

Сравнительная характеристика эффективности лекарственных препаратов для лечения гнездной алопеции в детском возрасте

Н. Н. Мурашкин, А. М. Догов

ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей Минздрава России», Москва

РЕЗЮМЕ

Гнездная алопеция (ГА) – аутоиммунное воспалительное заболевание с установленной генетической предрасположенностью, в основе которого лежит поражение волосяных фолликулов, приводящее к стойкому или временному нерубцовому выпадению волос. На сегодняшний день лечение ГА у детей, ограничивается использованием в большинстве случаев наружной гормональной терапии в виде мазей либо назначением внутривидеальных инъекций ГКС в амбулаторных условиях. Однако данные об эффективности данной группы препаратов при тяжелых формах течения ГА до конца не изучены. Остается открытым вопрос выбора наиболее предпочтительного лекарственного средства у пациентов одновременно с тяжелым течением ГА и тяжелой формой atopического дерматита. Еще одним из интересных вариантов лечения ГА является препарат Дупилумаб. (блокатор ИЛ-4 и ИЛ-13). Механизм действия дупилумаба при ГА остается неизвестным, предполагается его воздействие на ТН 2-типа.

Цель исследования. Провести сравнительную характеристику эффективности: наружного ГКС (Клобетазол) и инъекционного ГКС (Бетаметазон) для лечения ГА у детей; лечения Тофацитинибом детей с гнездной алопецией и наличием или отсутствием atopического дерматита в виде сопутствующего заболевания; использования Дупилумаба для лечения детей с ГА.

Материалы и методы. В исследовательскую выборку включено 420 пациентов. По характеру поражения, нами рассматривалось три вида алопеции: очаговая, тотальная и универсальная. Данные пациентов взяты из регистра пациентов ГА у детей. Эффективность лечения оценивалась по шкале SALT. Наблюдение за пациентами проводилось в течение 6 месяцев.

Результаты. Использование наружного ГКС (Бетаметазон), эффективнее использования наружного ГКС (Клобетазол). У пациентов с atopическим дерматитом эффективность Тофацитиниба для лечения ГА достоверно выше, чем у пациентов без atopического дерматита. Дупилумаб может являться препаратом выбора для лечения пациентов с тотальной и универсальной формой ГА.

Заключение. Для оценки долгосрочной эффективности таких препаратов как Тофацитиниб и Дупилумаб необходимы дополнительные рандомизированные контролируемые клинические исследования.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гнездная алопеция; тофацитиниб, янус-киназы, дети, дупилумаб

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Comparative characteristics of the effectiveness of drugs for the treatment of alopecia areata in childhood

N. N. Murashkin, A. M. Dogov

National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russia

SUMMARY

Alopecia areata (AA) is an autoimmune inflammatory disease with an established genetic predisposition, which is based on the lesion of hair follicles, leading to persistent or temporary hair loss. To date, treatment of AA in children, is limited to the use in most cases of external hormonal therapy in the form cream or the prescription of intradermal injections of GCS in outpatient conditions. However, data on the effectiveness of this group of drugs in severe forms of AA flow are not fully studied. There is an open question of the choice of the most preferred drug in patients simultaneously with a severe flow of AA and a severe form of atopical dermatitis. Another interesting variant of treatment of AA is the drug Dupilumab. (blocker IL-4 and IL-13). The mechanism of action of dupilumab at AA remains unknown, and its effect on TH-type 2 is assumed.

Purpose of the study. To conduct a comparative performance characterization of: external GCS (Clobetazone) and injectable GCS (Betamethazone) for treatment of AA in children; Tofacitinib treatment for children with alopecia and the presence or absence of atopical dermatitis in the form of a concomitant disease; use of Dupilumaba to treat children with AA.

Materials and methods. The research sample includes 420 patients. By the nature of the lesion, we considered three types of alopecia: spotted, total and universal. Patient data is taken from the register of AA patients in children. [13]. The effectiveness of the treatment was assessed on the scale SALT [14]. Patients were monitored for six months.

Results. Use of intradermal injections GCS (Betamethazone), more effective than outdoor GCS (Clobetazone). In patients with atopical dermatitis, the efficacy of Tofacitinib for AA treatment is reliably higher than in patients without atopical dermatitis. Dupilumab may be a drug of choice for treating patients with a total and universal form of AA.

Conclusion. Additional randomized controlled trials are needed to assess the long-term efficacy of drugs such as Tofacitinib and Dupilumab.

KEYWORDS: Alopecia alopecia; tofacitinib, janus kinase, children, dupilumab

CONFLICT OF INTEREST. The author declares no conflict of interest.

Введение

Алопеция – патологическое частичное или полное выпадение волос на голове, лице и/или на других участках тела, возникающее из-за повреждения волосяных фолликулов.

Гнездная алопеция – аутоиммунное воспалительное заболевание с установленной генетической предрасположенностью, в основе которого лежит поражение волосяных фолликулов, приводящее к стойкому или временному нерубцовому выпадению волос [1].

Распространенность заболевания составляет примерно 1 из 1000 человек во всем мире. Среди населения США риск возникновения очаговой алопеции в течение всей жизни достигает 1.7%, в то время как частота встречаемости заболевания в популяции составляет от 0,1 до 0,2% [2].

Заболеть гнездной алопецией могут пациенты любого возраста. Однако отмечается, что в 60% дебют гнездной алопеции происходит в возрасте моложе 20 лет. [3].

Начало гнездной алопеции в более раннем возрасте (от 5 до 10 лет) преимущественно представлена более тяжелым течением. [4].

На сегодняшний день лечение ГА у детей, ограничивается использованием в большинстве случаев наружной гормональной терапии в виде мазей либо назначением внутривенных инъекций ГКС в амбулаторных условиях. Однако данные об эффективности данной группы препаратов при тяжелых формах течения ГА до конца не изучены. Остается открытым вопрос выбора наиболее предпочтительного лекарственного средства у пациентов одновременно с тяжелым течением ГА и тяжелой формой атопического дерматита. Исследования, посвященные патогенетическим основам развития заболевания, открыли новые пути лечения ГА. Все чаще детям назначаются препараты из группы так называемых ингибиторов Янус – киназ (Тофацитиниб), однако данные об их эффективности разнятся [5, 6, 7, 8, 9, 10, 11]. Еще одним из интересных вариантов лечения ГА является препарат Дупилумаб (блокатор ИЛ-4 и ИЛ-13). Механизм действия дупилумаба при ГА остается неизвестным, предполагается его воздействие на TNF-типа. [12].

Цель исследования

Провести сравнительную характеристику эффективности: наружного ГКС (Клобетазол) и инъекционного ГКС (Бетаметазон) для лечения ГА у детей; лечения Тофацитинибом детей с гнездной алопецией и наличием или отсутствием атопического дерматита в виде сопутствующего заболевания; использования Дупилумаба для лечения детей с ГА.

Материалы и методы

Для решения задачи оценки эффективности лечения различных форм алопеции и применяемых для их лечения препаратов спланировано и проведено ретроспективно- проспективное исследование. В исследовательскую выборку включено 420 пациентов. По характеру поражения, нами рассматривалось три вида алопеции: очаговая, тотальная и универсальная. Данные пациентов взяты из регистра пациентов ГА у детей. [13].

Эффективность лечения оценивалась по шкале SALT [14]. Наблюдение за пациентами проводилось в течение 6 месяцев.

Данная шкала SALT учитывает процент пораженной волосистой кожи и делит ее на 6 подклассов (S_0 0%, S_1 <25%, S_2 25–49%, S_3 50–74%, S_4 75–99% и S_5 100%).

Расчет репрезентативности выборочного исследования эффективности лечения 420 детей с гнездной алопецией показал ошибку репрезентативности выборочного исследования равную 1,95, что свидетельствует о высокой степени достоверности исследования. При проведении аналогичных исследований с доверительной вероятностью в 95%, средний уровень эффективности будет варьироваться в пределах $\pm 3,9\%$. В ходе исследования был выбран критерий Стьюдента (t) равный 2 для достижения 95% достоверности при построении доверительных границ. В ходе исследования для построения таблиц и вычисления статистических данных использовалась платформа Google Sheets, для визуализации данных – Yandex DataLens: <https://datalens.yandex/9rjaehdvymloy>

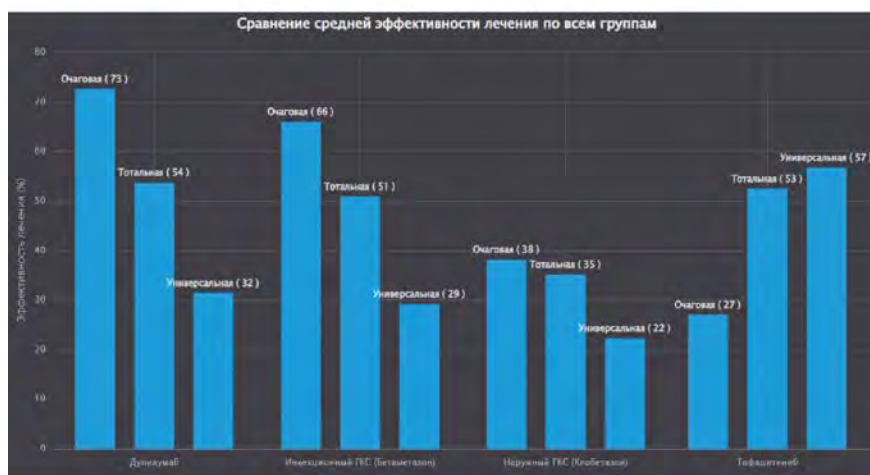
Результаты

При попарном сравнении эффективности лечения (в % от исходного уровня по SALT) каждого типа облысения Бетаметазоном и Клобетазолом можно сделать следующий вывод: при лечении очаговой алопеции Бетаметазон показал на 28% большую среднюю эффективность, при лечении тотальной алопеции – на 16%, при лечении универсальной – на 7%.

Сравнение средней эффективности лечения Тофацитинибом детей с гнездной алопецией и наличием или отсутствием атопического дерматита в виде сопутствующего заболевания показало более высокую эффективность при лечении детей с атопическим дерматитом. При лечении очаговой алопеции с атопическим дерматитом препарат показал на 19% большую среднюю эффективность, при лечении тотальной алопеции – на 21%, при лечении универсальной – на 5%.

Сравнение средней эффективности лечения детей с гнездной алопецией Дупилумабом выявило меньшую степень эффективности при лечении универсальной (на 25%) формы алопеции, но большую эффективность при лечении очаговой (на 46%) формы по сравнению с препаратом Тофацитиниб.





Таким образом, при сравнении средней эффективности препаратов при лечении гнездовой алопеции у 420 детей, можно сделать вывод, что наибольшей средней эффективностью обладает Дупилумаб (52,7%). Наибольшей средней эффективностью лечения очаговой гнездовой алопеции обладает Дупилумаб (73%). Наибольшей средней эффективностью лечения тотальной гнездовой алопеции обладает Дупилумаб (54%). Наибольшей средней эффективностью лечения универсальной гнездовой алопеции обладает Тофацитиниб (57%).

При сравнении количества детей, которые в ходе лечения полностью выздоровели, были получены следующие результаты: 1) Дупилумаб: 17% (10 из 60); 2) Бетаметазон: 21% детей (19 из 90); 3) Клобетазол: 13% (12 из 90); 4) Тофацитиниб: 19% (34 из 180).

Особенности эффективности каждого препарата: 1) Бетаметазон. У 50% детей эффективность препарата составила от 8 до 89%. У 25% от 0 до 8%. У 23,3% (21 из 90) детей лечение не привело к положительному результату. Средняя эффективность по группе 49%. 2) Дупилумаб обладает наибольшей средней эффективностью при лечении ГА. У 50% детей эффективность препарата составила от 21 до 86% с средней эффективностью по группе в 53%. Обладает наименьшим процентом отсутствия эффективности среди других препаратов: 16,6% (10 из 60 детей). 3) Клобетазол обладает наименьшей средней эффективностью среди других препаратов. Средняя эффективность у 50% пациентов составляет от 0 до 6%. У 47% исследуемых (43 из 90 детей) наблюдалось прогрессирование ГА или отсутствие какого-либо эффекта. Средняя эффективность по группе 32%. 4) Тофацитиниб. У 50% детей наблюдался положительный эффект от действия препарата с эффективностью в диапазоне от 39 до 100%, у 25% – от 88 до 100%. У 29,6% детей (53 из 180) отсутствовал эффект от лечения. Средняя эффективность по группе 46%.

Выводы

Использование наружного ГКС (Бетаметазон), эффективнее использования наружного ГКС (Клобетазол). У пациентов с атопическим дерматитом эффективность Тофацитиниба для лечения ГА достоверно выше, чем у пациентов без атопического дерматита. Дупилумаб может являться препаратом выбора для лечения пациентов с тотальной и универсальной формой ГА. Для оценки долгосрочной эффективности таких препаратов как Тофацитиниб и Дупилумаб необходимы дополнительные рандомизированные контролируемые клинические исследования.

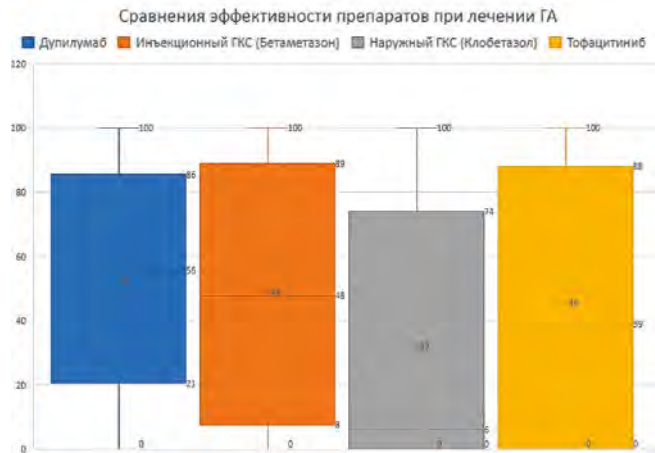
Список литературы / References

- Kilic, Arzu. (2017). New Modalities in the Treatment of Refractory Alopecia Areata. 10.5772/66591.
- Villasante Fricke AC, Mileva M. Epidemiology and burden of alopecia areata: a systematic review. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2015; 8:397–403. doi: 10.2147/CCID.53985.
- Altzollbani AA. Epidemiologic and genetic characteristics of alopecia areata (part 1). Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat. 2011; 20:191–198.
- The National Paediatric Alopecia Areata Registry in Russia: An overview Crossref DOI link: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2022.06.509> Murashkin, Nikolay N.
- Jabbari A, Dai Z, Xing L, et al. Reversal of alopecia areata following treatment with the JAK1/2 inhibitor baricitinib. EBioMedicine 2015;2(4):351–355.
- Craiglow BG, King BA. Tofacitinib for the treatment of



alopecia areata in preadolescent children. *J Am Acad Dermatol* 2019;80(2):568–570.

- Dai YX, Chen CC. Tofacitinib therapy for children with severe alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 2019;80(4):1164–1166.
- Brown L, Skopit S. An excellent response to tofacitinib in a pediatric alopecia patient: a case report and review. *J Drugs Dermatol* 2018;17(8):914.
- Patel NU, Oussedik E, Grammenos A, Pichardo-Geisinger R. A case report highlighting the effective treatment of alopecia universalis with tofacitinib in an adolescent and adult patient. *J Cutan Med Surg* 2018;22(4):439–442.
- Castelo-Soccio L. Experience with oral tofacitinib in 8 adolescent patients with alopecia universalis. *J Am Acad Dermatol* 2017;76(4):754–755.
- Craiglow BG, Liu LY, King BA. Tofacitinib for the treatment of alopecia areata and



variants in adolescents. *J Am Acad Dermatol* 2017;76(1):29–32.

- Marks D.H. Mesinkovska N Senna M.M Cause or cure? Review of dupilumab and alopecia areata. *J Am Acad Dermatol*. 2019
- The National Paediatric Alopecia Areata Registry in Russia: An overview Crossref DOI link: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2022.06.509> Murashkin, Nikolay N.
- Olsen E., Hordinsky M., Price V. et al. Alopecia areata investigational assessment guidelines. Part II // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2004. – Vol. 51. – P. 440–447

Статья поступила / Received 30.03.24

Получена после рецензирования / Revised 05.04.24

Принята в печать / Accepted 17.04.24

Сведения об авторе

Мурашкин Николай Николаевич, д.м.н., проф., руководитель НИИ детской дерматологии. ORCID: 0000-0003-2252-8570

Догов Альберт Мухамедович, младший научный сотрудник лаборатории патологии кожи у детей отдела научных исследований в педиатрии. ORCID: 0000-0001-9719-1656

ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей Минздрава России», Москва

Для переписки: E-mail: albert.dogov@yandex.ru

Для цитирования: Мурашкин Н.Н., Догов А.М. Сравнительная характеристика эффективности лекарственных препаратов для лечения гнездной алопеции в детском возрасте. *Медицинский алфавит*. 2024; (9): 66–69. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-9-66-69>

About author

Murashkin Nikolay N., DM Sci (habil.), professor, head of Dept of Dermatology. ORCID: 0000-0003-2252-8570

Dogov Albert M., junior researcher at Laboratory of Skin Pathology in Children of Dept of Scientific Research in Pediatrics. ORCID: 0000-0001-9719-1656

National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russia

For correspondence: E-mail: albert.dogov@yandex.ru

For citation: Murashkin N.N., Dogov A.M. Comparative characteristics of the effectiveness of drugs for the treatment of alopecia areata in childhood. *Medical alphabet*. 2024; (9): 66–69. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2024-9-66-69>

DOI: 10.33667/2078-5631-2024-9-69-72

Оценка уровня тревоги и депрессии, влияние комбинированной терапии на тревожно-депрессивные расстройства у пациентов с розацеа

А. В. Соколова¹, Г. Р. Фимочкина²

¹ГБУ Свердловской области «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии», Екатеринбург

²Клиника эстетической медицины ООО «Джиэф Медицинские Технологии», Екатеринбург

РЕЗЮМЕ

Розацеа является распространённым хроническим заболеванием кожи, оказывающим существенное влияние на качество жизни пациентов. Различные фенотипические особенности и локализация на лице могут отрицательно сказаться на психическом здоровье и социализации, вызывают тревогу и депрессию пациентов с розацеа. Цель исследования – оценить базовый уровень тревоги и депрессии пациентов с эритематозно-телеангиэктатическим и папуло-пустулёзным подтипом розацеа, а также их сочетанием, сравнить влияние комбинированной терапии на психоэмоциональное состояние пациентов. Проведено открытое проспективное рандомизированное исследование, включено 45 пациентов с установленным диагнозом розацеа эритематозно-телеангиэктатического (ЭТПР) и папуло-пустулёзного (ПППР) подтипов лёгкой и средней степени тяжести, а также с их сочетанием. В зависимости от выбора комбинации методов терапии пациенты были распределены на три группы. В группе № 1: 15 пациентов получали процедуры ботулинотерапии инкобугулотоксином с топической терапией азелаиновой кислоты плюс ивермектин. В группе № 2: 15 пациентов получали процедуры ИЛК 595 нм в комбинации с топической терапией азелаиновой кислоты плюс ивермектин. В группе № 3: 15 пациентов получали процедуры ботулинотерапии инкобугулотоксином в комбинации с ИЛК 595 нм и топическую терапию азелаиновой кислотой в сочетании с ивермектином. По данным психометрического метода 26,7% пациентов, включённых в исследование, отмечали ухудшение течения кожного процесса в связи с эмоциональным напряжением и стрессом. Все пациенты по данным Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (Hospital anxiety and depression scale – HADS) имели субклинические проявления тревоги и депрессии. Психическое состояние пациентов с розацеа