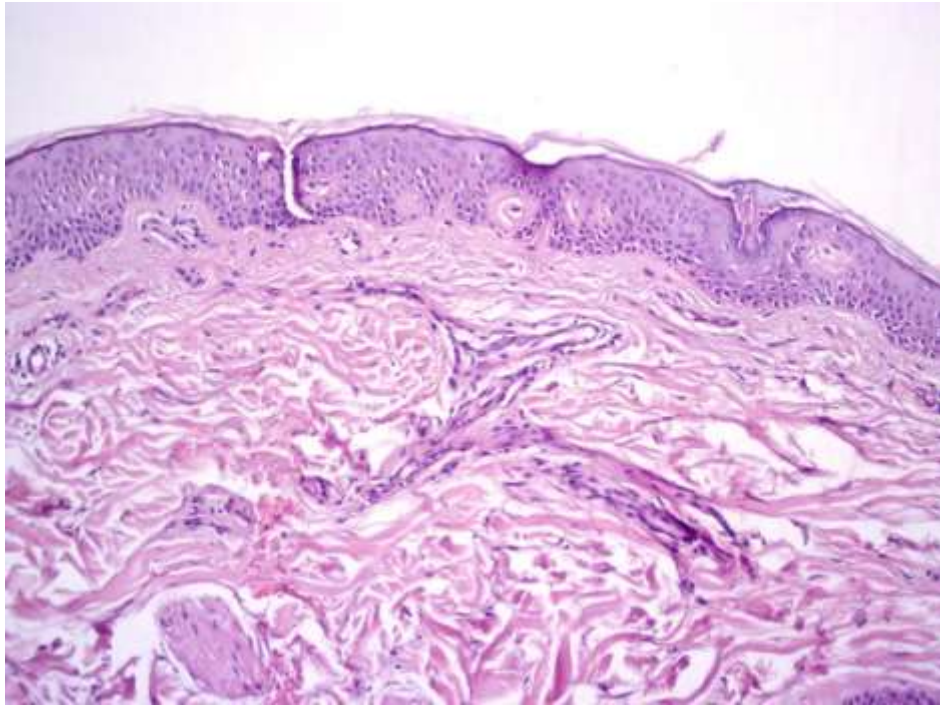


Рис. 5.2. Підгрупа II-м.а. Епідерміс та дерма з набряком, дегенеративні зміни в епідермоцитах, паракератоз. Забарвлення *гематоксиліном та еозином*, $\times 100$.

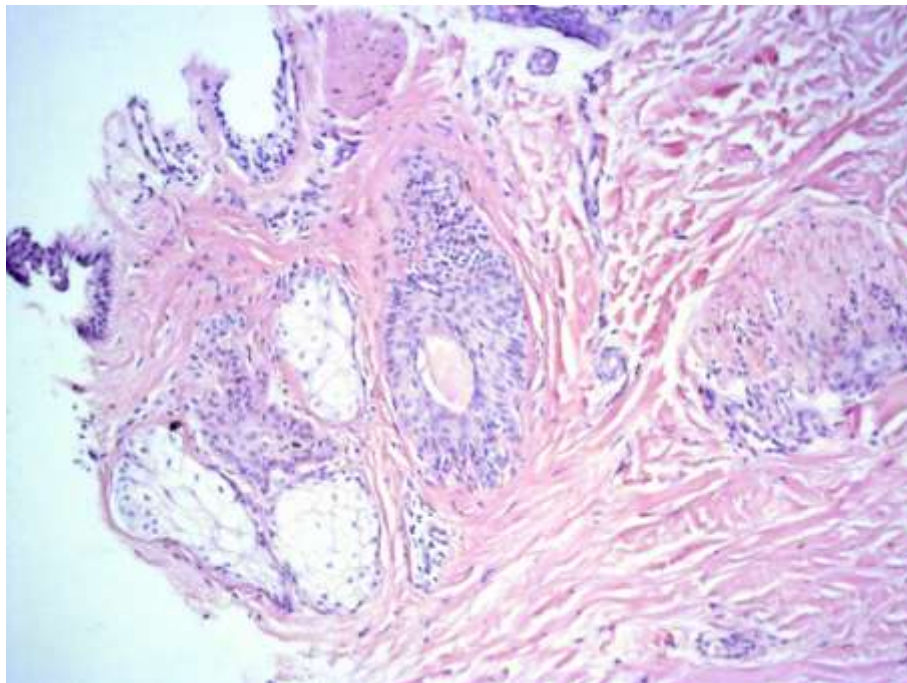


Рис. 5.3. Підгрупа II-м.а. В зоні волосяного фолікула лімфогістіоцитарна з домішкою моноцитів клітинна інфільтрація, набряк стромы. Забарвлення *гематоксиліном та еозином*, $\times 100$.

При патоморфологічному дослідженні біоптатів шкіри хворих, які увійшли до підгрупи II-мх, нами встановлено, що за умов забарвлення гематоксиліном та еозином спостерігалось нерівномірне потовщення епідермісу, різного ступеня гіперкератоз, паракератоз, у тому числі в гирлах волосяних фолікулів, дегенеративні зміни в епітеліоцитах, а також вакуольна дистрофія, не різко виражений інтрацелюлярний набряк, товщина епітеліального шару склала $141,2 \pm 3,72$ мкм (Рис. 5.4).

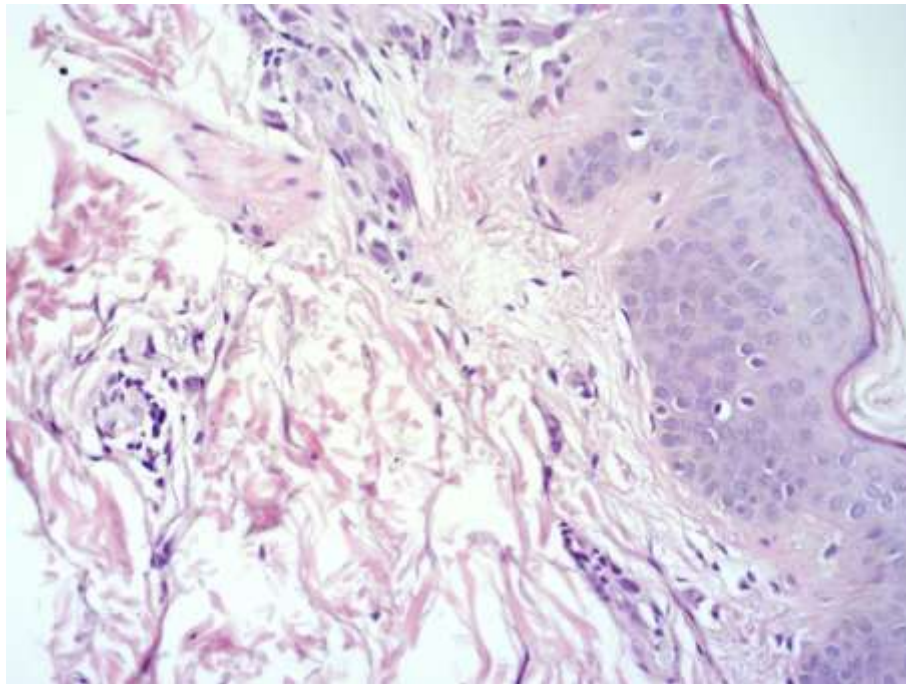


Рис. 5.4. Підгрупа II-мх. Фрагмент шкіри з нерівномірним потовщенням епідермального шару, гіперкератоз, вакуольна дистрофія частини епітеліоцитів, вогнищевий периваскулярний фіброз. Забарвлення гематоксиліном та еозином, $\times 100$.

У дермі спостерігався незначний набряк. Виявлялися пілосебаційні комплекси, у яких відсутні волосяні стрижні. Вогнищево відмічалась лімфогістіоцитарна інфільтрації навколо волосяних фолікулів, окремих сальних, потових залоз та периваскулярно. Волосяні фолікули з ознаками атрофії, зовнішня та внутрішня піхва кореня розшаровані з ознаками апоптозу клітин. У стромі навколо придатків периваскулярно визначалось нерівномірне розростання сполучної тканини різного ступеня зрілості (Рис. 5.5).

Питомий об'єм паренхіми та строми при аналізі препаратів склав відповідно 30,3% та 69,7%.

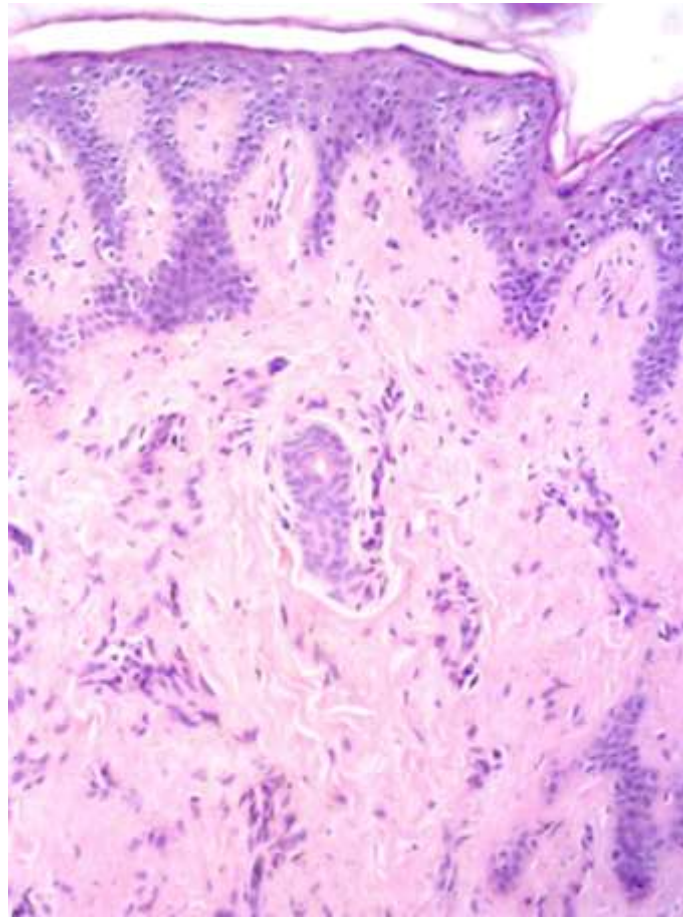


Рис. 5.5. Підгрупа II-мж. Незначний набряк в дермі. Волосяні фолікули з ознаками атрофії, волосяні стрижні відсутні. Навколо волосяних фолікулів та периваскулярно вогнищева лімфогістіоцитарна інфільтрації. Забарвлення гематоксилином та еозином, $\times 100$.

При дослідженні біоптатів шкіри хворих підгрупи I-ма нами встановлено, що при забарвленні гематоксилином та еозином спостерігалось нерівномірне стоншення епідермального шару, невеликі ділянки гіперкератозу та паракератозу, дегенеративні зміни в епітеліальних клітинах, в базальних відділах нерівномірно виражений інтрацелюлярний набряк, а також набряк дерми (Рис. 5.6), товщина епітеліального шару склала $90,9 \pm 4,74$ мкм.

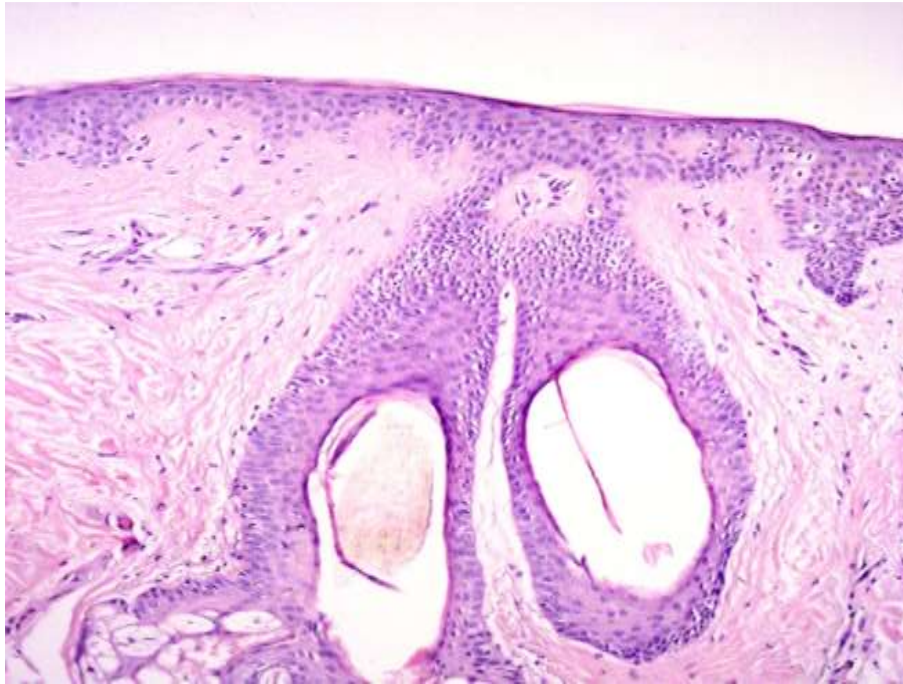


Рис. 5.6. Підгрупа I-_ма. Нерівномірне стоншення епідермального шару, дегенеративні зміни в епітеліоцитах, набряк дерми. Забарвлення гематоксилином та еозином, $\times 100$.

В дермі мав місце набряк, нерівномірно виражена лімфогістіоцитарна з домішкою плазматичних клітин та моноцитів запальна інфільтрація, яка локалізувалась переважно перифолікулярно, проміж оболонками фолікулярної сумки та периваскулярно (Рис. 5.7).

Питомий об'єм паренхіми та строми в даній підгрупі склав відповідно 10,5% та 89,5%.

При патоморфологічному дослідженні біоптатів шкіри хворих підгрупи I-_мх при забарвленні гематоксилином та еозином відмічалися нерівномірне потовщення епідермісу, зони потоншення епітеліального шару, ділянки нерівномірно вираженого гіперкератозу та паракератозу, в епітеліальних клітинах дегенеративні зміни, ознаки апоптозу в частині клітин, дисмукоїдоз та вогнищевий фіброз строми (Рис. 5.8). Товщина епітеліального шару склала $106,9 \pm 2,57$ мкм.

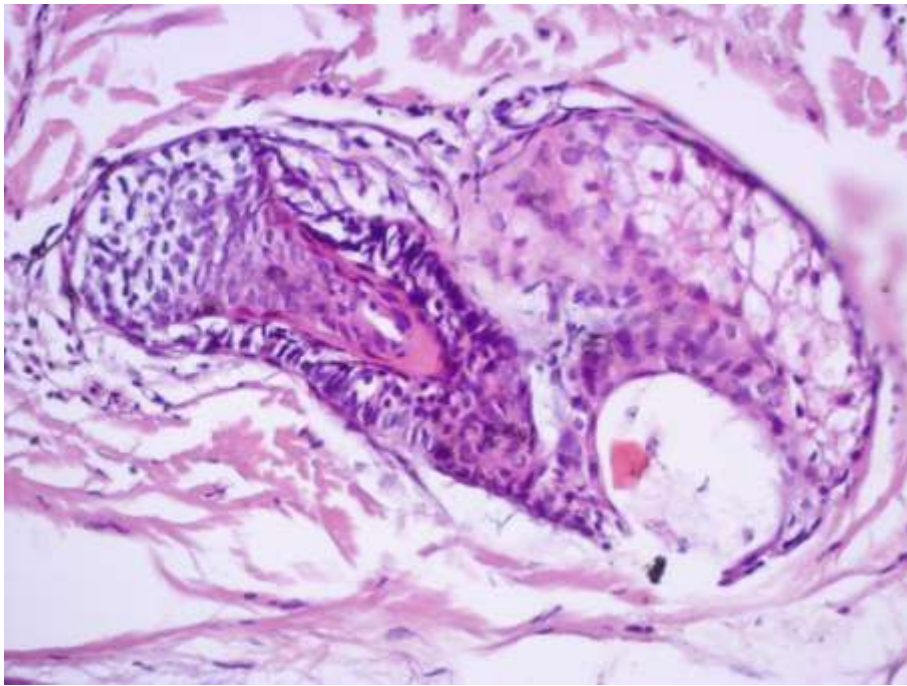


Рис. 5.7. Підгрупа I-мa. Виражений запальний клітинний інфільтрат в нижній частині волосяного фолікула, перифолікулярно, периваскулярно набряк в стромі. Зabarвлення *гематоксином та еозином*, $\times 200$.

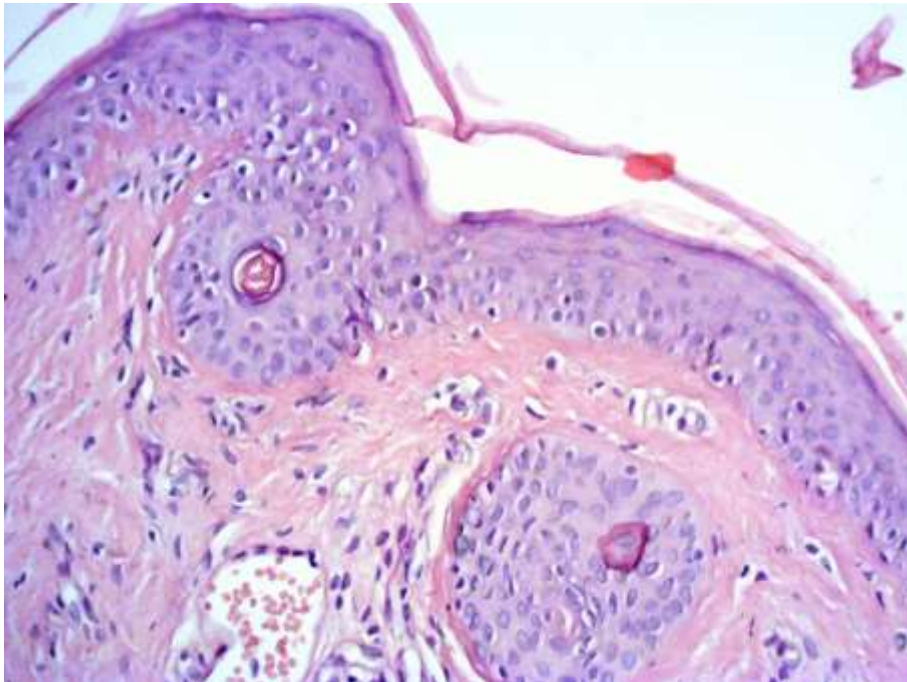


Рис. 5.8. Підгрупа I-мx. Нерівномірне потовщення епідермісу, дегенеративні зміни в епітеліоцитах, атрофовані волосяні фолікули, набряк, дисмукоїдоз та вогнищевий фіброз стромі. Зabarвлення *гематоксином та еозином*, $\times 100$.

У дермі відзначалися набряк, вогнищевий дисмукоїдоз, ділянки зі згладжуванням малюнку сосочкового шару, сегментарний склероз епідермально-дермального з'єднання, вогнищева слабо виражена лімфогістіоцитарна інфільтрація навколо придатків та периваскулярно. В частині волосяних фолікулів цибулина заміщена кератиновим детритом, перифолікулярно спостерігається розростання сполучної тканини. Представлені волосяні фолікули з проявами атрофії, зовнішня та внутрішня піхва кореня з незначною запальною інфільтрацією (Рис. 5.9).

Питомий об'єм паренхіми та строми в даній підгрупі склав відповідно 15,3% та 84,7%.

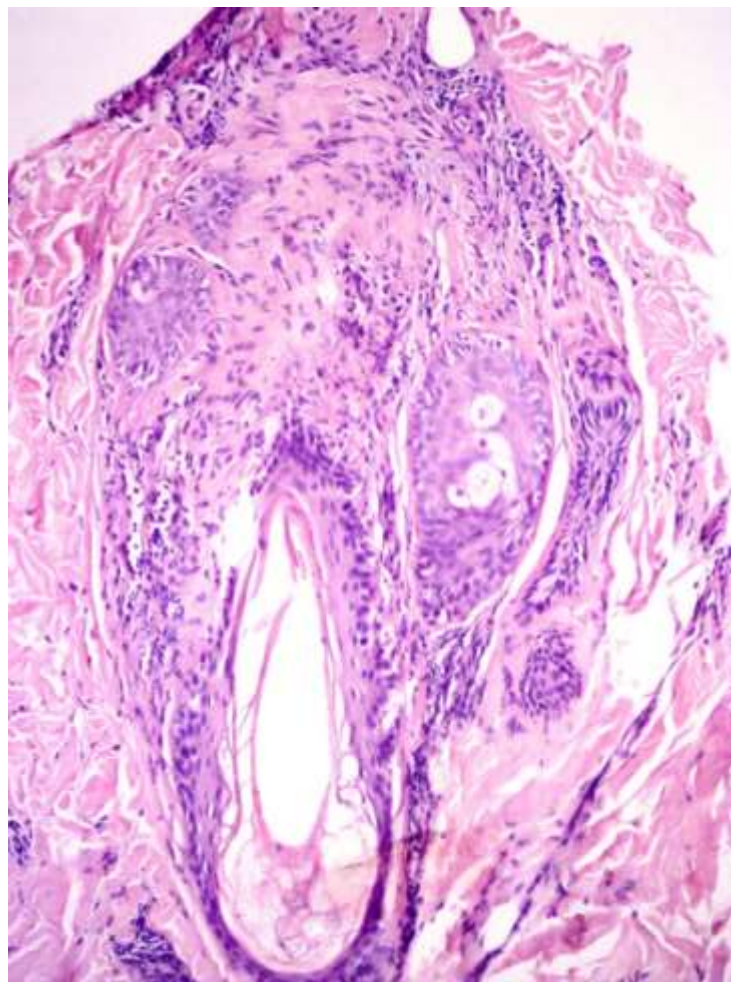


Рис. 5.9. Підгрупа I-мх. Волосяний фолікул з ознаками атрофії, кератиновий детрит частково заповнює волосяний фолікул, вогнищева лімфогістіоцитарна інфільтрація, перифолікулярний склероз. Забарвлення гематоксилином та еозином, $\times 200$.

5.2. Аналіз стану мікроциркуляторного русла, проліферативної та апоптотичної активності ураженої шкіри у хворих на гніздову алопецію з необтяженим перебігом захворювання та асоційовану з метаболічним синдромом

Для встановлення особливостей проліферативного і апоптотичного потенціалу та стану мікроциркуляторного русла в контрольній підгрупі і в кожній з підгруп хворих на гніздову алопецію було проведено ІГХД біоптатів шкіри з оцінкою експресії МАТ до Ki-67, Vcl-2, Caspase-3 та CD31.

При ІГХД з МАТ до Ki-67 біоптатів шкіри пацієнтів без проявів гніздової алопеції, тобто контрольної підгрупи, встановлено, що позитивна експресія була відмічена в епітеліальному шарі більш виражена в базальних його відділах, склала 40,2% (Рис. 5.10).

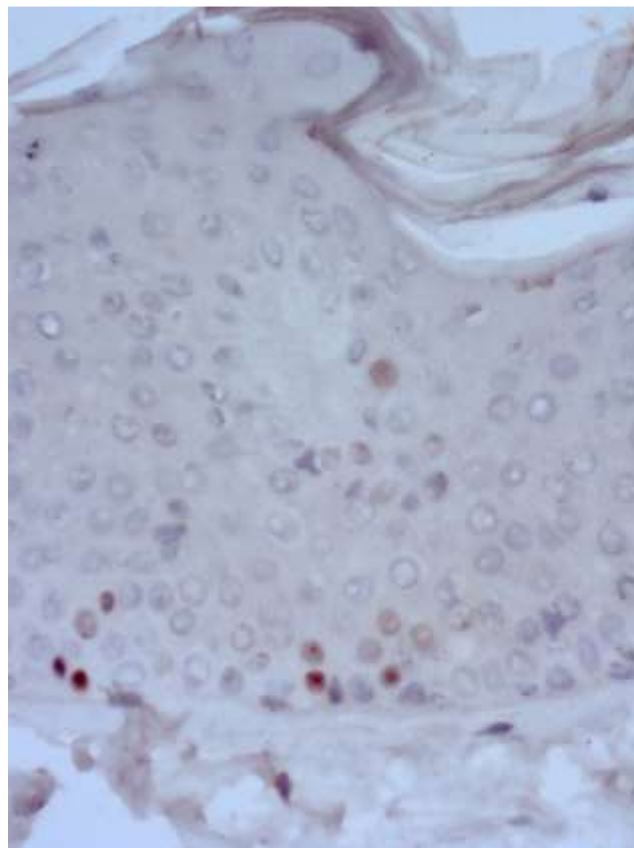


Рис. 5.10. Контрольна підгрупа. Нормальна будова фрагменту шкіри. Позитивна експресія в клітин в базальних відділах епідермісу. ІГХД з МАТ до Ki-67, $\times 400$.

При проведенні ІГХД з МАТ до Vcl-2 біоптатів шкіри пацієнтів контрольної групи нами проведена оцінка експресії в епітеліальному шарі та в дермі. При оцінці МАТ до Vcl-2 в епітеліальному пласті була використана бальна оцінка, вона склала $3,8 \pm 0,2$ (Рис. 5.11). Аналіз особливостей експресії МАТ до Vcl-2 у дермі був проведений шляхом підрахунку абсолютної кількості імунопозитивних Vcl-2 клітин та склав $12,2 \pm 0,4$.

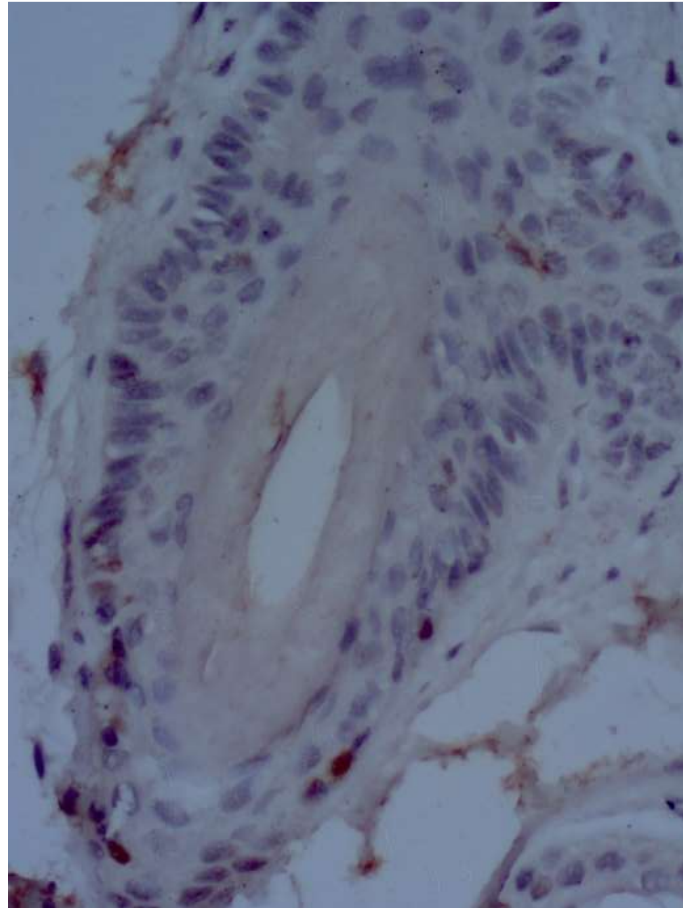


Рис. 5.11. Контрольна підгрупа. Нормальна будова фрагменту шкіри. Позитивна експресія в епітеліальному компоненті – в епітеліоцитах волосяних фолікулів. ІГХД з МАТ до Vcl-2, $\times 400$.

Нами була проаналізована експресія апоптотичних маркерів Caspase-3 при ІГХД. Оцінка експресії даного маркера в епітеліальному пласті проведена з використанням бального підрахунку, він склав $0,3 \pm 0,01$ (Рис. 5.12). В дермі підраховувалась абсолютна кількість імунопозитивних Caspase-3 клітин, середнє значення абсолютної кількості склало $0,8 \pm 0,3$.

Для встановлення стану мікроциркуляторного русла нами було використано ІГХД з МАТ до CD31 та був проведений підрахунок абсолютної кількості судин у дермі (Рис. 5.13). Середнє значення абсолютної кількості судин у дермі склало $8,2 \pm 0,5$.

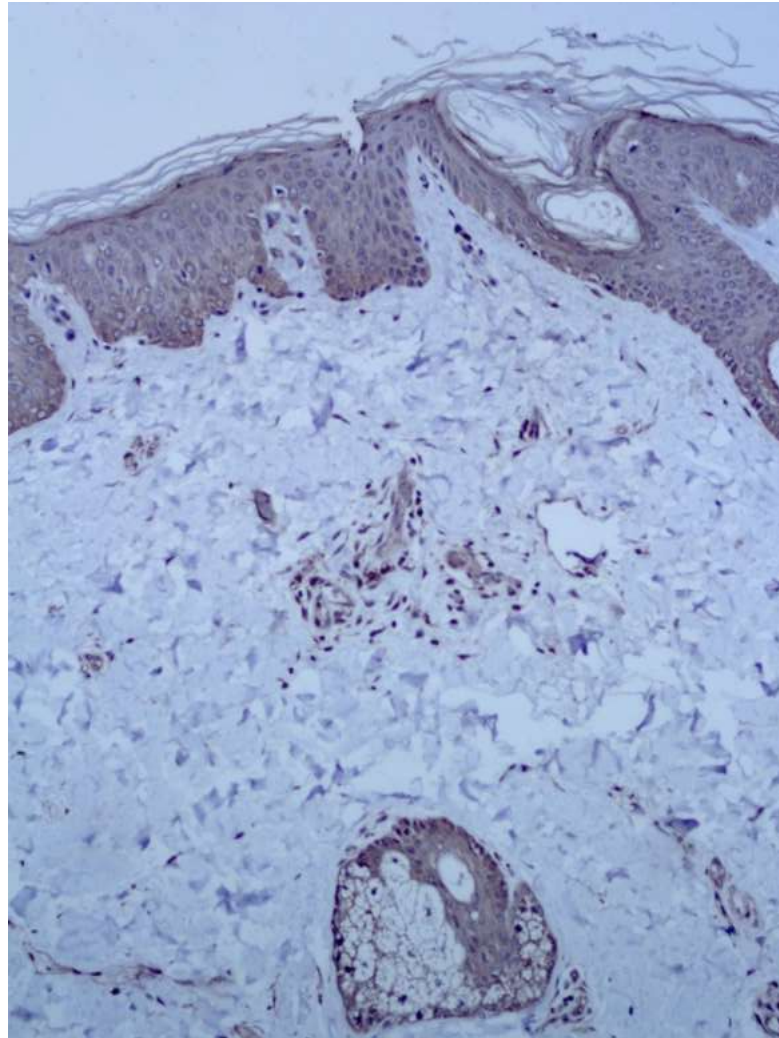


Рис. 5.12. Контрольна група. Нормальна будова фрагменту шкіри. Позитивна експресія в окремих клітинах епітеліальних клітинах та в дермі в зоні фолікулів та придатків шкіри. ІГХД з МАТ до Caspase-3, $\times 100$.

При ІГХД з МАТ до Ki-67 біоптатів шкіри хворих підгрупи II-ма встановлено, що позитивна експресія була відмічена в епітеліальному шарі, мала нерівномірний характер розповсюдження та більш виражена в базальних відділах (Рис. 5.14), в тому числі й в нижній зоні ушкоджених волосяних фолікулів (Рис. 5.15), і загалом склала 15,4%.

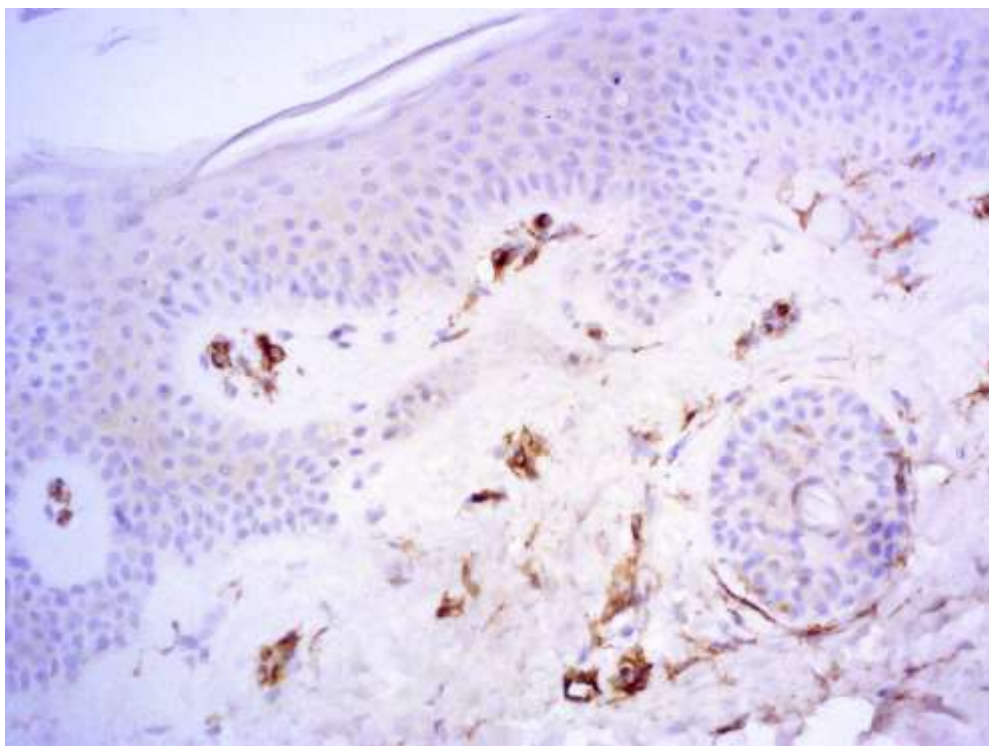


Рис. 5.13. Контрольна підгрупа. Нормальна будова фрагменту шкіри. Позитивна експресія ендотелію судин в дермі. ІГХД з МАТ до CD31, $\times 100$.

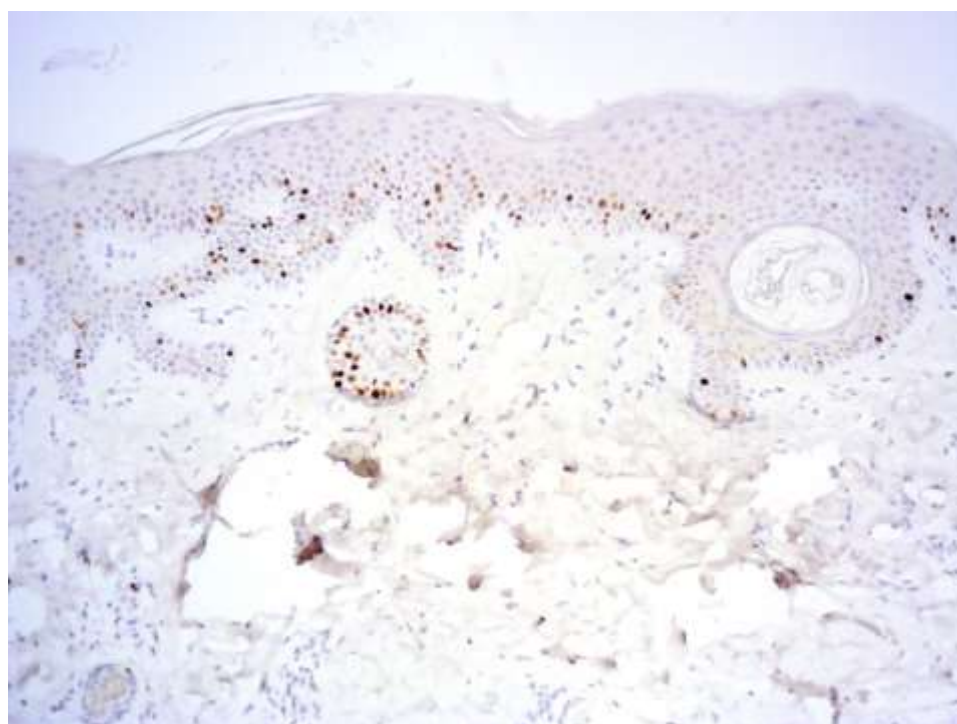


Рис. 5.14. Підгрупа II-а. Позитивна експресія проліферуючих клітин в епітеліальному шарі, більш виражена в базальних відділах. ІГХД з МАТ до Ki-67, $\times 100$.

При проведенні ІГХД з МАТ до Vcl-2 біоптатів шкіри хворих підгрупи II-ма нами проведена оцінка експресії в епітеліальному шарі та в дермі. При оцінці експресії МАТ до Vcl-2 в епітеліальному пласті була використана бальна оцінка, вона склала $2,0 \pm 0,1$. Особливості експресії МАТ до Vcl-2 у дермі було встановлено шляхом підрахунку абсолютної кількості імунопозитивних Vcl-2 клітин та склало $6,25 \pm 0,2$ (Рис. 5.16).

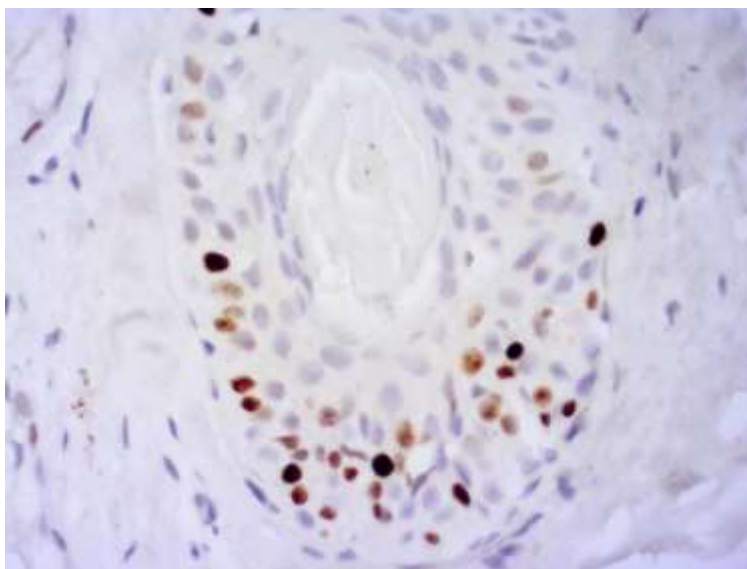


Рис. 5.15. Підгрупа II-ма. Позитивна експресія проліферуючих клітин в нижній зоні ушкодженого волосяного фолікулу. ІГХД з МАТ до Ki-67, $\times 100$.



Рис. 5.16. Підгрупа II-ма. Позитивна експресія імунопозитивних клітин в епідермісі та дермі. ІГХД з МАТ до Vcl-2, $\times 400$.

Нами була проаналізована особливість експресії МАТ до Caspase-3 в біоптатах шкіри хворих підгрупи II-_м.а. Оцінка експресії МАТ до Caspase-3 в епітеліальному пласті була проведена з використанням бального підрахунку, що склало $2,9 \pm 0,01$. В дермі підраховували абсолютну кількість імунопозитивних Caspase-3 клітин, середнє значення абсолютної кількості склало $12,5 \pm 1,9$ (Рис. 5.17).

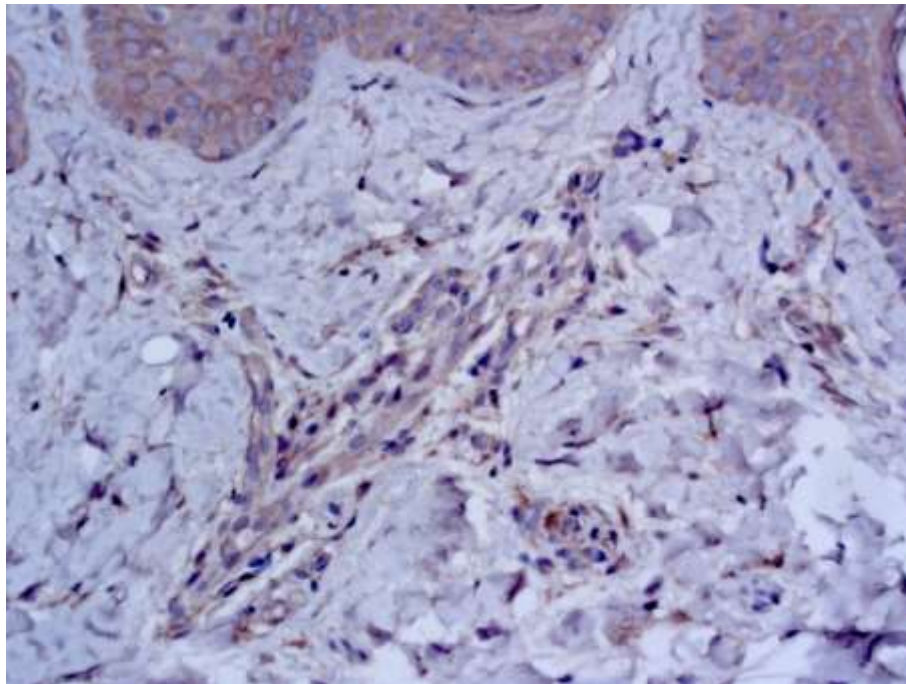


Рис. 5.17. Підгрупа II-_м.а. Позитивна експресія в клітинах епітелію та в стромі в ділянках клітинних інфільтратів. ІГХД з МАТ до Caspase-3, $\times 200$.

Для оцінки стану мікроциркуляторного русла в біоптатах шкіри хворих підгрупи II-_м.а нами було використано ІГХД з МАТ до CD31 та був проведений підрахунок абсолютної кількості судин у дермі. Середнє значення абсолютної кількості судин у дермі склало $4,8 \pm 0,3$ (Рис. 5.18).

При проведенні ІГХД з МАТ до Ki67 біоптатів шкіри хворих підгрупи II-_м.х відмічалась виражена проліферативна активність в глибоких шарах епідермісу (Рис. 5.19), вогнищева виражена проліферація в епітеліальному компоненті фолікулярної сумки (Рис. 5.20). Загальний проліферативний індекс сягав 24,6%.

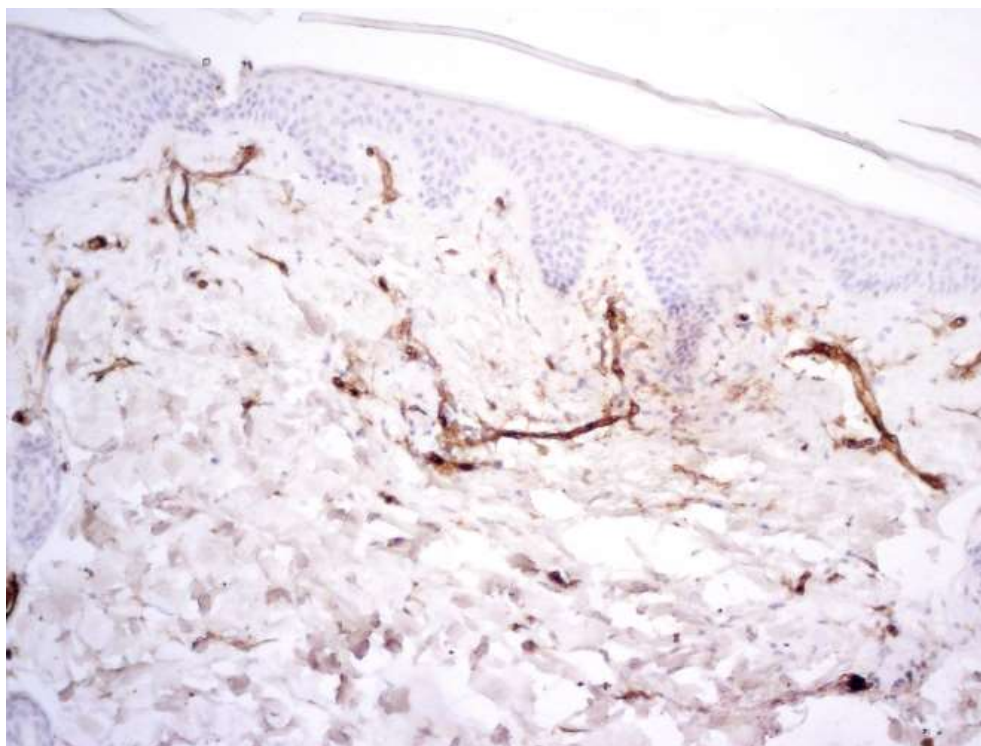


Рис. 5.18. Підгрупа II-ма. Позитивна нерівномірна експресія ендотелію судин в дермі. ІГХД з МАТ до CD31, $\times 100$.

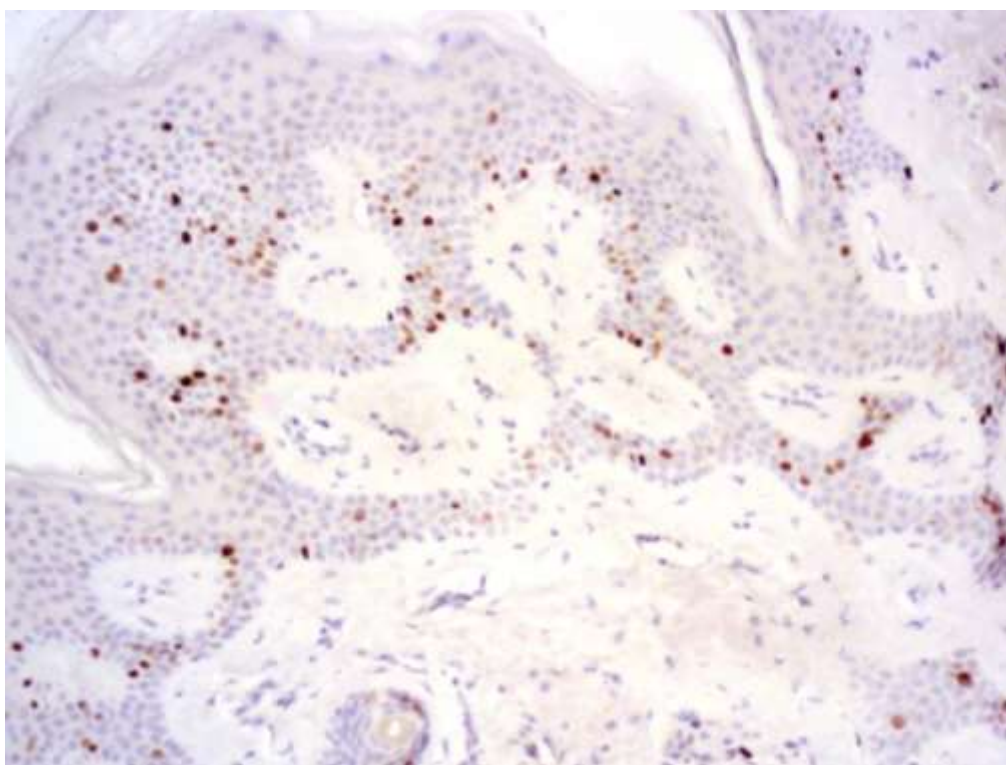


Рис. 5.19. Підгрупа II-мх. Позитивна ядерна експресія клітин з в глибоких відділах епідермісу. ІГХД з МАТ до Ki-67, $\times 100$

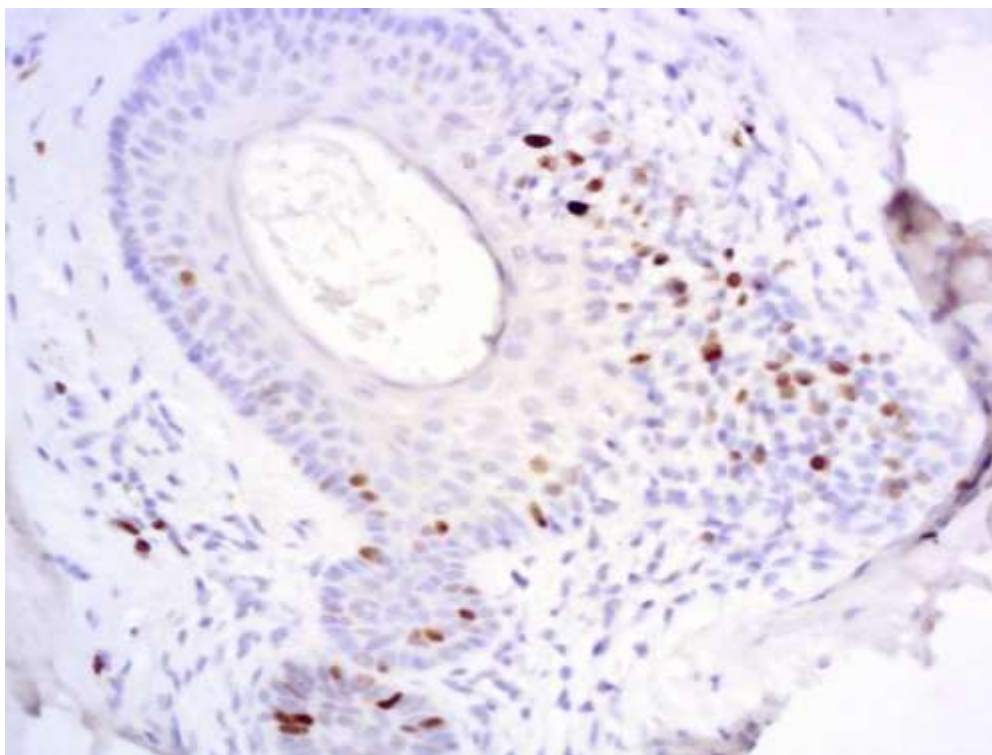


Рис. 5.20. Підгрупа II-мх. Позитивна вогнищева ядерна експресія в епітеліальному компоненті цибулини волосяного фолікулу. ІГХД з МАТ до Ki-67, $\times 200$

При проведенні ІГХД з МАТ до антиапоптотичного белка Bcl-2 біоптатів шкіри хворих підгрупи II-мх нами проведена оцінка експресії в епітеліальному шарі та в дермі.

Аналізуючи особливості експресії антиапоптотичного білка Bcl-2, нами було встановлено виражену позитивну реакцію в епідермісі та нерівномірну переважно помірної інтенсивності забарвлення частини клітин навколо придатків шкіри, а саме навколо дегенеративно змінених волосяних фолікулів, периваскулярно, в зонах клітинної інфільтрації (Рис. 5.21).

При оцінці МАТ до Bcl-2 в епітеліальному пласті була використана бальна оцінка, вона склала $2,8 \pm 0,1$. Особливості експресії МАТ до Bcl-2 у дермі було встановлено шляхом підрахунку абсолютної кількості імунопозитивних Bcl-2 клітин та склало $8,5 \pm 0,3$.

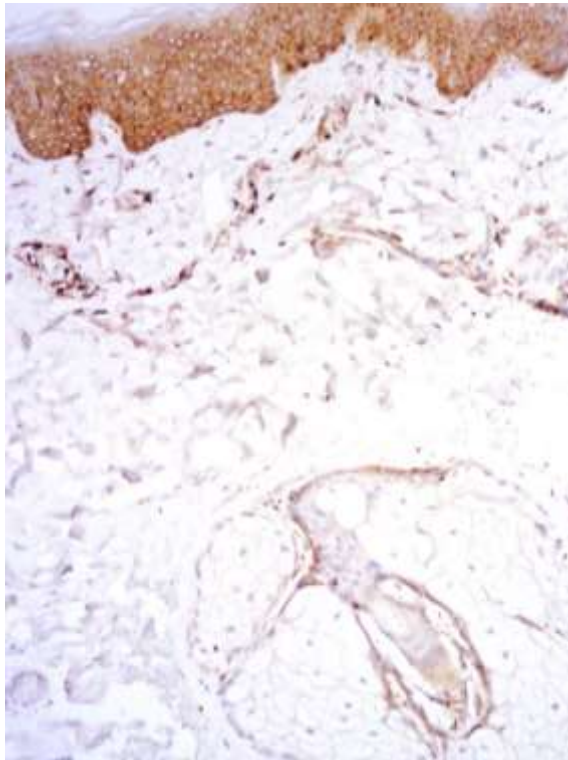


Рис. 5.21. Підгрупа II-мх. Виражена експресія в епідермальному шарі, нерівномірна помірна експресія Vcl-2 навколо волосяного фолікулу. ІГХД з МАТ до Vcl-2, $\times 200$

Було проаналізовано особливість експресії МАТ до Caspase-3 в біоптатах шкіри хворих підгрупи II-мх. Оцінка експресії Caspase-3 в епітеліальному шарі проведена з використанням бального підрахунку та склала $1,8 \pm 0,01$. У дермі підраховувалась абсолютна кількість імунопозитивних Caspase-3 клітин, середнє значення їх кількості було $8,7 \pm 0,9$ (Рис. 5.22).

Для оцінки стану мікроциркуляторного русла було використано ІГХД з МАТ до CD31 біоптатів шкіри хворих підгрупи II-мх та був проведений підрахунок абсолютної кількості судин у дермі. Середнє значення абсолютної кількості судин у дермі склало $6,4 \pm 0,2$ (Рис. 5.23). Проведений аналіз показав, що позитивна експресія ендотеліальних клітин в епідермально-дермальній зоні характеризує активну регенераторну здатність судин мікроциркуляторного русла, що забезпечує живлення клітин епідермісу та структур дерми.

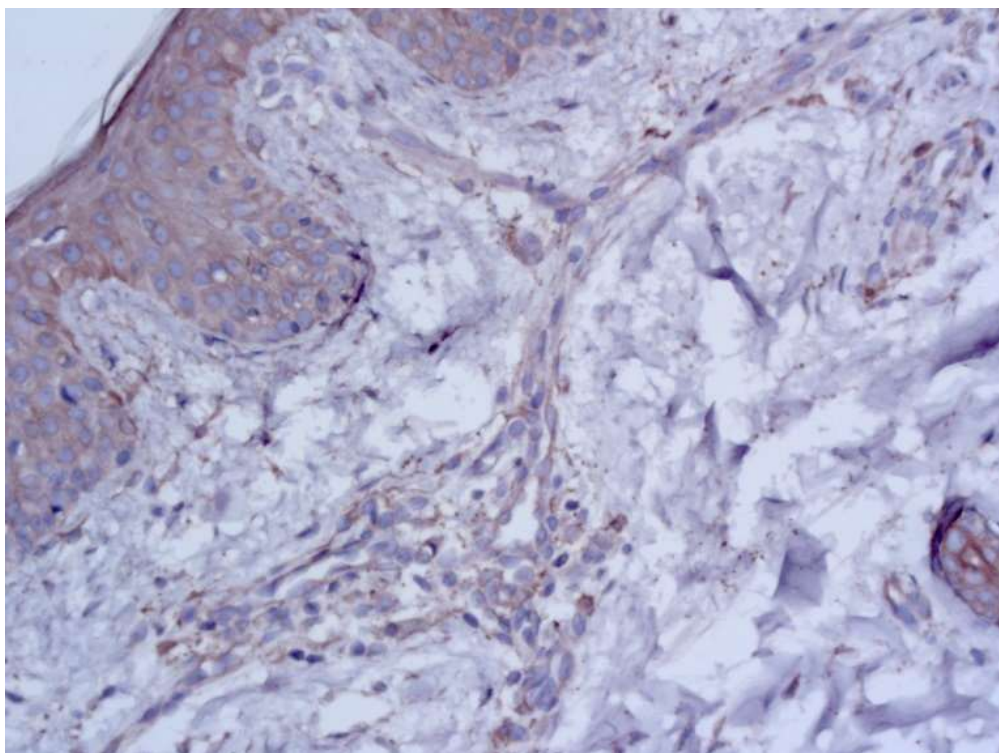


Рис. 5.22. Підгрупа II-_{м.х.} Позитивна експресія в клітинах епідермісу та в стромі навколо судин, в ділянках клітинних інфільтратів. ІГХД з МАТ до Caspase-3, ×200.

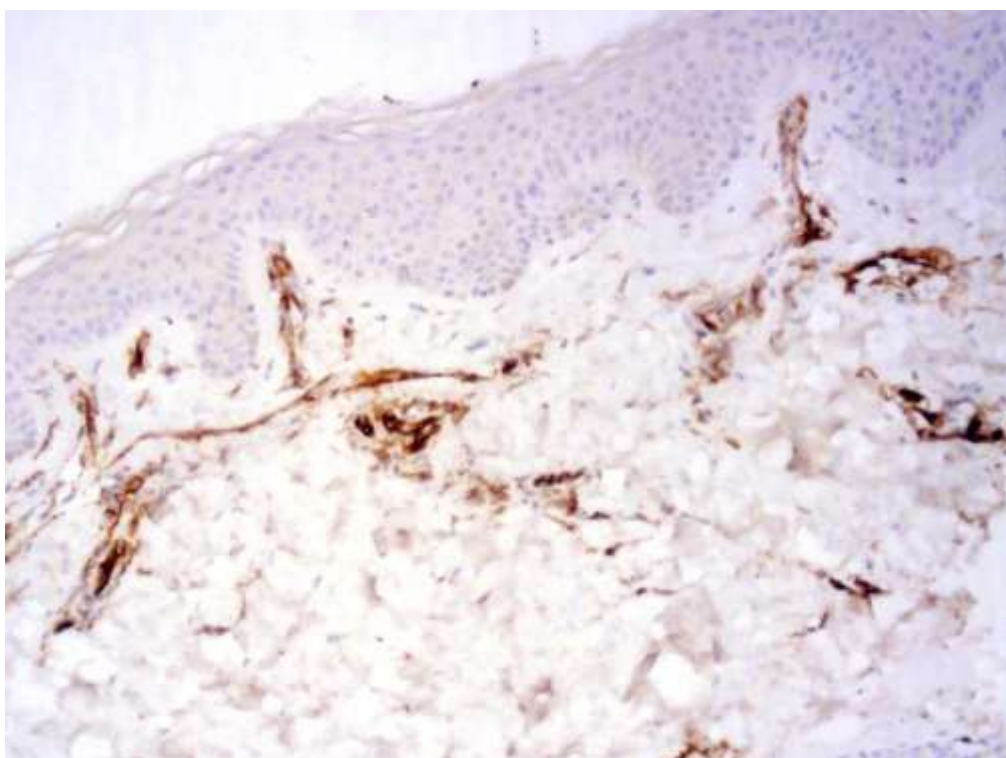


Рис. 5.23. Підгрупа II-_{м.х.} Виражена експресія ендотеліальних клітин судин мікроциркуляторного руслу. ІГХД з МАТ до CD31, ×100

При ІГХД з МАТ до Ki-67 біоптатів шкіри хворих підгрупи I-_{ма} встановлено, що позитивна експресія була незначною, позитивні поодинокі клітини спостерігались в базальному відділі епітеліального шару та складала 6,4% (Рис. 5.24).

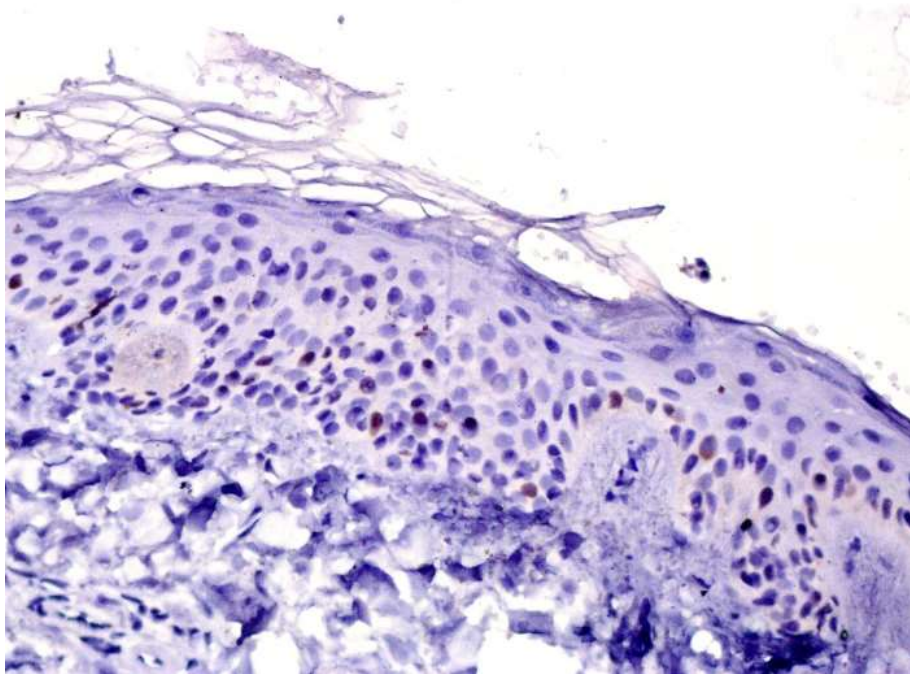


Рис. 5.24. Підгрупа I-_{ма}. Позитивна експресія поодиноких клітин в базальних відділах епідермісу. ІГХД з МАТ до Ki-67, $\times 200$

При проведенні ІГХД з МАТ до Vcl-2 біоптатів шкіри хворих підгрупи I-_{ма} нами проведена оцінка експресії в епітеліальному шарі та в дермі. При оцінці МАТ до Vcl-2 в епітеліальному пласті була використана бальна оцінка, вона складала $0,8 \pm 0,1$ (Рис. 5.25). Відмічено, що переважно експресували клітини базальних відділів епідермісу.

Особливості експресії МАТ до Vcl-2 у дермі було встановлено шляхом підрахунку абсолютної кількості імунопозитивних Vcl-2 клітин та складало $2,75 \pm 0,2$.

Проаналізована особливість експресії МАТ до Caspase-3 біоптатів шкіри хворих підгрупи I-_{ма}. Оцінка експресії Caspase-3 в епітеліальному пласті була проведена з використанням бального підрахунку, що складало $3,8 \pm 0,01$. В дермі

підраховувалась абсолютна кількість імунопозитивних Caspase-3 клітин, середнє значення абсолютної кількості яких склало $17,4 \pm 1,8$ (Рис. 5.26).

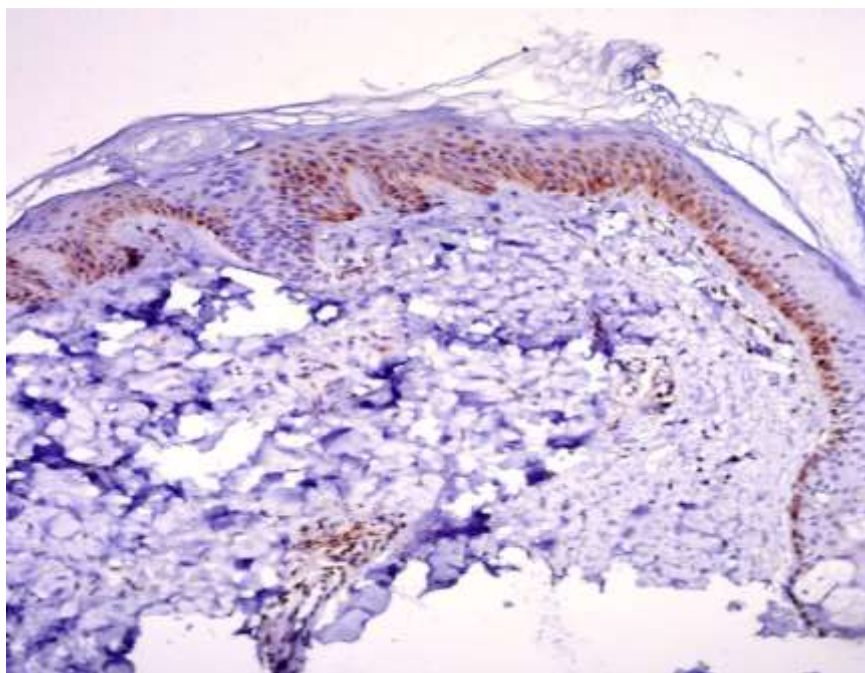


Рис. 5.25. Підгрупа I_{-м.а.} Нерівномірно виражена експресія в базальних відділах епідермального шару, поодинокі позитивні клітини периваскулярно в клітинних інфільтратах. ІГХД з МАТ до Vcl-2, $\times 100$

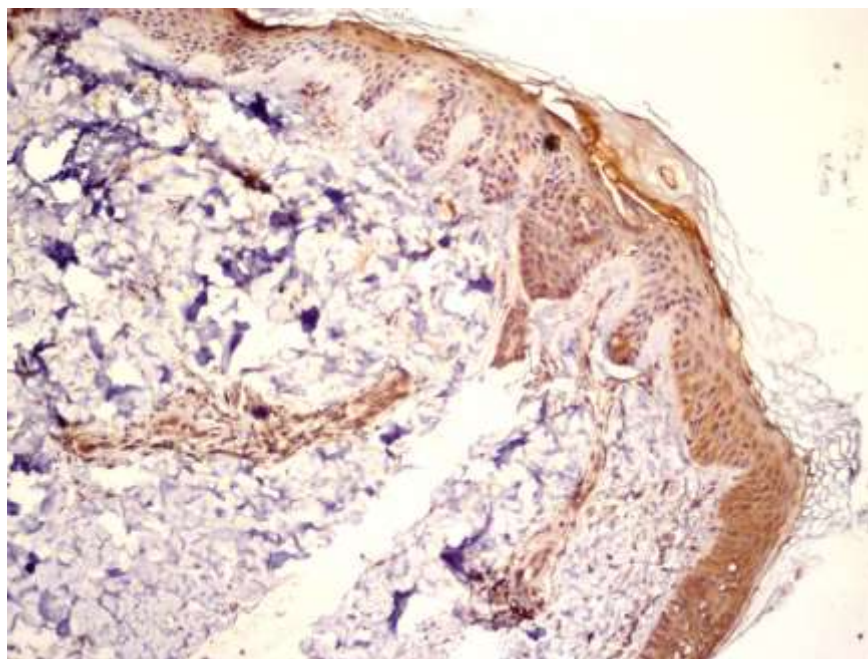


Рис. 5.26. Підгрупа I_{-м.а.} Виражена експресія в епідермісi враженої ділянки, позитивна експресія в дермі в зоні клітинних інфільтратів, периваскулярно. ІГХД з МАТ до Caspase-3, $\times 100$.

Оцінка стану мікроциркуляторного русла в біоптатах шкіри хворих підгрупи I-м_а була проведена за допомогою ІГХД з МАТ до CD31. Зокрема, проведений підрахунок абсолютної кількості судин у дермі. Середнє значення абсолютної кількості судин у дермі склало $1,8 \pm 0,2$ (Рис. 5.27).

При ІГХД з МАТ до Ki-67 біоптатів шкіри хворих підгрупи I-м_х нами визначено, що позитивна експресія клітини спостерігались переважно в базальному відділі епітеліального шару та склала 12,2% (Рис. 5.28).

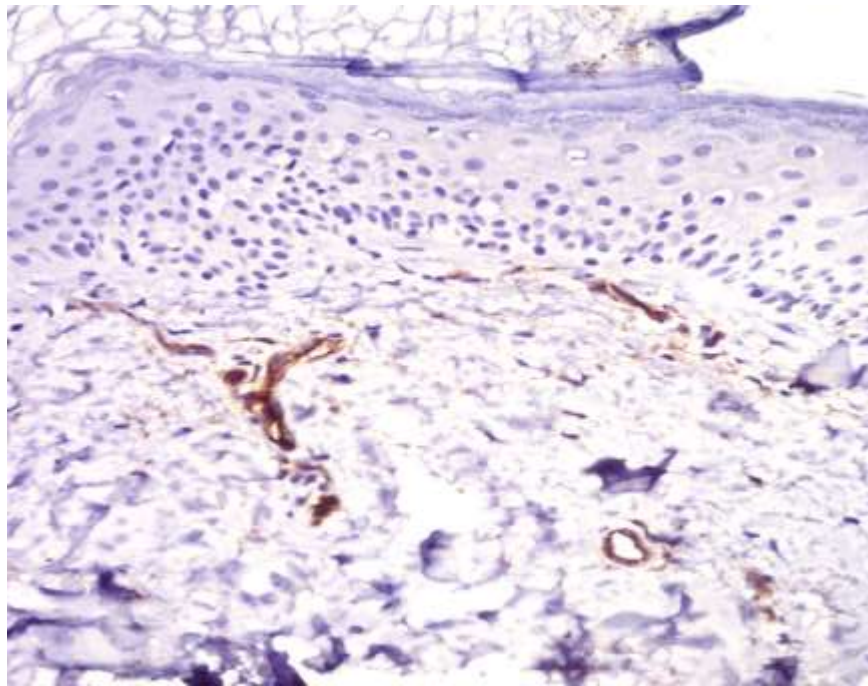


Рис. 5.27. Підгрупа I-м_а. Позитивна нерівномірна експресія ендотеліальних клітин в невеликій кількості судин в дермі. ІГХД з МАТ до CD31, $\times 200$.

При ІГХД з МАТ до Vcl-2 біоптатів шкіри хворих підгрупи I-м_х нами проведена оцінка експресії в епітеліальному шарі та в дермі. При оцінці МАТ до Vcl-2 в епітеліальному пласті була використана бальна оцінка, вона склала $1,5 \pm 0,1$ (Рис. 5.29).

Особливості експресії МАТ до Vcl-2 у дермі було встановлено шляхом підрахунку абсолютної кількості імунопозитивних Vcl-2 клітин та склало $5,25 \pm 0,2$. Експресія була в епітеліальному компоненті видалених фрагментів.

Вогнищево спостерігались імунопозитивні клітини в ділянках незначної клітинної інфільтрації (Рис. 5.30).

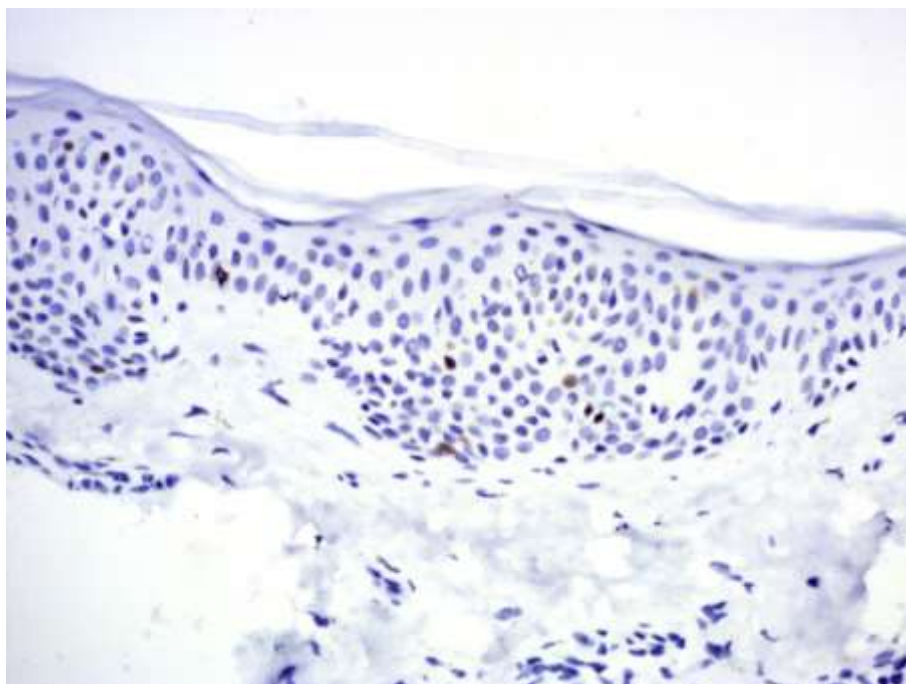


Рис. 5.28. Підгрупа I_{-м.х.} Експресія поодиноких позитивно забарвлених клітин в глибоких відділах епідермісу. ІГХД з МАТ до Ki-67, ×200

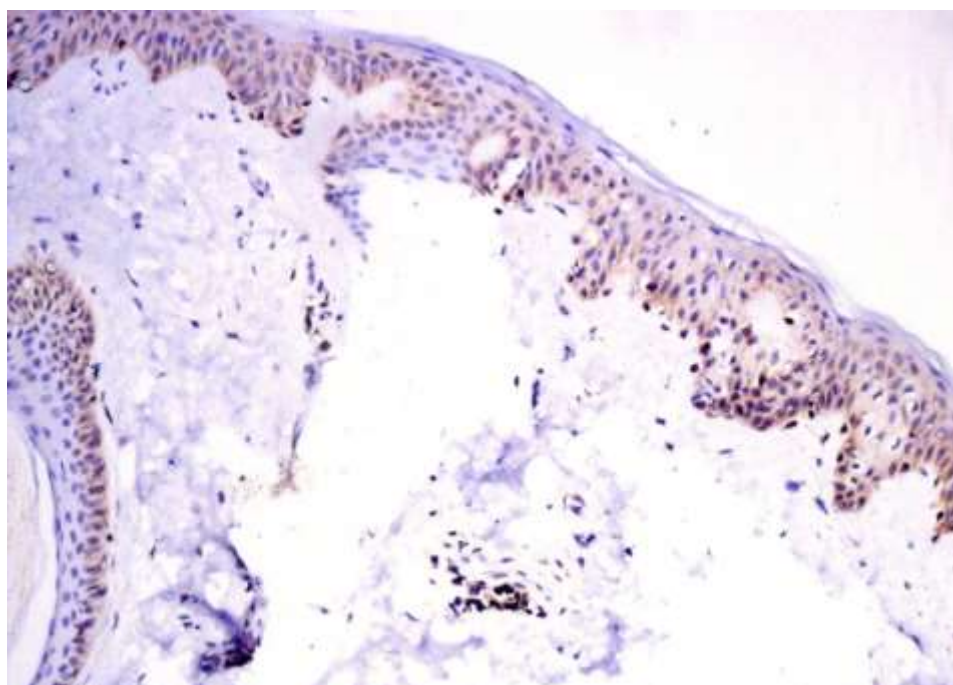


Рис. 5.29. Підгрупа I_{-м.х.} Експресія в клітинах епідермісу, переважно в зовнішньому шарі епітелію волосяного фолікулу. ІГХД з МАТ до Vcl-2, ×100.

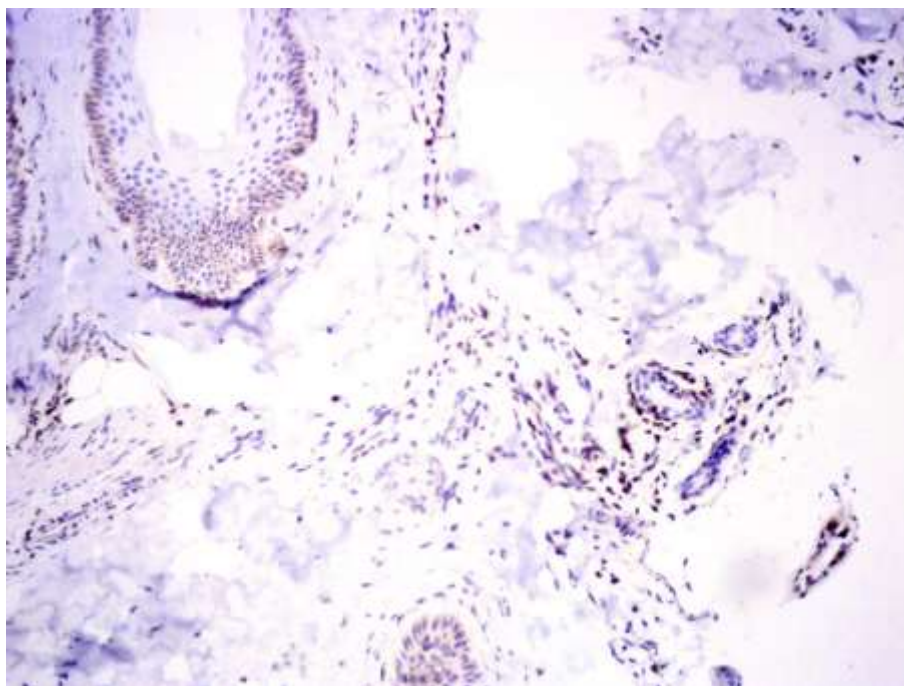


Рис. 5.30. Підгрупа I-мх. Експресія в епітелію волосяного фолікулу, і стромі в клітинних інфільтратах. ІГХД з МАТ до Vcl-2, $\times 100$.

При ІГХД нами проаналізована особливість експресії МАТ до Caspase-3 біоптатів шкіри хворих підгрупи I-мх. Оцінка експресії Caspase-3 в епітеліальному пласті була проведена з використанням бального підрахунку та склала $2,9 \pm 0,01$ (Рис. 5.31).

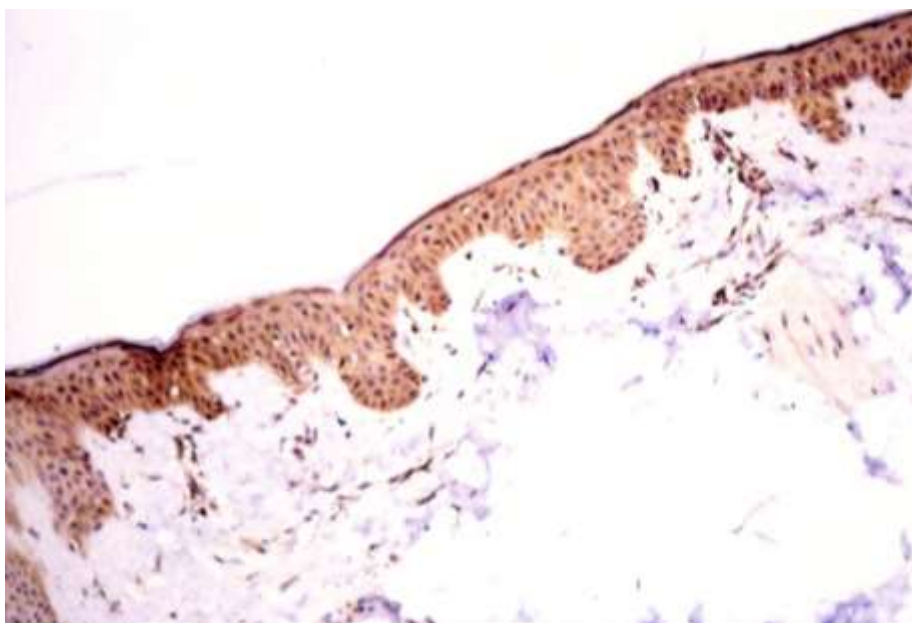


Рис. 5.31. Підгрупа I-мх. Виражена експресія в епідермісі враженої ділянки. ІГХД з МАТ до Caspase-3, $\times 100$.

У дермі підраховувалась абсолютна кількість імунопозитивних Caspase-3 клітин – при підрахунку середнє значення абсолютної кількості склало $11,3 \pm 2,1$ (Рис. 5.32).

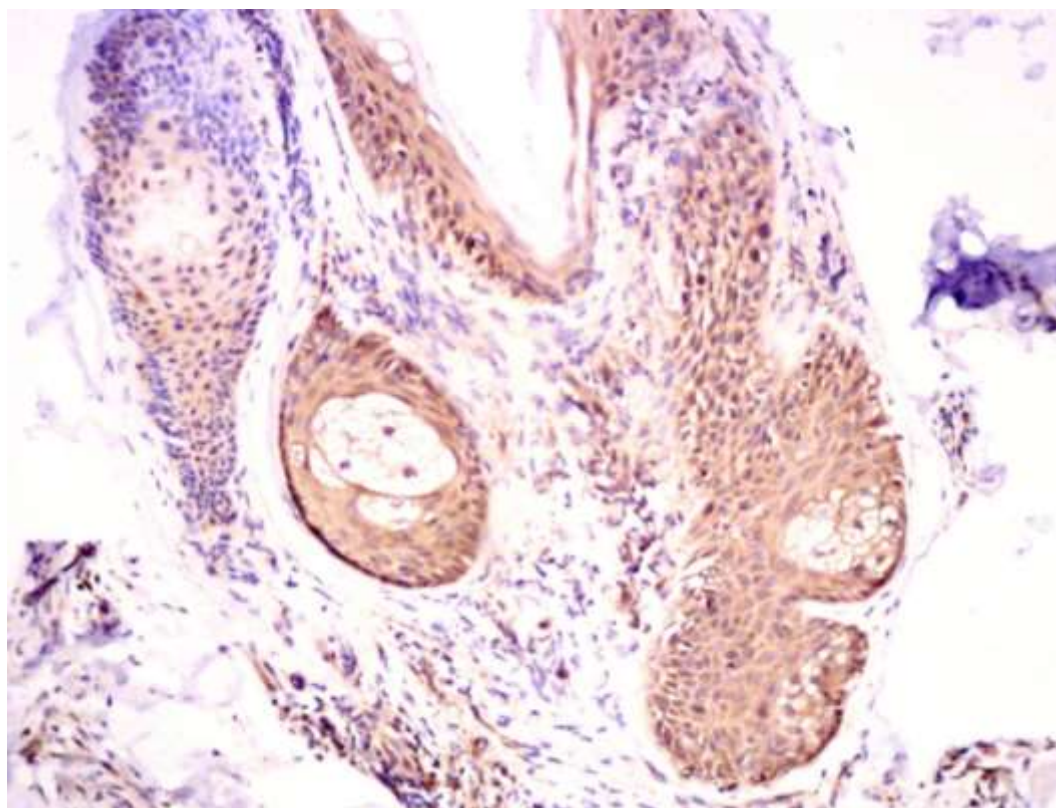


Рис. 5.32. Підгрупа I-мх. Позитивна експресія в епітеліальних клітинах волосяного атрофічного волосяного фолікула та інших придатків шкіри. ІГХД з МАТ до Caspase-3, $\times 100$.

Оцінка стану мікроциркуляторного русла було проведено за допомогою ІГХД з МАТ до CD31 біоптатів шкіри хворих підгрупи I-мх. Виявлено нерівномірне розташування в дермі судин мікроциркуляторного русла, де спостерігалася позитивна експресія в клітинах ендотелію, а також помірно виражену експресію в поодиноких та окремо розташованих клітинах в дермі (Рис. 5.33).

Був проведений підрахунок абсолютної кількості судин у дермі. Середнє значення абсолютної кількості судин у дермі склало $3,8 \pm 0,1$.

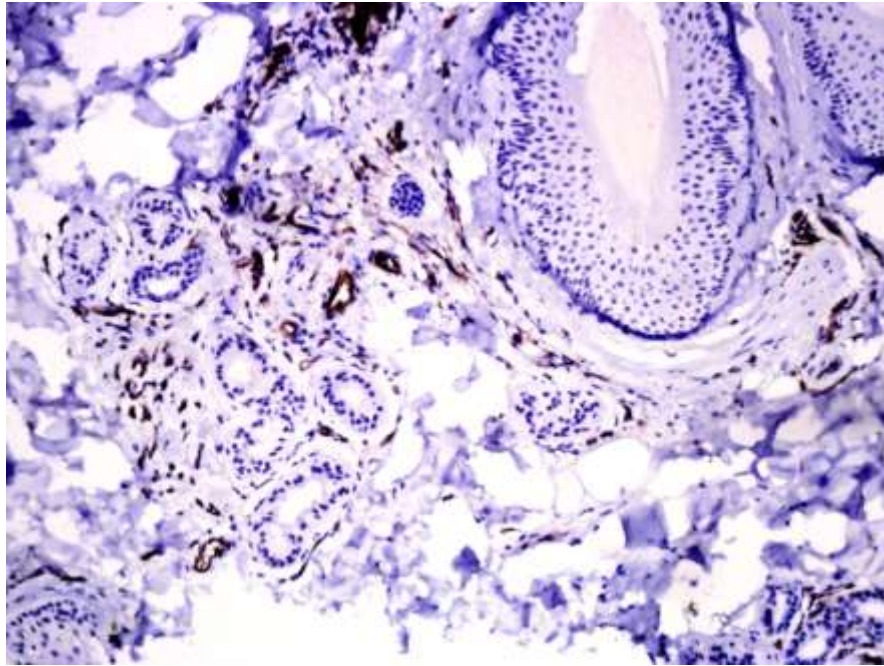


Рис. 5.33. Підгрупа I-_{мх}. Позитивна експресія клітинами ендотелію судин та поодинокими окремими клітинами в дерми. ІГХД з МАТ до CD31, $\times 100$.

5.3. Морфометрична оцінка ураженої шкіри у хворих на гніздову алопецію з необтяженим перебігом захворювання та асоційовану з метаболічним синдромом

При вивченні мікропрепаратів, забарвлених гематоксилином та еозином, проводився підрахунок товщини епітеліального пласта (Табл. 5.1) та питомих об'ємів основних структурних елементів дерми, а саме паренхіми, яка була представлена придатками шкіри, та строми, що представлена сполучнотканинними волокнами з розташованими між ними судинами та нервовими волокнами (Табл. 5.2).

Таблиця 5.1

Середнє значення товщини епітеліального пласта (мкм)

Назва підгрупи				
Контрольна	I- _{ма}	I- _{мх}	II- _{ма}	II- _{мх}
176,5 \pm 7,53	90,9 \pm 4,74 ^{1,2}	106,9 \pm 2,57 ^{1,3,4}	123,4 \pm 3,55 ¹	141,2 \pm 3,72 ^{1,5}

Примітка:

¹ – значущість відмінностей між показниками контрольної підгрупи та I-_{ма}, I-_{мх}, II-_{ма}, II-_{мх}

² – значущість відмінностей між показниками підгруп I-_{ма} та II-_{ма}

³ – значущість відмінностей між показниками підгруп I-_{ма} та I-_{мх}

⁴ – значущість відмінностей між показниками підгруп I-_{мх} та II-_{мх}

⁵ – значущість відмінностей між показниками підгруп II-_{ма} та II-_{мх}

При аналізі отриманих даних нами встановлено, що товщина епітеліального пласта у підгрупах II-_{ма}, II-_{мх}, I-_{ма}, I-_{мх} була значущо ($p < 0,05$) меншою порівняно з показником підгрупи К. У підгрупі II-_{ма} порівняно з підгрупою II-_{мх}, у підгрупі I-_{ма} порівняно з підгрупою I-_{мх} показник товщини епітеліального пласта мав значущо менше значення ($p < 0,05$). Показник товщини епітеліального пласта був значущо більшим у підгрупі II-_{ма} порівняно з підгрупою I-_{ма}, у підгрупі II-_{мх} порівняно з підгрупою I-_{мх} ($p < 0,05$).

Таблиця 5.2

Середні значення питомих об'ємів (%)

основних структурних елементів дерми у досліджуваних підгрупах

Назва показника	Назва підгрупи				
	Контрольна	I- _{ма}	I- _{мх}	II- _{ма}	II- _{мх}
Питомий об'єм паренхіми	39,6	10,5 ^{1,2}	15,3 ^{1,4}	21,0 ¹	30,3 ^{1,5}
Питомий об'єм строми	60,4	89,5 ^{1,2}	84,7 ^{1,4}	79,0 ¹	69,7 ^{1,5}

Примітка:

¹ – значущість відмінностей між показниками контрольної підгрупи та I-_{ма}, I-_{мх}, II-_{ма}, II-_{мх}

² – значущість відмінностей між показниками підгруп I-_{ма} та II-_{ма}

- ³ – значущість відмінностей між показниками підгруп I-_{ма} та I-_{мх}
⁴ – значущість відмінностей між показниками підгруп I-_{мх} та II-_{мх}
⁵ – значущість відмінностей між показниками підгруп II-_{ма} та II-_{мх}

Аналізуючи показники нами встановлено, що у підгрупах II-_{ма}, II-_{мх}, I-_{ма}, I-_{мх} питомий об'єм паренхіми зменшувався ($p < 0,05$), стромі в дермі збільшувався ($p < 0,05$) порівняно з показником контрольної підгрупи. Показники питомого об'єм паренхіми зменшувалися ($p < 0,05$), стромі збільшувалися ($p < 0,05$) у дермі у підгрупі II-_{ма} порівняно з підгрупою II-_{мх}. Ці показники мали відповідно тенденцію до зменшення та збільшення підгрупи I-_{ма} порівняно з підгрупою I-_{мх} ($p < 0,05$). Питомий об'єм паренхіми у підгрупі II-_{ма} порівняно з підгрупою I-_{ма}, у підгрупі II-_{мх} порівняно з підгрупою I-_{мх} збільшувався ($p < 0,05$), а стромі відповідно зменшувався ($p < 0,05$).

При аналізі ІГХД реакції з маркером проліферації Кі67 нами був проведений підрахунок проліферативного індексу (%) в епітеліальному шарі, результати якого наведені в Таблиці 5.3.

Таблиця 5.3

Середні значення проліферативного індексу (%)
в епітеліальному шарі у досліджуваних підгрупах

Назва підгрупи				
Контрольна	I- _{ма}	I- _{мх}	II- _{ма}	II- _{мх}
40,2	6,4 ^{1,2}	12,2 ^{1,3,4}	15,4 ¹	24,6 ^{1,5}

Примітка:

- ¹ – значущість відмінностей між показниками контрольної групи та I-_{ма}, I-_{мх}, II-_{ма}, II-_{мх}
² – значущість відмінностей між показниками підгруп I-_{ма} та II-_{ма}
³ – значущість відмінностей між показниками підгруп I-_{ма} та I-_{мх}
⁴ – значущість відмінностей між показниками підгруп I-_{мх} та II-_{мх}
⁵ – значущість відмінностей між показниками підгруп II-_{ма} та II-_{мх}

Нами встановлено, що проліферативний індекс в епітеліальному пласті в підгрупах II-_{ма}, II-_{мх}, I-_{ма}, I-_{мх} у порівнянні з контрольною підгрупою був значуще меншим ($p < 0,05$). У підгрупі II-_{ма} у порівнянні з підгрупою II-_{мх}, у підгрупі I-_{ма} у порівнянні з підгрупою I-_{мх} проліферативний індекс зменшувався ($p < 0,05$). Проліферативний індекс мав значно більше ($p < 0,05$) значення у підгрупі II-_{ма} проти підгрупи I-_{ма} та у підгрупі II-_{мх} проти підгрупи I-_{мх}.

При аналізі даних ІГХД з МАТ до Vcl-2 проводилася оцінка експресії в епітеліальному шарі та в дермі. При оцінці МАТ до Vcl-2 в епітеліальному пласті була використана бальна оцінка, що наведено у Таблиці 5.4.

Таблиця 5.4

Аналіз експресії Vcl-2 в епітеліальному шарі (в балах)

Назва підгрупи				
Контрольна	I- _{ма}	I- _{мх}	II- _{ма}	II- _{мх}
3,8±0,2	0,8±0,1 ^{1,2}	1,5±0,1 ^{1,3,4}	2,0±0,1 ¹	2,8±0,1 ^{1,5}

Примітка:

¹ – значущість відмінностей між показниками контрольної підгрупи та I-_{ма}, I-_{мх}, II-_{ма}, II-_{мх}

² – значущість відмінностей між показниками підгруп I-_{ма} та II-_{ма}

³ – значущість відмінностей між показниками підгруп I-_{ма} та I-_{мх}

⁴ – значущість відмінностей між показниками підгруп I-_{мх} та II-_{мх}

⁵ – значущість відмінностей між показниками підгруп II-_{ма} та II-_{мх}

На підставі проведеного аналізу встановлено, що у підгрупах I-_{ма}, I-_{мх}, II-_{ма}, II-_{мх} експресія Vcl-2 знижувалась порівняно з контрольною підгрупою, про що свідчило значне зменшення ($p < 0,05$) середнього значення кількості балів. У підгрупі II-_{ма} порівняно з підгрупою II-_{мх}, у підгрупі I-_{ма} порівняно з підгрупою I-_{мх} середнє значення кількості балів було значно меншим

($p < 0,05$). Середнє значення кількості балів підгрупи II-_{ма} проти підгрупи I-_{ма}, підгрупи II-_{мх} проти підгрупи I-_{мх} було значно більшим ($p < 0,05$).

При аналізі особливостей експресії МАТ до Vcl-2 у дермі ми проводили підрахунок абсолютної кількості імунопозитивних Vcl-2 клітин, що представлено у Таблиці 5.5.

Таблиця 5.5

Середнє значення абсолютної кількості імунопозитивних Vcl-2 клітин у дермі

Назва підгрупи				
Контрольна	I- _{ма}	I- _{мх}	II- _{ма}	II- _{мх}
12,2±0,4	2,75±0,2 ^{1,2}	5,25±0,2 ^{1,3,4}	6,25±0,2 ¹	8,5±0,3 ^{1,5}

Примітка:

¹ – значущість відмінностей між показниками контрольної підгрупи та I-_{ма}, I-_{мх}, II-_{ма}, II-_{мх}

² – значущість відмінностей між показниками підгруп I-_{ма} та II-_{ма}

³ – значущість відмінностей між показниками підгруп I-_{ма} та I-_{мх}

⁴ – значущість відмінностей між показниками підгруп I-_{мх} та II-_{мх}

⁵ – значущість відмінностей між показниками підгруп II-_{ма} та II-_{мх}

Аналіз даних показав, що у підгрупах I-_{ма}, I-_{мх}, II-_{ма}, II-_{мх} порівняно з контрольною підгрупою середнє значення абсолютної кількості імунопозитивних Vcl-2 клітин було меншим ($p < 0,05$). У підгрупі II-_{ма} порівняно з підгрупою II-_{мх}, у підгрупі I-_{ма} порівняно з підгрупою I-_{мх} середнє значення імунопозитивних Vcl-2 клітин зменшувалося ($p < 0,05$). Середнє значення Vcl-2-позитивних клітин у підгрупі II-_{ма} порівняно з підгрупою I-_{ма}, підгрупи II-_{мх} порівняно з підгрупою I-_{мх} було значно більшим ($p < 0,05$).

При аналізі даних ІГХД з МАТ до Caspase-3 проводилася оцінка експресії даного маркера в епітеліальному шарі та в дермі.

При аналізі даного маркера в епітеліальному пласті було використано бальну оцінку. Отримані данні наведені в Таблиці 5.6.

Таблиця 5.6

Аналіз експресії Caspase-3 в епітеліальному пласті (у балах)

Назва підгрупи				
Контрольна	I- _{ма}	I- _{мх}	II- _{ма}	II- _{мх}
0,3±0,01	3,8±0,01 ^{1,2}	2,9±0,01 ^{1,3,4}	2,9±0,01 ¹	1,8±0,01 ^{1,5}

Примітка:

¹ – значущість відмінностей між показниками контрольної підгрупи та I-_{ма}, I-_{мх}, II-_{ма}, II-_{мх}

² – значущість відмінностей між показниками підгруп I-_{ма} та II-_{ма}

³ – значущість відмінностей між показниками підгруп I-_{ма} та I-_{мх}

⁴ – значущість відмінностей між показниками підгруп I-_{мх} та II-_{мх}

⁵ – значущість відмінностей між показниками підгруп II-_{ма} та II-_{мх}

Нами встановлено, що у підгрупах I-_{ма}, I-_{мх}, II-_{ма}, II-_{мх} порівняно з контрольною підгрупою середнє значення абсолютної кількості балів при експресії Caspase-3 було більшим ($p < 0,05$), що свідчило про активізацію апоптотичних процесів. У підгрупі II-_{ма} порівняно з підгрупою II-_{мх}, у підгрупі I-_{ма} порівняно з підгрупою I-_{мх} середнє значення кількості балів збільшувалося ($p < 0,05$). Середнє значення кількості балів підгрупи II-_{ма} в порівнянні з підгрупою I-_{ма}, підгрупи II-_{мх} в порівнянні з підгрупою I-_{мх} було значно меншим ($p < 0,05$). У дермі нами проводився підрахунок абсолютної кількості імунопозитивних Caspase-3 клітин (Табл. 5.7).

Таблиця 5.7

Середнє значення абсолютної кількості
імунопозитивних Caspase-3 клітин у дермі

Назва підгрупи				
Контрольна	I- _{ма}	I- _{мх}	II- _{ма}	II- _{мх}
0,8±0,3	17,4±1,8 ^{1,2}	11,3±2,1 ^{1,3,4}	12,5±1,9 ¹	8,7±0,9 ^{1,5}

Примітка:

¹ – значущість відмінностей між показниками контрольної підгрупи та I-_{ма}, I-_{мх}, II-_{ма}, II-_{мх}

² – значущість відмінностей між показниками підгруп I-_{ма} та II-_{ма}

³ – значущість відмінностей між показниками підгруп I-_{ма} та I-_{мх}

⁴ – значущість відмінностей між показниками підгруп I-_{мх} та II-_{мх}

⁵ – значущість відмінностей між показниками підгруп II-_{ма} та II-_{мх}

Нами встановлено, що у підгрупах I-_{ма}, I-_{мх}, II-_{ма}, II-_{мх} порівняно з контрольною підгрупою середнє значення абсолютної кількості імунопозитивних Caspase-3 клітин було більшим ($p < 0,05$).

У підгрупі II-_{ма} порівняно з підгрупою II-_{мх}, у підгрупі I-_{ма} порівняно з підгрупою I-_{мх} середнє значення імунопозитивних Caspase-3 клітин збільшувалось ($p < 0,05$). Середнє значення Caspase-3-позитивних клітин у підгрупі II-_{ма} в порівнянні з підгрупою I-_{ма}, у підгрупі II-_{мх} в порівнянні з підгрупою I-_{мх} було значно меншим ($p < 0,05$).

При ІГХД експресії МАТ до CD31 був проведений підрахунок абсолютної кількості судин у дермі, данні представлені в таблиці 5.8.

Таблиця 5.8

Середнє значення абсолютної кількості судин у дермі

Назва підгрупи				
Контрольна	I- _{ма}	I- _{мх}	II- _{ма}	II- _{мх}
8,2±0,5	1,8±0,2 ^{1,2}	3,8±0,1 ^{1,3,4}	4,8±0,3 ¹	6,4±0,2 ^{1,5}

Примітка:

¹ – значущість відмінностей між показниками контрольної підгрупи та I-_{ма}, I-_{мх}, II-_{ма}, II-_{мх}

² – значущість відмінностей між показниками підгруп I-_{ма} та II-_{ма}

³ – значущість відмінностей між показниками підгруп I-_{ма} та I-_{мх}

⁴ – значущість відмінностей між показниками підгруп I-_{мх} та II-_{мх}

⁵ – значущість відмінностей між показниками підгруп II-_{ма} та II-_{мх}

Нами встановлено, що у підгрупах I-_{ма}, I-_{мх}, II-_{ма}, II-_{мх} порівняно з контрольною підгрупою середнє значення абсолютної кількості судин було меншим ($p < 0,05$). У підгрупі II-_{ма} порівняно з підгрупою II-_{мх}, підгрупи I-_{ма} порівняно з підгрупою I-_{мх} середнє значення кількості судин зменшувалося ($p < 0,05$). Середнє значення абсолютної кількості судин в підгрупі II-_{ма} порівняно з підгрупою I-_{ма}, в підгрупі II-_{мх} порівняно з підгрупою I-_{мх} було значно більшим ($p < 0,05$).

Висновки до Розділу 5.

Таким чином, порушення балансу між процесами проліферації, диференціювання та апоптозу клітин призводить до порушення стану тканинного гомеостазу в здоровому анагеновому волосяному фолікулі.

Розроблені патогістологічні маркери дозволяють удосконалити діагностику і прогнозування клінічного перебігу гніздової алопеції як з необтяженим перебігом захворювання, так і асоційовану з метаболічним синдромом, а також розробити індивідуалізований та більш ефективний підхід до лікування хворих на дану патологію.

Основні результати Розділу 5 висвітлено в наступній публікації:

1. Vozianova SV, Dyadyk OO, Horda II, Radkevich YS. Morphological and immunohistochemical features of tissue homeostasis in patients with alopecia areata in chronic stage associated with metabolic syndrome and the non-burdened course of the disease. Клініко-морфологічні та імуногістохімічні особливості перебігу стаціонарної стадії гніздової алопеції, асоційованої з метаболічним синдромом. *Wiadomości Lekarskie*. 2019; LXXII(7): 1236-1242.

DOI: 10.36740/wlek201907102

URL: <https://wiadlek.pl/wp-content/uploads/2020/01/WL-7-2019.pdf>

**РОЗДІЛ 6. ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ КОМПЛЕКСНОЇ
ПАТОГЕНЕТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА ГНІЗДОВУ АЛОПЕЦІЮ,
АСОЦІЙОВАНУ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ, З
ВИКОРИСТАННЯМ ПРЕПАРАТІВ ДЛЯ КОРЕКЦІЇ ДИСЛІПІДЕМІЇ
ТА ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ**

З метою порівняння ефективності лікування було висунуто гіпотезу H_0 , згідно якої різниці в частоті випадків клінічного одужання (або інших наслідків) залежно від способу їхнього лікування не доведено, та альтернативну їх гіпотезу H_1 : є різниця в частоті випадків одужання між групами. Зауважимо, що для перевірки гіпотез було застосовано метод аналізу таблиць спряженості й у разі, коли частота випадків була незначною (меншою 5), то для перевірки висунутих гіпотез використовувався точний критерій Фішера, а в іншому випадку – критерій Пірсона χ^2 . Прийнятий рівень значущості становив 0,05.

Передусім, за допомогою дисперсійного аналізу ANOVA ми порівняли відмінності між групами за показниками вуглеводного та ліпідного обміну через 6 місяців після початку курсу лікування (Табл. 6.1).

Таблиця 6.1

Аналіз показників до лікування та після 6 місяців лікування, що були розподілені нормально (n=59)

Показник	Група	Оцінка нормальності розподілу		Оцінка центральної тенденції та розкиду				Порівняльний аналіз між групами до дослідження		Порівняльний аналіз між групами після дослідження	
				до		після					
		W	p	\bar{x}	SD	\bar{x}	SD	t	p	t	p
Глюкоза в крові, ммоль·л ⁻¹	IA	0,987	0,995	5,26	0,50	5,00	0,23	-0,293	0,772	-1,180	0,248
	IB	0,984	0,991	5,32	0,26	5,21	0,25				
	IC	0,955	0,638	5,90	0,62	5,30	0,54	0,887	0,930	-2,105	0,045
	ID	0,954	0,588	5,88	0,61	5,75	0,58				
	IA	0,916	0,146	1,73	0,96	1,64	0,82	-0,069	0,945	-0,272	0,787

Індекс НОМА	ІВ	0,921	0,231	1,76	0,96	1,74	0,94				
	ІС	0,916	0,190	2,49	0,40	5,10	0,59	-0,007	0,995	-1,208	0,238
	ІD	0,902	0,104	2,49	0,39	5,38	0,66				
ЛПНЦ, ммоль·л ⁻¹	ІА	0,977	0,941	3,91	1,20	2,94	0,85	-0,174	0,863	-2,182	0,038
	ІВ	0,952	0,595	3,99	1,61	3,78	1,41				
	ІС	0,949	0,541	4,39	0,76	3,08	0,50	-0,117	0,907	-4,596	<0,05
	ІD	0,945	0,444	4,42	0,74	4,11	0,68				
Триглі- цериди, ммоль·л ⁻¹	ІА	0,934	0,284	1,49	0,47	1,42	0,19	-0,294	0,771	-0,567	0,576
	ІВ	0,917	0,200	1,54	0,22	1,51	0,20				
	ІС	0,917	0,200	1,90	0,57	1,78	0,54	-0,011	0,991	-0,385	0,703
	ІD	0,919	0,189	1,90	0,55	1,86	0,54				

Примітка: W – критерій Шапіро-Уїлка, \bar{x} – середнє; SD – стандартне відхилення; t – критерій Стюдента для незалежних вибірок; p – досягнутий рівень значущості, де у випадку, якщо його значення менше 0,001, його представлено у вигляді $p < 0,05$

Якщо до лікування статистично значущих відмінностей між групами не спостерігалось ($p > 0,05$), то після лікування між групами ІС і ІD зафіксовано статистично значущі ($p < 0,05$) відмінності за показником глюкози в крові, а також між групами ІА і ІВ та ІС і ІD спостерігались статистично значущі ($p < 0,05$) відмінності за показником ЛПНЦ.

Установлено, що після лікування на відміну від пацієнтів групи ІВ, хворі групи ІА характеризувалися статистично значуще ($p < 0,05$) кращими показниками окружності талії та ЛПВЦ. Водночас між групами ІС і ІD доведено статистично значущі ($p < 0,05$) відмінності за показниками холестерину та окружності талії (Табл. 6.2).

Таким чином, між групами зафіксовано статистично значущі ($p < 0,05$) відмінності за показником холестерину в крові, окружності талії та систолічним артеріальним тиском.

Таблиця 6.2

Аналіз показників до лікування та після 6 місяців лікування, що не були розподілені нормально (n=59)

Показник	Група	Оцінка нормальності розподілу		Оцінка центральної тенденції та розкиду						Порівняльний аналіз між групами після дослідження	
				до			після				
		W	p	Me	25%	75%	Me	25%	75%	U	p
Холестерин ммоль·л ⁻¹	IA	0,933	0,273	6,33	5,37	6,57	6,01	5,13	6,20	91,0	0,394
	IB	0,941	0,430	6,33	5,06	6,55	6,20	4,92	6,46		
	IC	0,805	0,006	6,58	6,39	6,89	6,17	5,99	6,44	-2,18	0,029
	ID	0,793	0,003	6,56	6,44	6,89	6,49	6,27	6,75		
Окруж- ність талії, см	IA	0,965	0,751	95,0	90,7	96,3	85,1	81,7	86,6	64,0	0,048
	IB	0,934	0,353	90,0	90,0	98,8	88,8	84,8	89,3		
	IC	0,875	0,050	98,0	90,5	102,0	95,5	93,0	104,7	63,0	0,044
	ID	0,859	0,023	96,0	90,0	102,0	91,2	85,9	96,9		
ЛПВЩ, ммоль·л ⁻¹	IA	0,855	0,016	1,22	1,15	1,26	1,34	1,26	1,38	58,0	0,026
	IB	0,874	0,047	1,20	1,10	1,27	1,23	1,14	1,31		
	IC	0,865	0,036	1,08	0,98	1,26	1,22	1,11	1,41	69,0	0,077
	ID	0,873	0,038	1,06	1,00	1,26	1,08	1,01	1,28		
АТ _{сист} , мм рт.ст.	IA	0,813	0,004	135	135	138	135	131,5	138	108,0	0,884
	IB	0,831	0,012	135	135	138	135	133,5	133,5		
	IC	0,729	<0,05	140	140	140	137,5	130,0	140,0	94,0	0,467
	ID	0,705	<0,05	140	140	140	140,0	136,5	140,0		
АТ _{діаст} , мм рт.ст.	IA	0,919	0,161	92,5	90	97,5	90	90	95	110,5	0,967
	IB	0,894	0,928	90	90	110	90	90	90		
	IC	0,870	0,042	97,5	95	110	95,0	90,0	110,0	107,5	0,868
	ID	0,850	0,021	95	92,5	110	95,0	90,0	110,0		

Примітка: W – критерій Шапіро-Уїлка; Me – медіана; 25 і 75% – кватилі; U – критерій Манна-Уїтні; p – досягнутий рівень значущості

На Рисунку 6.1 представлена порівняльна оцінка показників рівня глюкози в залежності від приналежності до групи. Визначено, що найбільше показник глюкози знизився при лікуванні ГА, обтяженої 3-ма компонентами МС із доповненням базової терапії корекцією метаболічного синдрому.

Досліджуючи ефективність лікування через 2 місяці за точним критерієм Фішера ми помітили, що частка пацієнтів, у яких діагностовано клінічне одужання, між групами ІА та ІВ статистично значуще не відрізняється ($p>0,05$). Аналогічна ситуація спостерігалась і на інших етапах контролю: відмінностей між частотою випадків клінічного одужання у групах ІА і ІВ не доведено ($p>0,05$). Міркуючи аналогічним чином, нами було також перевірено динаміку покращення у групах ІВ і ІD: констатований р-рівень становив від 0,450 через 6 та 12 місяців до 0,682 через 4 місяці, що свідчить про відсутність статистично значущих ($p>0,05$) розбіжностей між частотою випадків клінічного одужання в цих групах на етапах контролю (Рис. 6.2).

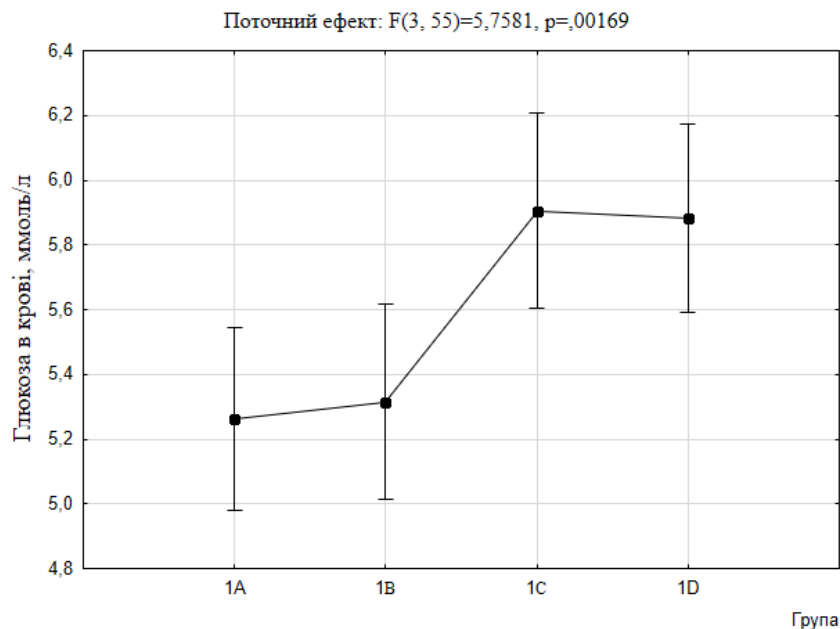


Рис. 6.1. Порівняльний аналіз показників рівня глюкози в крові залежно від групи, де вертикальні стовпці дорівнюють 0,95 довірчих інтервалів

Проте в цілому максимальна частота випадків клінічного одужання у 42,86% випадків спостерігалась у групі ІС через 6 та 12 місяців після початку лікування. Крім того, можна пересвідчитися, що в кожній з груп простежувалась позитивна динаміка, яка проявлялась у зростанні частоти випадків клінічного одужання хворих на ГА.

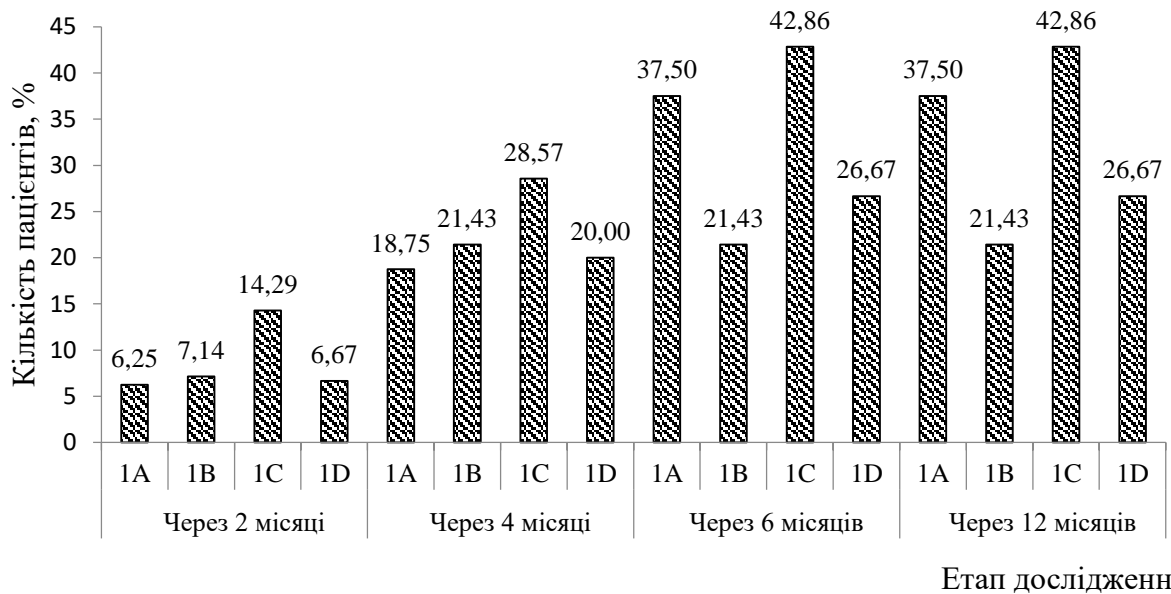


Рис. 6.2. Порівняльний аналіз відсотка хворих на ГА, у яких діагностовано клінічне одужання, залежно від методу лікування, %

Порівнюючи відмінності між групами IA і IB за частотою випадків клінічного одужання, доведено, що у групі IA через 6 та через 12 місяців частота випадків одужання перевищувала частоту випадків клінічного одужання у групі IB на 16,07% (37,5% проти 21,43%; $p > 0,05$) (Табл. 6.3).

Таблиця 6.3

Оцінка відмінностей між групами IA і IB за частотою випадків клінічного одужання (n=30)

Група	Клінічне одужання	Ні	Приріст, %	χ^2	P
Через 2 місяці					
IA	1	15	-	-	$>0,05$
IB	1	13	-		
Через 4 місяці					
IA	3	13	12,50	-	$>0,05$
IB	3	11	14,29		
Через 6 місяців					

IA	6	10	18,75	-	0,440
IB	3	11	-		
Через 12 місяців					
IA	6	10	-	-	0,440
IB	3	11	-		

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

Не зважаючи на те, що довести статистичну значущість між частотою випадків клінічного одужання на етапах дослідження довести не вдалось, можна стверджувати, що в групі IA простежується позитивна динаміка, яка проявляється через 6 місяців після початку лікування й зберігається через 12 місяців.

Порівнюючи групи IC і ID, встановлено відсутність статистично значущих ($p > 0,05$) відмінностей між приростами випадків клінічного одужання на етапах дослідження. Попри більшу частоту випадків клінічного одужання в групі IC порівняно з ID на етапах дослідження (через 4 місяці на 0,95%; $p > 0,05$ та через 6 місяців на 7,62%; $p > 0,05$), виявленні відмінності виявилися статистично не значущими (Табл. 6.4).

Таблиця 6.4

Оцінка відмінностей між групами IC і ID за частотою випадків
клінічного одужання (n=29)

Група	Клінічне одужання	Ні	Приріст, %	χ^2	P
Через 2 місяці					
IC	2	12	-	0,453	0,501
ID	1	14	-		

Через 4 місяці					
1C	4	10	14,28	-	0,057
1D	3	12	13,33		
Через 6 місяців					
1C	6	8	14,29	-	0,139
1D	4	11	6,67		
Через 12 місяців					
1C	6	8	0	-	0,139
1D	4	11	0		

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

У ході дослідження розглянуто, як змінювалась частота випадків, коли у пацієнтів проявлявся частковий ефект упродовж дослідження (Рис. 6.3).

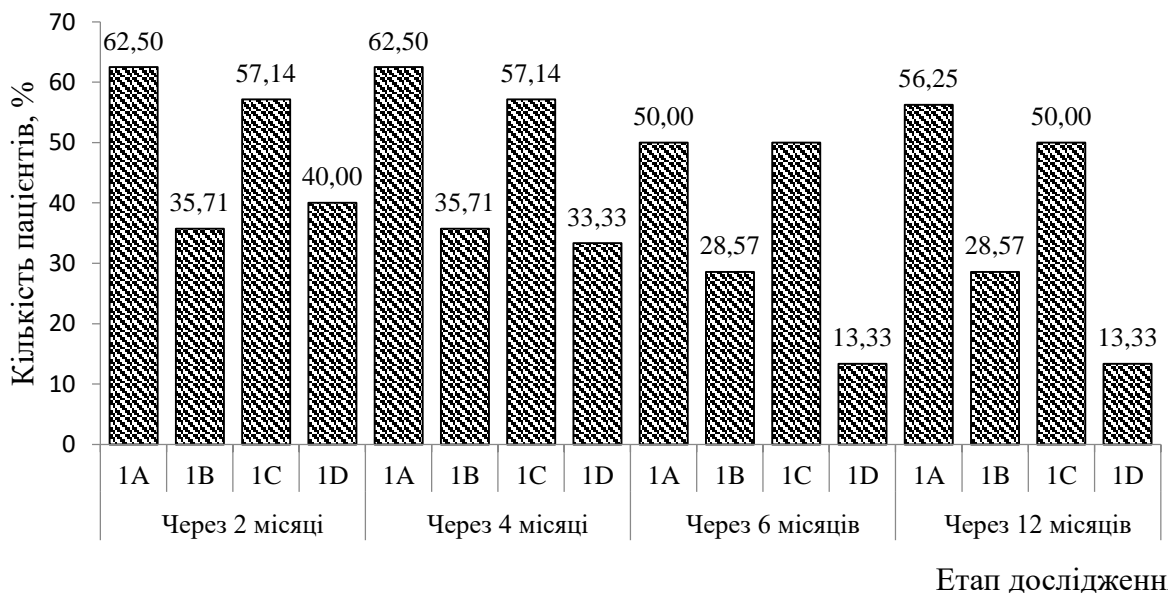


Рисунок 6.3. Порівняльний аналіз частки хворих на ГА, у яких проявлявся частковий ефект залежно від методу лікування, %

Отже, максимальну частку хворих на ГА із частковим лікувальним ефектом, яка склала 62,5%, виявлено у групі 1А через 2 та через 4 місяці від

початку лікування. Найменше пацієнтів із частковим ефектом – 13,33% – зафіксовано у групі ID через 6 та через 12 місяців. Як вбачається з рисунка, частки хворих із частковим ефектом у групах IA та IC помітно переважали відсоток хворих з проявом часткового лікувального ефекту у групах IB та ID. Утім статистичний аналіз дозволяє стверджувати, що статистично значущих ($p>0,05$) відмінностей між проявом часткового ефекту внаслідок лікування між групами IA і IB на кожному з етапів контролю не доведено (Табл. 6.5).

Порівнюючи динаміку прояву часткового ефекту між групами IC і ID, ми також зафіксували відсутність між ними статистично значущих ($p>0,05$) відмінностей на етапах дослідження (Табл. 6.6).

Проте можна констатувати, що на усіх етапах дослідження максимальні частка хворих на ГА, у яких проявився частковий ефект, зосереджувалась у групах IA і IC.

Таблиця 6.5

Оцінка відмінностей між групами IA і IB за частотою випадків часткового ефекту ($n=30$)

Група	Частковий ефект		Приріст, %	χ^2	p
	Так	Ні			
Через 2 місяці					
IA	10	6	-	2,14	0,144
IB	5	9	-		
Через 4 місяці					
IA	10	6	-	2,14	0,144
IB	5	9	-		
Через 6 місяців					
IA	8	8	-12,50	-	0,283
IB	4	10	-7,14		
Через 12 місяців					

IA	9	7	6,25	-	0,159
IB	4	10	-		

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

Таблиця 6.6

Оцінка відмінностей між групами IC і ID за частотою випадків часткового ефекту (n=29)

Група	Частковий ефект		Приріст, %	χ^2	p
	Так	Ні			
Через 2 місяці					
IC	8	6	-	0,85	0,356
ID	6	9	-		
Через 4 місяці					
IC	8	6	-	1,99	0,143
ID	5	10	-6,67		
Через 6 місяців					
IC	7	7	-7,14	-	0,051
ID	2	13	-20,00		
Через 12 місяців					
IC	7	7	-	-	0,051
ID	2	13	-		

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

Візуальний аналіз розподілу учасників дослідження за частотою випадків відсутності лікувального ефекту свідчить, що максимальну їхню частку – усього 46,7% – зареєстровано через 6 місяців у групі ID. При цьому в

групі ІА через 12 місяців не виявлено пацієнтів, які б характеризувалися відсутністю ефекту. І, так само, у групі ІС через 6 та через 12 місяців від початку лікування у жодного пацієнта не діагностовано відсутності ефекту (Рис. 6.4).

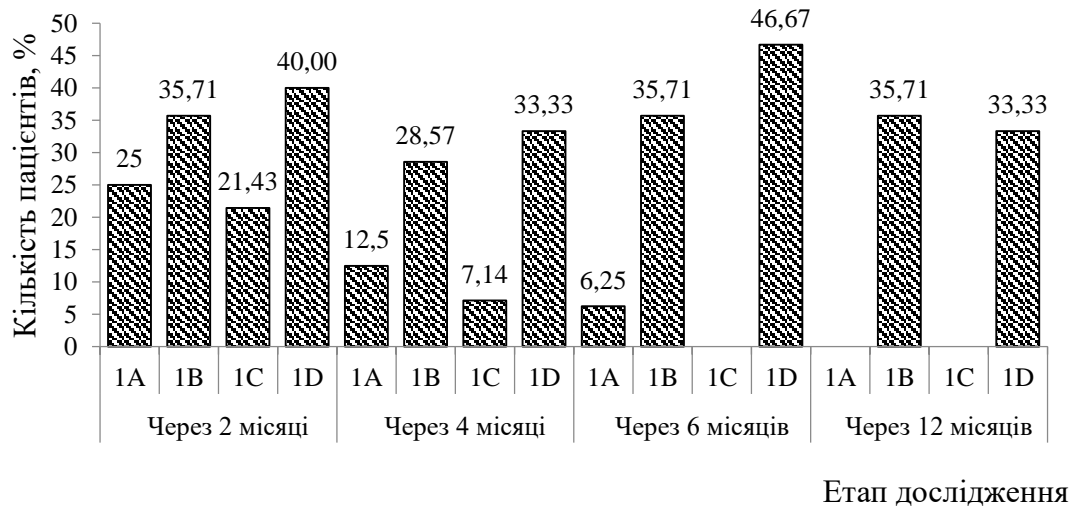


Рисунок 6.4. Порівняльний аналіз частки хворих на ГА, у яких виявлено відсутність лікувального ефекту, %

Подальший порівняльний аналіз показав, що за частотою відсутності лікувального ефекту статистично значущі ($p > 0,05$) відмінності між групами 1A і 1B на етапах контролю не спостерігались (Табл. 6.7).

Таблиця 6.7

Оцінка відмінностей між групами ІА і ІВ за частотою випадків відсутності ефекту (n=30)

Група	Відсутність ефекту		Приріст, %	p
	Так	Ні		
Через 2 місяці				
ІА	4	12	-	0,694
ІВ	5	9	-	
Через 4 місяці				
ІА	2	14	-12,50	0,378

ІВ	4	10	-7,14	
Через 6 місяців				
ІА	1	15	-6,25	0,072
ІВ	5	9	7,14	
Через 12 місяців				
ІА	0	16	-6,25	0,072
ІВ	4	10	0	

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

Порівняння частоти випадків відсутності лікувального ефекту між групами ІС і ІD показало, що через 6 місяців у групі ІD статистично значуще ($p < 0,05$) частіше зустрічалися такі випадки. При цьому зафіксовано збереження вказаної тенденції і через 12 місяців ($p < 0,05$) (Табл. 6.8).

Таблиця 6.8

Оцінка відмінностей між групами ІС і ІD за частотою випадків відсутності ефекту (n=29)

Група	Відсутність ефекту		Приріст, %	p
	Так	Ні		
Через 2 місяці				
ІС	3	11	-	0,427
ІD	6	9	-	
Через 4 місяці				
ІС	1	13	-14,29	0,168
ІD	5	10	-6,67	
Через 6 місяців				
ІС	0	14	-7,14	0,006*

ID	7	8	13,33	
Через 12 місяців				
IC	0	14	-	0,042*
ID	5	10	-13,33	

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

Крім того, у ході дослідження було встановлено частоту випадків погіршення в процесі лікування. Найменша кількість пацієнтів з погіршенням стану в процесі лікування спостерігалась у групах IA і IC. Причому ці дані не змінювались упродовж всього дослідження.

Водночас найбільше випадків погіршення спостерігалось серед учасників групи IB (усього 21,43%) через 2 та через 12 місяців після лікування, та, максимальне, у групі ID через 12 місяців (усього 26,67%). Стосовно групи IB, то, як видно з рисунку, частка хворих із погіршенням через 4 місяці зменшилась і залишилась незмінною на інших етапах контролю. При цьому у представників групи ID частота випадків погіршення залишалась незмінною на усіх етапах контролю, а через 12 місяців зросла до 26,67% (Рис. 6.5).

Подальше дослідження ми спрямували на оцінку відмінностей між частотою випадків погіршення у хворих на ГА у групах IA і IB (Табл. 6.7), а також IC і ID (Табл. 6.8).

Дослідження дозволяє стверджувати, що немає статистично значущих ($p > 0,05$) відмінностей між частотою випадків погіршення у пацієнтів, які склали групи IA і IB (Табл. 6.9).

Виявлено, що частота спостережуваних випадків погіршення стану хворих на ГА, які склали групи IA і IB, на етапах контролю статистично значуще ($p > 0,05$) не відрізнялась. Проте можемо стверджувати, що загальна тенденція полягає в тому, що в групі IA частота випадків погіршення залишається незмінною на всіх етапах лікування, в той час як у групі B вона

спочатку зменшується через 4 місяці, натомість через 12 місяців підвищується і складає той самий відсоток, що і через 2 місяці після початку дослідження. Вочевидь, лікування, яке пройшли хворі на ГА у групі ІА, має стабільно позитивний ефект.

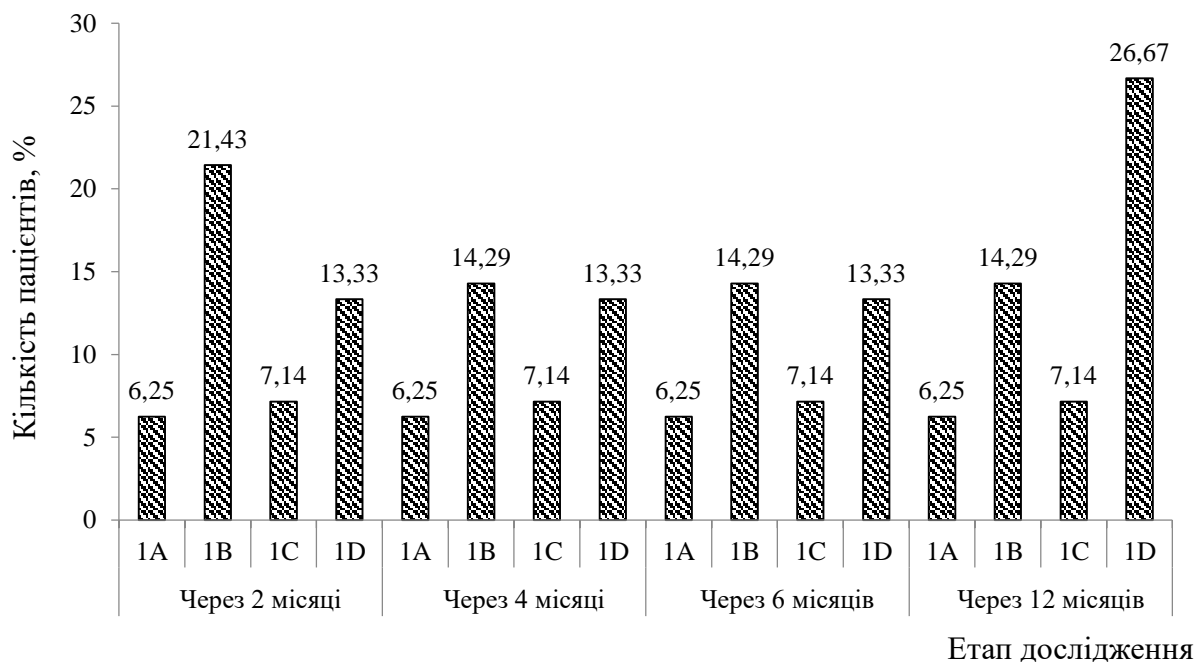


Рисунок 6.5. Порівняльний аналіз відсотка хворих на ГА, у яких діагностовано погіршення залежно від методу лікування, %

Таблиця 6.9

Оцінка відмінностей між групами ІА і ІВ
за частотою випадків погіршення (n=30)

Група	Погіршення		Приріст, %	p
	Так	Ні		
Через 2 місяці				
ІА	1	15	-	0,315
ІВ	3	11	-	
Через 4 місяці				
ІА	1	15	-	0,586
ІВ	2	12	-7,14	
Через 6 місяців				

IA	1	15	-	0,586
IB	2	12	-	
Через 12 місяців				
1A	1	15	-	0,586
1B	2	12	-	

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

Стосовно груп IC і ID, то за частотою випадків погіршення виявлено подібну тенденцію, а саме відсутність статистично значущих ($p > 0,05$) відмінностей між появою випадків погіршення у хворих на ГА. При цьому через 12 місяців у групи ID частота випадків погіршення зростає на 13,33 % ($p > 0,05$) (Табл. 6.10).

Таблиця 6.10

Оцінка відмінностей між групами IC і ID за частотою випадків погіршення
($n=29$)

Група	Погіршення		Приріст, %	p
	Так	Ні		
Через 2 місяці				
IC	1	13	-	0,999
ID	2	13	-	
Через 4 місяці				
IC	1	13	-	0,999
ID	2	13	-	
Через 6 місяців				
IC	1	13	-	0,999
ID	2	13	-	
Через 12 місяців				

1C	1	13	-	0,329
1D	4	11	13,33	

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

Для оцінки загальної тенденції до одужання, ми об'єднали частоту випадків клінічного одужання та часткового ефекту, а також частоту випадків відсутності ефекту й погіршення та здійснили порівняльний аналіз показників між групами 1A і 1B та 1C і 1D. Порівняльний аналіз частки хворих на ГА, у яких діагностовано позитивний ефект залежно від методу лікування свідчить, що в усіх групах спостерігався приріст частоти випадків позитивного ефекту, натомість у групах 1A та 1C тенденція була вираженою, а у групах 1B та 1D або після зростання залишалась незмінною (як у групі 1B), або скорочувалась (як у групі 1D) (Рис. 6.6).



Рис. 6.6. Порівняльний аналіз частки хворих на ГА, у яких діагностовано позитивний ефект залежно від методу лікування, %

З'ясувалося, що через 2 та 4 місяці не виявлено статистично значущих ($p > 0,05$) відмінностей між частотою випадків позитивного ефекту у пацієнтів, які склали групи IA і IB. Утім через 6 місяців вказаний ефект проявився і ще більше посилювався через 12 місяців. Так, частота випадків позитивного ефекту через 6 місяців у представників IA переважала частоту таких випадків у групі IB на 37,5% (85,70% проти 42,86%; $p < 0,05$), при цьому через 12 місяців відмінності між групами склали 43,75% (93,75% проти 50,0%; $p < 0,05$) (Табл. 6.11).

Порівняння частоти випадків позитивного ефекту між групами IC і ID, то за частотою випадків позитивного ефекту через 2 і 4 місяці між ними зареєстровано відсутність статистично значущих ($p > 0,05$) відмінностей. Проте через 6 місяців частота випадків позитивного ефекту у хворих IC статистично значуще ($p < 0,05$) перевищувала показники хворих групи ID (92,86% проти 40,00%; $p < 0,05$). Слід зазначити, що вказана тенденція зберіглася і через 12 місяців (Табл. 6.12).

Таблиця 6.11

Оцінка відмінностей між групами IA і IB за частотою випадків позитивного ефекту (n=30)

Група	Погіршення		Приріст, %	χ^2	P
	Так	Ні			
Через 2 місяці					
IA	11	5	-	2,039	0,154
IB	6	8	-		
Через 4 місяці					
IA	13	3	12,50	-	0,359
IB	8	6	14,29		
Через 6 місяців					
IA	14	2	6,25	-	0,046*

ІВ	7	7	-7,14		
Через 12 місяців					
ІА	15	1	6,25	-	0,012*
ІВ	7	7	-		

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

Таблиця 6.12

Оцінка відмінностей між групами ІС і ІD за частотою випадків позитивного ефекту (n=29)

Група	Погіршення		Приріст, %	χ^2	P
	Так	Ні			
Через 2 місяці					
ІС	10	4	-	-	0,263
ІD	7	8	-		
Через 4 місяці					
ІС	12	2	14,29	-	0,109
ІD	8	7	6,67		
Через 6 місяців					
ІС	13	1	7,14	-	0,005*
ІD	6	9	-13,33		
Через 12 місяців					
ІС	13	1	-	-	0,005*
ІD	6	9	-		

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

Висновок до Розділу 6.

Позитивний ефект (клінічне одужання та частковий ефект) через 6 місяців лікування зареєстрований у 85,7% пацієнтів групи ІА, що на 35,7% перевищував цей показник у групі ІВ (відповідно 50%) ($p < 0,05$). Через 12 місяців відмінності між групами збільшилися та досягли 43,75% (93,75% проти 50%; $p < 0,05$). Позитивний ефект в групі ІС після 6 місяців лікування дерматозу виявлено в 92,85% пацієнтів проти 40,00% у групі ІD; відмінність склала 52,85% ($p < 0,05$). Ці показники збереглися і після 12 місяців лікування.

Отже, позитивний ефект лікування хворих, застосований у групах ІА та ІС, можна вважати доведеним. Таким чином, є доцільним до базової терапії ГА додавати препарат корекції дисліпідемії (розувастатин у дозі 10 мг на добу, курс лікування – 1 рік) у випадку наявності трьох супутніх компонентів МС, а також додатково препарат корекції інсулінорезистентності (альфа-ліпоєва кислота у дозі 600 мг на добу, курс лікування – 3 місяці) у разі наявності чотирьох або п'яти компонентів МС на фоні ГА.

Основні результати Розділу 6 висвітлено в наступній публікації:

1. Горда П. Ефективність клініко-патогенетичного лікування хворих на гніздову алопецію, асоційовану з метаболічним синдромом. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики. 2023; 3(3): 113-130.

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

URL: <http://www.par.org.ua/index.php/par/article/view/144>

РОЗДІЛ 7. АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Медико-соціальна проблема гніздової алопеції визначена актуальною в сучасній дерматології в зв'язку з розповсюдженістю нозології, негативним впливом на якість життя пацієнтів, значними фінансовими витратами на лікування [10, 26, 70, 84].

Тяжкість перебігу ГА, ефективність лікування може залежати від асоціації з іншими автоімунними, ендокринними захворюваннями. Підвищений інтерес сучасних науковців привертає дослідження впливу метаболічного синдрому на розвиток різних патологій. Проте такий взаємозв'язок між метаболічними зрушеннями в організмі та перебігом ГА залишається недостатньо з'ясованим. Виникає потреба в розробці нової патогенетичної комплексної терапії асоційованих патологій: гніздової алопеції та метаболічного синдрому [2, 78, 84].

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

Під нашим спостереженням знаходилися 149 хворих на ГА, які були розділені на такі групи:

- I група (основна) – 109 хворих на ГА та МС,
- II група (контрольна група) – 40 хворих на ГА без МС,

У групі хворих на ГА з МС, яка знаходилася під нашим наглядом у процесі лікування (n=59), були виділені наступні підгрупи:

- IA (n=16) – асоціація ГА з МС (3 компоненти), проходження базової терапії та лікування МС;
- IB (n=14) – асоціація ГА з МС (3 компоненти), проходження базової терапії без лікування МС;

- IC (n=14) – асоціація ГА з МС (4-5 компонентів), проходження базової терапії та лікування МС;
- ID (n=15) – асоціація ГА з МС (4-5 компонентів), проходження базової терапії без лікування МС .

Всім хворим на ГА були проведені загальноклінічні лабораторні (загальний аналіз крові, сечі), біохімічні (визначення рівня глюкози крові, глікованого гемоглобіну, С-пептиду, індексу НОМА, загального білка, АЛТ, АСТ, а також ліпидограма), дерматоскопічні дослідження.

В процесі роботи був встановлений достовірний зв'язок між клінічним перебігом ГА в залежності від наявності метаболічного синдрому як супутньої патології, виявлені клінічні особливості перебігу ГА з МС.

Передусім, відзначено, що серед хворих на ГА, асоційовану з МС, на відміну від хворих на ГА без МС, статистично значуще менше випадків легкої форми захворювання (30,3% проти 57,5%), при чому різниця склала 27,2% ($\chi^2=4,866$, $df=1$; $p<0,05$).

Серед хворих на ГА з МС статистично значуще ($\chi^2=14,689$, $df=1$; $p<0,05$) більша частка осіб, які мають середню форму захворювання (54,1% проти 30%), різниця склала 24,1%. Водночас кількість хворих на ГА з МС статистично значуще на 28,6% менше в активній стадії захворювання, ніж у хворих на ГА без МС (33,9% та 62,5% відповідно; $\chi^2=9,820$, $df=1$; $p=0,002$).

Було виявлено, що середньостатистичний вік хворих на ГА з МС статистично значуще більший ($t=7,942$; $df=147$; $p<0,05$): у хворих на ГА з МС цей показник коливався від 18 до 69 років і склав (43,3; 11,2 років); в той час у хворих на ГА без МС зафіксований від 17 до 44 років і в середньому становив (28,4; 6,3 років).

Встановлені статистично значущі ($p<0,05$) відмінності між віком, коли почалося захворювання в залежності від наявності МС. У представників групи I захворювання почалося у віці (40,3; 11,3) років, а у представників групи II (ГА без МС) – у віці (27,5; 5,3) років, тобто середній вік учасників першої групи статистично значуще на 33,4% ($t=6,943$; $df=147$; $p<0,05$) перевищує

середній вік початку захворювання представників групи II. Як бачимо, захворювання на ГА з МС починається пізніше ($p < 0,05$).

Доведено, що хворі на ГА з МС мали статистично значуще ($U=1586,5$; $Z=2,540$; $p=0,011$) більшу кількість попередніх епізодів захворювання: у хворих групи I кількість попередніх епізодів коливалася у межах від 0 до 20, а у учасників групи II варіювала від 0 до 8 епізодів.

При цьому у хворих на ГА з МС статистично значуще ($p < 0,05$) довше триває перебіг захворювання. Виявлено, що тривалість захворювання у хворих на ГА з метаболічним синдромом знаходилася у межах від 3 місяців до 19 років і становить (50; 12; 156 міс.), а у хворих без зазначеного синдрому – від 1 місяця до 10 років і складає (21; 4; 24 міс.).

Також спостерігається пряма помірна статистично значуща кореляція між тяжкістю захворювання на ГА та ступенем вираженості МС ($\rho=0,457$; $p < 0,05$). Так, у ході статистичної обробки доведено: збільшення компонентів МС та підвищення їх значень погіршує перебіг ГА.

Нами доведено, що серед обстежених пацієнтів у 48,6% реєструвались 3 компоненти метаболічного синдрому, у 39,4% – 4 компоненти, а у 11,9% – 5 компонентів.

Хворі на ГА з 4 компонентами МС за всіма досліджуваними показниками мають достовірно вищі значення показників порівняно з хворими з 3 компонентами МС; виключення складає показник ЛПВЩ, який у хворих з 4 компонентами МС статистично значуще менший.

У хворих на ГА з 4 та 5 компонентами МС має місце відмінність лише за окремими показниками: рівень глюкози в крові ($U=80,5$; $Z=-3,852$; $p=0,0001$) та індекс НОМА ($U=173,5$; $Z=-2,047$; $p=0,0406$) у хворих з 5 компонентами МС статистично значуще ($p < 0,05$) перевищують показники хворих з 4 компонентами МС.

Відмічено пряму помітну кореляцію між тяжкістю захворювання на ГА та кількістю компонентів МС ($\rho=0,609$; $tr=7,947 > t_{кр}=1,659$; $p < 0,05$), тобто

можна стверджувати, що зі збільшенням кількості складових компонентів МС посилюється тяжкість ГА.

Середня тяжкість ГА характеризується рівномірним розподілом хворих за частотою випадків, коли в них зафіксовано 3 і понад 3 компоненти МС ($\chi^2=1,373$; $df=1$; $p=0,241$).

У хворих на ГА із легким ступенем статистично значуще переважає частота випадків із 3-ма компонентами МС ($\chi^2=16,030$; $df=1$; $p<0,05$). Водночас у хворих з тяжким ступенем ГА частота випадків наявності 4 і 5 компонентів МС статистично значуще не відрізняється ($\chi^2=0,059$; $df=1$; $p=0,808$).

Порівнюючи показники хворих на ГА з середнім ступенем тяжкості помічено, що збільшення кількості компонентів МС з 4 до 5 супроводжується статистично значущим збільшенням показнику глюкози ($U=12,5$; $Z=-2,213$; $p=0,0269$); HbA_{1c} ($U=12,5$; $Z=-2,213$; $p=0,0269$); систолічного артеріального тиску ($U=14,5$; $Z=-2,021$; $p=0,0433$); ЛПНЩ ($U=14,5$; $Z=-2,021$; $p=0,0433$).

Усім хворим в процесі спостереження під час огляду проводилася дерматоскопія. Цей сучасний метод дозволив підтвердити діагноз гніздової алопеції, уточнити стадію перебігу захворювання (активну або хронічну) за типовими ознаками, контролювати процес лікування, проте не виявив особливостей ушкоджених ділянок у хворих на гніздову алопецію з метаболічним синдромом і з необтяженим перебігом.

Нами проведено комплексне патоморфологічне дослідження ураженої шкіри волосистої частини голови 39 хворих на гніздову алопецію, причому учасники групи I (ГА з МС) та групи II (ГА без МС) були розподілені на підгрупи в залежності від стадії активності процесу (активний чи хронічний) в ураженій шкірі волосистої частини голови.

Нами встановлені особливості гістологічних змін ураженої шкіри у хворих на ГА як з необтяженим перебігом захворювання так й асоційовану з МС. Виявлені більш глибокі порушення тканинного гомеостазу у хворих на ГА з МС, визначена діагностична та прогностична значимість окремих ключових молекул.

Патологічні зміни проявляються з боку як епідермального компоненту, так і придатків шкіри. В епідермісі спостерігались більш виражені дегенеративні зміни, у придатках шкіри – прояви атрофії, у дермі – фіброз строми.

Проаналізовані стан судин мікроциркуляторного русла і ступінь проліферативної активності та рівень апоптозу клітин епітелію ураженої шкіри у хворих групи I та групи II з подальшим проведенням їх морфометричної оцінки.

У хворих групи II індекс проліферації при дослідженні експресії Ki-67 складав 20-25%, тоді як у хворих групи I – 5-10%, що свідчить про зниження репаративних можливостей тканин у хворих на ГА з МС. В активній стадії гніздової алопеції характер порушень у волосяному фолікулі пов'язаний із припиненням процесів диференціювання клітин, зниженням активності процесів клітинної проліферації, що виявляється у вигляді зменшення кількості Ki67⁺-клітин; апоптоз має виражений характер. У хронічній стадії відмічається розширення зони проліферації клітин в інфундібулярній ділянці.

Рівень експресії протиапоптотичного білка Bcl-2 встановлений достовірно найнижчим у дермі хворих на ГА з МС в активну стадію ($2,75 \pm 0,2$ проти $12,2 \pm 0,4$ (Контроль) та $6,25 \pm 0,2$ у хворих на ГА без МС, $p < 0,05$), що свідчить про активацію патологічного апоптозу клітин в групі I. У хронічну стадію цей показник залишається достовірно зниженим у порівнянні з II групою хворих ($5,25 \pm 0,2$ проти $8,5 \pm 0,3$ відповідно, $p < 0,05$)

Рівень експресії Caspase-3, навпаки, був найвищим у активну фазу ГА з МС у порівнянні з відповідними показниками в контрольній групі та у групі хворих на ГА без МС ($17,4 \pm 1,8$ проти $0,8 \pm 0,3$ (К) та $12,5 \pm 1,9$ у II групі, $p < 0,05$). Цей показник залишався достатньо високим і достовірно вищим за показник у хворих ГА II групи у хронічну стадію, що свідчить про збереження підвищеної апоптотичної активності у хворих на ГА з МС і служить негативною прогностичною ознакою ($11,3 \pm 1,6$ проти $8,7 \pm 0,3$ та $0,8 \pm 0,3$ (К), $p < 0,05$).

Отримані дані розповсюдженості та рівня експресії CD31 дозволяють стверджувати, що у випадках ГА без МС стан мікроциркуляторного русла більш сприятливий для трофічної функції тканин, тобто збільшує репаративні можливості уражених тканин, забезпечує полегшений перебіг захворювання та кращу відповідь на проведене лікування. В групі І рівень експресії CD31 суттєво знижувався: так у хронічну стадію рівень CD31 був достовірно нижчим відносно відповідного показника в контрольній групі та у хворих на ГА без МС ($3,8 \pm 0,1$ проти $8,2 \pm 0,5$ (К) та $6,4 \pm 0,2$ відповідно, $p < 0,05$). Зменшувалась кількість судин мікроциркуляторного русла, а ступінь вираженості репаративних процесів різко пригнічувався.

Отримані результати клініко-лабораторного обстеження, дерматоскопічних та імуногістохімічних даних дозволили запропонувати комплексну патогенетичну терапію хворих на ГА, асоційованої з МС, яка продемонструвала свою ефективність.

Запропонована схема базової терапії, що призначалася досліджуваним пацієнтам, залежала від клінічного перебігу ГА, а саме:

- Активна стадія ГА:

- мазь клобетазолу пропіонату 0,05% на ніч на уражену ділянку;
- внутрішньоосередкові ін'єкції бетаметазону динатрію фосфату / бетаметазону дипропіонату – 1 раз на 4 тижні.

- Хронічна стадія ГА:

- мазь клобетазолу пропіонату 0,05% на ніч на уражену ділянку.
- через 30 хвилин – місцево нашкірний розчин Міноксидил 5%;
- внутрішньоосередкові ін'єкції бетаметазону динатрію фосфату / бетаметазону дипропіонату – 1 раз на 4 тижні.

До лікування МС підходили диференційовано у залежності від кількості складових компонентів:

- Наявність 3 компонентів МС:

- розувастатин 10 мг x 1 раз/добу.

- Наявність 4-5 компонентів МС:

- розувастатин 10 мг x 1 раз/добу.
- альфа-ліпоєва 600 мг x 1 раз/добу.

Для корекції метаболічних порушень у хворих застосовувались статини в малих дозах для поліпшення показників ліпідного обміну та альфа-ліпоєва кислота для нормалізації вуглеводного обміну (порушеної глікемії натще) шляхом поліпшення чутливості печінки до інсуліну.

Усім хворим, що проходили лікування, були проведені загальноклінічні лабораторні (загальний аналіз крові, сечі), біохімічні (визначення рівня глюкози крові, глікованого гемоглобіну, С-пептиду, індексу НОМА, загального білка, АЛТ, АСТ, а також ліпідограма), дерматоскопічні дослідження. Біохімічні дослідження проводились до лікування і через 6 місяців проведенного лікування.

Усі пацієнти в період лікування притримувались спеціальної дієти, розробленої для хворих з метаболічними порушеннями.

Виявлено статистично значущі відмінності ($p < 0,05$) щодо покращення показників рівня глюкози крові ((5,30; 0,54) проти (5,75; 0,58) ммоль·л⁻¹ ; ($p < 0,05$), ЛПНЩ ((3,08; 0,54) проти (4,11; 0,68) ммоль·л⁻¹ ; ($p < 0,05$), холестерину ((6,17; 5,99; 6,44) проти (6,49; 6,27; 6,75) ммоль·л⁻¹ ; $p < 0,05$) через 6 місяців лікування в групах хворих ІС і ІД на користь групи ІС.

Позитивний ефект (клінічне одужання та частковий ефект) через 6 місяців лікування зареєстрований у 85,7% пацієнтів групи ІА, що на 35,7% перевищувало цей показник у групі ІВ (відповідно 50%, $p < 0,05$). Через 12 місяців відмінності між групами збільшилися та досягли 43,75% (93,75% проти 50%; $p < 0,05$).

Позитивний ефект в групі ІС після 6 місяців лікування дерматозу виявлено у 92,86% пацієнтів проти 40,0% в групі ІД; відмінність склала 52,86% ($p < 0,05$). Ці показники збереглися після 12 місяців лікування, що доводить більшу ефективність комплексної патогенетичної терапії.

На нашу думку, отриманий позитивний ефект на лікування зумовлений значним покращенням показників ліпідного обміну та інсулінорезистентності (отримана статистична достовірність результатів).

Встановлено, що у групі ІА через 6 та через 12 місяців частота випадків клінічного одужання також перевищувала частоту таких випадків у групі ІВ на 16,07% (37,5% проти 21,43%; $p > 0,05$); у групі ІС порівняно з групою ІD на 16,19% (42,86% проти 26,67%; $p > 0,05$); проте виявленні відмінності виявилися статистично не значущими.

Через 12 місяців лікування частка пацієнтів, у яких діагностовано відсутність ефекту, у групі ІВ була на 35,71% більшою ($p < 0,05$) порівняно з групою ІА; через 6 місяців у групі ІD частота випадків відсутності ефекту також виявилась статистично значуще більшою порівняно з групою ІС (на 46,67%, $p < 0,05$), і така тенденція зберігалася через 12 місяців.

Отримані результати дозволяють дійти висновку, що метаболічний синдром варто розглядати як чинник, що негативно впливає на тривалість гніздової алопеції, посилення ступеня її тяжкості та збереження активності апоптичних процесів у хронічній стадії.

Обґрунтована доцільність включення в алгоритм обстеження хворих на ГА з МС середньотяжкого та тяжкого ступеня показників вуглеводного та ліпідного обмінів.

Запропоноване комплексне патогенетичне лікування хворих на ГА, асоційовану з МС, із використанням базової терапії та препаратів корекції дисліпідемії та інсулінорезистентності підвищує ефективність терапії, збільшує частку пацієнтів із позитивним ефектом лікування, подовжує термін ремісії, зменшує фінансове навантаження на пацієнтів і покращує якість їх життя.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлено теоретичне обґрунтування та нове науково-практичне вирішення завдання сучасної дерматовенерології – підвищення ефективності лікування хворих на гніздову алопецію, асоційовану з метаболічним синдромом, шляхом розробки комплексної патогенетичної терапії з урахуванням клінічних особливостей, біохімічних показників, дерматоскопічних, патоморфологічних та імуногістопатологічних ознак захворювання.

1. Встановлені клінічні особливості перебігу ГА з МС. Так, в групі хворих на гніздову алопецію з метаболічним синдромом (група I) у порівнянні з групою хворих на гніздову алопецію без метаболічного синдрому (група II) достовірно вищий відсоток пацієнтів із середньотяжким ступенем (54,1% проти 30,0%; $\chi^2=14,689$, $df=1$; $p<0,05$) та достовірно нижчий відсоток з легкою формою захворювання (30,3% проти 57,5%; $\chi^2=4,866$, $df=1$; $p<0,05$). Установлено, що хворі на ГА з МС статистично значуще старші ($t=7,942$; $df=147$; $p<0,05$) порівняно з хворими на ГА без МС. Дебют захворювання у пацієнтів групи I починався пізніше ($t=6,943$; $df=147$; $p<0,05$) за пацієнтів групи ГА без метаболічного синдрому – (40,3; 11,3) років проти (27,5; 5,3) років. Засвідчено, що у хворих на ГА з метаболічним синдромом статистично значуще довше триває перебіг захворювання: у групі I (50; 12; 156 міс.), у групі II є (21; 4; 24 міс.), ($p<0,05$). Визначено, що використання сучасного методу діагностики дерматоскопії дозволяє підтвердити діагноз гніздової алопеції, уточнити стадію перебігу захворювання (активну або хронічну), контролювати процес лікування, проте не виявляє особливостей ушкоджених ділянок у хворих на гніздову алопецію з метаболічним синдромом і з необтяженим перебігом.

2. Встановлено, що у хворих на ГА з МС достовірно значуще змінюються показники ліпідного та вуглеводного обмінів. Зміна рівнів біохімічних показників залежить від ступеня тяжкості ГА. Так, індекс НОМА

статистично значуще збільшується на 11,1% у хворих середньої тяжкості ГА в порівнянні з хворими легкого ступеня, та на 46,1% за наявності важкого ступеня ГА ($p < 0,05$). Рівень тригліцеридів статистично значуще зростає на 35,35% у хворих із середнім ступенем тяжкості ГА та на 40,97% у хворих із важким ступенем в порівнянні з легким ступенем тяжкості ГА ($p < 0,05$). Показник вмісту у крові ЛПВЩ ліпопротеїдів високої щільності статистично значуще зменшується: на 10,34% у хворих із середнім ступенем тяжкості та на 16,0% у хворих із важким ступенем в порівнянні з легким ступенем тяжкості ГА ($p < 0,05$). Рівень глюкози за наявності важкого ступеня ГА статистично значуще більший порівняно з хворими середнього ступеня тяжкості ГА ($U = 315,0$; $Z = 2,318$; $p = 0,020$).

3. Встановлена пряма кореляція між ступенем тяжкості ГА та кількістю компонентів МС ($p = 0,609$; $t_r = 7,947 > t_{кр} = 1,659$; $p < 0,05$). Засвідчено, що серед обстежених у 48,6% ($n = 53$) спостерігаються 3 компоненти метаболічного синдрому, у 51,4% ($n = 56$) – 4-5 компонентів. Хворі на ГА з 4-5-компонентним метаболічним синдромом мають статистично достовірно вищі показники ліпідного та вуглеводного обміну порівняно з хворими з 3 компонентами МС; винятком є концентрація ЛПВЩ, яка у хворих із 4-5 компонентами статистично значуще менша, ніж у порівнюваній групі. У хворих на ГА легкого ступеня тяжкості статистично значуще переважає частота випадків, за яких виявлено 3 компоненти МС ($\chi^2 = 16,030$; $df = 1$; $p < 0,05$).

4. Доведено, що порушення балансу між процесами проліферації, диференціювання й апоптозу клітин в ушкоджених структурах призводить до більшого порушення стану тканинного гомеостазу хворих на ГА з метаболічним синдромом (група I) у порівнянні з хворими на ГА з необтяженим перебігом (група II). Середні значення проліферативного індексу (маркер Ki-67) було достовірно нижчим у групі I (12,2% проти 24,6% у групі II, $p < 0,05$), що свідчить про зниження репаративних можливостей ушкоджених тканин. У дермі пацієнтів групи I, на відміну від групи II, зареєстровано зниження абсолютної кількості імунопозитивних V α 1-2 клітин

($5,25 \pm 0,2$ проти $8,5 \pm 0,34$, $p < 0,05$) та збільшена абсолютна кількість імунопозитивних Caspase -3 клітин ($11,3 \pm 2,1$ проти $8,7 \pm 0,9$, $p < 0,05$), як свідчення активного апоптозу, що продовжує зберігатися в хронічній стадії. В групі спостережень гніздової алопеції із метаболічними порушеннями рівень експресії CD31 суттєво знижувався, зменшувалась кількість судин мікроциркуляторного русла, тобто інтенсивність процесів репарації/регенерації уражених структур в цій групі були значно меншою.

5. Розроблено комплексне патогенетичне лікування хворих на гніздову алопецію, асоційовану з метаболічним синдромом, із використанням базової терапії та препаратів корекції дисліпідемії та інсулінорезистентності. Позитивний ефект (клінічне одужання та частковий ефект) через 6 місяців лікування зареєстрований у 85,7% пацієнтів групи IA (ГА з 3-ма компонентами МС з корекцією МС), що на 35,7% перевищував цей показник у групі IB (ГА з 3-ма компонентами МС без корекції) (відповідно 50%) ($p < 0,05$). Через 12 місяців відмінності між групами збільшилися та досягли 43,75% (93,75% проти 50%; $p < 0,05$). Позитивний ефект в групі IC (ГА з 4-5 компонентами МС з корекцією МС) після 6 місяців лікування дерматозу виявлено в 92,85% пацієнтів, проти 40,00% у групі ID ((ГА з 4-5 компонентами МС без корекції МС); відмінність склала 52,85% ($p < 0,05$). Ці показники збереглися і після 12 місяців лікування, що доводить більшу ефективність комплексної патогенетичної терапії.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Хворим на ГА з МС середньотяжкого та тяжкого ступеня з метою виявлення метаболічних порушень, як супутньої патології, потрібно звернути увагу на вік, коли проявився дебют захворювання, кількість епізодів, ступінь тяжкості клінічних проявів, тривалість хвороби.
2. Важливо обстежити хворого для визначення показників артеріального тиску, індексу маси тіла, окружності талії.
3. При клініко-лабораторному обстеженні хворих на ГА необхідно дослідити показники ліпідного профіля (тригліцериди, ліпопротеїди низької та високої щільності) та вуглеводного обміну (глюкоза крові, індекс інсулінорезистентності НОМА).
4. Хворим на ГА з МС (3-х компонентним) рекомендовано до базової терапії додавати препарат корекції дисліпідемії – розувастатин у дозі 10 мг на добу, курс лікування – 1 рік.
5. Хворим на ГА з МС (4-5-ти компонентним) рекомендовано до базової терапії додавати препарат корекції дисліпідемії – розувастатин у дозі 10 мг на добу, курс лікування – 1 рік, а також препарат корекції інсулінорезистентності – альфа-ліпоєву кислоту 600 мг на добу, курс лікування – 3 місяці.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Abdel Fattah NS, Ebrahim AA, El Okda ES. Lipid peroxidation/antioxidant activity in patients with alopecia areata. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011; 25: 403–8. doi: 10.1111/j.1468-3083.2010.03799.x.
2. Abdollahimajd F, Niknezhad N, Bahreini N, Younespour S, Namazi N. Metabolic syndrome in patients with Alopecia Areata: A case-control study // *Dermatologic Therapy*. 2021; 34(4). doi: 10.1111/dth.14979.
3. Abou Rahal J, Kurban M, Kibbi AG, Abbas O. Plasmacytoid dendritic cells in alopecia areata: missing link? *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016; 30: 119-123.
4. Abramovits W, Losornio M. Failure of two ETA-alpha blockers to influence the course of alopecia areata. *Skinmed*. 2006; 5(4): 177-81.
5. Afford R, Leung AKC, Lam JM. Pediatric Alopecia Areata. *Curr Pediatr Rev*. 2021; 17(1): 45-54. doi: 10.2174/1573396316666200430084825.
6. 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: 10.1186/s12986-018-0274-y.
7. Aksu Cerman A, Sarikaya Solak S, Kivanc Altunay I. Vitamin D deficiency in alopecia areata. 2014; 170: 1299.
8. Alhanshali L, Buontempo MG, Lo Sicco KI, Shapiro J. Alopecia Areata: Burden of Disease, Approach to Treatment, and Current Unmet Needs. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2023; 16: 803-820. doi: 10.2147/CCID.S376096.
9. Ali A, Martin JM IV. Hair growth in patients alopecia areata totalis after treatment with simvastatin and ezetimibe. *J Drugs Dermatol*. 2010; 9(1):62–64.
10. Alkhalifah A, Alsantali A, Wang E, et al. Alopecia areata update: part I. Clinical picture, histopathology, and pathogenesis. *J Am Acad Dermatol*. 2010; 62: 177-202. doi: 10.1016/j.jaad.2009.10.032.

11. Bakry OA, Elshazly RM, Shoeib MA, Gooda A. Oxidative stress in alopecia areata: A case-control study. *Am J Clin Dermatol.* 2014; 15: 57–64. doi: 10.1007/s40257-013-0036-6.
12. Barahmani N, de Andrade M, Slusser JP, et al. Human leukocyte antigen class II alleles are associated with risk of alopecia areata. *J Invest Dermatol.* 2008; 128: 240.
13. Barahmani N, Lopez A, Babu D, Hernandez M, Donley SE, Duvic M. Serum T helper 1 cytokine levels are greater in patients with alopecia areata regardless of severity or atopy. *Clin Exp Dermatol.* 2010; 35: 409-416. doi: 10.1111/j.1365-2230.2009.03523.x.
14. Barahmani N, Schabath MB, Duvic M. National Alopecia Areata Registry. History of atopy or autoimmunity increases risk of alopecia areata. *J Am Acad Dermatol.* 2009; 61: 581.
15. Bertolini M, Zilio F, Rossi A, Kleditzsch P, Emelianov VE, Gilhar A et al. Abnormal interactions between perifollicular mast cells and CD8+ T-cells may contribute to the pathogenesis of alopecia areata. *PLoS One.* 2014; 9: e94260. doi: 10.1371/journal.pone.0094260.
16. Betz RC, Petukhova L, Ripke S, et al. Genome-wide meta-analysis in alopecia areata resolves HLA associations and reveals two new susceptibility loci. *Nat Commun.* 2015; 6: 5966. doi: 10.1038/ncomms6966.
17. Biran R, Zlotogorski A, Ramot Y. The genetics of alopecia areata: new approaches, new findings, new treatments. *J. Dermatol.* 2015; 78: 11-20. doi: 10.1016/j.jdermsci.2015.01.004.
18. Blaumeiser B, van der Goot I, Fimmers R, et al. Familial aggregation of alopecia areata. *J Am Acad Dermatol.* 2006; 54: 627.
19. Bloomgarden ZT. Concomitant diabetes and atrial fibrillation: no sugarcoating the bittersweet reality. *J Am Coll Cardiol.* 2017; 70(11): 1336–1338.
20. Bodemer C, Pechmaur M, Fraitag S. et al. Role of cytotoxic T-cells in chronic alopecia areata. *J. Inv. Dermatol.* 2000; 114(1): 112-6.

21. Carrier B, Rideout TC. Anti-obesity and lipid-lowering properties of alpha-lipoic acid. *J Hum Nutr Food Sci.* 2013; 1:1008.
22. Cheryl Lie, Choon Fong Liew, Hazel HO. Alopecia and the metabolic syndrome. *Clin Dermatol.* 2018; 36(1): 54-61. doi: 10.1016/j.clindermatol.2017.09.009.
23. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik, A et al. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance the STOP-NIDDM trial. *JAMA.* 2003; 290: 486-494.
24. Chu SY, Chen YJ, Tseng WC, Lin MW, Chen TJ, Hwang CY et al. Comorbidity profiles among patients with alopecia areata: the importance of onset age, a nationwide population-based study. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2011; 65: 949-956 doi: 10.1016/j.jaad.2010.08.032.
25. Chu SY, Chen YJ, Tseng WC, Lin MW, Chen TJ, Hwang CY et al. Psychiatric comorbidities in patients with alopecia areata in Taiwan: a case-control study. *Br. J. Dermatol.* 2012; 166: 525-531.
26. Colombe BW, Lou CD, Price VH. The genetic basis of alopecia areata; HLA associations with patchy alopecia areata versus alopecia totalis and universalis. *J. Investig. Dermatol. Symp. Proc.* 1999; 4(3): 216-219.
27. Cua DJ, Tato CM. Innate IL-17-producing cells: the sentinels of the immune system. *Nat Rev Immunol.* 2010; 10: 479-489. doi: 10.1038/nri2800.
28. Dainichi T, Kabashima K. Alopecia areata: What's new in epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and therapeutic options? 2017; 86(1): 3-12. doi:10.1016/j.jdermsci.2016.10.004.
29. Dabbs D. *Diagnostic Immunohistochemistry, 4th Edition Theranostic and genomic applications.* 2014: 960.
30. Dahabreh D, Jung S, Renert-Yuval Y, Bar J, Del Duca E, Guttman-Yassky E. Alopecia Areata: Current Treatments and New Directions. *Am J Clin Dermatol.* 2023; 24(6): 895-912. doi: 10.1007/s40257-023-00808-1.

31. Dainichi T, Kabashima K. Alopecia areata: What's new in epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and therapeutic options? *J Dermatol Sci.* 2017; 86(1): 3-12. doi: 10.1016/j.jdermsci.2016.10.004.
32. Davies JT, Delfino SF, Feinberg CE, Johnson MF, Nappi VL, Olinger JT, et al. Current and emerging uses of statins in clinical therapeutics: A review. *Lipid Insights.* 2016; 9: 13–29. doi: 10.4137/LPI.S37450.
33. de Andrade M, Jackow CM, Dahm N et al. Alopecia areata in families: association with the HLA locus. *J. Investig. Dermatol. Symp. Proc.* 1999; 4(3): 220-3.
34. De Waard-van der Spek FB, Oranje AP, De Raeymaecker DM, Peereboom-Wynia JD. Juvenile versus maturity-onset alopecia areata--a comparative retrospective clinical study. *Clin Exp Dermatol.* 1989; 14: 429.
35. Dubois M, Baumstarck-Barrau K, Gaudy-Marqueste C, Richard MA, Loundou A, Auquier P, et al. Quality of life in alopecia areata: a study of 60 cases. *J. Invest. Dermatol.* 2010; 130: 2830-2833 doi: 10.1038/jid.2010.232.
36. Duvic M, Nelson A, de Andrade M. The genetics of alopecia areata. *Clin Dermatol.* 2001; 19: 135.
37. Endo Y, Miyachi Y, Arakawa A. Development of a disease-specific instrument to measure quality of life in patients with alopecia areata. *Eur. J. Dermatol.* 2012; 22: 531-536 doi: 10.1684/ejd.2012.1752.
38. Freitas-Gouveia M, Trüeb RM. Unsuccessful treatment of alopecia areata with simvastatin/ezetimibe: experience in 12 patients. *Skin Appendage Disord.* 2017; 3:156–160.
39. Freyschmidt-Paul P, McElwee KJ, Botchkarev V et al. Fas-deficient C3.MRL-Tnfrsf6(lpr) mice and Fas ligand-deficient C3H/HeJ-Tnfsf6(gld) mice are relatively resistant to the induction of alopecia areata by grafting of alopecia areata-affected skin from C3H/HeJ mice. *J. Investig. Dermatol. Symp.* 2003; 8: 104-8.
40. Galeshkalami NS, Abdollahi M, Najafi R, Baeri M, Jamshidzade A, Falak R, Gholami MD, Hassanzadeh G, Mokhtari T, Hassani S, Rahimifard M. Alpha-

- lipoic acid and coenzyme Q10 combination ameliorates experimental diabetic neuropathy by modulating oxidative stress and apoptosis. *Life Sci.* 2018; 216: 101–110. doi: 10.1016/j.lfs.2018.10.055.
41. Garzorz N, Alsisi M, Todorova A, Atenhan A, Thomas J, Lauffer F et al. Dissecting susceptibility from exogenous triggers: the model of alopecia areata and associated inflammatory skin diseases. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2015; 29: 2429-2435 doi: 10.1111/jdv.13325.
 42. Gerdes S, Osadtschy S, Rostami-Yazdi M, Buhles N, Weichenthal M, Mrowietz U. Leptin, adiponectin, visfatin and retinol-binding protein-4 – Mediators of comorbidities in patients with psoriasis? *Exp Dermatol.* 2012; 21: 43–7. doi: 10.1111/j.1600-0625.2011.01402.x.
 43. Ghanizadeh A. Comorbidity of psychiatric disorders in children and adolescents with alopecia areata in a child and adolescent psychiatry clinical sample. *Int J Dermatol.* 2008; 47: 1118.
 44. Gilhar A, Etzioni A, Paus R. Alopecia areata. *N Engl J Med.* 2012; 366(16): 1515-25. doi: 10.1056/NEJMra1103442.
 45. Gilhar A, Kalish RS. Alopecia areata: a tissue specific autoimmune disease of the hair follicle. *Autoimmun Rev.* 2006; 5: 64-69. doi: 10.1016/j.autrev.2005.07.001.
 46. Gilhar A, Keren A, Shemer A, et al. Autoimmune disease induction in a healthy human organ: a humanized mouse model of alopecia areata. *J Invest Dermatol.* 2013; 133: 844-7. doi: 10.1038/jid.2012.365.
 47. Gilhar A, Landau M, Assy B, Shalaginov R, Serafimovich S, Kalish RS. Mediation of alopecia areata by cooperation between CD4+ and CD8+ T lymphocytes: transfer to human scalp explants on Prkdc(scid) mice. *Arch Dermatol.* 2002; 138(7): 916-922. doi: 10.1001/archderm.138.7.9164.
 48. Gilhar A, Paus R, Kalish RS. Lymphocytes, neuropeptides, and genes involved in alopecia areata. *J.Clin. Invest.* 2007; 117: 2019-27.

49. Goh C, Finkel M, Christos PJ, Sinha AA. Profile of 513 patients with alopecia areata: associations of disease subtypes with atopy, autoimmune disease and positive family history. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006; 20: 1055–60.
50. Gómez-Quispe H, Muñoz Moreno-Arrones O, Hermosa-Gelbard Á, Vañó-Galván S, Saceda-Corralo D. Trichoscopy in Alopecia Areata. *Actas Dermosifiliogr*. 2023; 114(1):25-32. doi: 10.1016/j.ad.2022.08.018.
51. González-González JG, Mancillas-Adame LG, Fernández-Reyes M, Gómez-Flores M, Lavalle-González FJ, Ocampo-Candiani J, Villarreal-Pérez JZ. Androgenetic alopecia and insulin resistance in young men. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009; 71(4): 494-9. doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03508.x.
52. Haghghatdoost F, Hariri M. The effect of alpha-lipoic acid on inflammatory mediators: a systematic review and meta-analysis on randomized clinical trials. *European journal of pharmacology*. 2019; 15(849): 115-123. doi: 10.1016/j.ejphar.2019.01.065
53. Han G. The changing landscape of alopecia areata: An introduction. *Adv Ther*. 2017; 34: 1584-5.
54. Han YM, Sheng YY, Xu F, Qi SS, Liu XJ, Hu RM et al. Imbalance of T-helper 17 and regulatory T cells in patients with alopecia areata. *J. Dermatol*. 2015; 42: 981-988. doi: 10.1111/1346-8138.12978.
55. Harpaz I, Abutbul S, Nemirovsky A, Gal R, Cohen H, Monsonego A. Chronic exposure to stress predisposes to higher autoimmune susceptibility in C57BL/6 mice: glucocorticoids as a double-edged sword. *Eur J Immunol*. 2013; 43: 758-769. doi: 10.1002/eji.201242613.
56. Hordinsky M. Alopecia areata: The clinical situation. *J. Investig. Dermatol. Symp. Proc*. 2018; (19): S9–S11.
57. Hordinsky M. Current Treatments for Alopecia Areata. *Invest. Dermatol. Symp*. 2015; 17(2): 44-46.
58. Hordinsky M. Overview of alopecia areata. *J Investig Dermatol Symp Proc*. 2013; 16(1): S13–S15.

59. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature*. 2006; 444: 860. doi: 10.1038/nature05485.
60. Huang KP, Joyce CJ, Topaz M, Guo Y, Mostaghimi A. Cardiovascular risk in patients with alopecia areata (AA): a propensity-matched retrospective analysis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2016; 75: 151-154. doi: 10.1016/j.jaad.2016.02.1234.
61. Huang KP, Mullangi S, Guo Y, Qureshi AA. Autoimmune, atopic, and mental health comorbid conditions associated with alopecia areata in the United States. *JAMA Dermatol.* 2013; 149: 789-94.
62. Incel Uysal P, Akdogan N, Alli N, Oktem A, Candar T, Topcuoglu C, et al. Assessment of metabolic profile and ischemia modified albumin level in patients with alopecia areata: A case control study. *Indian J Dermatol.* 2019; 64: 12-8. doi: 10.4103/ijd.IJD_238_18.
63. Incel-Uysal P, Akdogan N, Alli N, Oktem A, Candar T, Topcuoglu C, et al. Assessment of metabolic profile and ischemia modified albumin level in patients with alopecia areata: A case control study. *Indian J Dermatol.* 2019; 64: 12-8. doi: 10.4103/ijd.IJD_238_18.
64. Ishak RS, Piliang MP. Association between alopecia areata, psoriasis vulgaris, thyroid disease, and metabolic syndrome. *J Investig Dermatol Symp Proc.* 2013; 16: 56–7. doi: 10.1038/jidsymp.2013.22.
65. Ito T, Tokura Y. The role of cytokines and chemokines in the T-cell-mediated autoimmune process in alopecia areata. *Exp Dermatol.* 2014; 23: 787–91. doi: 10.1111/exd.12489.
66. Ivanova EA, Myasoedova VA, Melnichenko AA, Grechko AV, Orekhov AN. Small dense low-density lipoprotein as biomarker for atherosclerotic diseases. *Oxid Med Cell Longev.* 2017; 12(7): 30-42. doi: 10.1155/2017/1273042.
67. Jabbari A, Cerise JE, Chen JC, Mackay-Wiggan J, Duvic M, Price V, et al. Molecular signatures define alopecia areata subtypes and transcriptional biomarkers. *EBioMedicine.* 2016; 7: 240–7. doi: 10.1016/j.ebiom.2016.03.036.

68. Jackow C, Puffer N, Hordinsky M, et al. Alopecia areata and cytomegalovirus infection in twins: genes versus environment? *J Am Acad Dermatol.* 1998; 38: 418.
69. Jalilpiran Y, Hajishafiee M, Khorshidi M, Rezvani H, Mohammadi-Sartang M et al. The effect of Alpha-lipoic acid supplementation on endothelial function: A systematic review and meta-analysis. *Phytotherapy Research.* 2021; 35(5): 2386-2395. doi: 10.1002/ptr.6959.
70. Juárez-Rendón KJ, Rivera Sánchez G, Reyes-López MÁ, et al. Alopecia Areata Current situation and perspectives. *Archivos Argentinos De Pediatría.* 2017; 115: e404.
71. Kang H, Wu WY, Lo BK, Yu M, Leung G, Shapiro J et al. Hair follicles from alopecia areata patients exhibit alterations in immune privilege-associated gene expression in advance of hair loss. *J. Invest. Dermatol.* 2010; 130: 2677-2680 doi: 10.1038/jid.2010.180.
72. Kang JH, Lin HC, Kao S, Tsai MC, Chung SD. Alopecia areata increases the risk of stroke: A 3-year follow-up study. *Sci Rep.* 2015; 5: 117-18. doi: 10.1038/srep11718.
73. Kaplan L, Castelo-Soccio L. When your patient's parent asks: "My child's alopecia areata is not getting better." Should he or she get tested for celiac disease? *Pediatr Dermatol.* 2018; 35: 535.
74. Karadag AS, Ertugrul DT, Bilgili SG, Takci Z, Tural E, Yilmaz H, et al. Insulin resistance is increased in alopecia areata patients. *Cutan Ocul Toxicol.* 2013; 32: 102–6. doi: 10.3109/15569527.2012.713418.
75. Karadag AS, Tural E, Ertugrul DT. Insulin resistance is increased in patients with vitiligo. *Acta Derm Venereol.* 2011; 91(5):541-4. doi: 10.2340/00015555-1141.
76. Karimkhani C, Boyers LN, Naghavi M, Coffeng LE, Lott JP, Wulf S et al. The global burden of disease associated with alopecia areata. *Br. J. Dermatol.* 2015; 172: 1424-1426.

77. Kashuba V, Stepanenko O, Byshevets N. et al. Formation of Human Movement and Sports Skills in Processing Sports-pedagogical and Biomedical Data in Masters of Sports. *International Journal of Human Movement and Sports Sciences*. 2020; 8(5): 249-257. doi: 10.13189/saj.2020.080513.
78. Kasumagic-Halilovic E, Prohic A. Nail changes in alopecia areata: frequency and clinical presentation. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009; 23: 240.
79. Koca R, Armutcu F, Altinyazar C, Gürel A. Evaluation of lipid peroxidation, oxidant/antioxidant status, and serum nitric oxide levels in alopecia areata. *Med Sci Monit*. 2005; 11: 296–299.
80. Kyriakis KP, Paltatzidou K, Kosma E, Sofouri E, Tadros A, Rachioti E. Alopecia areata prevalence by gender and age. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009; 23: 572–3.
81. Lattouf C, Jimenez JJ, Tosti A et al. Treatment of alopecia areata with simvastatin/ezetimibe. *J Am Acad Dermatol*. 2015; 72(2): 359–361.
82. Lebrun DP, Warneke RA, Cleary ML. Expression of Bcl-2 in fetal tissues suggests a role in morphogenesis. *Am. J. Pathol*. 1993; 142: 743-53.
83. Lee NR, Kim BK, Yoon NY, Lee SY, Ahn SY, Lee WS. Differences in comorbidity profiles between early-onset and late-onset alopecia areata patients: A retrospective study of 871 Korean patients. *Ann Dermatol*. 2014; 26: 722–6. doi: 10.5021/ad.2014.26.6.722.
84. Lee S, Lee H, Lee CH, Lee WS. Comorbidities in alopecia areata: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2019; 80(2): 466-477.e16. doi: 10.1016/j.jaad.2018.07.013.
85. Lemche E, Chaban OS, Lemche AV Neuroendocrine and Epigenetic Mechanisms Subservicing Autonomic Imbalance and HPA Dysfunction in the Metabolic Syndrome, *Front Neurosci*, . 2016 Apr 14;10:142. doi: 10.3389/fnins.2016.00142. ECollection 2016.
86. Li W, Han J, Hu FB, Curhan GC, Qureshi AA. Psoriasis and risk of type 2 diabetes among women and men in the United States: a population-based

- cohort study. *J Invest Dermatol.* 2012; 132(2): 291-298. doi: 10.1038/jid.2011.319.
87. Lie C, Choon FL, Hazel HO. Alopecia and the metabolic syndrome *Clin Dermatol.* 2018; 36(1): 54-61. doi: 10.1016/j.clindermatol.2017.09.009.
88. Lim CP, Severin RK, Petukhova L. Big data reveal insights into alopecia areata comorbidities. *J Investig Dermatol Symp Proc.* 2018; 19: 57–61. doi: 10.1016/j.jisp.2017.10.006.
89. Liu LY, King BA, Craiglow BG. Health-related quality of life (HRQoL) among patients with alopecia areata (AA): a systematic review. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2016; 75: 806-812. doi: 10.1016/j.jaad.2016.04.035.
90. Loi C, Starace M, Piraccini BM. Alopecia areata (AA) and treatment with simvastatin/ezetimibe: experience of 20 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2016; 74(5):e99-e.
91. Ma YQ, Sun Z, Li YM, Xu H. Oxidative stress and alopecia areata. *Front Med (Lausanne).* 2023; 10: 1181572. doi: 10.3389/fmed.2023.1181572.
92. Mahmoudinezhad M, Farhang MA. Alpha lipoic acid supplementation affects serum lipids in a dose and duration-dependent manner in different health status. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research.* 2021. Published Online: 4 Oct 2021. doi: 10.1024/0300-9831/a000732.
93. McElwee K, Sinclair R. Hair physiology and its disorders. *Drug Discov. Today Dis. Mech.* 2008.
94. McElwee KJ, Freyschmidt-Paul P, Hoffmann R, Kissling S, Hummel S, Vitacolonna M, Zoller M. Transfer of CD8(+) cells induces localized hair loss whereas CD4(+)/CD25(-) cells promote systemic alopecia areata and CD4(+)/CD25(+) cells blockade disease onset in the C3H/HeJ mouse model. *J Invest Dermatol.* 2005; 124(5): 947-57.
95. Meah N, Wall D, York K et al. The Alopecia Areata Consensus of Experts (ACE) study: Results of an international expert opinion on treatments for alopecia areata. *J Am Acad Dermatol.* 2020; 83(1): 123-130. doi: 10.1016/j.jaad.2020.03.004.

96. Megiorni F, Pizzuti A, Mora B, et al. Genetic association of HLA-DQB1 and HLA-DRB1 polymorphisms with alopecia areata in the Italian population. *Br J Dermatol.* 2011; 165: 823.
97. Miller R, Conic RZ, Bergfeld W, Mesinkovska NA. Prevalence of comorbid conditions and sun-induced skin cancers in patients with alopecia areata. *J. Invest. Dermatol. Symp. Proc.* 2015; 17: 61-62. doi: 10.1038/jidsymp.2015.44.
98. Mirzoyev SA, Schrum AG, Davis MDP, et al. Lifetime incidence risk of alopecia areata estimated at 2.1 percent by Rochester Epidemiology Project, 1990e2009. *J Invest Dermatol.* 2014; 134: 11-41. doi: 10.1038/jid.2013.464.
99. Mohan GC, Silverberg JI. Association of vitiligo and alopecia areata with atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2015; 151: 522-528. doi: 10.1001/jamadermatol.2014.3324.
100. Namazi MR. Statins: novel additions to the dermatologic arsenal? *Exp Dermatol.* 2004; 13(6): 337–33.
101. Nasimi M, Shakoei S, Abedini R, Ghandi N, Faghihi Z. A cross-sectional study of metabolic syndrome in patients with alopecia areata. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2021; 87(3): 427-429. doi: 10.25259/IJDVL_726_19.
102. Olsen E, Hordinsky M, Price V et al. Alopecia areata investigational assessment guidelines. Part II. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2004; 51: 440-447.
103. Patel D, Li P, Bauer AJ, Castelo-Soccio L. Screening Guidelines for Thyroid Function in Children With Alopecia Areata. *JAMA Dermatol.* 2017; 153: 130-7.
104. Peloquin L, Castelo-Soccio L. Alopecia areata: an update on treatment options for children. *Paediatr Drugs.* 2017; 19: 411–22. doi: 10.1007/s40272-017-0239-z.
105. Petukhova L, Christiano AM. Functional interpretation of genome-wide association study evidence in alopecia areata. *J. Invest. Dermatol.* 2016; 136: 314-317. doi: 10.1038/JID.2015.402.

106. Petukhova L, Duvic M, Hordinsky M, Norris D, Price V, Shimomura Y et al. Genome-wide association study in alopecia areata implicates both innate and adaptive immunity. *Nature*. 2010; 466: 113-117. doi: 10.1038/nature09114.
107. Piva SJ, Duarte MM, Da Cruz IB, Coelho AC, Moreira AP, Tonello R, et al. Ischemia-modified albumin as an oxidative stress biomarker in obesity. *Clin Biochem*. 2011; 44: 345–7. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2010.12.001.
108. Pratt CH, King LE Jr, Messenger AG, Christiano AM, Sundberg JP. Alopecia areata. *Nat Rev Dis Primers*. 2017; 3: 170-11. doi: 10.1038/nrdp.2017.11.
109. Putterman E, Castelo-Soccio L. Seasonal patterns in alopecia areata, totalis, and universalis. *J Am Acad Dermatol*. 2018; 79: 97-4.
110. Redler S, Albert F, Brockschmidt FF, Herold C, Hanneken S, Eigelshoven S et al. Investigation of selected cytokine genes suggests that IL2RA and the TNF/LTA locus are risk factors for severe alopecia areata. *Br. J. Dermatol*. 2012; 167: 1360-1365. doi: 10.1111/bjd.12004.
111. Rencz F, Gulacsi L, Pentek M, Wikonkal N, Baji P, Brodszky V. Alopecia areata and health-related quality of life: a systematic review and meta-analysis. *Br. J. Dermatol*. 2016; 175: 561-57. doi:10.1111/bjd.14497.
112. Robins DN. Case reports: alopecia universalis: hair growth following initiation of simvastatin and ezetimibe therapy. *J Drugs Dermatol*. 2007; 6(9): 946–947.
113. Rodriguez TA, Fernandes KE, Dresser KL, et al. Concordance rate of alopecia areata in identical twins supports both genetic and environmental factors. *J Am Acad Dermatol*. 2010; 62: 525.
114. Rosai J et al. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology Seven edition – Elsevier Inc. 2011; 1(2-3): 25-93.
115. Rudnicka L, Olszewska M, Rakowska A. Atlas of Trichoscopy. Dermoscopy in Hair and Scalp Disease. London: Springer Ltd, 2012.
116. Serarslan G, Özcan O, Okyay E, Ünlü B, Karadağ M. Role of adiponectin and leptin in patients with alopecia areata with scalp hair loss. *Ir J Med Sci*. 2021; 190(3): 1015-1020. doi: 10.1007/s11845-020-02410-4.

117. Serarslan G, Savas N, Yenin JZ. Is atopy and autoimmunity more prevalent in patients with alopecia areata? A comparative study. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2012; 26: 720-723. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04152.x.
118. Shahidi-Dadras M, Bahraini N, Rajabi F, Younespour S. Patients with alopecia areata show signs of insulin resistance. *Arch Dermatol Res.* 2019; 311(7): 529-533. doi: 10.1007/s00403-019-01929-6.
119. Shi L, Zheng C. The clinical effect of acupuncture on alopecia areata: meta-analysis. *Integr Chin West Med Res.* 2017; 9: 193–5.
120. Simpson E. A historical perspective on immunological privilege. *Immunol. Rev.* 2006; 213: 12-22.
121. Solmonson A, DeBerardinis RJ. Lipoic acid metabolism and mitochondrial redox regulation. *J Biol Chem.* 2018; 293: 7522–7530. doi: 10.1074/jbc.TM117.000259
122. Spano F, Donovan JC. Alopecia areata: Part 1: pathogenesis, diagnosis, and prognosis. *Can Fam Physician.* 2015; 61(9): 751-5.
123. Sperling LC. “Alopecia.” In: Fitzpatrick JE, Morelli JG. *Dermatology Secrets Plus* (fifth edition). Elsevier, China. 2016; 179-84.
124. Stochmal A, Waśkiel-Burnat A, Chrostowska S, Zaremba M, Rakowska A, Czuwara J, Rudnicka L. Adiponectin as a novel biomarker of disease severity in alopecia areata. *Sci Rep.* 2021; 11(1): 138-9. doi: 10.1038/s41598-021-92853-1.
125. Strazzulla LC, Wang EHC, Avila L, et al. Alopecia areata: Disease characteristics, clinical evaluation, and new perspectives on pathogenesis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2018; 78: 1–2. doi: 10.1016/j.jaad.2017.04.1141.
126. Suzuki T, Tokura Y, Ito T. Similarities of dermoscopic findings in alopecia areata between human and C3H/HeJ mouse. *J. Dermatol. Sci.* 2016; 83: 154-157. doi: 10.1016/j.jdermsci.2016.04.007.
127. Tanemura A, Oiso N, Nakano M, Itoi S, Kawada A, Katayama I. Alopecia areata: infiltration of Th17 cells in the dermis, particularly around hair follicles. *Dermatology.* 2013; 226: 333-336. doi: 10.1159/000350933.

128. Tazi-Anhnini R, Cork M, Gawkrödger D et al. Role of the autoimmune regulator (AIRE) gene in alopecia areata: strong association of a potentially functional AIRE polymorphism with alopecia universalis. *Tissue Antigens*. 2002; 60(6): 489–495.
129. Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: Mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol*. 2006; 6: 772–83.
130. Tojo G, Fujimura T, Kawano M, Ogasawara K, Kambayashi Y, Furudate S et al. Comparison of interleukin-17-producing cells in different clinical types of alopecia areata. *Dermatology*. 2013; 227: 78-82. doi: 10.1159/000353159.
131. Tosti A, Bellavista S, Iorizzo M. Alopecia areata: a long term follow-up study of 191 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2006; 55: 438.
132. Tosti A, Piraccini BM, Pazzaglia M, Vincenzi C. Clobetasol propionate 0.05% under occlusion in the treatment of alopecia totalis/universalis. *J Am Acad Dermatol*. 2003; 49:96–98.
133. Tosti A, Iorizzo M, Botta GL, Milani M. Efficacy and safety of a new clobetasol propionate 0.05% foam in alopecia areata: a randomized, double-blind placebo-controlled trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006; 20:1243–1247.
134. Tripathi AK, Ray AK, Mishra SK, Bishen SM, Mishra H, Khurana A. Molecular and Therapeutic Insights of Alpha-Lipoic Acid as a Potential Molecule for Disease Prevention. *Rev Bras Farmacogn*. 2023; 33(2): 272-287. doi: 10.1007/s43450-023-00370-1.
135. Trüeb RM, Dias M. Alopecia areata: A comprehensive review of pathogenesis and management. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018; 54: 68–87. doi: 10.1007/s12016-017-8620-9.
136. Ünlü B, Türsen Ü. Autoimmune skin diseases and the metabolic syndrome. *Clin Dermatol*. 2018; 36: 67-71. doi: 10.1016/j.clindermatol.2017.09.012.
137. Wang ECE, Dai Z, Christiano AM. Novel therapies for alopecia areata: The era of rational drug development. *J Allergy Clin Immunol*. 2018; 141(2): 499-504. doi: 10.1016/j.jaci.2017.10.028.

138. Wang EH, Santos L, Li XY, Tran A, Kim SS, Woo K, et al. Alopecia areata is associated with increased expression of heart disease biomarker cardiac troponin I. *Acta Derm Venereol.* 2018; 98: 776–82. doi: 10.2340/00015555-2964.
139. Wang S, Ratnaparkhi R, Piliang M, Bergfeld WF. Role of family history in patchy alopecia areata. *Dermatol Online.* 2018; 24.
140. Whiting DA. Histopathologic features of alopecia areata: a new look. *Arch Dermatol.* 2003; 139: 15-55.
141. Willemsen R, Vanderlinden J, Roseeuw D, Haentjens P. Increased history of childhood and lifetime traumatic events among adults with alopecia areata. *J Am Acad Dermatol.* 2009; 60: 388.
142. Xu J Yang W, Deng Q, Huang Q, Yang J, Huang F. Flaxseed oil and alpha-lipoic acid combination reduces atherosclerosis risk factors in rats fed a high-fat diet. *Lipids in Health and Disease.* 2012; 11:148. doi: 10.1186/1476-511X-11-148
143. Yang Y, He Y, Zeng Q, Li S. Association of body size and body fat distribution with uterine fibroids among Chinese women. *J. Women's Health (Larchmt.).* 2014; 23(7): 619–626. doi: 10.1089/jwh.2013.4690.
144. Yenin JZ, Serarslan G, Yönden Z, Uluta KT. Investigation of oxidative stress in patients with alopecia areata and its relationship with disease severity, duration, recurrence and pattern. *Clin Exp Dermatol.* 2015; 40: 617–21. doi: 10.1111/ced.12556.
145. Yi X, Xu L, Hiller S. et al. Reduced alpha-lipoic acid synthase gene expression exacerbates atherosclerosis in diabetic apo-lipoprotein E-deficient mice. *Atherosclerosis.* 2012; 223(1): 137-43.
146. You HR, Kim SJ. Factors Associated with Severity of Alopecia Areata. *Ann Dermatol.* 2017; 29: 565.
147. Zafrir Y, Baum S, Greenberger S, Lyakhovitsky A, Barzilai A. Alopecia areata. *Harefuah.* 2016; 155(10): 622-625.

148. Zhang X. Study on the pathogenesis of alopecia areata. *Journal of Diagnosis and Therapy on Dermato-venereology*. 2015; 144–7.
149. Алджабалі МА. Закономірності зміни концентрацій ІЛ-17а, ІЛ-10 та ІЛ-2 у крові людей із гніздовою алопецією до та після лікування збагаченою тромбоцитами плазмою. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2021; 6(32): 64-69. doi: 10.26693/jmbs06.04.064.
150. Гоженко АІ, Гришко ЮМ, Граматюк СМ. Роль системного запалення в патогенезі метаболічних порушень. Частина I. Концепція системного запалення та його патогенез. *Вісник морської медицини*. 2019; 3(84): 91-100. doi: 10.5281/zenodo.3465995.
151. Смалюх ОВ, Світлик ГВ, Заремба ОВ, Заремба-Федчишин ОВ. Можливості застосування альфа-ліпоєвої кислоти при серцево-судинних захворюваннях (огляд літератури і власні дані). *Практикуючий лікар*. 2022; 2-3: 35-39.

ДОДАТКИ

Додаток А

Список опублікованих наукових робіт здобувача за темою дисертації

1. Возіанова СВ, Горда ІІ. Перспективи вивчення впливу метаболічного синдрому на виникнення та перебіг гніздової алопеції. *Дерматологія та венерологія*. 2017; 78(4): 39-41.

URL: http://idvamnu.com.ua/wp-content/uploads/2018/02/DIV4_2017.pdf

2. Vozianova SV, Dyadyk OO, Horda II, Radkevich YS. Morphological and immunohistochemical features of tissue homeostasis in patients with alopecia areata in chronic stage associated with metabolic syndrome and the non-burdened course of the disease. Клініко-морфологічні та імуногістохімічні особливості перебігу стаціонарної стадії гніздової алопеції, асоційованої з метаболічним синдромом. *Wiadomości Lekarskie*. 2019; LXXII(7): 1236-1242.

DOI: 10.36740/wlek201907102

URL: <https://wiadlek.pl/wp-content/uploads/2020/01/WL-7-2019.pdf>

3. Горда ІІ, Возіанова СВ. Вплив дисліпідемії та інсулінорезистентності на перебіг гніздової алопеції, асоційованої з метаболічним синдромом. *Дерматологія та венерологія*. 2021; 91(1): 18-22.

DOI: 10.33743/2308-1066-2021-1-18-22

URL: <http://idvamnu.com.ua/wp-content/uploads/2021/07/gorda.pdf>

4. Горда ІІ. Ефективність клініко-патогенетичного лікування хворих на гніздову алопецію, асоційовану з метаболічним синдромом. *Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики*. 2023; 3(3): 113-130.

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

URL: <http://www.par.org.ua/index.php/par/article/view/144>

Відомості про апробацію результатів дисертації

1. Виступ: С. В. Возіанова, І. І. Горда. «Гніздова алопеція та метаболічний синдром» (*усна доповідь*)

Форум: 1-й Конгрес UHRS, м. Київ.

Дата: 23-24 листопада 2017.

2. Виступ: І. І. Горда «Клінічні особливості перебігу асоційованої патології: гніздова алопеція та метаболічний синдром» (*усна доповідь*).

Форум: «Дерматовенерологія в розробках молодих науковців», НУОЗ України ім. П. Л. Шупика, м. Київ.

Дата: 22 листопада 2018.

3. Виступ: С. В. Возіанова, І. І. Горда. «Тригерні фактори та коморбідність при гніздовій алопеції» (*усна доповідь*).

Форум: 2-й Конгрес UHRS, м. Київ.

Дата: 09-10 лютого 2018.

4. Виступ: С. В. Возіанова, І. І. Горда. «Гніздова алопеція, тригерні фактори та коморбідність» (*усна доповідь*).

Форум: Medical Aesthetic Synergy Congress, м. Київ.

Дата: 31 травня – 01 червня 2019.

5. Виступ: Iryna Popova, Svetlana Vozianova and Inna Horda. Morphological and immunohistochemical features of tissue homeostasis in patients with alopecia areata in the chronic stage associated with metabolic syndrome and nonburdened course of the disease» (*стендова презентація*).

Форум: 12th World Congress for Hair Research, Melbourne, Australia.

Дата: 18 травня – 21 листопада 2022.

Акти впровадження в наукову і практичну діяльність

«Затверджую»

В.о. директора

КНП «Дерматовенерологія»

Самійленко Самійленко О. А.

« *09* / *11* / 2023р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Назва пропозиції для впровадження:** Лікування хворих на гніздову алопецію (ГА), асоційовану з метаболічним синдромом з використанням препаратів для корекції дисліпідемії та інсулінорезистентності.
- Автор впровадження:** Горда І. І., лікар-дерматовенеролог клініки ТОВ «Центр здоров'я волосся». Аспірант кафедри дерматовенерології, алергології, клінічної та лабораторної імунології НУОЗ України імені П. Л. Шупика.
- Джерела інформації:**

І. І. Горда, С. В. Возіанова. Вплив дисліпідемії та інсулінорезистентності на перебіг гніздової алопеції, асоційованої з метаболічним синдромом. *Дерматологія та венерологія*, 2021, № 1 (91), с. 18-22.
 URI.: <http://idvamnu.com.ua/wp-content/uploads/2021/07/gorda.pdf>

І. І. Горда, С. В. Возіанова. Ефективність клініко-патогенетичного лікування хворих на гніздову алопецію, асоційовану з метаболічним синдромом. *Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики*. 2023, №3 (3):113-130
 DOI: 10.52705/2788-6190-2023-03-14
- Де і коли впроваджено:** Комунальне некомерційне підприємство «Дерматовенерологія», м. Київ; з 04.23р. по 10.23р.
- Результат впровадження:** вирішено важливе науково-практичне завдання - оптимізація лікування хворих на гніздову алопецію, асоційовану з метаболічним синдромом. В результаті отримано статистично значуще покращення за всіма досліджуваними показниками, що визначають тяжкість метаболічного синдрому та встановлений позитивний ефект (клінічне одужання та значне поліпшення) у хворих, які отримали комплексне лікування.
- Ефективність впровадження:** Використання комплексного, патогенетично-обґрунтованого методу лікування хворих на ГА з метаболічним синдромом показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, які наведені у джерелах інформації.
- Зауваження та пропозиції:** рекомендовано для впровадження в практичну діяльність лікарів-дерматовенерологів.

Відповідальний за впровадження
 в.о. заступника директора
 КНП «Дерматовенерологія»
 з медичної частини

А. М. Бойчук

А. М. Бойчук

«Затверджую»

В.о. директора

КНП «Обласний медичний клінічний
шкірно-венерологічний центр»

Закарпатської обласної ради

Пушкаренко С.В.

2023р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Назва пропозиції для впровадження:** Лікування хворих на гніздову алопецію (ГА), асоційовану з метаболічним синдромом з використанням препаратів для корекції дисліпідемії та інсулінорезистентності.
- Автор впровадження:** Горда І.І., лікар-дерматовенеролог клініки ТОВ «Центр здоров'я волосся». Аспірант кафедри дерматовенерології, алергології, клінічної та лабораторної імунології НУОЗ України імені П.Л. Шупика.
- Джерела інформації:**
І.І. Горда, С. В. Возіанова. Вплив дисліпідемії та інсулінорезистентності на перебіг гніздової алопеції, асоційованої з метаболічним синдромом. Дерматологія та венерологія, 2021, № 1 (91), с. 18-22.
URL: <http://idyamnu.com.ua/wp-content/uploads/2021/07/gorda.pdf>
І. І. Горда, С. В. Возіанова. Ефективність клініко-патогенетичного лікування хворих на гніздову алопецію, асоційовану з метаболічним синдромом. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики. 2023, №3 (3):113-130
DOI: 10.52705/2788-6190-2023-03-14
- Де і коли впроваджено:** КНП «Обласний медичний клінічний шкірно-венерологічний центр» Закарпатської обласної ради; з 04.23р. по 10.23р.
- Результат впровадження:** вирішено важливе науково-практичне завдання - оптимізація лікування хворих на гніздову алопецію, асоційовану з метаболічним синдромом. В результаті отримано статистично значуще покращення за всіма досліджуваними показниками, що визначають тяжкість метаболічного синдрому та встановлений позитивний ефект (клінічне одужання та значне поліпшення) у хворих, які отримали комплексне лікування.
- Ефективність впровадження:** Використання комплексного, патогенетично-обґрунтованого методу лікування хворих на ГА з метаболічним синдромом показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, які наведені у джерелах інформації.
- Зауваження та пропозиції:** рекомендовано для впровадження в практичну діяльність лікарів-дерматовенерологів.

Відповідальний за впровадження
в.о. заступника директора
з медичної частини
КНП «Обласний медичний клінічний
шкірно-венерологічний центр»
Закарпатської обласної ради

Пушкаренко С.В.

ПІБ

«Затверджую»

Директор КП «Рівненський обласний
шкірновенерологічний

диспансер» ТРОР



Сергій ГОРДІЄВИЧ

2023р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Лікування хворих на гніздову алопецію (ГА), асоційовану з метаболічним синдромом з використанням препаратів для корекції дисліпідемії та інсулінорезистентності.
2. **Автор впровадження:** Горда І. І., лікар-дерматовенеролог клініки ТОВ «Центр здоров'я волосся». Аспірант кафедри дерматовенерології, алергології, клінічної та лабораторної імунології НУОЗ України імені П. Л. Шупика.
3. **Джерела інформації:**
 І. І. Горда, С. В. Возіанова. Вплив дисліпідемії та інсулінорезистентності на перебіг гніздової алопеції, асоційованої з метаболічним синдромом. Дерматологія та венерологія, 2021, № 1 (91), с. 18-22.
 URL: <http://idvamnu.com.ua/wp-content/uploads/2021/07/gorda.pdf>
 І. І. Горда, С. В. Возіанова. Ефективність клініко-патогенетичного лікування хворих на гніздову алопецію, асоційовану з метаболічним синдромом. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики. 2023, №3 (3):113-130
 DOI: 10.52705/2788-6190-2023-03-14
4. **Де і коли впроваджено:** Комунальне підприємство «Рівненський обласний шкірновенерологічний диспансер» Рівненської обласної ради з 06.02.2023 по 28.08.2023р
5. **Результат впровадження:** вирішено важливе науково-практичне завдання - оптимізація лікування хворих на гніздову алопецію, асоційовану з метаболічним синдромом. В результаті отримано статистично значуще покращення за всіма досліджуваними показниками, що визначають тяжкість метаболічного синдрому та встановлений позитивний ефект (клінічне одужання та значне поліпшення) у хворих, які отримали комплексне лікування.
6. **Ефективність впровадження:** Використання комплексного, патогенетично-обґрунтованого методу лікування хворих на ГА з метаболічним синдромом показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, які наведені у джерелах інформації.
7. **Зауваження та пропозиції:** рекомендовано для впровадження в практичну діяльність лікарів-дерматовенерологів.

Відповідальний за впровадження
завідувачка ОМК КП «РОШВД»

І.Змієвська

«Затверджую»

Директор ННМЦ
«Університетська клініка»
Запорізького державного медико-
фармацевтичного університету
Котляревська Е.В.
2023р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Лікування хворих на гніздову алопецію (ГА), асоційовану з метаболічним синдромом з використанням препаратів для корекції дисліпідемії та інсулінорезистентності.
2. **Автор впровадження:** Горда І. І., лікар-дерматовенеролог клініки ТОВ «Центр здоров'я волосся», аспірант кафедри дерматовенерології, алергології, клінічної та лабораторної імунології НУОЗ України імені П. Л. Шупика.
3. **Джерела інформації:**
І. І. Горда, С. В. Возіанова. Вплив дисліпідемії та інсулінорезистентності на перебіг гніздової алопеції, асоційованої з метаболічним синдромом. Дерматологія та венерологія, 2021, № 1 (91), с. 18-22.
URL: <http://idvamnu.com.ua/wp-content/uploads/2021/07/gorda.pdf>
І. І. Горда, С. В. Возіанова. Ефективність клініко-патогенетичного лікування хворих на гніздову алопецію, асоційовану з метаболічним синдромом. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики. 2023, №3 (3):113-130
DOI: 10.52705/2788-6190-2023-03-14
4. **Де і коли впроваджено:** ННМЦ «Університетська клініка» Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, м. Запоріжжя; з 04.2023р. по 10.2023р.
5. **Результат впровадження:** вирішено важливе науково-практичне завдання - оптимізація лікування хворих на гніздову алопецію, асоційовану з метаболічним синдромом. В результаті встановлено позитивний ефект (клінічне одужання та значне поліпшення) перебігу гніздової алопеції та визначено значуще покращення за всіма досліджуваними показниками, які визначають тяжкість метаболічного синдрому, у пацієнтів, які отримали комплексне лікування.
6. **Ефективність впровадження:** Використання комплексного, патогенетично-обґрунтованого методу лікування хворих на ГА з метаболічним синдромом показало, що ефективність впровадження відповідає критеріям, які наведені у джерелах інформації.
7. **Зауваження та пропозиції:** рекомендовано для впровадження в практичну діяльність лікарів-дерматовенерологів.

Відповідальний за впровадження –
завідувач відділення дерматологічних
та аутоімунних захворювань

В.В.Дузенко

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Перший проректор
 НУОЗ України
 імені П. Л. Шупика
 член-кор. НАМН України
 професор Ю. П. Вдовиченко
 «31» жовтня 2023 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Лікування хворих на гніздову алопецію (ГА), асоційовану з метаболічним синдромом з використанням препаратів для корекції дисліпідемії та інсулінорезистентності.

2. **Автор впровадження:** Горда І. І., лікар-дерматовенеролог клініки ТОВ «Центр здоров'я волосся». Аспірант кафедри дерматовенерології, алергології, клінічної та лабораторної імунології НУОЗ України імені П. Л. Шупика.

3. **Джерела інформації:**

І. І. Горда, С. В. Возіанова. Вплив дисліпідемії та інсулінорезистентності на перебіг гніздової алопеції, асоційованої з метаболічним синдромом. Дерматологія та венерологія, 2021, № 1 (91), с. 18-22. URL: <http://idvamnu.com.ua/wp-content/uploads/2021/07/gorda.pdf>

І. І. Горда, С. В. Возіанова. Ефективність клініко-патогенетичного лікування хворих на гніздову алопецію, асоційовану з метаболічним синдромом. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики. 2023, №3 (3):113-130 DOI: 10.52705/2788-6190-2023-03-14

4. **Де і коли впроваджено:** у навчальному процесі на кафедрі дерматовенерології, алергології, клінічної та лабораторної імунології НУОЗ України імені П. Л. Шупика; з 09.01.2023 р. по 31.10.2023 р.

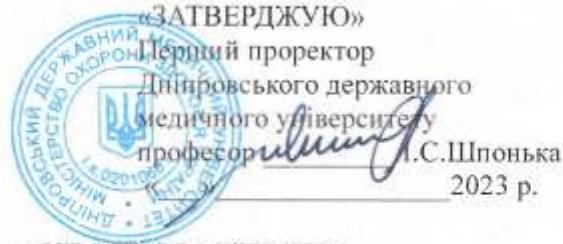
5. **Зауваження та пропозиції:** рекомендовано для подальшого використання у навчальному процесі при викладанні спеціальності з дерматовенерології лікарям - інтернам та лікарям - слухачам Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика

«31» жовтня 2023 р.

Завідувач кафедри
 дерматовенерології,
 алергології, клінічної
 та лабораторної імунології
 НУОЗ України імені П. Л. Шупика,
 доктор мед. наук, професор



О. І. Літус



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Лікування хворих на гніздову алопецію (ГА), асоційовану з метаболічним синдромом з використанням препаратів для корекції дисліпідемії та інсулінорезистентності.
2. **Автор впровадження:** Горда І. І., лікар-дерматовенеролог клініки ТОВ «Центр здоров'я волосся». Аспірант кафедри дерматовенерології, алергології, клінічної та лабораторної імунології НУОЗ України імені П. Л. Шупика.
3. **Джерела інформації:**
 - І. І. Горда, С. В. Возіанова. Вплив дисліпідемії та інсулінорезистентності на перебіг гніздової алопеції, асоційованої з метаболічним синдромом. *Дерматологія та венерологія*, 2021, № 1 (91), с. 18-22. URL: <http://idvamnu.com.ua/wp-content/uploads/2021/07/gorda.pdf>
 - І. І. Горда, С. В. Возіанова. Ефективність клініко-патогенетичного лікування хворих на гніздову алопецію, асоційовану з метаболічним синдромом. *Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики*. 2023, №3 (3):113-130 DOI: 10.52705/2788-6190-2023-03-14
4. **Де і коли впроваджено:** у навчальному процесі на кафедрі шкірних та венеричних хвороб Дніпровського державного медичного університету; з 09.01.2023 р. по 30.10.2023 р.
5. **Зауваження та пропозиції:** рекомендовано для подальшого використання у навчальному процесі при викладанні спеціальності з дерматовенерології студентам та лікарям - інтернам Дніпровського державного медичного університету.

«30» жовтня 2023 р.

Завідувач кафедри шкірних та венеричних хвороб
Дніпровського державного медичного університету,
доктор мед. наук, професор

Т.В.Святенко