

Применение иммуномодулирующих свойств эксимерного лазера 308 нм в терапии гнездной алопеции

Новиков К.А.^{1,2}, Тамразова О.Б.², Баграмова Г.Э.²

¹ ФГБУ «Российский научный центр медицинской реабилитации и курортологии» Минздрава России

² ГАОУ ВПО «Российский университет дружбы народов», г. Москва

Using of the immunomodulatory properties of the excimer laser 308 nm in therapy of the alopecia areata

Novikov K.A.^{1,2}, Tamrazova O.B.², Bagramova G.E.²

¹ Russian scientific center of medical rehabilitation and balneology" of Russian Ministry of Health

² «Russian University Friendship of People» Moscow

Аннотация

Согласно современным представлениям, гнездная алопеция является аутоиммунным заболеванием, обусловленным целым рядом иммунных, генетических и эндокринных факторов. Среди факторов-регуляторов, отражающих аутоиммунную природу развития ГА, в первую очередь, выделяют корецептор, управляющий CD8+ (CD8-Driven) и Th1-типа, вызывающие Т-клеточную аутоиммунную реакцию. Среди методов лечения ГА наиболее эффективным является эксимерный лазер с длиной волны 308нм, воздействующий на основные звенья патогенеза и оказывающий иммуномодулирующее действие в области экспозиции.

Ключевые слова

Лазеротерапия, гнездная алопеция, эксимерный лазер 308нм, этиология гнездной алопеции, терапия ультрафиолетовым излучением

Summary

The etiology of the alopecia areata (AA) still remains obscure. According to modern representations, the AA is the autoimmune disease caused by a number of immune, genetic and endocrine factors. First of all, distinguish a coreceptor, the managing CD8+ (CD8 Driven) and T- cells from the factors - regulators reflecting the autoimmune nature of development of AA – Th1-type, causing T-cellular autoimmune reaction. Among methods of treatment of AA the most effective is the excimer laser with the wavelength 308nm which influences the main links of pathogenesis and has immunomodulatory effect on the area of an exposition.

Keywords

Laser therapy, alopecia areata, excimer laser 308nm, etiology of alopecia areata, ultra-violet radiation therapy

Введение

Как известно, гнездная алопеция (ГА), характеризующаяся очаговым выпадением волос, является патологией с до конца невыясненной этиологией. Как правило, поражаются отдельные участки кожи, но у некоторых пациентов, алопеция может приобретать тотальный или универсальный характер. При выявлении возможных причин развития ГА в различное время

были выдвинуты несколько гипотез, в том числе – генетическая предрасположенность; влияние инфекционных агентов, таких как цитомегаловирус, вирус Эпштейн-Барра, вирус паротита, вирусов гепатита В и С; эндокринная патология: тиреодит, токсический зоб, нарушения, обусловленные дисбалансом кортикостероидов и гормонов гипоталамо-гипофизарной системы; аутоиммунная патология. Отмеченные факторы

могут рассматриваться, в качестве как отдельных, так и сочетанных причин для развития данной патологии [1]. Согласно статистике, частота заболеваемости ГА в среднем составляет 1,7% среди населения[2]. Будучи заболеванием с невыясненной этиологией, ГА трудно поддается терапевтическому воздействию. Среди методов лечения ГА, наиболее распространенными являются терапия кортикостероидами, применение ультрафиолетового излучения (УФИ) с различными диапазонами длин волн. Лечение кортикостероидами, несмотря на некоторые положительные эффекты, имеет множественные противопоказания и побочные эффекты, а после отмены терапии возможны рецидивы[3]. Перспективным методом лечения ГА, является лазеротерапия эксимерным ксенон-хлоридным лазером с длиной волны 308нм (ЭЛ-308). Излучение ЭЛ-308 обеспечивает максимальный иммуномодулирующий эффект, с минимальным онкопровоцирующим воздействием, что позволяет проводить лазеротерапию, используя большую плотностью излучения, с минимальными рисками для пациента. Ввиду актуальности проблемы, связанной с этиологией и лечением данной патологии, следует рассмотреть некоторые из наиболее выраженных патогенетических факторов, способных привести к возникновению ГА, а так лазеротерапию ЭЛ-308, как современной и патогенетически обоснованной методики для лечения ГА.

Определение. Гнездная алопеция (ГА) — это ограниченное обратимое выпадение волос, вызванное аутоиммунным воспалением, при котором волосяной фолликул утрачивает свою «иммунную привилегированность».

Клиническая картина. Для ГА характерны очаги округлой или овальной формы, гладкие на ощупь с полным отсутствием волос, без видимого шелушения и эритемы. У 30% больных возникает поражение ногтей пластин – ониходистрофия по типу наперстковидной истыканности. Очаги выпадения волос характеризуются различной степени выраженности проявлений: от единичного очага, до полной утраты волосяного покрова на всей поверхности кожи. Неблагоприятным прогностическим признаком считается дебют заболевания до 10-летнего возраста.

Различают следующие клинические формы:

- Ограниченная
- Субтотальная
- Офиазис
- Тотальная или универсальная форма

Характеризуется внезапным, быстро прогрессирующим нерубцовым выпадением волос.

Очаги облысения выявляются на волосистой части головы, лице и других участках кожного покрова. При ГА могут поражаться и ногтевые пластины. Заболевание может начаться в любом возрасте. Наиболее часто встречается у детей и лиц молодого возраста.

Этиопатогенез ГА

Аутоиммунные и инфекционные факторы.

Согласно современным представлениям ГА является аутоиммунным заболеванием, связанным с целым рядом иммунных и эндокринных факторов, возможно обусловленных генетическими причинами[1; 2; 5]. Стадия роста волоса в волосяном фолликуле (ВФ) характеризуется иммунной привилегированностью анагена – иммунодепрессивной средой вокруг луковицы волоса. Помимо анагена ВФ, иммунной привилегированностью обладают передняя камера глаза, семенники и яичники, кора надпочечников, ЦНС[6; 7]. Среди факторов-регуляторов, непосредственно связанных с иммунологическими причинами развития ГА, в первую очередь, выделяют корцептор, управляющий CD8+ (CD8-Driven) и Т-клетки – Th1-типа, участвующих в развитии аутоиммунной реакции против ВФ. В основе развитии ГА лежит потеря иммунной привилегированности данных клеток [1; 5].

Также, следует отметить, что важную роль в развитии аутоиммунных реакций играет уровень гистосовместимости. В исследованиях было выявлено, что усиленную экспрессию главного комплекса гистосовместимости (ГКГС) класса Ia в стадии анагена волосяных фолликулов могут вызывать такие вещества, как субстанция Р, интерферон – γ (ИТФγ), основным источником которого являются Т-лимфоциты[8; 9]. Дисбаланс данных регуляторов приводит к развитию аутоиммунных реакций и, как следствие, выпадению волос.

Кроме истинных аутоиммунных причин, вызывающих ГА, развитию данной патологии могут способствовать также некоторые вирусные и бактериальные инфекции, влияние которых является опосредованным. Так, к примеру, персистенция вируса Эпштейн-Барра, на фоне дефицита цитотоксических клеток CD8+, приводит к образованию аутореактивных Т-лимфоцитов с последующим развитием аутоиммунных реакций[10]. В отличие от вышеуказанного вируса, провоцирующая роль цитомегаловирусов в развитии ГА была опровергнута[1; 11; 12]. Наряду с этим, не подтвердились данные о роли вирусов гепатита В и С (HBV и HCV) в развитии ГА[1].

Вирус инфекционного паротита так же считают триггером развития ГА [13].

Эндокринные факторы. Среди эндокринных патологий, связанных с развитием ГА, на первый план выходят заболевания щитовидной железы, и в том числе аутоиммунный тиреоидит. Исследования продемонстрировали, что у 63% пациентов с ГА было выявлено увеличение щитовидной железы (8). Повышенный уровень ТТГ отмечался у 13,3% пациентов. При этом, у 47,8%, страдающих ГА был выявлен аутоиммунный тиреоидит с повышенным содержанием Т-цитотоксических лимфоцитов [8]. От 8% до 28% пациентов, страдающих аутоиммунным тиреоидитом или тиреотоксикозом, имели ГА [8; 14]. Положительные титры антител к тиреоглобулину (анти-ТГ) были обнаружены у 30%, при этом, нарушения функций щитовидной железы были обнаружены у 10-20% пациентов с ГА [15 32]. Данные переменные результаты, как полагают, вытекают из возможного наличия методологических ошибок исследований [16, 37]. Баكري и др. показали, что при субклиническом течении гипотиреоза антитела к ТГ обнаруживаются у 16% из 50 больных ГА. Исследования, проведенные в отношении 87 пациентов ГА, выявили положительную реакцию анти-ТГ в 23% случаев (20/87) пациентов, а антитела к тиреопероксидазе (АТ-ТПО) были положительными у 24,1% (21/87), причем результаты были значительно выше по сравнению со здоровыми людьми [17]. Те же исследователи показали, что наличие антител чаще встречается у пациентов женского пола в возрасте от 11 до 20 [18].

Стрессовые факторы. Эмоциональный стресс влияет на работу желез внутренней секреции и может способствовать развитию очаговому выпадению волос. Ряд исследований указывает также на роль стероидных стресс-реализующих гормонов в развитии ГА [8; 19]. Гормоны гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС) присутствуют в коже и участвуют в местном ответе на стресс [20]. К примеру, кортиколиберин (КЛ), является одним из ключевых стрессовых гормональных факторов, который присутствует в ВФ. В частности, CRH и CRH-1 рецепторы (CRH-R1) кодируются генами, транскрипция которых происходит в луковице человеческого волоса [21]. ВФ имеет сходный, в функциональном отношении, периферический эквивалент ГГНС, который может быть вовлечен в ответ на стрессовую реакцию кожи [22]. Культуры ВФ секретуют кортизол в ответ на КЛ и обладают системой обратной связи. Исследования

и клинические отчеты показали экспрессию рецептора CRH у трех пациентов с ГА, которые испытали значительный эмоциональный стресс до начала патологии. При этом, у всех пациентов была интенсивная экспрессия рецептора CRH-2β. Образцы из непораженных областей кожи головы пациентов или от здоровых, показали лишь слабо выраженный фоновый сигнал для данного рецептора [23]. Увеличение уровней КЛ, АКТГ, и α-МСГ было значительно в эпидермисе ВФ, и сальных железах больных ГА, по сравнению со здоровыми. Активация иммунной системы не только влияет на экспрессию КЛ, но и всей ГГНС [24; 25]. В исследованиях, проведенных на мышцах, в ответ на психологический стресс нормальные мышцы показали заметное повышение кортикостерона в плазме, тогда как у мышечной с ГА не наблюдалось значительных изменений в уровнях кортикостерона [2]. Предполагалось, что ГА у мышечной приводит к ослаблению реакции гормонов на острый физиологический стресс. Стресс понижает активность ГГНС у мышечной с ГА, понижаются уровни АКТГ и кортизола на острый стресс [2]. Положительную корреляцию между стресс-реализующими эндокринными механизмами и ГА также выявили на трансгенных мышцах - СЗН / НЕJ. Так, была определена прямая корреляция между выраженностью ГА и уровнем АКТГ, МСГ, антидиуретического гормона и проопиомеланокортина (ПОМК).

Генетические факторы. Генетическая предрасположенность, как уже отмечалось, играет важную роль в патогенезе ГА [13]. Определенные аллели, такие как DQB1 * 03 и DRB1 * 1104 были зарегистрированы в качестве маркеров восприимчивости к ГА [26 1; 27 7]. Аллели гистосовместимости - DRB1 * 1104 (HLA-DR11) и DQB1 * 0301 (HLA-DQ7) могут быть связаны не только с очаговыми формами, но и с развитием тотальной гнездовой алопеции [27]. Эти данные позволяют предположить, что возникновение и прогрессирование ГА связано с аллелями специфического класса - HLA II [28; 29; 30; 31]. Недавно были проведены исследования ассоциативного генома (GWAS) для определения генетической архитектуры ГА. Было выявлено 139 одиночных нуклеотидных полиморфизмов (ОНП), которые в значительной степени связаны с ГА [32]. Также были идентифицированы несколько локусов для ГА, большинство из которых были сгруппированы в восемь геномных областей в пределах отдельных блоков неравновесия по сцеплению. К ним относятся локус - 2q33.2, содержащий ген CTLA4, локус - 4q27, содержащий гены IL-2 / IL-21,

локус - 6p21.32, содержащий антиген HLA, хромосомный локус - 6q25.1, имеющий гены ULBP, хромосомный локус - 10p15.1, содержащий гены IL-2R (CD25) и локусы 12q13, содержащие гены EOS (IKZF4) и ERBB3. Эти ULBP гены, кодируют лиганды рецептора естественных клеток - киллеров - NKG2D, находящихся ГКГС-I, связанного с кластером на хромосомном локусе 6q25.1.

Лечение гнездной алопеции

Эффективность терапии и прогноз при ГА оценить достаточно сложно. В некоторых случаях (особенно при единичных очагах у детей) возможно самоизлечение заболевания. При длительно сохраняющемся облысении и распространенных формах (тотальной или универсальной) прогноз является неблагоприятным. Терапия ГА должна быть основана на методах, эффективность которых обоснована в соответствии с принципами доказательной медицины. К сожалению, современное лечение ГА, индуцируя рост волос при облысении, не влияет ни на один этиологический фактор и в большинстве случаев является патогенетическим. Наиболее часто в терапии ГА применяют кортикостероиды (местно, внутрь), топическую иммуносупрессивную терапию с применением ирритантов, фототерапию и фотохимиотерапию с применением фотосенсибилизаторов, миноксидила, дитранола.

Наиболее распространенными методами терапии ГА являются терапия кортикостероидами и применение ультрафиолетового излучения (УФИ) с различными диапазонами длин волн. Лечение кортикостероидами, несмотря на некоторые положительные эффекты, имеет множественные противопоказания, а после отмены терапии возможны рецидивы[3]. Применение УФИ в диапазоне 311 нм и 313 нм, являясь в целом безопасным и эффективным. Недостатком данного метода является тот факт, что при его использовании происходит облучение не только пораженных участков кожи, но и здоровых, что требует строгой дозации излучения.

Лазеротерапия ГА

Схожим по эффективности, но более безопасным методом УФИ в лечении ГА является лазеротерапия эксимерным ксенон-хлоридным лазером 308 нм (ЭЛ-308). Эксимерный лазер является «возбужденным димером», состоящим из благородного газа и галогенида, которые, отталкиваясь друг от друга, порождают монохроматический коротковолновый пучок излучения. Данный метод используется для лечения многих

кожных заболеваний, к которым, в частности, относятся: псориаз, витилиго, ГА, атопический дерматит, красный плоский лишай, кольцевидная гранулема и другие[4]. Так же, как и в случае с УФИ, ЭЛ-308 приводит не только к подавлению Т-лимфоцитов - CD8+ и CD4+, путем повреждения их ДНК, но и останавливает миграцию Т-лимфоцитов путем истощения подкожного слоя Лангенгарса[36; 37]. В отличие от УФИ ЭЛ-308 обладает большей эффективностью вследствие узконаправленного воздействия на пораженные участки кожи. Следует также отметить, что ЭЛ-308 воздействует меньшими дозами излучения с короткой экспозицией[4]. Результаты исследований свидетельствуют об эффективности и безопасности применения ЭЛ-308 в терапии ГА. Так, Al-Mutairi N. в 2007 году пролечил 18 с ГА в прогрессирующей стадии эксимерным лазером (в качестве монотерапии) с периодичностью 2 сеанса в неделю в течение 12 недель. У пациентов с несколькими очагами поражения, один очаг выпадения волос оставляли для сравнительного анализа. В исследовании принимали участие 7 мужчин и 11 женщин. Терапию начинали с минимальных доз, с каждым сеансом увеличивая, до достижения «минимальной эритематозной дозы» (МЭД). На протяжении последующих сеансов МЭД, являлась необходимой терапевтической дозой. Восстановление роста волос наблюдалось в 41.5%. В очагах, предназначенных для сравнительного анализа, восстановление роста не было отмечено.

В другом исследовании[4] у пациентов с ГА, пролеченных УФ-308 нм, были отмечены следующие результаты: из 16 пациентов с ГА рост волос наблюдался у 14 пациентов, у 10% пациентов наблюдался максимальный эффект с полным выздоровлением.

В 2010 году Ohtsuki A. применял лазеротерапию УФ-308 нм у больных с единичными очагами ГА, устойчивыми к консервативному лечению. Дополнительная терапия не назначалась. После 10 сеансов было отмечено восстановление волосяного покрова в очагах ГА у всех пациентов. При проведении данного вида терапии в качестве побочного эффекта была отмечена только незначительная эритема (которая по сути является маркером эффективно подобранной дозы излучения). В другом исследовании эксимерный лазер 308 нм был использован для лечения универсальной формы алопеции, устойчивой к консервативному лечению. 11 пациентам было проведено 16 сеансов, назначавшиеся с двухнедельным интервалом. Подбор терапевтической

дозы проводился с увеличением ее от сеанса к сеансу, начиная с минимальных значений, до достижения "ответа" от облучаемого участка в виде МЭД. Индивидуальные терапевтические дозы каждому пациенту подбирались исходя из его МЭД. По окончании лечения у 4-больных было отмечено полное восстановление волосяного покрова, у 5- очаги алопеции в большей степени закрылись, у 2 пациентов результата от лечения не было. В качестве побочных эффектов 3 пациента отметили появление гиперпигментированных очагов в местах воздействия.

Во всех вышеприведенных исследованиях, терапия эксимерным лазером продемонстрировала свою эффективность. Было отмечено, что в терапии ГА излучение ЭЛ-308 обеспечивает максимальный иммуномодулирующий эффект, с минимальным онкопровоцирующим воздействием, что позволяет проводить лазеротерапию, используя большую плотностью излучения, с минимальными рисками для пациента. Побочное действие, в виде локальной гиперпигментации и минимальной эритемы, можно считать критериями эффективности воздействия, которые будут самостоятельно нивелированы по окончании курса лечения.

Заключение

ГА – аутоиммунное заболевание, в развитии которого принимают участие множество факторов: инфекционные, гормональные, генетические, стрессовые и пр.

Независимо от влияния разнообразных триггерных факторов, общим путем развития

ГА является нарушение функционирования корцептора, приводящее к реализации аутоагрессии Т-лимфоцитов - CD8+ и CD4+ к ВФ, находящимся в фазе анагена. Именно на этом этапе оказывается наиболее эффективным воздействие эксимерного лазера 308нм, которое приводит не только к подавлению Т-лимфоцитов - CD8+ и CD4+, путем повреждения их ДНК, но и останавливает их миграцию, путем истощения подкожного слоя Лангенгарса. Большим преимуществом эксимерного лазера перед другими видами УФИ, затрагивающих всю поверхность кожного покрова, пораженные и непораженные участки, является тот факт, что данный вид лечения, оказывает терапевтическое воздействие на строго ограниченные зоны, без захвата здоровых тканей. Так же длина волны эксимерного лазера - 308нм, является наиболее безопасной из всего ультрафиолетового спектра излучения в отношении развития злокачественных новообразований кожи, что позволяет проводить лечение с высокой интенсивностью и с минимальными побочными эффектами. Побочное действие, в виде локальной гиперпигментации и минимальной эритемы, можно считать критериями эффективности воздействия, которые будут самостоятельно нивелированы по окончании курса лечения. Высокая эффективность и минимальные побочные эффекты, позволяют рассматривать ЭЛ – 308нм – терапию, как эффективную, а иногда единственно возможную, что делает возможным рекомендовать ее больным ГА.

Литература

1. McElwee, K. J. et al. What Causes Alopecia Areata? *Experimental dermatology* 2013; 22.9: 609–626. PMC.
2. Zhang X, Yu M, Yu W, Weinberg J, Shapiro J, McElwee KJ. Development of alopecia areata is associated with higher central and peripheral hypothalamic-pituitary-adrenal tone in the skin graft induced C3HHeJ mouse model. *Journal of Investigative Dermatology*. 2009; 129(6): 1527–1538.
3. Ohtsuki, A., Hasegawa, T., Komiyama, E., Takagi, A., Kawasaki, J., & Ikeda, S. 308-nm Excimer Lamp for the Treatment of Alopecia Areata: Clinical Trial on 16 Cases. *Indian Journal of Dermatology*, 2013; 58(4), 326.
4. Mehraban, S., & Feily, A. 308nm Excimer Laser in Dermatology. *Journal of Lasers in Medical Sciences*, 2014; 5(1): 8–12.
5. Ito T, Meyer K, Ito N, Paus R. Immune privilege and the skin. *Current Directions in Autoimmunity*. 2008; 10: 27–52.
6. Paus R, Nickoloff B. J, Ito T. A 'hairy' privilege. *Trends in Immunology*. 2005; 26(1): 32–40.
7. Gilhar, A., Paus, R., & Kalish, R. S. Lymphocytes, neuropeptides, and genes involved in alopecia areata. *Journal of Clinical Investigation* 2007; 117(8): 2019–2027.
8. Ito T., Hair follicle is a target of stress hormone and autoimmune reactions. *J. Dermatol. Sci.* 2010 Nov; 60(2): 67-73. Doi: 10.1016/j.jdermsci.2010.09.006. Epub 2010 Sep 29.
9. Paus, Slominski, and Czarnecki. Is alopecia areata an autoimmune-response against melanogenesis-related proteins, exposed by abnormal MHC class I expression in the anagen hair bulb? *Yale J Biol Med.* 1993 Nov-Dec; 66(6): 541–554.
10. Pender, M. P. (2012). CD8+ T-Cell Deficiency, Epstein-Barr Virus Infection, Vitamin D Deficiency, and Steps to Autoimmunity: A Unifying Hypothesis. *Autoimmune Diseases* 2012; 189096.

11. Offidani A, Amerio P, Bernardini ML, Feliciani C, Bossi G., Role of cytomegalovirus replication in alopecia areata pathogenesis. *J Cutan Med Surg.* 2000 Apr; 4(2): 63-65.
12. Tosti A, La Placa M, Placucci F, Gentilomi G, Venturoli S, Zerbini M, Musiani M., No correlation between cytomegalovirus and alopecia areata. *J Invest Dermatol.* 1996 Sep; 107(3): 443.
13. Stankler L. Synchronous alopecia areata in two siblings: a possible viral aetiology. *Lancet.* 1979; 1(8129): 1303-1304.
14. Seyrafi H, Akhiani M, Abbasi H, Mirpour S, Gholamrezanezhad A. Evaluation of the profile of alopecia areata and the prevalence of thyroid function test abnormalities and serum autoantibodies in Iranian patients. *BMC Dermatology.* 2005; 5 (article 11).
15. Saylam Kurtipek, G., Cihan, F. G., Erayman Demirbaş, Ş., & Ataseven, A. (2015). The Frequency of Autoimmune Thyroid Disease in Alopecia Areata and Vitiligo Patients. *BioMed Research International*, 2015, 435947.
16. Vrijman C., Kroon M. W., Limpens J., et al. The prevalence of thyroid disease in patients with vitiligo: a systematic review. *British Journal of Dermatology.* 2012; 167(6): 1224-1235.
17. Bakry O. A., Basha M. A., El Shafiee M. K., Shehata W. A. Thyroid disorders associated with alopecia areata in Egyptian patients. *Indian Journal of Dermatology.* 2014; 59(1): 49-55.
18. Yang Y., Huang G., Yan X., Qing Z. Clinical analysis of thyroglobulin antibody and thyroid peroxidase antibody and their association with vitiligo. *Indian Journal of Dermatology.* 2014; 59(4): 357-360.
19. Kurtev A., Iliev E., Thyroid autoimmunity in children and adolescents with alopecia areata, *International Journal of Dermatology* Volume 44, Issue 6, Version of Record online: 1 JUN 2005.
20. Slominski A, Wortsman J, Luger T, Paus R, Solomon S. Corticotropin releasing hormone and proopiomelanocortin involvement in the cutaneous response to stress. *Physiological Reviews.* 2000; 80(3): 979-1020.
21. Arck PC, Handjiski B, Peters EMJ, et al. Stress inhibits hair growth in mice by induction of premature catagen development and deleterious perifollicular inflammatory events via neuropeptide substance P-dependent pathways. *American Journal of Pathology.* 2003; 162(3): 803-814.
22. Ito N., Ito T, Kromminga A, et al. Human hair follicles display a functional equivalent of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and synthesize cortisol. *FASEB Journal.* 2005; 19(10): 1332-1334.
23. Katsarou-Katsari A, Singh LK, Theoharides TC. Alopecia areata and affected skin CRH receptor upregulation induced by acute emotional stress. *Dermatology.* 2001; 203(2): 157-161.
24. Harbuz M. S., Richards L. J., Chover-Gonzalez AJ, Marti-Sistac O, Jessop DS. Stress in autoimmune disease models. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 2006; 1069: 51-61.
25. Kim HS, Cho DH, Kim HJ, Lee JY, Cho BK, Park HJ. Immunoreactivity of corticotrophin-releasing hormone, adrenocorticotrophic hormone and α -melanocyte-stimulating hormone in alopecia areata. *Experimental Dermatology.* 2006; 15(7): 515-522.
26. Akar A, Arca E, Erbil H, Akay C, Sayal A, Gür AR. Antioxidant enzymes and lipid peroxidation in the scalp of patients with alopecia areata. *Journal of Dermatological Science.* 2002; 29(2): 85-90.
27. Colombe B.W., Price V.H., Khoury EL, Garovoy MR, Lou CD. HLA class II antigen associations help to define two types of alopecia areata. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 1995; 33(5 1): 757-764.
28. De Andrade M, Jackow CM, Dahm N, Hordinsky M, Reveille JD, Duvic M. Alopecia areata in families: association with the HLA locus. *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings.* 1999; 4(3): 220-223.
29. King L. E., Jr., McElwee K. J., Sundberg J. P. Alopecia areata. *Current Directions in Autoimmunity.* 2008; 10: 280-312.
30. Morling N, Frenzt G, Fugger L, et al. DNA polymorphism of HLA class II genes in alopecia areata. *Disease Markers.* 1991; 9(1): 35-42.
31. Welsh EA, Clark HH, Epstein SZ, Reveille JD, Duvic M. Human leukocyte Antigen-DQB1*03 alleles are associated with alopecia areata. *Journal of Investigative Dermatology.* 1994; 103(6): 758-763.
32. Petukhova L, Duvic M, Hordinsky M, et al. Genome-wide association study in alopecia areata implicates both innate and adaptive immunity. *Nature.* 2010; 466(7302): 113-117.
33. Гаджигорова А. Г. Основные аспекты патогенеза и лечения гнездной алопеции *Лечащий врач.* 2005; N 6: 50-51.
34. Талыбова А.М., Круглова Л.С., Стенько А.Г., Эктова Т.В. Комбинированное применение лазеропунктуры и низких доз метотрексата в лечении очаговой алопеции. *Физиотерапевт* 2016; №4: 20-26.
35. Круглова Л.С., Пониц Е.С., Левшин Р.Н. Полихроматический поляризованный свет: опыт применения при хронических дерматозах. *Физиотерапевт* 2015; №6: 76-83.
36. Christoph T, Müller-Röver S, Audring H, et al. The human hair follicle immune system: cellular composition and immune privilege. *British Journal of Dermatology.* 2000; 142(5): 862-873.
37. Deng L, Mariuzza RA. Structural basis for recognition of MHC and MHC-like ligands by natural killer cell receptors. *Seminars in Immunology.* 2006; 18(3): 159-166.
38. Al-Mutairi N. 308-nm excimer laser for the treatment of alopecia areata. *Dermatol Surg.* 2007; 33: 1483-7. [PubMed]
39. Ohtsuki A, Hasegawa T, Ikeda S. Treatment of alopecia areata with 308-nm excimer lamp. *J Dermatol.* 2010; 37: 1032-5. [PubMed]
40. Arakawa Y1, Nomiyama T1, Katoh N1. J Dermatol. Three hundred and eight nanometer excimer light therapy for alopecia universalis that is resistant to other treatments: A clinical study of 11 patients. 2016 Dec; 43(12): 1412-1416. doi: 10.1111/1346-8138.13419. Epub 2016 Apr 30.

Сведения об авторах:

Новиков К.А. – врач-дерматовенеролог.
 Тамразова О.Б. – врач-дерматовенеролог, д.м.н., профессор.
 Баграмова Г.Э. – врач-дерматовенеролог, д.м.н., доцент.

Поступила 7.02.2017 г.