

**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ
ПЛЕВЕН
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
КАТЕДРА ПО ЕКСПЕРИМЕНТАЛНА И КЛИНИЧНА
ФАРМАКОЛОГИЯ, ДЕРМАТОЛОГИЯ И
ВЕНЕРОЛОГИЯ**

Д-р АНИ СТАНИМИРОВА ЦВЕТАНОВА-РАДЕВА

ALOPECIA ANDROGENICA

**ЕПИДЕМИОЛОГИЧНИ, КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧНИ,
ПСИХОЛОГИЧНИ И ТЕРАПЕВТИЧНИ АСПЕКТИ**

Дисертационен труд за присъждане на образователна и научна
степен
“ДОКТОР”

Научна специалност: 03.01.21 - дерматология и венерология

Научни ръководители:
**Доц. д-р Мариана Трашлиева-Койчева,
Доц. д-р Димитър Господинов**

**Плевен
2013**

Посвещавам този дисертационен труд на моите родители и моето семейство.

Дисертационният труд е написан на 166 стандартни машинописни страници и е илюстриран с 29 таблици, 24 фигури, 1 схема, 29 диаграми и 8 приложения. Библиографската справка съдържа 274 литературни източника, от които 2 на кирилица и 272 на латиница.

Публичната защита на дисертационния труд ще се състои на от часа в зала „Амброаз Паре“ на ТЕЛЕЦ, при Медицински университет – Плевен, ул. „Св.Климент Охридски“ 1, гр. Плевен. Материалите по защитата са на разположение в библиотеката на Катедра по експериментална и клинична фармакология, дерматология и венерология, Медицински университет - Плевен, ул. „Св. Климент Охридски“ 1, гр. Плевен.

СЪДЪРЖАНИЕ

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ	4
1. ВЪВЕДЕНИЕ	5
2. СОБСТВЕНИ ПРОУЧВАНИЯ	6
2.1. Цел и задачи	6
2.2. Материали и методи	7
2.2.1. Материали (Клиничен контингент).....	7
2.2.2. Методи	9
2.3. Собствени резултати	24
3. ОБСЪЖДАНЕ	62
4. ИЗВОДИ	76
5. ПРИНОСИ	78
6. ПУБЛИКАЦИИТЕ И УЧАСТИЯ В НАУЧНИ ФОРУМИ ПО ТЕМАТА НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД	79

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

АгА	Андрогенна алопеция
АФ	Анагенна фаза
АР	Андроген-рецепторен ген
АРГ	Андрогенен рецептор
5АР	5- алфа- редуктаза
ВК	Велусни косми
ВнКВ	Външно космено влагалище
ВтКВ	Вътрешно космено влагалище
ДП	Дермална папила
ДХЕА-С	Дехидроепиандростерон-сулфат
КчЖ	Качество на живот
ДХТ	Дехидротестостерон
Кф	Катагенна фаза
КФ	Космен фоликул
КЦ	Космен цикъл
МКФ	Миниатюризирани космени фоликули
Т	Тестостерон
ТК	Терминални косми
ТГ	Трихограма
ТФ	Телогенна фаза
Ф	Финастерид (Finasterid)
ФТГ	Фототрихограма
SHBG	Sex Hormon Binding Globulin (секс-хормон свързващ глобулин)
СС	Стероид сулфатаза
PSA	Простатспецифичен антиген

1. ВЪВЕДЕНИЕ

Косата е важна част от човешкото тяло, създадена от природата да защитава черепа и централната нервна система.

Тя осъществява своята роля не само като защита, но и като атрибут със съществени социално-комуникационни функции.

На фона многобройните изследвания и рекламни материали, които занимават обществото с проблемите на женската коса, на мъжете с косопад е отредено далеч по-скромно място. Те в болшинството от случаите се оплакват от оредяване или намаляване на косата, става дума за най-разпространения косопад сред мъжката популация- андрогенната алопеция (АгА) или “оплешивяване”.

Независимо от съвременната мода на “обръснатите глави”, особено при млади мъже (ние не знаем какви ще са последиците от нея- слънцегреене, травма и т.н.), считаме, че въпроса с възникването, протичането, профилактиката и лечебното повлияване, заслужават целенасочени клинични наблюдения и изследвания.

Известно е, че АгА представлява генетично предетерминирано, андрогенно обусловено, възпалително-дегенеративно заболяване на космения фоликул. То протича с последователно миниатюризиране и изчезване на КФ. Засягат се определени части на капилициума- в началото челната област, а по-късно и/или вертексната, с тенденция към сливане на двете области.

В последно време, голям брой автори говорят не за “заболяване АгА”, а за “състояние АгА”, като акцентират върху промените във визията на личността и начина, по който се възприема “дефекта”.

Независимо от не особено успешните терапевтични опити за лечение на АгА, не бива да се пренебрегва нейното значение за качеството на живот и самочувствие на пациента, чиито параметри се определят строго индивидуално и изискват чисто психотерапевтични критерии и подходи за оценката им.

Затова успехът в терапията на АгА се гради не само върху правилната оценка на събрана информация за началото, локализацията и прогресивността на оплакванията, но зависи и от комплексния- медикаментозен и психотерапевтичен подход в лечението на АгА.

2. СОБСТВЕНИ ПРОУЧВАНИЯ

2.1. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

ЦЕЛ на настоящия труд е:

ПРОУЧВАНЕ И АНАЛИЗ НА НЯКОИ ЕПИДЕМИОЛОГИЧНИ, КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧНИ, ПСИХОЛОГИЧНИ И ТЕРАПЕВТИЧНИ АСПЕКТИ ПРИ АНДРОГЕННА АЛОПЕЦИЯ

Постигането на поставената цел, изискваше решаването на следните

ЗАДАЧИ:

- 1. Епидемиологично проучване на пациентите с АгА**
 - 1.1. Проучване върху разпространението на АгА сред младежи
 - 1.2. Определяне на някои анамнестични и обективни показатели при наблюдаваните пациенти (в т.ч. фамилна обремененост, акне вулгарис и др.)
- 2. Диагностично проучване**
 - 2.1. Разработване на методика за фототрихограма
 - 2.3. Приложение на фототрихограмата в клинични условия
- 3. Въвеждане и прилагане на инструмент за оценка на качеството на живот при пациенти с косопад- въпросник “Hairdex”**
 - 3.1. Превод и валидиране на въпросника “Hairdex”
 - 3.2. Приложение на въпросника за качество на живот при пациенти с косопад в клинични условия
- 4. Да се изследват серумните концентрации на ДХЕА-С при мъже с АгА и здрави контроли**
- 5. Проучване на ефекта на финастерид 1 мг при пациенти с АгА в рамките на въвеждането на диагностичния метод фототрихограма**
- 6. Изработване на терапевтичен алгоритъм за приложение при пациенти с АгА**

2.2. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

2.2.1. МАТЕРИАЛИ (КЛИНИЧЕН КОНТИНГЕНТ)

2.2.1.1.Разпространение на АгА сред младежи

Бяха обследвани общо **1037** младежи, на възраст между **17** и **28** години, отбиващи военната си служба в бившата “Школа за запасни офицери- Христо Ботев”- гр. Плевен за периода 2000-2001 година.

Включващи критерии: пол и възраст

2.2.1.2.Клинико-диагностично проучване- фототрихограма

Разработването на методиката на фототрихограмата бе извършено върху всичките **50** пациента от терапевтичното проучване върху финастерид 1 мг.

При подбора на пациентите бе съблюдавано да нямат други дерматози върху скалпа- в т.ч. псориазис на скалпа, тежки форми на себореен дерматит, инфекциозни дерматози, цикатризиращи състояния, atopичен дерматит, психични отклонения, да имат добър комплайънс и мотивация по отношение на фототрихографското изследване.

Включващи критерии:

- Пол, възраст, мотивация и готовност за съдействие, наличие на АгА,

Изключващи критерии:

- Психични отклонения, заболявания на капилициума и др. кожни и общи заболявания

2.2.1.3. Проучване за определяне на качеството на живот при пациенти с АА

Обект на проучването са общо **107** пациента- мъже, посетили клиниките по повод на АгА. Пациентите са преминали амбулаторно през Клиниката по кожни и венерически болести на МУ Плевен (за периода 2003-2004 година), както и през Клиниката по кожни и венерически болести на болница “Токуда” (за периода 2008-2011 година).

Включващи критерии:

- Пациентите да са мъже над 18 год. с клинични данни за АгА (с втора или по-напреднала степен на разпространение на АгА по скалата на Hamilton-Norwood-приложение) .

Исключващи критерии:

- Пациенти с известни психични отклонения, пациенти суспектни по време на прегледа за вероятни психични отклонения, както и пациенти страдащи от тежки други заболявания.

2.2.1.4. Изследване на серумните концентрации на ДХЕА-С при мъже с АгА

В проучването бяха включени здрави мъже доброволци, както и пациенти с АгА, в рамките на провежданите при тях рутинни хормонални изследвания, в това число и DHEA-S.

Общия брой пациенти бе 44, от които 37 с белези на АгА и 7 здрави. Изследваните бяха на възраст между 19 и 55 години. Въпреки, че основен обект на изследването бяха млади мъже с АгА, с цел установяване на евентуална корелация между степента на АгА, възрастта и нивата на DHEA-S, в изследването бяха включени и по-възрастни мъже с АгА (съответно с по-висока степен на АгА). От групата бяха изключени лица с данни за хормонален дисбаланс и други системни заболявания. Разпределението на изследваните лица по възраст и степен на разпространение на АгА е представено на табл. 24 и 25.

Включващи критерии:

- Мъжки пол, възраст, мотивация, АгА

Исключващи критерии:

- Ендокринни заболявания, психични отклонения

2.2.1.5.Терапевтично проучване

В проучването за ефекта на финастерид 1 мг (Проресіа) върху мъже с АгА са включени **50** пациента на възраст между 20 и 47 години.

Скрининга на пациенти бе направен на базата включващи и изключващи критерии, анамнезата и обективния статус на пациента.

Включващи критерии:

- Мъжки пол, наличие на андрогенна алопеция II до V степен, мотивация

Изключващи критерии:

- отклонения в рутинните лабораторни показатели
- хирургична корекция на плешивостта
- употреба на локален миноксидил в рамките на една година преди началото на проучването
- прием на други медикаменти с андрогенен и антиандрогенен ефект, употреба на финастерид или друг 5-алфаредуктазен инхибитор
- други косопади

2.2.1.6. Обобщение на клиничния контингент

В таблица 5 е направено обобщение на общия брой и разпределение на пациентите участвали в проучванията по темата на дисертацията.

Табл. 5 Обобщени данни за разпределението на клиничния контингент по проучвания

Вид проучване	Брой пациенти
Разпространение на АгА сред младежи	1037 момчета
Разработване на методика за фототрихограма	50 пациента мъже
Проучване върху качеството на живот при пациенти с АгА	107 пациента мъже
Терапевтично проучване	50 пациента мъже
Проучване върху стойностите на ДХЕА-С при мъже	44 мъже
Общо за проучванията	1238 мъже

2.2.2. МЕТОДИ

2.2.2.1. Проучване върху разпространението на АгА сред младежи

Проучването се извърши по анамнестично събрани от пациентите данни и данните от обективния статус. На пациентите бяха обяснени устно целите на проучването. Особено внимание бе отделено на диференцираното описание на фамилността по отношение на АгА. Степента на разпространение на косопада се

определи съобразно скалата на Hamilton-Norwood. Данните бяха събрани в предварително подготвен протокол- приложение 1. Изследваните попълниха допълнителна анкетна карта-приложение 2.

2.2.2.2. Диагностично проучване- методика на фототрихограмата

Методиката на фототрихограмата бе разработена на базата на данни от литературни източници. Бяха анализирани и систематизирани данните от следните научни съобщения (табл. 6):

Табл. 6

Година	Колектив	Брой пациенти	Място на публикация
1983	H Rushton et al. (201)	10 мъже и 10 жени	The unit area trichogram in the assessment of androgen-dependent alopecia. Br J Dermatol 1983 ; 109: 429-437
1989	J Friedel J et al. (77)	5 здрави мъже 35 мъже с АГА	Le phototrichogramme. Adaptation, standardization et application. Ann Dermatol Venereol; 116: 629-636
2000	W Gehring (80)	40 жени	Das Phototrichogramm als Verfahren zur Beurteilung haarwachstumsfoernder Praeparate am Beispiel einer Kombination von Hirsefruchteextrakt, L-Cystin und Calcium Pantothenat. Z Hautkr; 75 (7/8):419-423
2001	O Lacharriere et al. (130)	21 мъже	Hair diameter diversity- a clinical sign Reflecting the follicle miniaturisation ArchDermatol; 137:641-646
2003	R Ueki	101 жени	Phototrichogram Analysis of Japanese Female Subjects with Chronic Diffuse Hair Loss J Invest Dermatol 2003; 8: 116-12

Таргетната област от капилициума се избърсва над шаблон дебел 1 мм така, че космите да останат с дължина максимално 1 мм над (80, 106) или дори на 2мм (63) над кожната повърхност, и фотографски да изглеждат като “черни точки”, годни за изброяване. Така подготвеното поле се почиства със спирт и се оставя да изсъхне. За да бъде проследяван точно един и същ участък в рамките на 3 до 6 и повече месеца, е необходимо той да бъде маркиран. Това е възможно чрез татуиране или инжектиране на подходящо багрило в центъра на изследваното поле.

Разработената от нас методика на фототрихограма бе приложена върху всички пациенти от терапевтичното изследване с финастерид 1мг (Propecia). Пациентите бяха общо 50 мъже на възраст между 20 и 47 години ($33,08 \pm 8,1$). Фототрихографското изследване бе приложено в периода 2003-2004г.- времето на провеждане на терапевтичното проучване с финастерид. Методиката на ФТ бе разработена и внедрена на базата на наличните средства и техника в Клиниката по дерматология и венерология гр. Плевен. Беше използвана фотокамера “HEINE Dermaphot- Heine Optotechnik” с тяло на камерата – “Minolta X-300S”- 50мм обектив, F 2,5 и представка- тубус 65/116 мм “Dermaphot” (Heine) (фиг. 9).

Представката на фотокамерата представлява цилиндричен тубус с прозрачна стъклена капачка (контактна повърхност към кожата). Тубусът е снабден с вътрешна светкавица, която осигурява достатъчно осветление върху кожното поле. Тубусът е конструиран така, че обектът е винаги на фокус и не се налага допълнително мануално фокусиране. В същото време тубусът представлява стабилна опора при снимането на обекти върху кожата.

При използване на диапозитивна лента с формат 24x36 мм увеличението е 2,5 пъти, а при снимки с размер 9x12 см, образът се проектира с увеличение 10 пъти.



Фиг. 9 Фотокамера “HEINE Dermaphot-Heine Optotechnik”

При практическото изпълнение на методиката фототрихограма бе следван предварително подготвения от нас алгоритъм (табл. 7).

Табл. 7

1. **Обяснение на пациента за стъпките на провеждане на процедурата (попълване на писмено информирано съгласие преди първата процедура)**
2. **Избор на място върху капилицума за извършване на ФТ (в зависимост от локализацията на косапада- фронтотемпорална, вертексна, парияетална област)**
3. **Подстригване на косата в избраното поле**
4. **Почистване и дезинфекция на мястото**
5. **Избръсване космите върху шаблон с дебелина 1мм**
6. **Почистване на избръснатите косми и отново дезинфекция**
7. **Маркиране на центъра на полето с метиленово синьо При липса на естествен анатомичен маркер- кожна ефлоресценция, повърхностно интрадермално инжектиране или “прик” тест- подобно обождаване със стерилна игла**
8. **Почистване на полето от багрилото и телесните течности с деинфектант**
9. **Подсушаване**
10. **Накапване на имерсионно масло върху полето**
11. **Снимане на полето и отбелязване на номера на снимката в протокола на пациента.**
12. **След 3 дена провеждане на заснемане на същия участък и архивиране на фотодокументацията**

Подготовката на мястото на изследване включваше дезинфекция на кожата на капилициума, подстригване на кичура косми над таргетното поле и последващото им обръсване над 1мм дебел картонен шаблон.

Напосредствено след първото избръсване на косата се прави и първата фотография на изследваното място- тя се означава като “снимка 0. ден”. След 3 максимум 4 дена се прави повторна фотография на същото място, като за ориентир се взима татуираната маркажна точка.

За осигуряване на по-ясен образ и избягване на образунето на полупрозрачни въздушни мехури при контакта на стъклената капакча на тубуса с кожата, използвахме стандартно имерсионно масло за дерматоскопия.

За оценка на терапевтичния ефект на финастерид 1мг върху АгА, бяха изследвани две области на капилициума- фронтотемпоралната и вертексната. За да може да се проследи възможно най-точно динамиката в промените на косморастежа, изследваните полета трябваше да бъдат маркирани така, че да могат да бъдат многократно проследявани. Маркирането на полетата беше осъществено по два начина- чрез търсене на естествен маркер в изследваната област- невус, хемангиом, цикатрикс или друга перманентна доброкачествена кожна ефлоресценция, или чрез татуаж субкутанно (подобно на “прик-тест”) на малко количество метиленово синьо в центъра на изследваното поле. За да може да бъде по-лесно откривано изследваното поле, при всеки един пациент маркажните точки бяха определени и измерени спрямо други постоянни анатомични обекти и отбелязани в терапевтичния протокол.

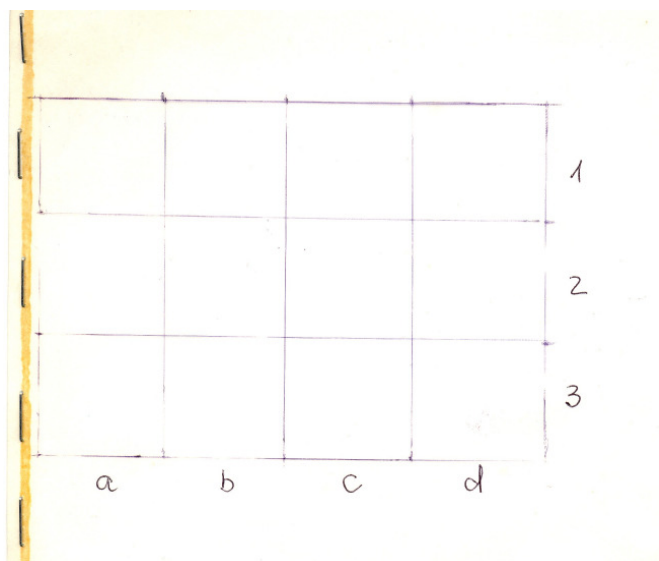
Метода фототрихограма почива на отчитането на разликата в линейната дължина на космите при техния растеж в определен интервал от време. Знае се, че косъмът нараства линейно дневно средно с 0,37 мм. Това се отнася за растящите анагенни косми, при телогенните косми не се наблюдава такова нарастване. Ако космите от прицелни полета по капилициума бъдат обръснати на нивото на кожата, то след 2 до 4 дена растящите косми ще бъдат с дължина около 1-2 мм. Въз основа на изброените изброените косменофоликуларни остиуми (0.- ден) и анагенни косми (3.- ден) се определя последователно общия брой косми и относителния дял на телогенните косми (азликата между общия

брой косми и авагенните косми) за единица площ. Резултатите се отбелязват в терапевтичния протокол на пациента.

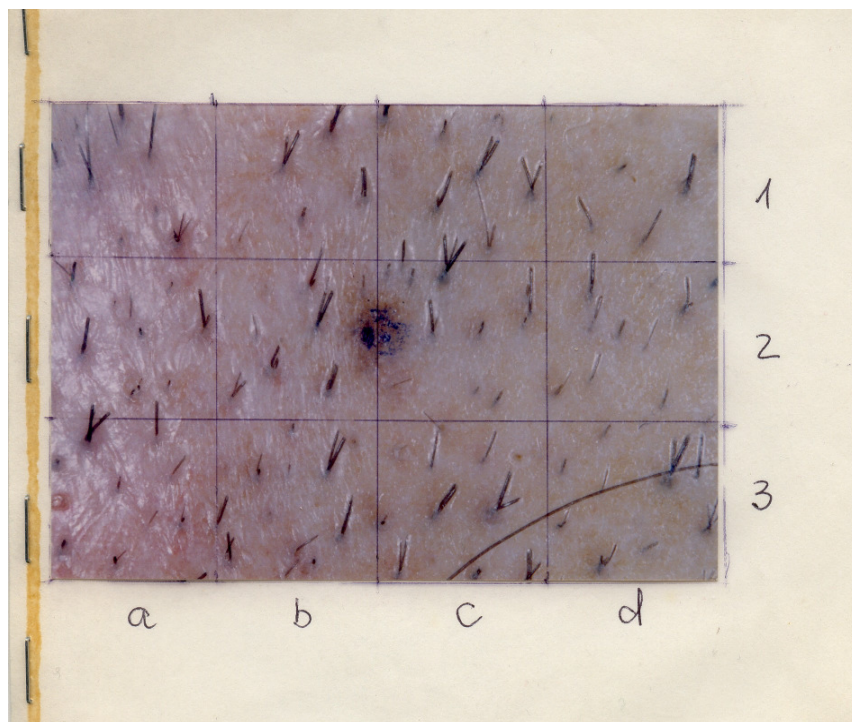
Поради известното увеличение на образа- в случая 10 кратното, при оценката на фототрихограмата могат да бъдат направени и други качествени и количествени анализи на косъма. В нашето проучване беше отчетен допълнително и броят на миниатюризираните КФ при АгА, които във своята същност са терминални анагенни и телогенни КФ, но с по-малък диаметър и по-слаба пигментация. Миниатюризираните косми влизат в общото количество на анагенните косми, но в крайния анализ се определят като процентно съотношение към всички косми от изброяваното поле.

При нас изследваното поле беше с правоъгълна форма и площ 1см². Фотографиите бяха оценени чрез механично изброяване на различните типове КФ. Преброяването се извърши с помощта на допълнително изработена от нас прозрачна мрежа (разграфена върху прозрачно фолио), която се поставяше върху снимката. По този начин образа бе разделен образно на квадранти, благодарение на които изброяването на КФ ставаше по-лесно и се избягваше вероятността за объркване на последователността или повторно преброяване на косми (фиг. 10, 11 и 12).

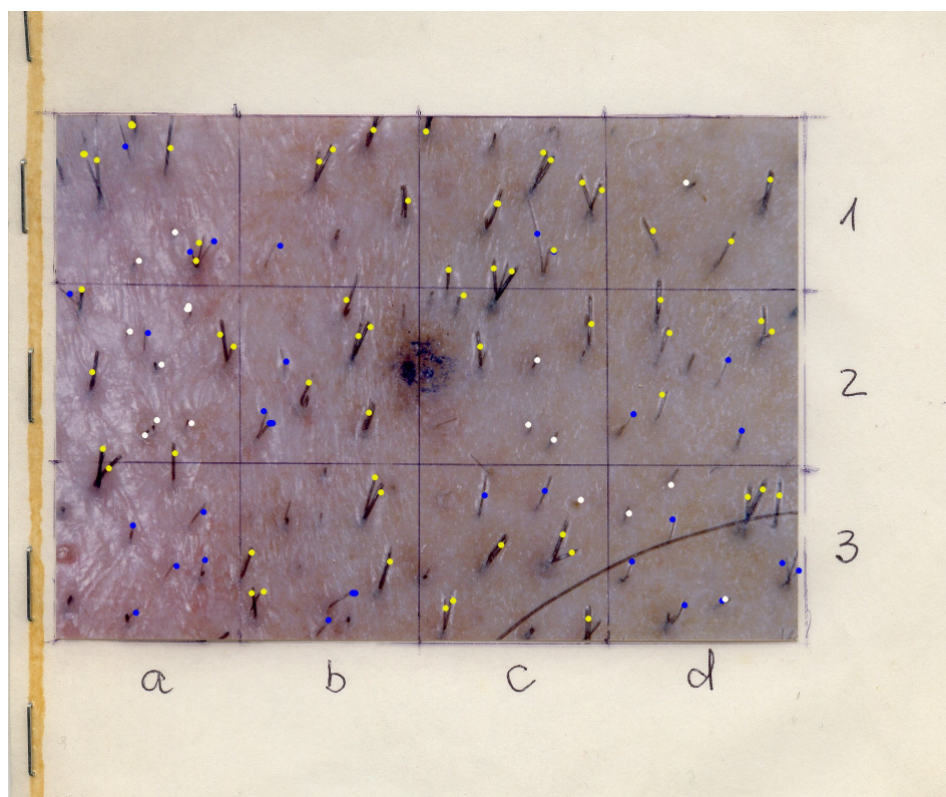
Фиг. 10 Помощна мрежа за изброяване на космите във фототрихограмите



Фиг. 11 “Омрежена” фототрихограма



Фиг. 12 В жълто са маркирани терминалните анагенни косми, в синьо-миниаюризирани анагенни косми, а в бяло са празните остиуми на космените фоликули, респ. телогенните косми.



Бяха направени общо 300 снимки (за 50 пациента) за оценка на крайния ефект на медикамента от терапевтичното проучване.

Мястото и интервалът на снемане на фотографиите е посочен в табл. 8.

Табл. 8

Време на изследване	Старт на проучването-0. ден (N= 50)	Старт на проучването-3. ден (N= 50)	Край на проучването-0. ден (N= 50)	Край на проучването-3. ден (N= 50)
Област на изследване				
Фронтотемпорална област	50 снимки	50 снимки	50 снимки	50 снимки
Вертексна област	25 снимки	25 снимки	25 снимки	25 снимки

2.2.2.3. Проучване върху качеството на живот при пациенти с косопад

2.2.2.3.1. Анкетна карта към пациентите в проучване за качество на живот

Преди попълване на въпросника за КчЖ, в отделна анкетна карта се отбелязват име, възраст, пол, сменя се анамнеза и се поставя предварителна клинична диагноза на пациента.

Определянето на тежестта на косопада става по осем степенната скала на Hamilton-Norwood. (приложение “Скала на Hamilton-Norwood”). Регистрират се и субективни оплаквания като пруритус и болка по капилициума (триходиния), както и други оплаквания като себорея и себорееен дерматит на капилициума. Отбелязват се началото на поява, продължителността и динамиката на косопада, както и дали пациентът е имал терапия срещу косопада и ако “да” каква.

На този предварителен етап става и филтриране на пациентите, чрез прилагането на включващи и изключващи фактори при подбора (виж “Материали (Клиничен контингент)”).

2.2.2.3.2. Въпросник ”Hairdex”

Изготвяне на българска версия на “Hairdex”

За изпълнение на една от задачите на проучването, а именно изследване на КчЖ при мъже с АГА бе изготвен въпросник “**Hairdex**”.

За изследването на качеството на живот при пациенти с АГА е използван въпросника Hairdex. Той е въведената от нас българска версия на оригиналния немски вариант на Hairdex, разработен от Fischer и колектив от университета в Йена.

При изработването на българската версия на Hairdex, по препоръка на авторите на оригиналния въпросник, бе извършен трикратен двустранен превод (трикратно от немски на български и от български на немски) от колектив от дерматолози, владеещи немски език и независим преводач, и превода окончателно верифициран от авторите на въпросника.

Въпросникът е предзначен за собственоръчно попълване от пациента.

Дизайнът на българската версия на въпросника е оформен по следния начин (приложение б):

На титулната страница са посочени темата и целта на проучването.

Втората страница на въпросника пояснява конфиденциалността при събиране, обработване и съхранение на данните от въпросника.

От трета до пета страница е основната част на въпросника. В началото, преди самите въпроси се посочват дата на попълване, имена, рождена дата и възраст на попълващия.

За разлика от немския вариант на Hairdex в който изследванията написва името си в началото на въпросника, при нас се дава възможност (по избор) пациентът да напише изцяло името си, да се представи с инициали или да попълни напълно анонимно въпросника. В последствие името се кодира и пациентът е облекчен от конфиденциалността при попълването.

Hairdex съдържа 48 въпроса, а отговорите са оформени в 5 степенен формат. Въпросите обхващат 5 категории (скали) на качеството на живот. Тези скали дават информация за различните физичните и психични аспекти при пациентите косопад, и взети заедно описват качеството на живот при съответния пациент.

Скала “Функция”- въпроси № 2, 4, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 22, 25, 29

Скала “Емоции”- въпроси № 3, 6, 12, 13, 15, 21, 23, 26, 28, 30

Скала “Симптоми”- въпроси № 1, 7, 10, 16, 18, 19, 24, 27

Скала “Самочувствие” - въпроси № 31, 33, 35, 36, 37, 39, 40, 43, 48

Скала “Стигматизиране”- въпроси № 9, 32, 34, 38, 41, 42, 44, 45, 46, 47

В края на въпросника Hairdex , като отделно тяло е приложен допълнителен кратък въпросник (Приложение) за оценка на качеството на основния въпросник Hairdex. Това е т.нар. “Тест за приложимост “ (Feasibility-Test). Той се попълва от пациента и има за цел да установи до каква степен Hairdex е приемлив за пациента. “Теста за приложимост”се състои от 5 въпроса. Отговорите на въпросите са формулирани като отделни подточки (“multi choice”-формат) или като скала за оценка от -2 до +2 (-2 “изобщо не”; -1 “по-скоро не”; 0 “неутрално”; +1 “по-скоро да” +2 “съвсем прегледно/ ясно/ точно”). В “Теста за приложимост” се посочва от пациента колко време е било необходимо за попълване на основния тест Hairdex, дали това време не е било прекалено дълго. Отделни точки касаят до колко прегледно е оформен въпросника и колко ясно са формулирани въпросите в него. В последния 5. въпрос се цели да се установи в каква степен въпросите от Hairdex обхващат

отделните аспекти на проблемите около косопада. Като 6. точка е отделено свободно място под формата на оградено поле за въпроси и препоръки за подобряване на Hairdex.

2.2.2.4. Изследване на серумните концентрации на ДХЕА-С при мъже с АГА

Касае се за експериментално-лабораторно, неконтролирано проучване за определяне нивата на ДХЕА-С при мъже с АГА и търсене на евентуална връзка между стойностите на ДХЕА-С и наличието и тежестта на АГА.

Пробите кръв от пациентите бяха взети при еднакви условия. Лабораторният метод се състои във вземането на 5 мл венозна кръв непосредствено преди радиоимунологичното изследване. Върху серумните проби на всеки пациент бяха извършени по две измервания. Определянето на концентрациите на DHEA-S в серума бе извършено чрез стандартно радиоимунологично изследване с ¹²⁵I DHEA-S (Orion Diagnostica, Espoo, Finland). То се основава на измерената от гама-брояч радиоактивност на маркирания DHEA-S, обратно пропорционална на концентрацията на немаркирания (търсения DHEA-S) в съответната проба.

Получените резултати бяха сравнени с референтните стойности на серумния DHEA-S за съответната възрастова група (табл. 9)

Табл. 9 Референтни стойности на серумния DHEA-S при мъже, разпределени по възрастови групи

Възраст (години)	Референтни стойности ($\mu\text{mol/l}$)
16-20	1.84 - 7.93
21-30	3.24 - 14.3
31-40	1.99 - 13.7
41-50	2.32 - 11.2
51-60	1.03 - 8.53

2.2.2.5. Терапевтично проучване

Предварителното изследване на пациентите преди включването в терапевтичното проучване се извърши по предварително разработен протокол (табл. 10).

Табл. 10

Анамнестични данни	Трихологичен статус	Общ статус	Изследвания
Начало на заболяването	Локализация на косопада	Кардиоваскуларни проблеми	Параклинични
Първоначална локализация	Степен на разпространение на АгА	Хипергликемия	Хормонални
Протичане		Повишен бодимас индекс (ВМІ)	PSA
Фамилна анамнеза		Урологични проблеми	Трихологични
Съпътстващи оплаквания		Хиперандрогенемия	Фототрихограма
Субективни оплаквания		Други ендокринни заболявания	Психологични изследвания
Провеждана терапия		Психични отклонения	Образни изследвания

Анамнестични данни

Начало на заболяването- възрастта, на която са се появили първите белези на АгА

Първоначална локализация- описва мястото на поява АгА- фронтотемпорална, вертексна, париетална област, комбинация от няколко области едновременно и т.н.

Протичане- постоянен ход, интермитентно протичане, описват се и причините според пациента за тласък или обостряне на косопада.

Фамилна анамнеза- Наличие или липса на наследственост при родствениците (родители, баби и дядовци, ако е възможно и прабаби и прадядовци).

Съпътстващи оплаквания- себореен дерматит, бактериални инфекции на капилициума и др.)

Субективни оплаквания- парене, сърбеж, триходиния и др.

Провеждана терапия- локални и системни медикаменти. Пациентите бяха разпитвани за прием на анаболни средства и хранителни добавки за бързо натрупване на мускулна маса.

Прилагани козметични и нетрадиционни средства за борба с косопада- средства за хигиена, стилиране; нетрадиционна медицина- акупунктура, масаж; фитотерапия, витаминотерапия, мезотерапия и т.н.

Трихологичен статус- локализация на косопада- Определяне на типа на косопад- межки или женски тип разпределение- фронтотемпорална, вертексна, париетална област, комбинация от няколко области едновременно и т.н.

Разпространение на косопада- степен по Hamilton или Ludwig

Общ статус – Снемане на общ статус и насочено търсене на:

Хипергликемия

Хиперандрогенемия

Кардиоваскуларни проблеми

Други ендокринни заболявания

Урологични проблеми

Психични отклонения- при съмнения за психични отклонения пациентите бяха консултирани с психиатър

Изследвания

Параклинични- ПКК, СУЕ, кр. захар, общ белтък, урея, креатинин, холестерол и ТГ, АСАТ, АЛАТ, електролити

Хормонални- тестостерон, ДХЕА-С, SHBG

Туморни маркери- PSA- задължително изследване на този антиген преди започване на терапията с финастерид 1мг

Трихологични- “пул” тест, дерматоскопия на капилициума

Фототрихограма

Психологични изследвания- “Въпросник за качество на живот”, “Въпросник за удовлетвореност от прилаганата терапия”- в края на лечението с финастерид 1мг.

Образни изследвания- при съмнения и показания е извършвана допълнителна образна диагностика- ултразвуково изследване на коремни органи, ЕКГ изследване на сърце, рентгенографско изследване на сърце и бял дроб и контрастни изследвания на урогенитален тракт

Преди началото на проучването на пациентите бяха обяснени устно и писмено целите на проучването и хода на процедурата по него. Уточнени бяха броя и интервала на визитите. Всеки пациент подписа доброволно информирано съгласие за участие в проучването.

Преди началото на терапията, както и на всеки 6 месеца до края на лечението са изследвани и контролирани рутинните параклинични показатели, PSA, хормони.

На всеки 3 месеца бяха планирани контролни визити за оценка на общото състояние на пациентите и провеждане на рутинни лабораторни изследвания, попълване на въпросници за удовлетвореност от терапията.

Пациентите бяха инструктирани да приемат ежедневно по една таблетка Propecia- 1mg по едно и също време на денонощието за период от една година. За стандартизиране на използваните измивни средства, както и за профилактика на често придружаващия себореен дерматит, проучваните са използвали Neutrogena T-shamp.

3.3. Въпросник за удовлетвореност от терапията

В края на терапевтичното проучване всеки един от участниците попълни събственоръчно въпросник за удовлетвореността от ефекта на проведеното лечение.

2.2.2.6. Статистически методи

За доказване достоверността на получените резултати, за установяване на статистическите закономерности и връзките между изследваните явления, бяха използвани следните статистически методи:

2.2.2.6.1. Описателни методи и методи за оценка

2.2.2.6.1.1. Вариационен анализ с изчисляване на основните показатели – относителен дял, средна стойност, стандартно отклонение, стандартна грешка на средната и 95% доверителен интервал на средната.

2.2.2.6.1.2. Честотен анализ на качествени променливи с изчисляване на абсолютни и относителни честоти

2.2.2.6.2. Методи за проверка на хипотези

параметрични методи- Т-тест за две независими извадки; еднофакторен дисперсионен анализ (ANOVA) и *непараметрични методи*- Kruskal-Wallis- тест, Mann- Whitney– тест

2.2.2.6.3. Корелационен анализ- за изследване на линейна корелация – параметричен тест на Pearson и непараметричен тест на Spearman.

За обработване на данните бяха използвани програмните продукти IBM SPSS Statistics и Microsoft Excel.

2.2.2.7. Фотодокументация

В хода на разработването и внедряването на метода фототрихограма и терапевтичното проучване върху финастерид 1мг бяха направени 300 фототрихографски снимки. Специфичната методиката при фототрихограмата изисква постоянно фокусно разстояние и отдалеченост от обекта и отлична осветеност, условия, които бяха конструктивно покрити от фотокамерата “Minolta X-300S” с тубус-обектив “HEINE Dermaphot- Heine Optotechnik”. Беше използвана цветна фотолента Fuji RD 135-36 ISO 100. Снимките бяха дигитализирани и архивирани.

2.2.2.8. Етични аспекти

Осъществяването на проучванията е съобразно националните и международни изисквания за провеждане на клинични проучвания, включително запазването на анонимността на участниците и неразкриването на личната информация за тях. Изготвянето на протоколите на проучванията е в съответствие с принципите залегнали в декларацията от Хелзинки, изискванията за добра клинична и лабораторна практика, както и съобразно действащото законодателство в Република България. Преди включването си в проучванията, всеки участник получи писмена информация за доброволца относно естеството на проучването, неговите цели, задачи, описание на провежданите манипулации, както и възможните рискове при тяхното осъществяване. Преди началото на проучването всеки участник доброволно подписа формуляр за информирано съгласие. На участниците в проучванията бе обяснено, че могат да се откажат по всяко време от участие, без да изтъкват причини за това.

2.3. СОБСТВЕНИ РЕЗУЛТАТИ

2.3.1. ЕПИДЕМИОЛОГИЧНО ПРОУЧВАНЕ

Разпространение на андрогенна алопеция

Обект на епидемиологичното проучване бяха 1037 младежа на възраст между 17 и 28 години ($18,5 \pm 1,8$). В табл. 11 са посочени мястото и периода на провеждане на проучването. По отношение на показателя местоживеене, от данните в епидемиологичната анкетната карта се установи, че в проучването са представени всичките административни области в България (приложение)- най-много младежи бяха от градовете Плевен, Бургас и Сливен. По отношение на етническа принадлежност от всички обследвани, общо 57 (6,6 %) бяха роми.

Табл. 11 Място и период на провеждане на проучванията

Дата на провеждане на проучването	Място на провеждане	Общ брой обследвани
2000	ШЗО	514
2001	ШЗО	175
2001	ДНК*	348
Общ брой проучени младежи		1037

*ДНК- донаборна комисия

Табл. 10 Разпределение случаите по възрасти

Възраст	Брой
17	261
18	336
19	311
20	61
21	8
22	2
23	3
24	21
25	20
26	4
27	5
28	5

Statistics		
ВЪЗРАСТ		
N	Valid	1037
	Missing	0
Mean		18,59
Std. Error of Mean		,057
Std. Deviation		1,846
Variance		3,408
Minimum		17
Maximum		28

Диог. 1 Разпределние на изследвания контингент по възрасти

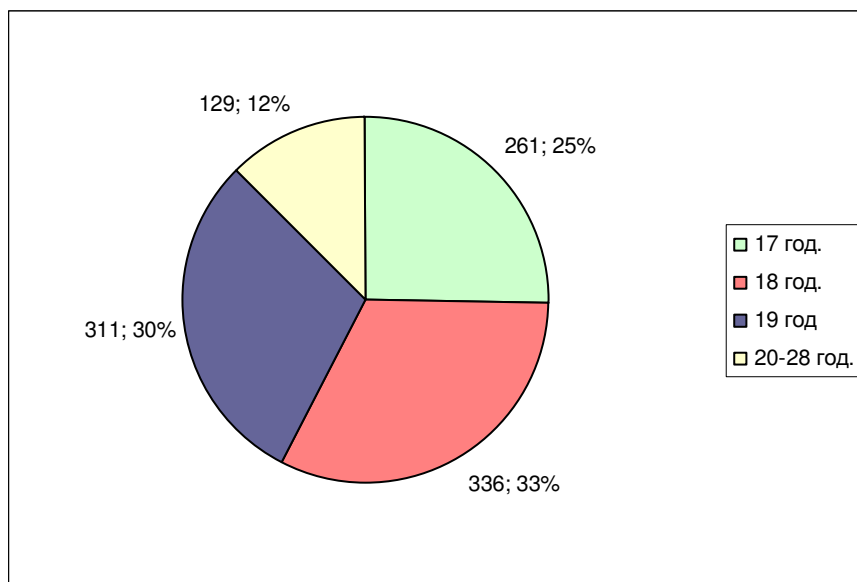


Възрастовия диапазон е по-широк от предварително зададения. Поради спецификата на обследваните бази- медицинска донаторна комисия (МДнК) и школата за запасни офицери (ШЗО) «Хр. Ботев» в гр. Плевен, броят на обхванатите младежи беше неравномерно разпределен в отделните възрастови групи (табл. 10). В МДнК преминават младежи и, завършили средното си образование, на които им предстои отбиване на редовна военна служба. По тази причина контингента на комисията обхваща мъже на 17, 18 и 19 години. Възрастовото разпределение в ШЗО бележи два пика- 18 и 19 години- младежите приети в казармата непосредствено след «училищната скамейка» и 24-28 години- младежите постъпили в казарма след завършване на висшето си образование (диаг. 1). Относително ниския брой изследвани лица във възрастта 20 и 28 години в (сравнение с групата на 18. и 19. годишните) наложи обединяването им в отделна група. Епидемиологичният анализ на този възрастов диапазон има само дескриптивен характер. Така бяха обособени група на 17.- годишните, 18.- годишните, 19.-годишните и 20.-28.- годишни младежи, с цел постигане на по-равномерно възрастово разпределение в групите (табл. 11) (диаг. 2 и 3).

Табл. 11 Брой и процентно съотношение на участниците в епидемиологичното проучване.

Възраст	Брой	%
17 год.	261	25
18 год.	336	33
19 год	311	30
20-28 год.	129	12

Диаг. 2 Брой на участниците в епидемиологичното проучване по възрастови групи



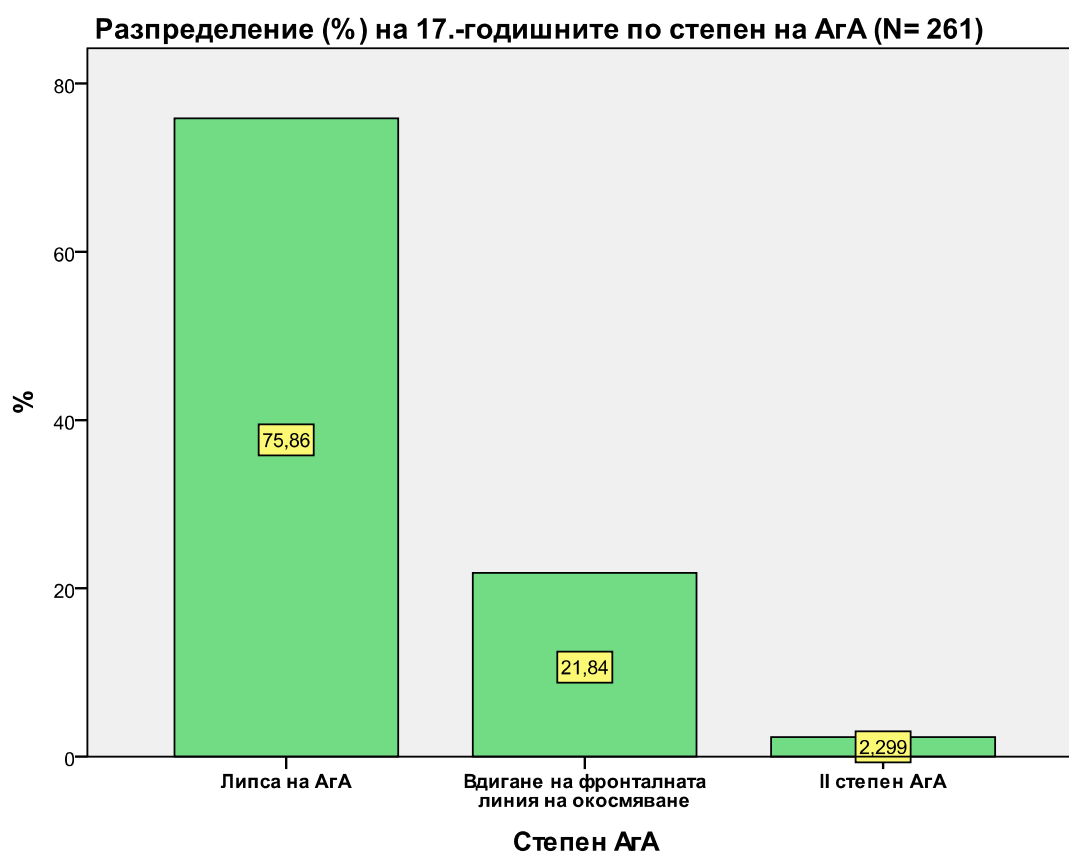
Диаг. 3 Разпределение на пациентите по възрастови групи



Група 17.- годишни

В групата на 17-годишните попаднаха общо **261** човека (**25%**)- от градски и селски произход. При **198 (75,9%)** от тях липсваха напълно белези на АгА. При **21,8%** се откри I степен АгА, а при **2,3% (7** младежа) бяха налични белези на II степен АгА, с изтъняване на космите, намаляване на гъстотата на КФ и рецесия на фронтотемпоралната област (диаг. 4).

Диог. 4

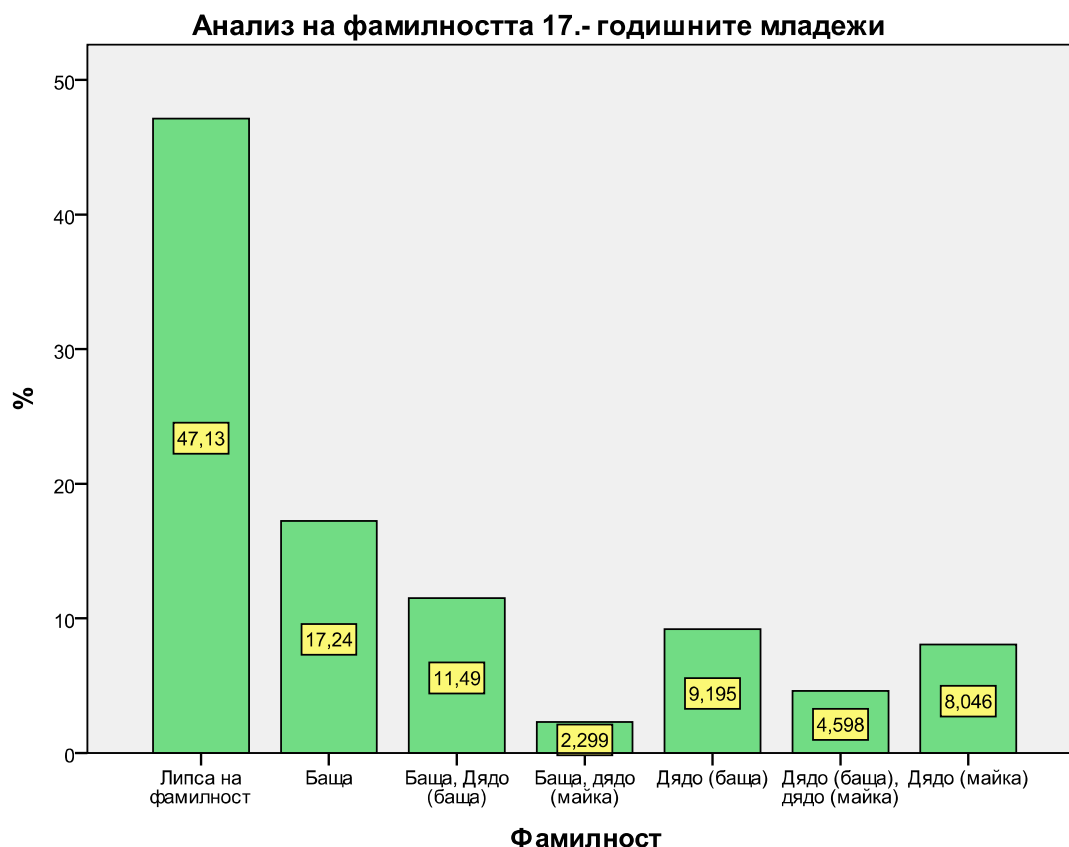


От всички 17-годишни, фамилност по отношение на АгА бе съобщена при **31%** от случаите. При младежите с I степен АгА, фамилност се откри при **78,9 %**, при младежите с II степен АгА- при **100%**.

Анализа на фамилността установява наличие на АгА при **58,7%** от бащите на изследваните, при **47,8%** наличие на АгА при дядовците по бащина линия и при **28,35%** при дядовците по майчина линия. При **47,13%** от всички 17.-годишни липсват данни за фамилност (диаг. 5). Детайлното описание на наследствеността по степени на АгА показва разнородно разпределение на

данните за фамилност и липса на закономерност при унаследяването при пациентите с АгА ($P > 0,005$) (диаг. 6).

Диог. 5



Наблюдава се отново висок дял на пациентите без данни за фамилност- преобладават в групата без белези на АгА (**59,09%**). В същата група най-силно е представена наследствеността по бащина линия (**13,13%**), подобно на 17.- годишните, с белези на отдръпване на фронталната линия на окосмяване, при които тази наследственост е **22,8%**.

От диаграмите е видно, че абсолютния дял наследственост по бащина линия преобладава над всички останали съобщени видове наследственост.

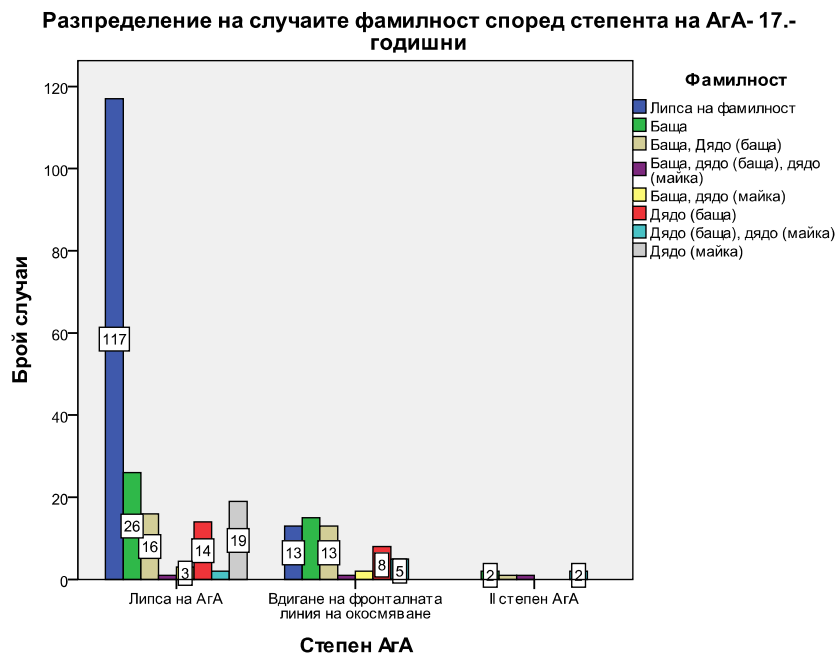
При **41,7%** от всички пациенти се откриват белези на акне. Като най-голям е дялът на пациентите с акне в най-многобройната група на младежите- без белези на АгА, следван от втората по многобройност група- тази на момчетата с фронтотемпорална рецисия. По отношение на връзката между акне и АгА в

наблюдаваната възраст, не се установява зависимост между степента на АгА и тежестта на акне.

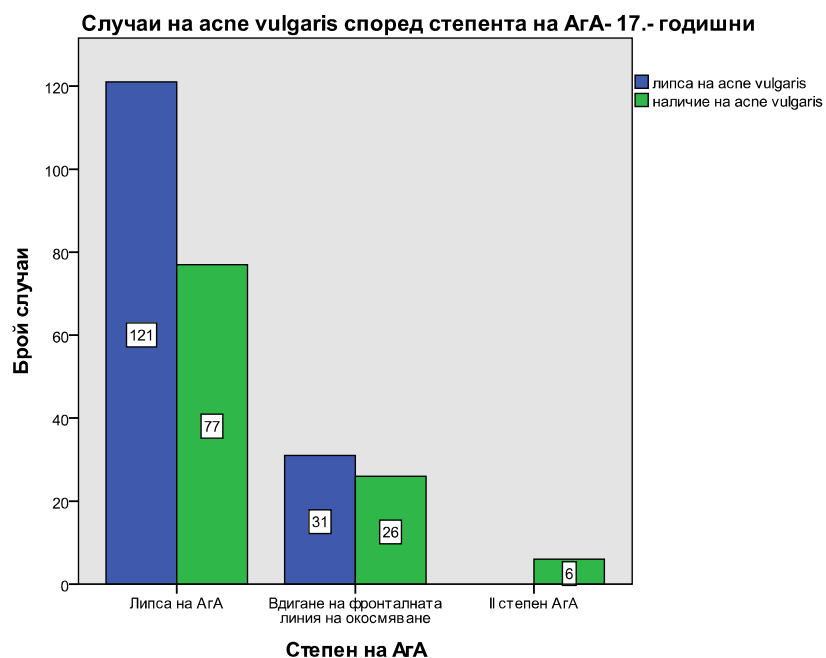
Липсва статистически значима разлика ($P>0,005$) между пациентите с наличие на акне и без белези на акне във всяка една от степените на АгА.

Открива се обратнопропорционална зависимост между възрастта и случаите на акне общо за цялата група (диаг. 7).

Диог. 6



Диог. 7

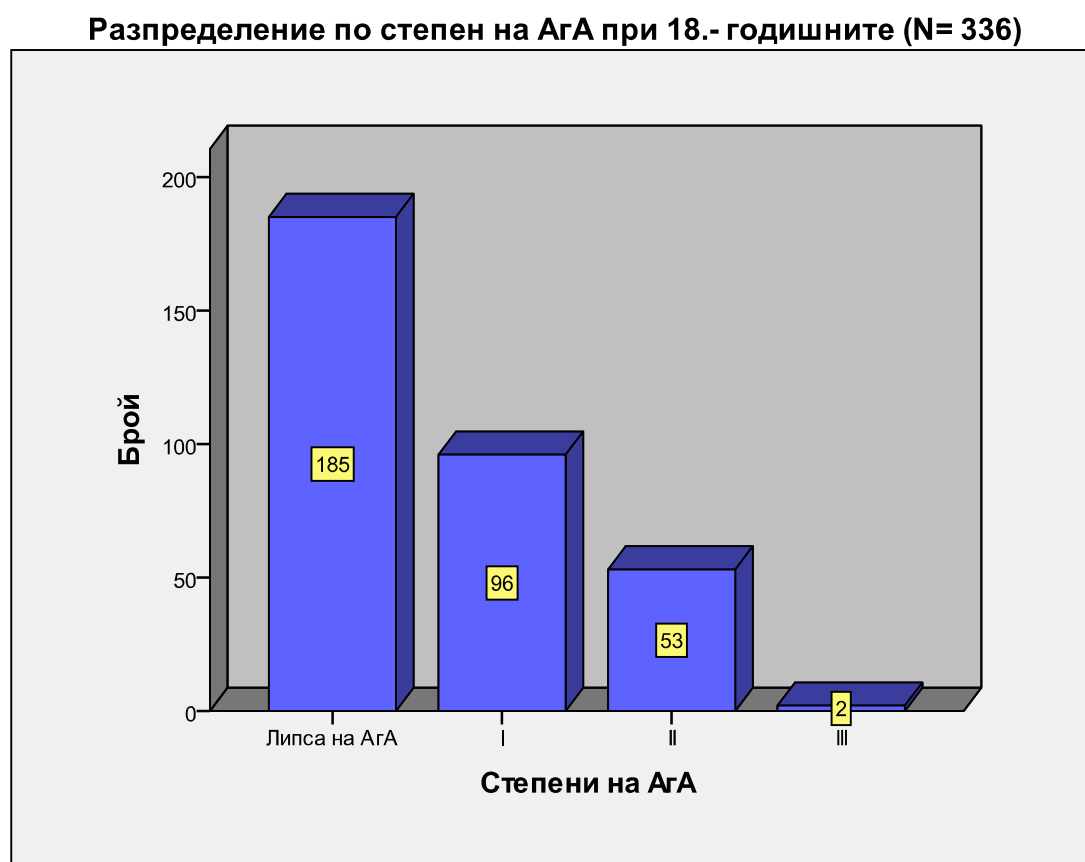


Група 18.- годишни

В групата младежи на 18 години бяха включени общо **336** човека (**33%**).

При **185 (55%)** се установи липса на АгА. Преходното състояние с издърпване на фронтотемпоралната линия (степен АгА) беше налице при **96 (28,5%)** от младежите. При **53 човека (15,7%)** бяха установени белези на изтъняване и разреждане на фронтотемпоралните КФ- II степен АгА, а при **2 (0,6%)** младежи се установи и III степен АгА (диаг. 8).

Диаг. 8

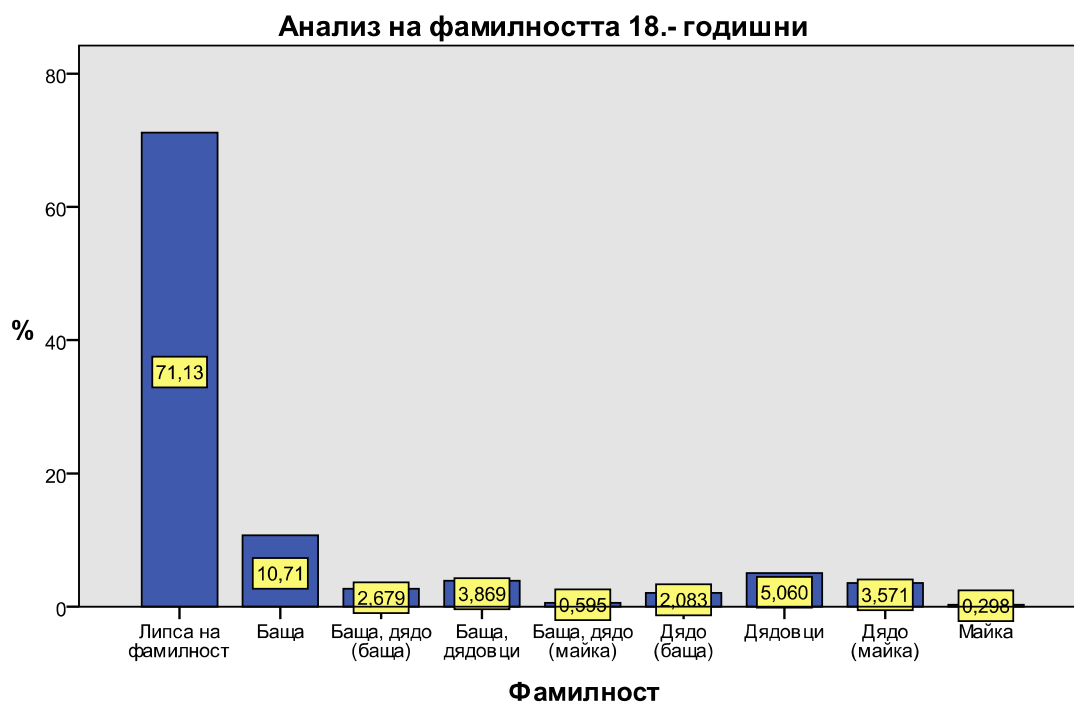


Анализът на фамилеността в групата установява наличие на АгА при **10,71%** от бащите на изследваните, при **2,1%** наличие на АгА при дядовците по бащина линия, при **3,6%** при дядовците по майчина линия, а при **5,1%** при двамата дядовци. При **71,13%** от обследваните липсва фамиленост (диаг.9).

По отношение на разпределението на фамилеността в групата на 18- годишните с АгА се установява липса на фамиленост при **74%** от момчетата с I степен и **66%** от момчетата с II степен АгА. При всичките двама младежи (100%) с III степен

АгА се открива наследственост по отношение на бащата на едното момче и на бащата и двамата дядовци при другото. При диференцираната наследственост липсва статистически значима разлика, както между групите (в т.ч. и момчетата без АгА), така и между групите с белези на АгА (II и III степен) ($\chi^2=17,2$, $P>0,005$). При сравняване групите по степени на АгА прави впечатление по-високи относителни дялове на наследственост по бащина линия (за I степен- **12,5%**, II степен- **13,2%**, III степен- **50%**), самостоятелно или в комбинация с фамиленост при двамата дядовци (съотв. I степен- 2,1% и II степен- 9,4%) и при фамилеността при дядовците (I степен- 7,3% и II степен- 9,4%) в сравнение с останалите дялове наследственост (диаг. 9).

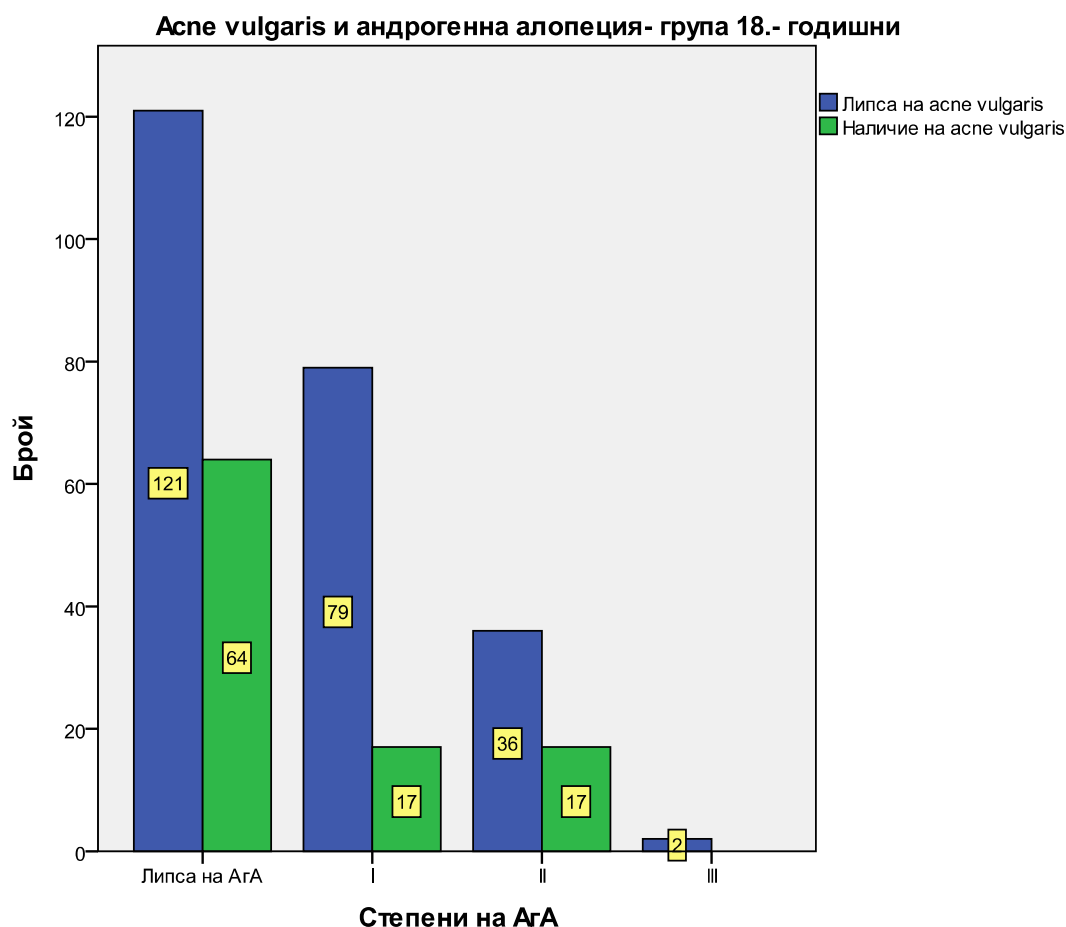
Диог. 9



По отношение на връзката на АгА с акне се установява наличието му при 98 (29,1%) от 18.- годишните (диаг. 10). И в тази съвкупност не се откриват статистически значими разлики между отделните групи. Броят на младежите с акне, респ. без акне е най-голям в първата, най-многобройна група - без белези на АгА. В групите с белези на АгА- II и III степен се откриват по 5% от

младежите с белези на акне. И в двата случая липсва значима разлика за съответната група ($P > 0,005$).

Диag. 10



19.- годишни

В групата младежи на 19 години бяха включени общо **311** човека (**30%**) от общия брой наблюдавани.

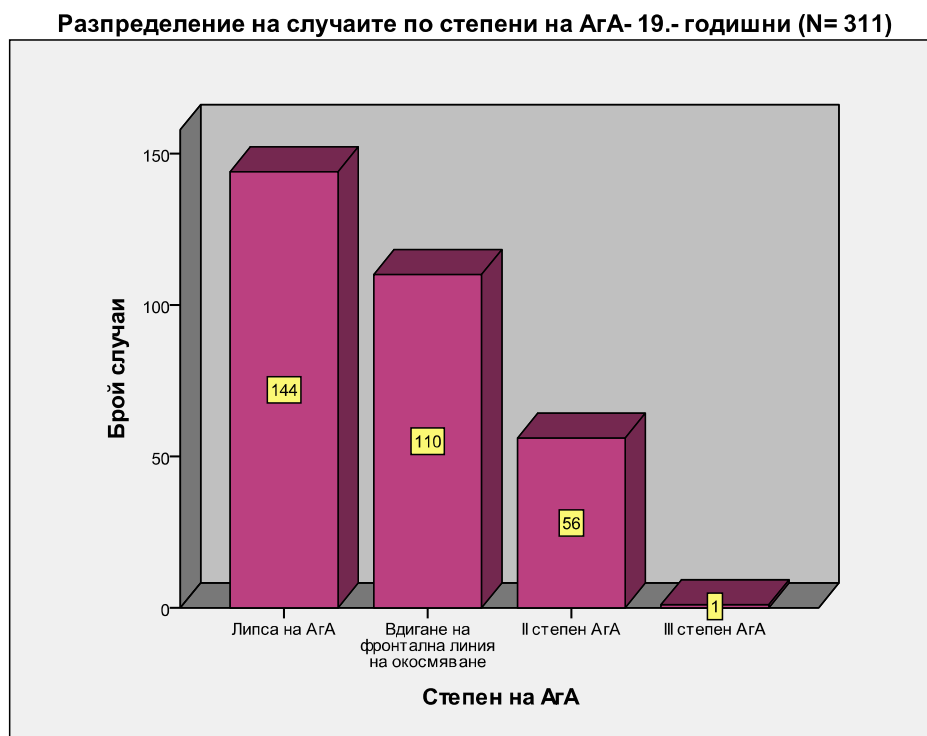
При **144 (46,3%)** се установи липса на АгА, а при **110 (35,3%)** от младежите се открива по-висока фронтотемпорална линия.

По отношение на белезите на АгА, при **56 (18%)** се открива II степен, а при **1** от 18.- годишните и III степен на АгА (diag. 11)

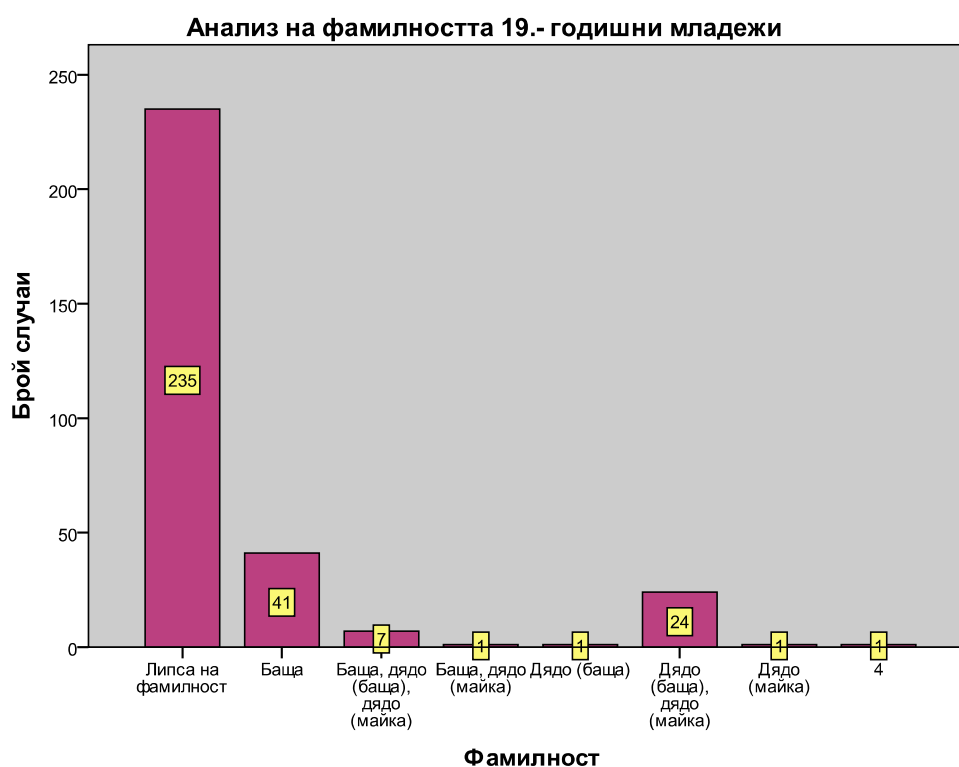
Резултатите от фамилната анамнеза в съвкупността, независимо от наличието или липсата на АгА, показват сходни резултати с тези при 17.- и 18.- годишните. При **13,1%** от случаите има наличие на фамилност по бащина линия, при **7,71%** наследственост при двамата дядовци, при **2,25%** наследственост при бащата и двамата дядовци.

При **75,5%** от младежите, данните от фамилната анамнеза показват липса на наследственост за АгА (в сравнение с 47,13%- за 17.- годишните и 71,13% за 18.- годишните) (диаг.12).

Диаг. 11

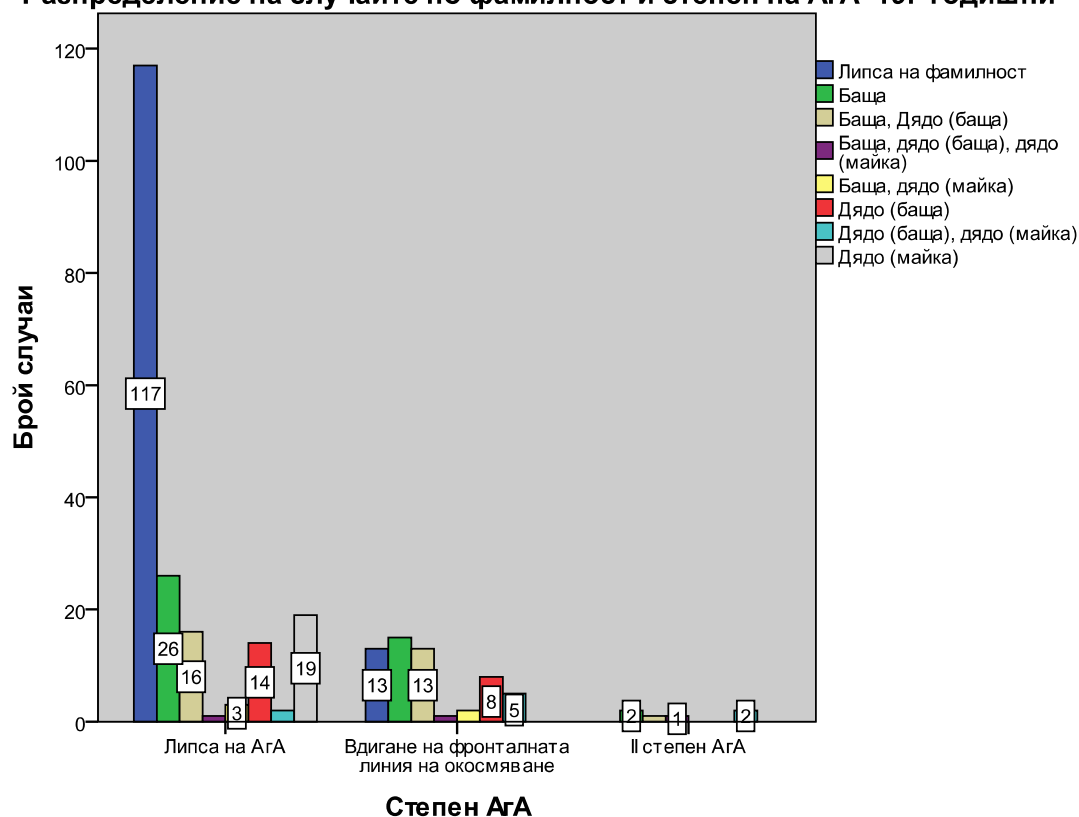


Диаг. 13



Диог. 14

Разпределение на случаите по фамилност и степен на АгА- 19.- годишни



Детайлната фамилност по отношение на степените на АгА показаха липса на наследственост при **81,25%** от групата без АгА. В същата група преобладаваха наследствеността по бащина линия (**18%**) и в комбинация с наследствеността от дядо по бащина линия (**11%**) и дядо по майчина линия (**13,1%**).

В групата на 19.- годишните младежи с отдръпване на фронталната линия се наблюдава фамилност при **23,7%**. В този група отново се отбелязва слаб превес на наследствеността при бащата (**8,3%**). При младежите с II степен АгА **62,5%** показват фамилност, която основно се дължи на наследственост при бащата- **21,4%**.

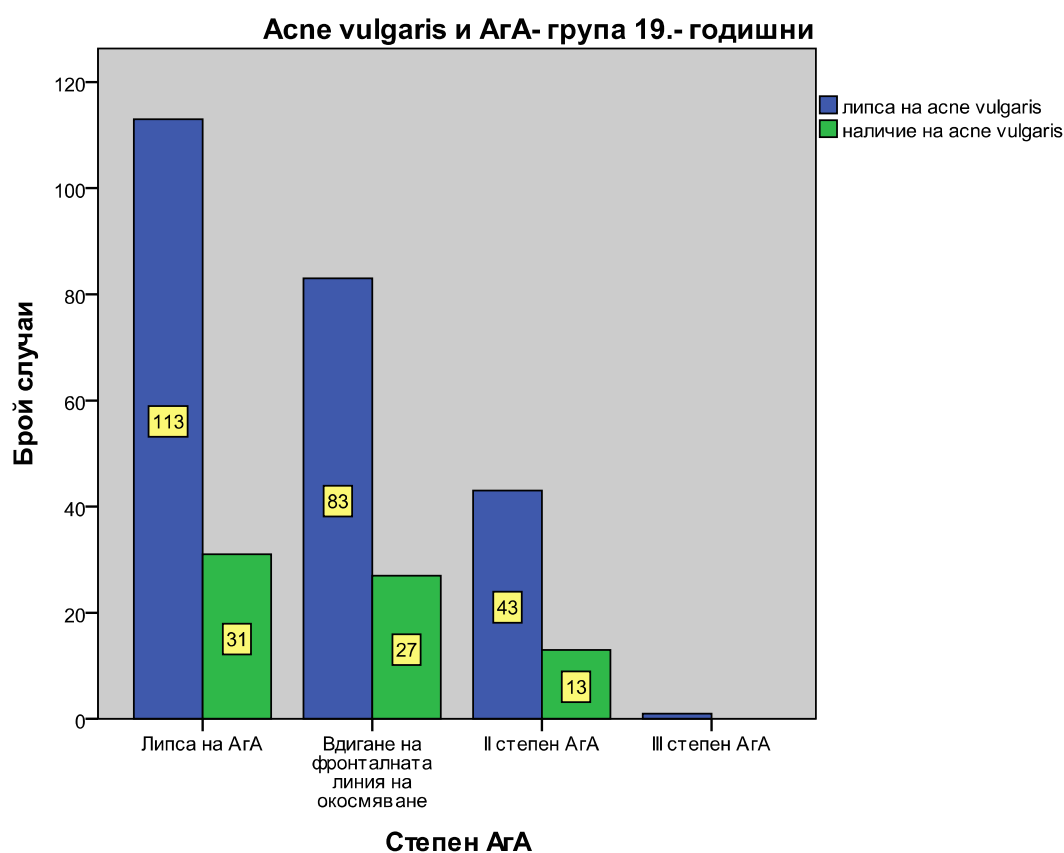
При единствения представител на групата със значителна фронтотемпорална рецесия (III степен АгА) се установява наследственост от двамата дядовци (диаг. 13).

Липсва статистически значима разлика ($\chi^2=20,8$, $P>0,005$) между степента на проява на АгА и фамилността за групата .

Разпределението на белега акне отново не показва статистически значима разлика или корелация с ($r=0,16$, $P>0,005$) по отношение на различните степени на проява на АгА (диаг. 14).

Акне се установява при **71 човека (22,8%)** и по казва 2 пъти по-ниски стойности в сравнение с 17.- годишните (**41,7%**) и леко намаление в сравнение с 18.- годишните (**29,1%**). Стойностите на белега акне са сходни при групите “без белези” на АгА (**9,9%**) и I степен АгА (**8,6%**). При последния пациент с III степен АгА липсват данни за акне.

Диаг. 14



Група 20- 28. годишни

В тази група са обхванати общо **129 (12%)** човека. Съвкупността е с неравномерно разпределение по отношение на брой обследвани лица и възраст-наличие на три пика- за възрастите 20, 24, и 25 години (диаг. 15).

Анализа на разпространението на АгА в тази група показва липса на белега при **34,11%**, а **37,21%** от младежите представят отдръпване на фронтотемпоралната линия (I степен АгА), при **23,26%** се наблюдава изтъняване и разреждане на КФ

(II степен). За разлика от по-младите възрастови групи, тук се установяват и по-напредналите степени на АгА- IV степен (4 човека- на 24г., 27г. и двама по 28 години) V степен (един на 27 години) и VI степен (1 младеж на 25 години) (диаг. 16).

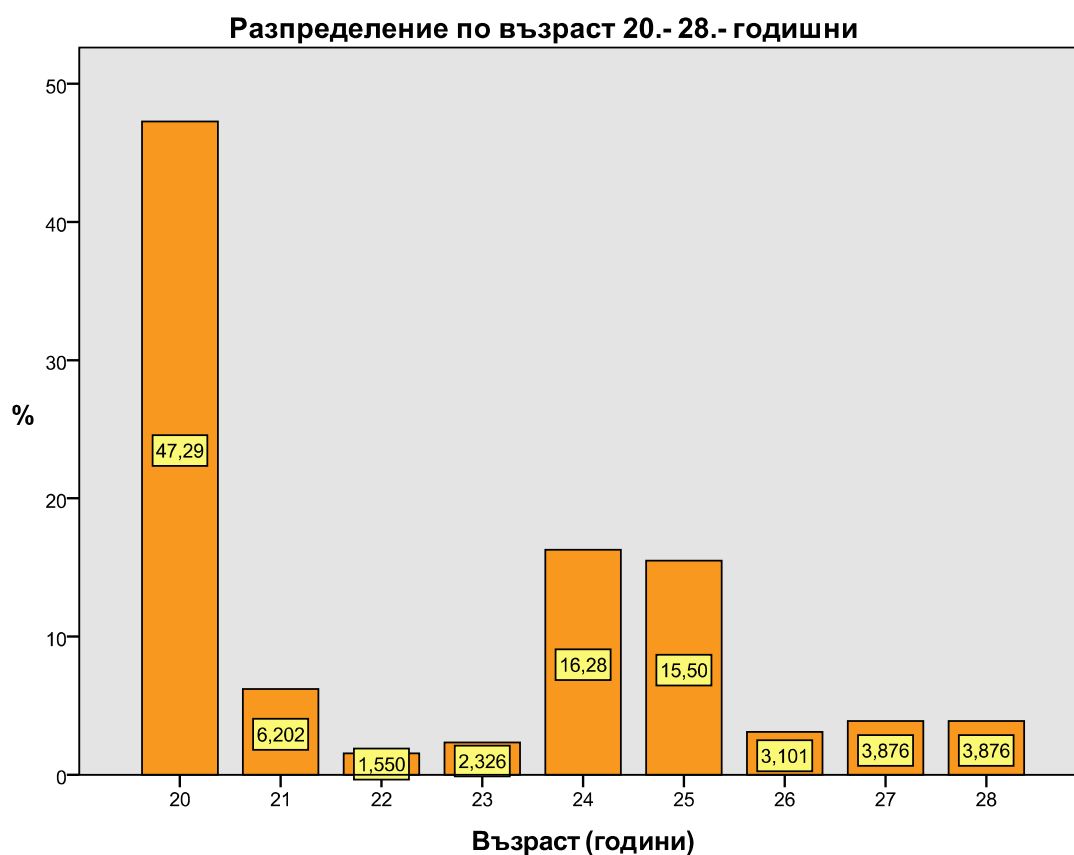
Данните от фамилната анамнеза показват отново преобладаване на липсата на фамиленост- в групите “без белези” на АгА, “висока фронтотемпорална линия” и II, III и IV степен на АгА

При диференцираната фамиленост се установява превес на наследствеността по бащина линия, следвана от комбинираната наследственост баща и дядо по майчина линия (диаг. 17).

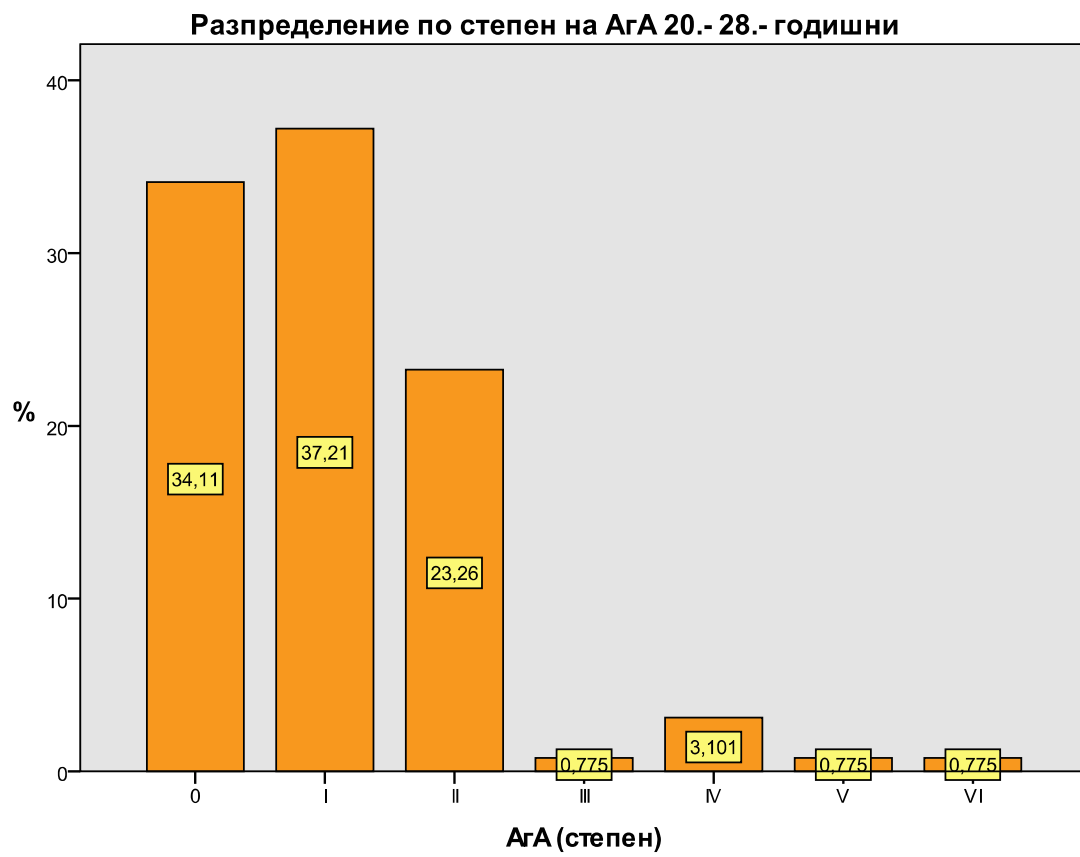
По отношение на белега акне, то се открива при 27 (20,9%). В първите три групи АгА относителния дял пациенти с акне е съответно 29,4%, 17% и 36,3%. В III и IV степен АгА само по един пациент показва белези на акне.

И в групата 20-28 години не се установява значима връзка между наличието на акне и тежестта на АгА ($r=0,5$ $P>0,05$) (диаг. 18).

Диаг. 15

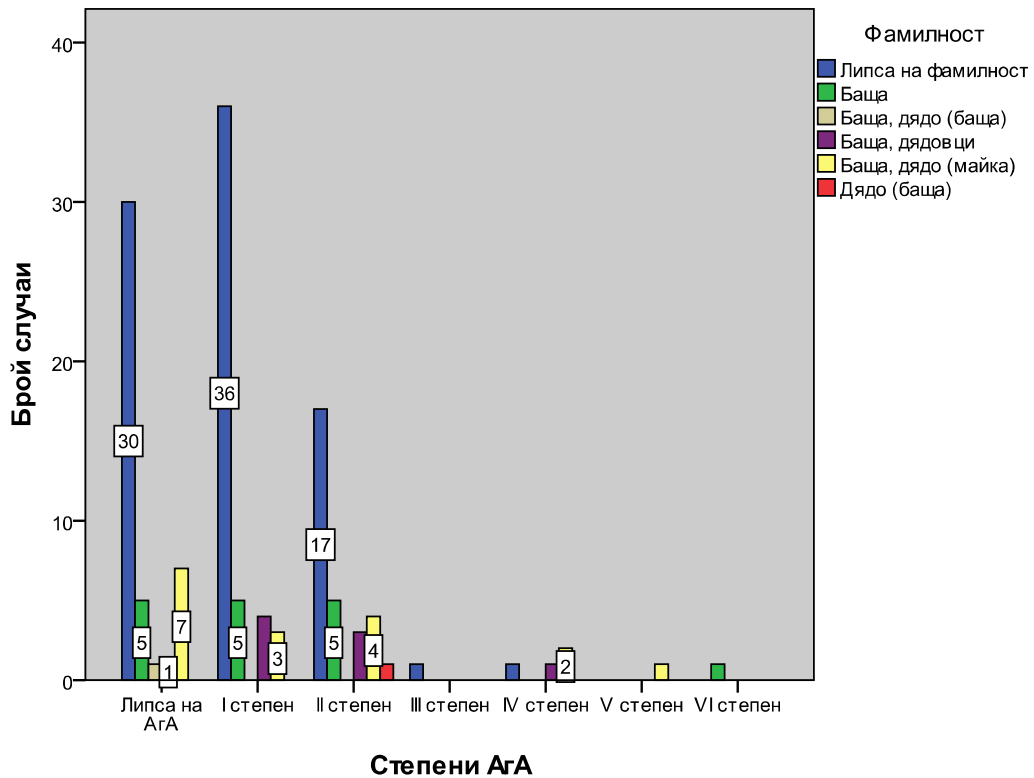


Диaг. 16



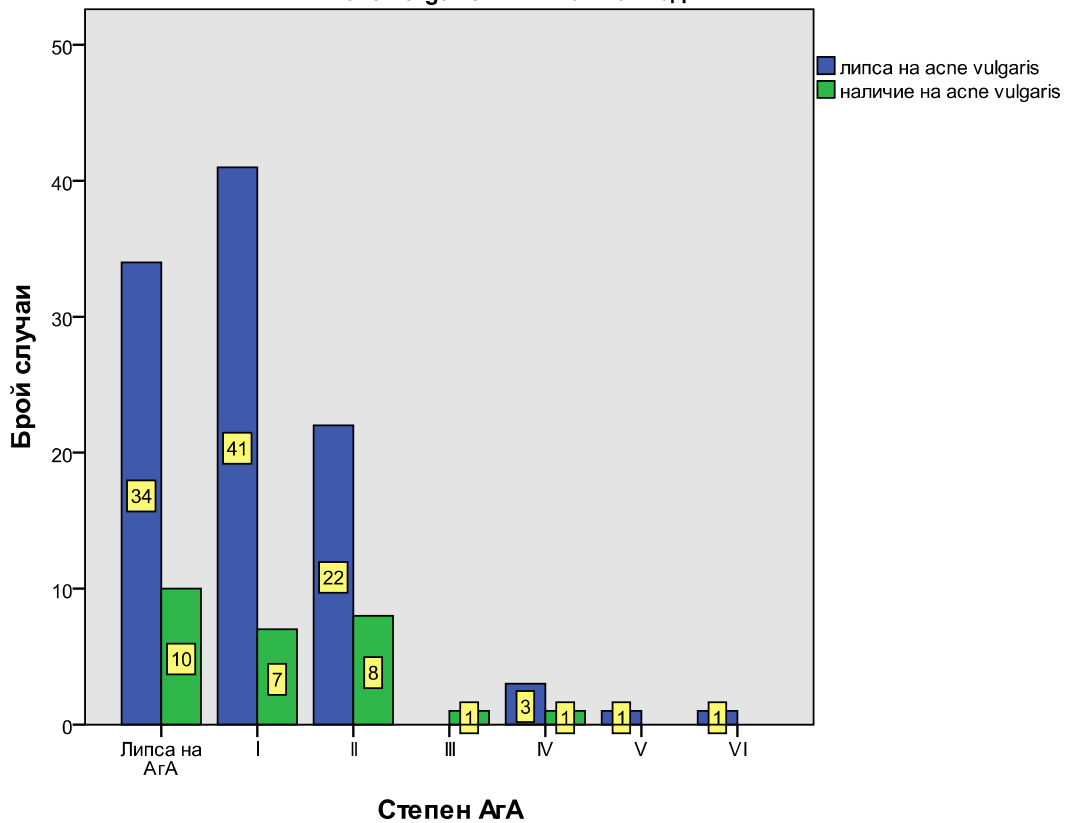
Диог. 17

Разпределение на случаите фамилност според степента на АгА- 20-28 години



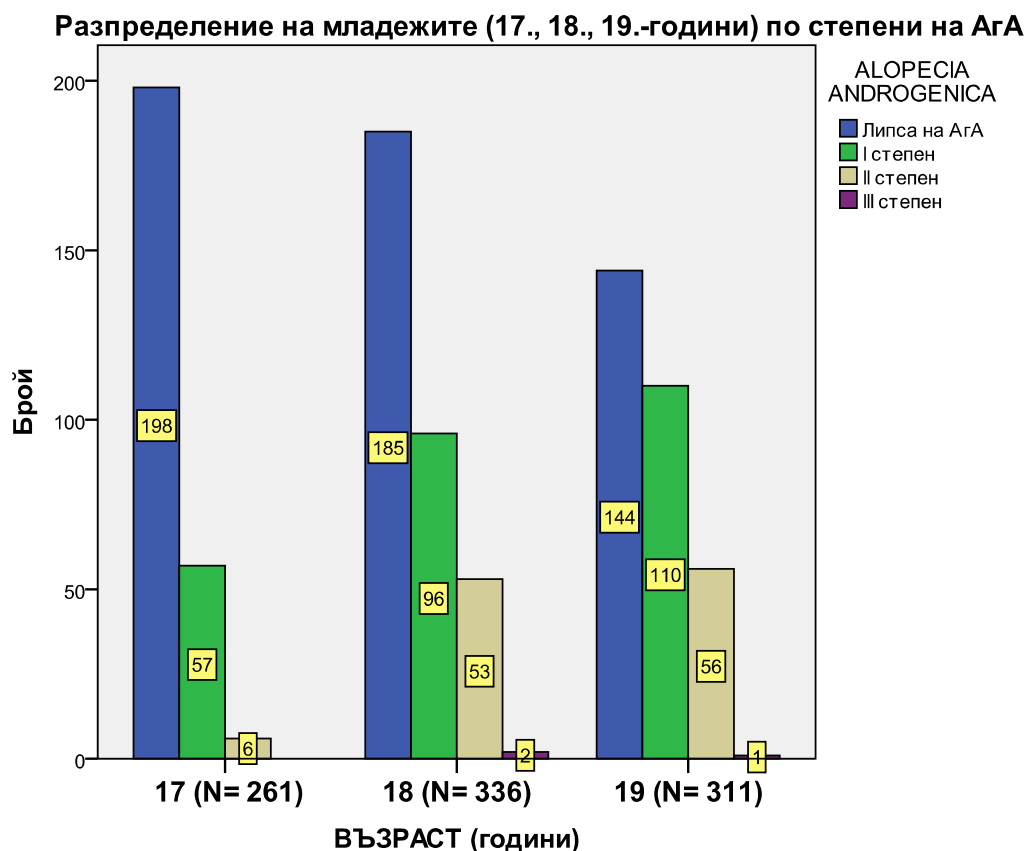
Диог. 18

Асне vulgaris и АгА 20.- 28.- годишни



Група 17.-19.- годишни

Диог. 19



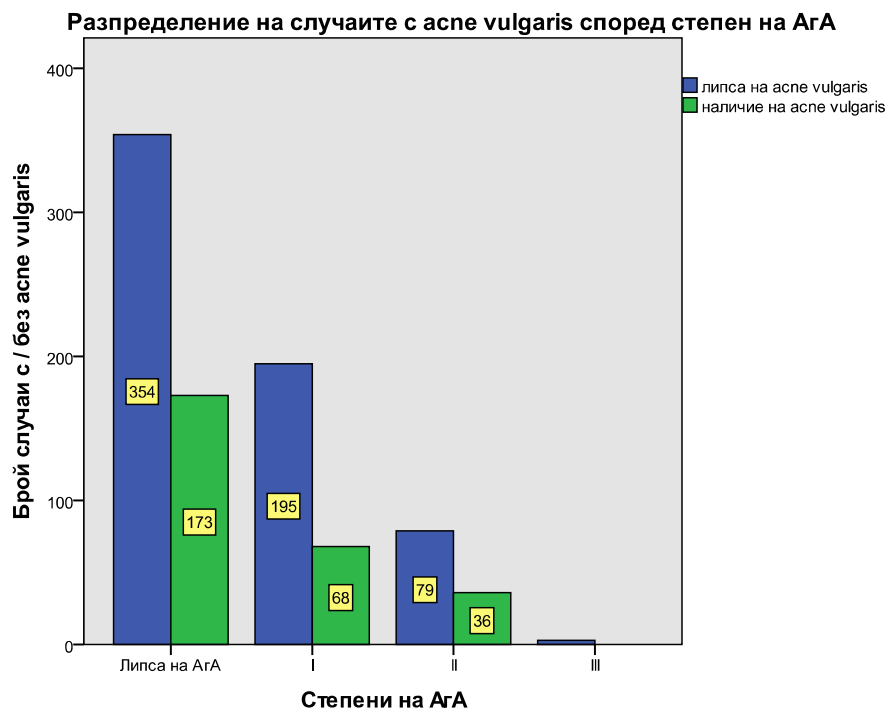
Беше извършен анализ на разпределението на младежите от трите групи (17., 18., 19.- годишни) по отношение на наличието на АгА. Младежите от групата 20-28 години не бяха включени в този анализ, поради липсата на консистентност на групата. Независимо от тесния възрастов диапазон на наблюдаваната съвкупност, анализът показва връзка статистически значима разлика ($\chi^2=64,46$, $P<0,001$) по отношение на увеличаването на степента на АгА с напредването на възрастта във всяка от групите. Това означава, че с увеличаването на възрастта се увеличава броя на младежите с начални и или добре проявени белези на АгА. В същото време се установи и съществена разлика между групите по отношение на липсата на косопад ($P<0,001$) и възрастта- с увеличаване на възрастта намалява броя на младежите без косопад (диаг. 19).

По отношение на търсенето на връзка между честотата на проява на АгА и честотата на акне в обследваната съвкупност беше установена липса на значима

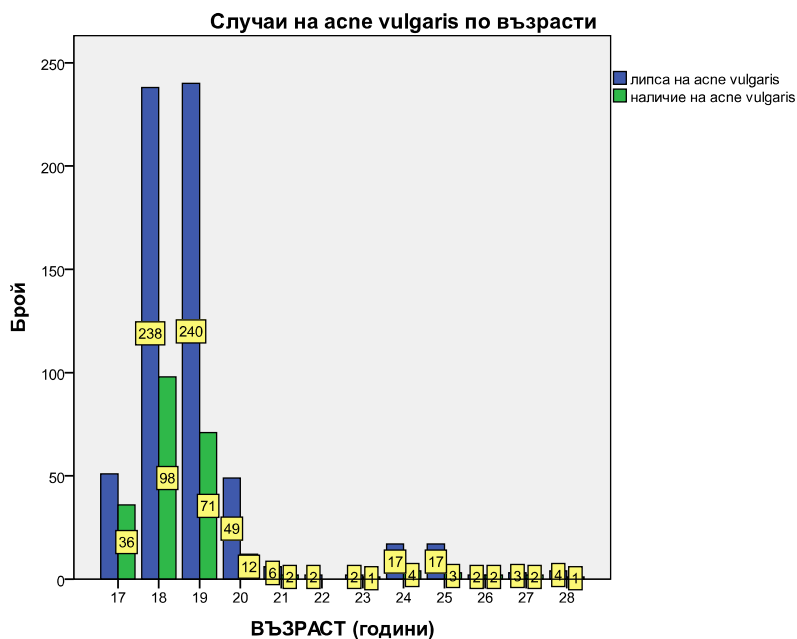
разлика между прояви на акне и липсата или наличието на АгА ($r = 0,37$, $P > 0,005$) (диаг. 21).

Разпределението белега акне по възрасти също не показва значима разлика по отношение на променливата възраст ($P > 0,005$). Абсолютната стойност на случаите с/без акне показваха корелация с броя на пациентите за всяка една група (диаг.).

Диаг. 20

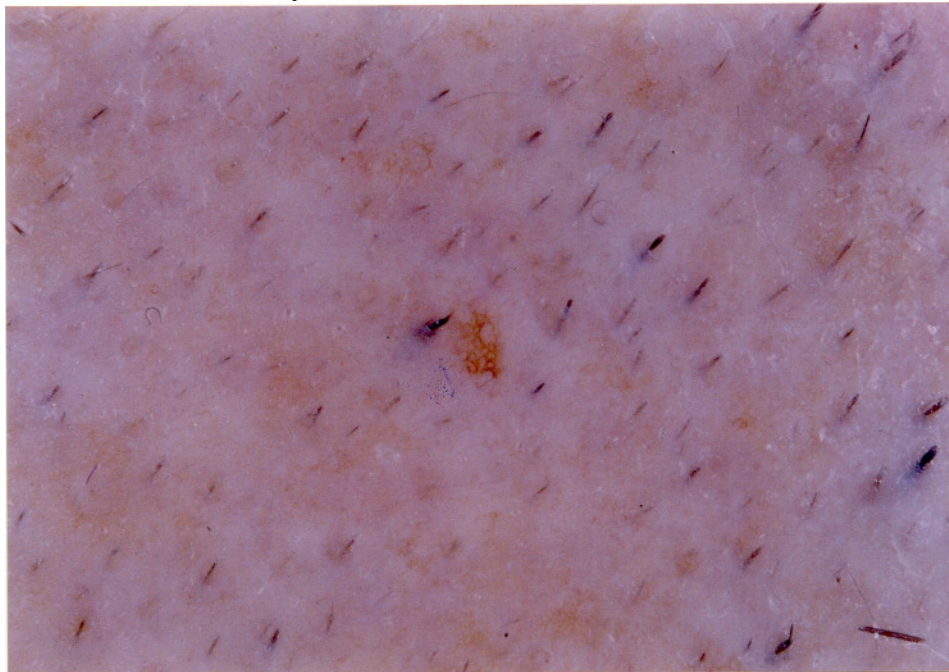


Диаг. 21

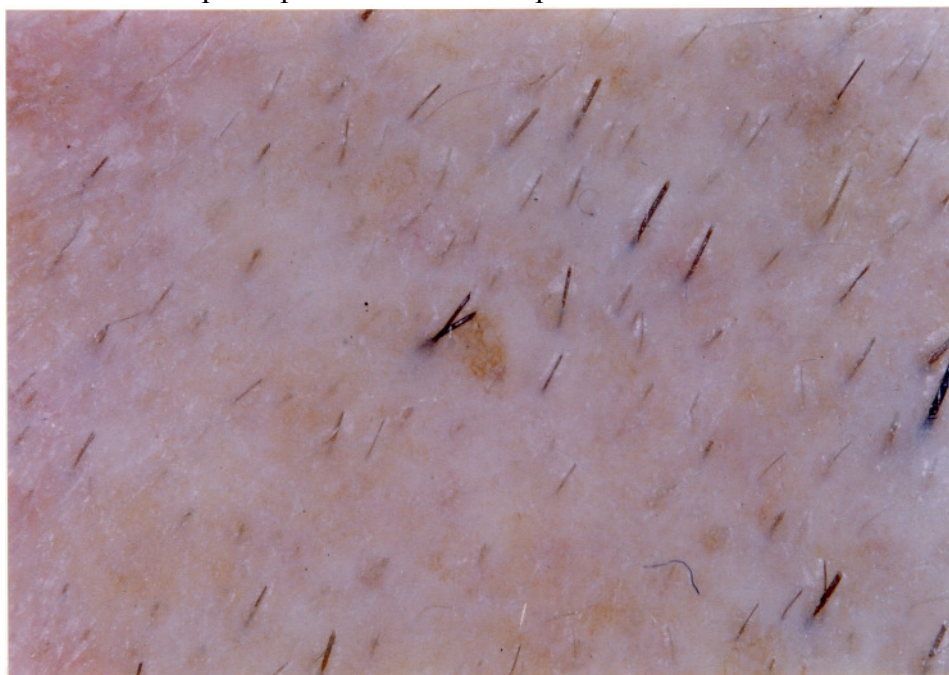


2.3.2. Диагностични аспекти- метод “Фототрихограма”

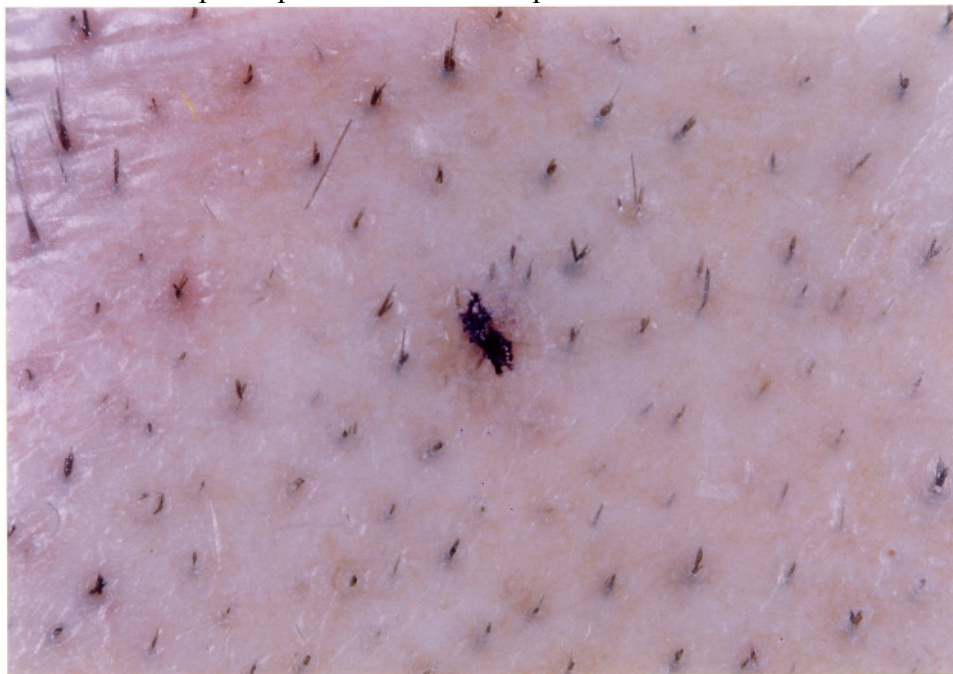
Фиг. 13 Фототрихограма на 1. ден от провеждането, за маркер на избраното поле е използван невус



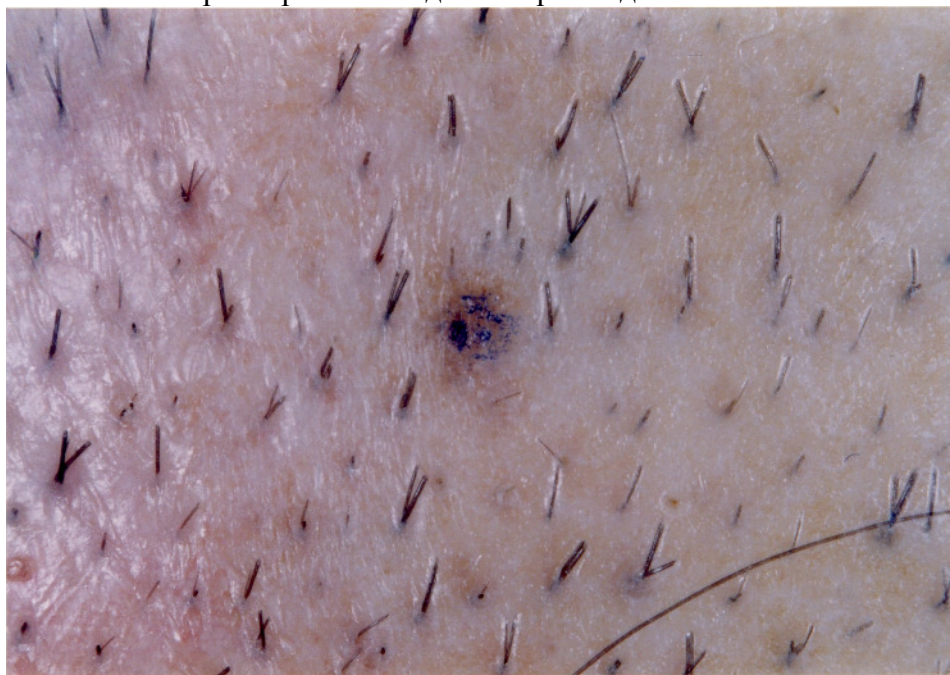
Фиг. 14 Фототрихограма на 3. ден от провеждането



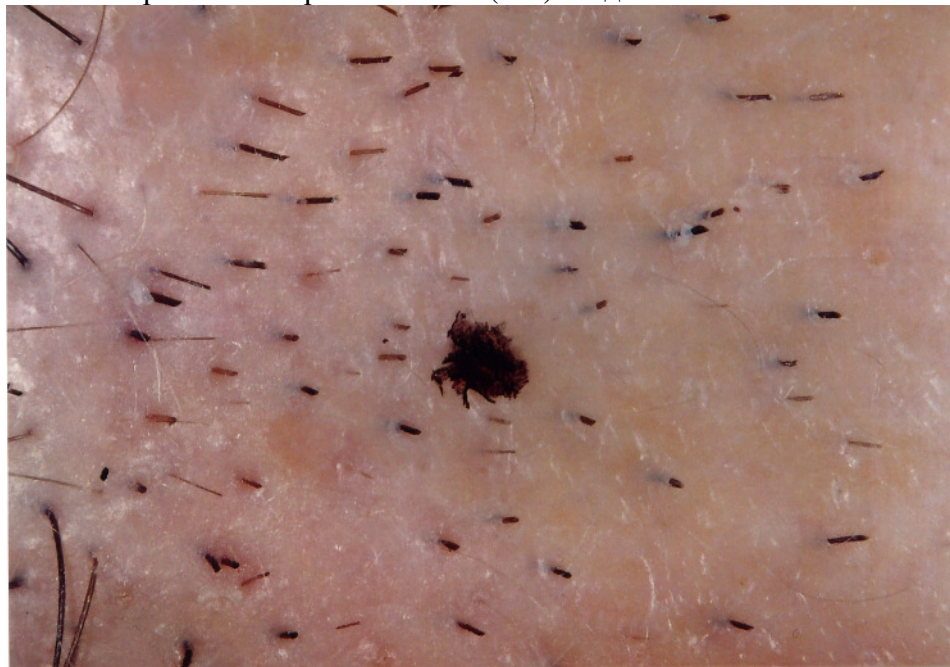
Фиг. 15 Фототрихограма на 1. ден от провеждането



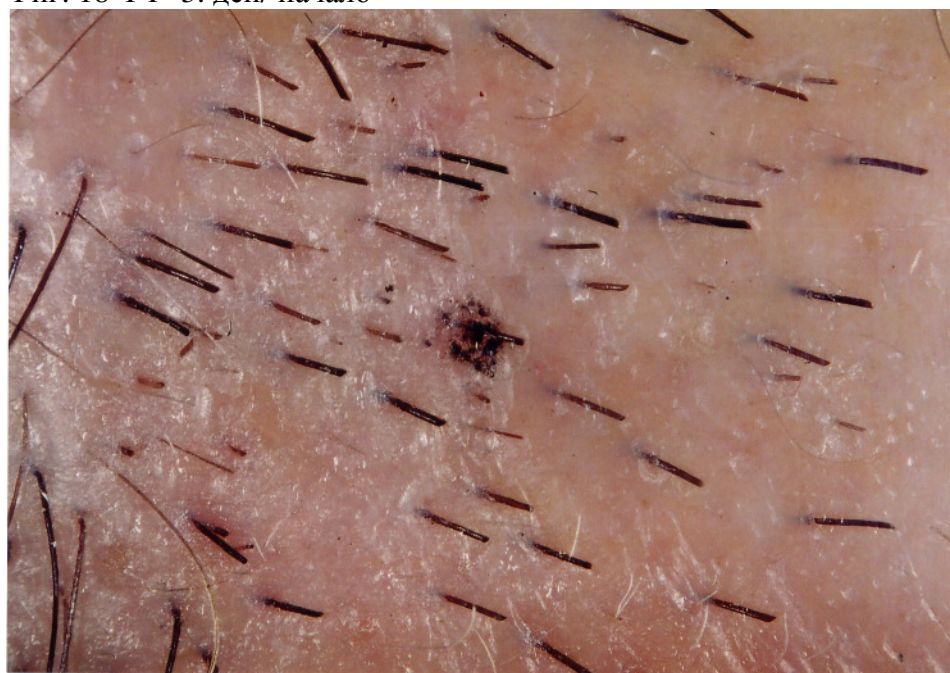
Фиг. 16 Фототрихограма на 3. ден от провеждането



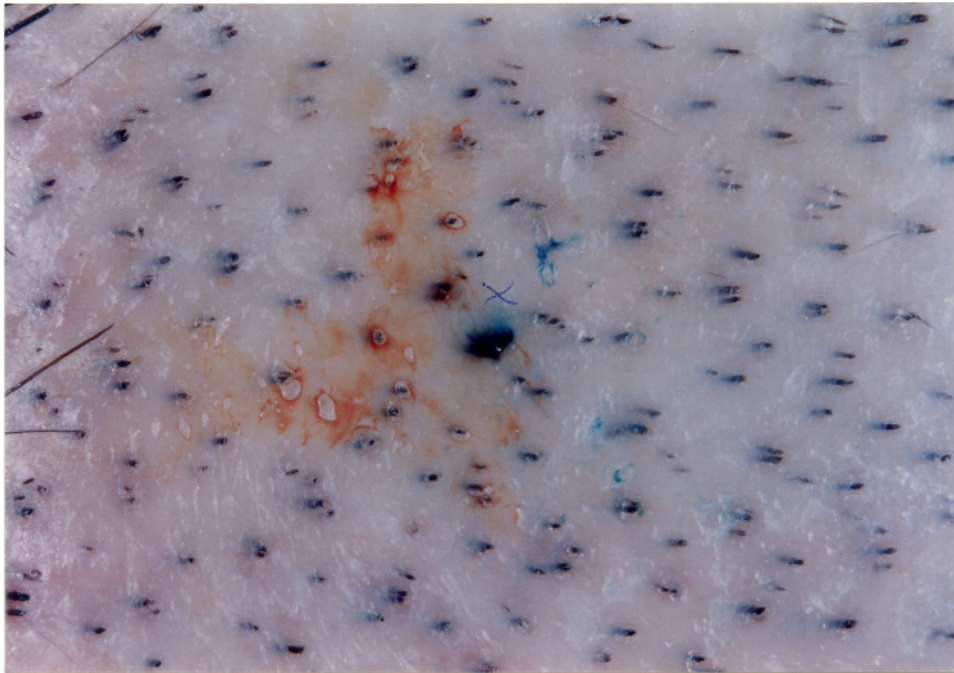
Фиг. 17 Фронтотемпорална област (ФТ)- 1. ден /начало



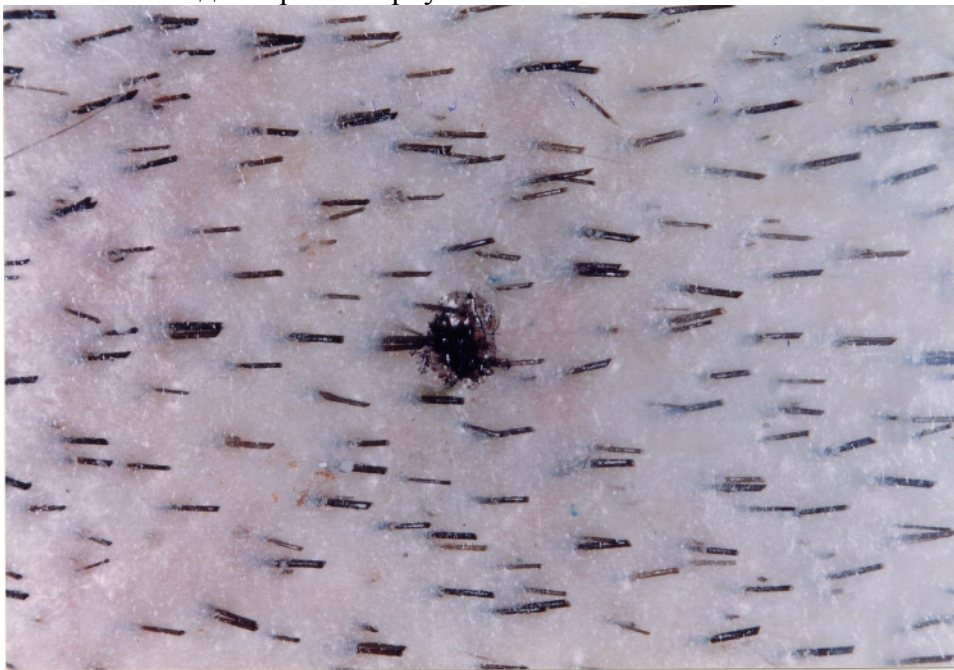
Фиг. 18 ФТ- 3. ден/ начало



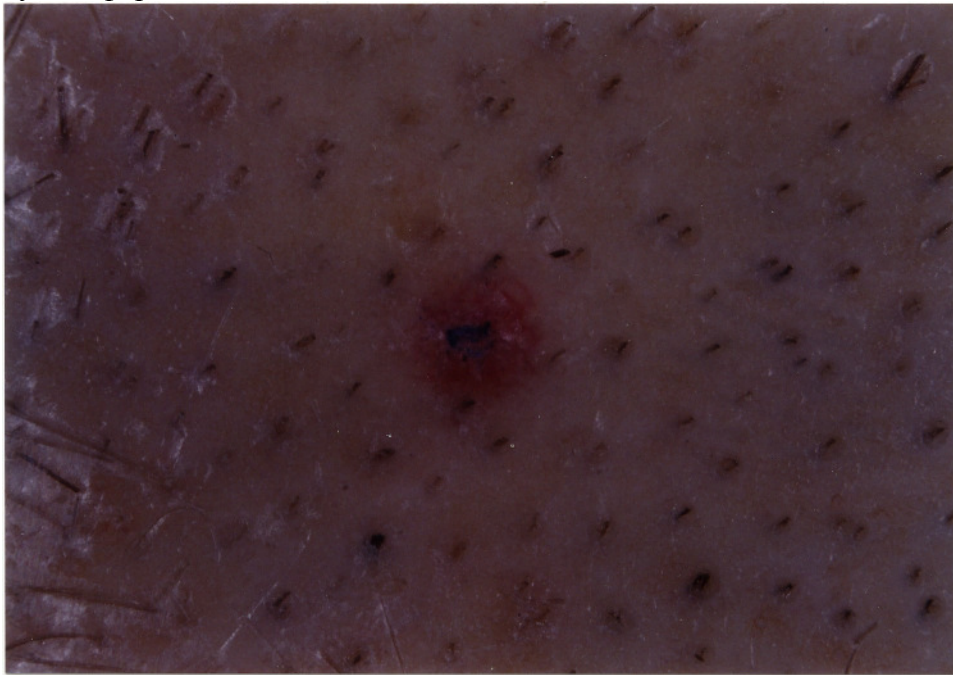
Фиг. 19 ФТ 1. ден /начало



Фиг. 20 ФТ 1. ден /край на проучването



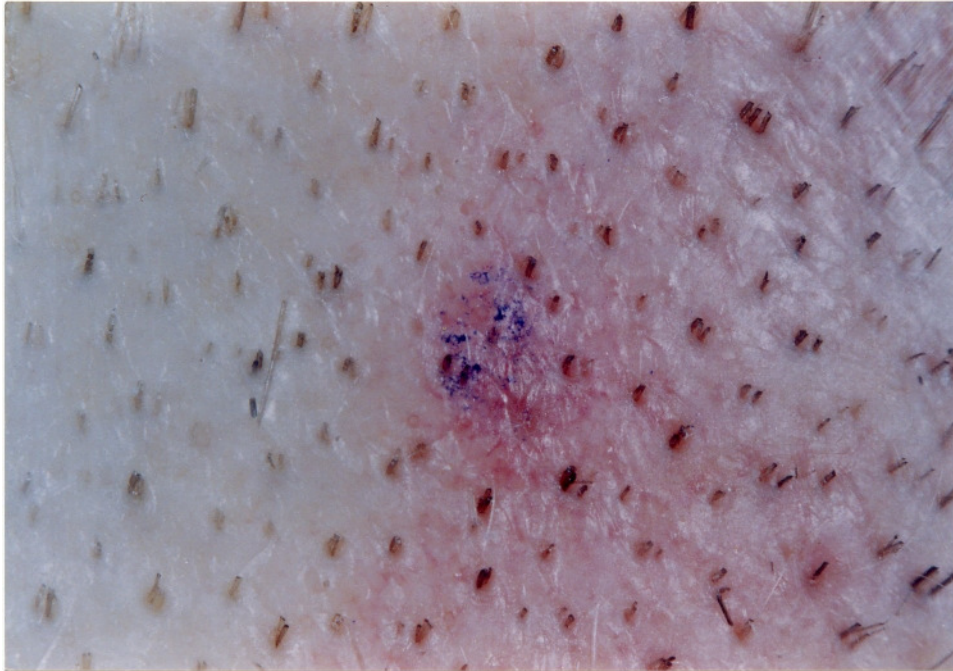
Фиг. 21 Вертекс (В) 1. ден/ начало(За маркер на изследването поле е избран пунктиформен хемангиом)



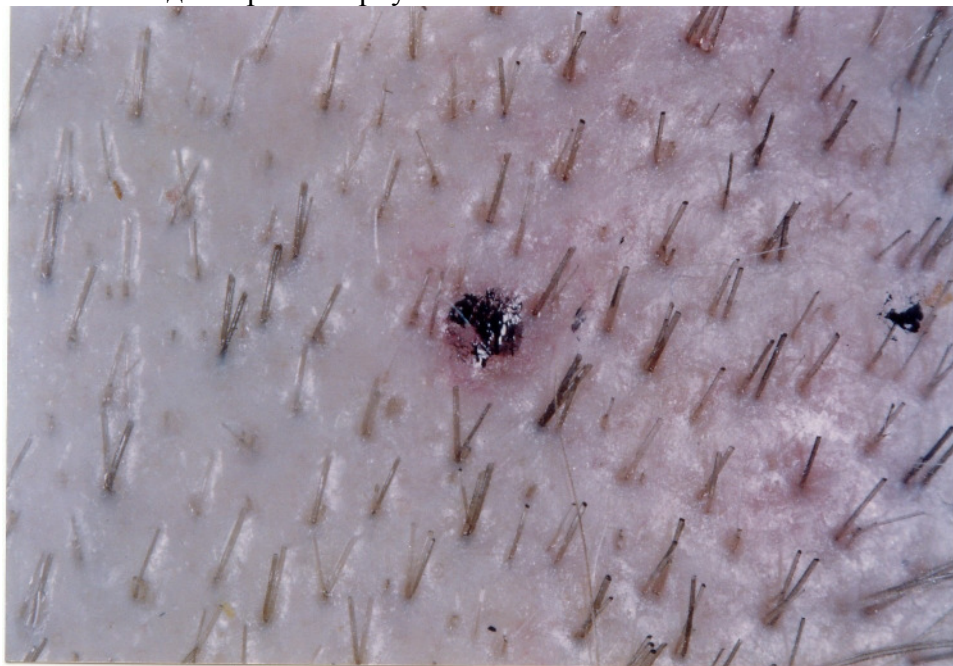
Фиг. 22 В 3. ден /начало



Фиг. 23 В 1./ ден край на проучването



Фиг. 24 В 3.ден/ край на проучването



След провеждане на първата процедура по ФТ, пациентите попълниха кратък въпросник за оценка на отношението и склонността към сътрудничество (комплайънс) при този вид изследване.

Въпросник за оценка отношението на пациента към диагностичната процедура “Фототрихограма”

(Моля, оградете отговора, който най-точно описва мнение)

1. Процедурата ми причинява дискомфорт.

изобщо не в известна степен да

2. Притеснявам се, че заради процедурата околните ще ми се смеят.

изобщо не в известна степен да

3. Процедурата ми причинява болка.

изобщо не в известна степен да

4. Притеснявам се, че околните ще ме оглеждат заради обръснатото място без коса.

изобщо не в известна степен да

Резултатите от отговорите на този въпросник са обобщени в табл. 13
Табл. 13

Въпрос	Отговор		
	Изобщо не N / (%)	В известна степен N / (%)	Да N / (%)
1.	17 (34%)	21 (42%)	12 (24%)
2.	19 (38%)	24 (48%)	7 (14%)
3.	30 (60%)	15 (30%)	5 (10%)
4.	18 (36%)	20 (40%)	12 (24%)
Общо	84	80	36

Отговорите от въпросника бяха разпределени по групи и сравнени за всеки отделен отговор.

Резултатите показват слабо превалиране на отговорите в групата с много добър комплайънс към фототрихограмата. На второ място е групата с умерено изразен комплайънс към изследването фототрихограма.

При провеждането на ФТ от терапевтичното проучване въпросите и тревогите на пациентите бяха свързани с това дали депилираното поле от скалпа и татуираната маркираща точка ще се забелязва от околните.

В нашето допитване се установи значима разлика между групите по отношение на възраст и комплайънс ($P < 0,001$) - и по отношение на степен на АГА и комплайънс ($P < 0,001$). Като изненадващо за нас пациентите с по-ниска степен

АгА показаха по-слаб комплайънс към ФТ. По отношение на възрастта по-младите пациенти бяха по-негативно настроени към провеждането на следващата фототрихограма.

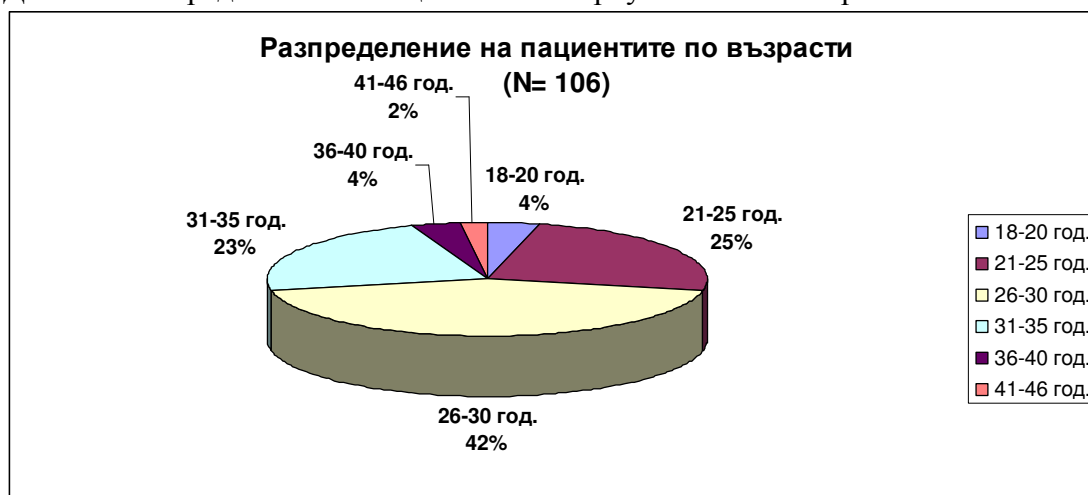
2.3.2. Проучване върху някои психологични аспекти на АгА-Качество на живот при пациенти мъже с АгА- въпросник-”Hairdex”

Проучването за качество на живот при мъже с АгА беше част от процедурата по валидиране и прилагане на въпросника “Hairdex” за оценка на качеството на живот при пациенти с алопеции.

Клинични характеристики на пациентите

Всички пациенти взели участие в проучването за качество на живот при АгА са амбулаторни пациенти потърсили дерматологична помощ по повод на косопада. Бяха обхванати общо 107 пациента на възраст между 18 и 44 години (средно 28,3 SD± 4,8). На диаграмата е отразено разпределението на пациентите по степени на АгА и по възрасти (диаг. 22 и 23).

Диаг. 22 Разпределение на пациентите от проучването по възрасти



Дескриптивна статистика					
	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Възраст	107	18	44	28.34	4.822

Диог. 23 Разпределение на пациентите от проучването по степени на косопад



Освен оценката на качеството на живот, при тези пациенти бе събрана информация относно историята на косопада, фамилната анмнеза, козметичните навици и привички по отношение на грижата за косата, стилирането ѝ

От предварителните анамнестични данни на всичките **107** пациента се установи, че преди настоящия момент, 20,37(%) са били лекувани вече по повод на АгА. От останалите 79,63%, които не са прилагали медикаменти, 52% са използвали алтернативни методи за повлияване на косопада- фитотерапия, мезотерапия, витаминотерапия и диета, акупунктура, медицински козметика, маски, лосиони и шампуани и т.н.

Като причини за неудовлетвореността от прилаганите предишни медикаменти и средства за лечение на косопада пациентите споменават:

- липса на ефект над 80% от запитаните
- голяма продължителност на лечението- 47%
- висока цена- 12%
- незадоволителен естетичен вид на косата вследствие на прилагане на съответното средство- 31%

По отношение на КчЖ отговорите на въпросите бяха кодирани в следния формат:

“Никога”- 0 точки

“Рядко”- 25 точки

“Понякога” -50 точки

“Често”- 75 точки

“Винаги” -100 точки

За да може да се пресмята резултата от теста, отговорите се превръщат в линейна скала от 0 до 100 и така превърнати в абсолютни стойности се пресмята средната стойност за скалите и целия въпросник. По-голямата средна стойност означава по-тежко засягане на психиката. Резултатите от отделните въпроси и скали бяха сумирани и сравнени по между си.

По отношение на скалите бяха установени следните средните стойности (диаг. , приложение 12):

Скала **“Емоции”** **39,13 ± 24,23**

Скала **“Функция”** – **19,10 ± 18,44**

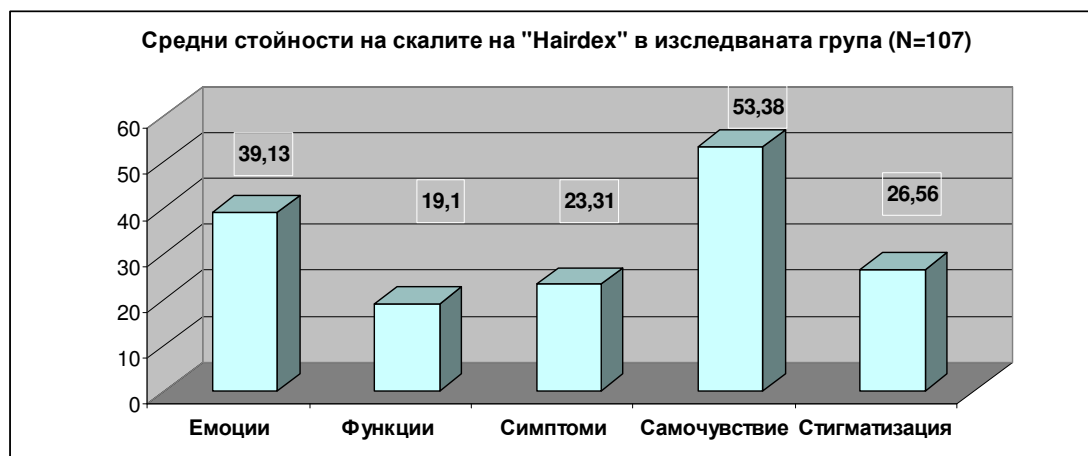
Скала **“Симптоми”**- **23,31 ± 16,11**

Скала **“Самочувствие”** **53,38 ± 11,77**

Скала **“Стигматизация”** **26,56 ± 16,40**

Обща средна стойност за въпросника в цялата група- **37,72**

Диаг. 24 Средни стойности на въпросите, разпределени по скали



Беше търсена корелация между възрастта и степента на АгА при пациентите и отговорите по въпроси и скали, както и статистически значима разлика по

отношение на всеки един въпрос в скалите и различните групи по възраст и степен на АгА. При дескриптивния анализ по отношение на средната стойност (приложение 7) на всеки въпрос общо за групата бяха изолирани въпросите със стойности над 40 . С открояващи се стойности от “негативните” въпроси бяха № **3, 13, 15, 24, 30 47, 48**. Въпросите № **35, 39, 40** и **41** бяха с много високи средни стойности (над 60) и дадоха картина за една сравнително положителната нагласа на пациентите в групата и оптимистичното отношение към собствената личност.

Анализът на корелационните зависимости показва значима права корелация между **възрастта** и **2. въпрос: “Състоянието на косата ми оказва влияние върху това доколко добре спя”** ($r = 0,3, p = 0,002$) (табл. 16), както и корелация между **тежестта на АгА** и стойностите на отговорите на **28. въпрос: “Състоянието на кожата на главата и косата ми ме прави зяядлив и раздразнителен”**($r = 0,2, p = 0,002$) (табл. 15). и **възрастта** и **40. въпрос: “Околните проявяват разбиране към състоянието на косата ми.”** ($r = 0,31, p = 0,001$) (Табл 20.)

При анализа връзките между козметични навици на пациентите, алтернативните методи на лечение и резултатите от въпросника за качество на живот, не се установиха конкретни зависимости.

Скала “Емоции”

Скалата включва въпроси № **3, 6, 12, 13, 15, 21, 23, 26, 28, 30**

Анализът на отговорите в отделните въпроси от скалата показва следните резултати:

Табл 14 Корелационен анализ **Възраст** и скала «**Емоции**» (приложение 9)

Табл 15 Корелационен анализ **тежест на АгА** и скала «**Емоции**»

Въпрос	r	p
3	-0,14	0,1
6	-0,01	0,8
12	0,06	0,4
13	0,06	0,5
15	0,06	0,5
21	0,05	0,6
23	0,09	0,3
26	0,15	0,1
28	0,2	0,002
30	0,008	0,9

Скала “Функция”

Към тази скала спадат въпросите № 2, 4, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 22, 25, 29

Табл. 16 Корелационен анализ **Възраст** и скала ”Функции”

Въпрос	r	p
2	0,3	0,002
4	0,13	0,15
5	0,006	0,94
8	0,01	0,88
11	0,08	0,36
14	0,007	0,94
17	-0,09	0,31
20	-0,01	0,87
22	0,05	0,6
25	-0,002	0,98
29	-0,01	0,88

Табл 17 Корелационен анализ тежест на АгА и скала "Функции"

Въпрос	r	p
2	0,08	0,38
4	-0,04	0,62
5	0,01	0,91
8	-0,15	0,11
11	0,05	0,60
14	-0,24	0,01
17	-0,16	0,09
20	0,03	0,75
22	-0,23	0,01
25	-0,07	0,42
29	-0,10	0,27

Скала "Симптоми"

въпроси № 1, 7, 10, 16, 18, 19, 24, 27

Табл. 18 Корелационен анализ Възраст и скала "Симптоми" (приложение 10)

Табл. 19 Корелационен анализ тежест на АгА и скала "Симптоми"

Въпрос	r	p
1	-0,1	0,28
7	0,14	0,13
10	0,15	0,10
16	-0,17	0,15
18	0,13	0,15
19	0,05	0,57
24	-0,02	0,81
27		

Скала “Самочувствие”

въпроси № 31, 33, 35, 36, 37, 39, 40, 43, 48

Табл. 20 Корелационен анализ **Възраст** и скала “Самочувствие”

Въпрос	r	p
31	-0,13	0,15
33	-0,23	0,01
35	-0,13	0,17
36	-0,06	0,48
37	-0,06	0,47
39	-0,14	0,13
40	0,31	0,001
43	-0,2	0,03
48	-0,09	0,3

Табл. 21 Корелационен анализ **тежест на АгА** и скала “Самочувствие”
(приложение 11)

Скала “Стигматизиране”

въпроси № 9, 32, 34, 38, 41, 42, 44, 45, 46, 47

Табл. 22 Корелационен анализ **Възраст** и скала «Стигматизиране»

Въпрос	r	p
9	-0,2	0,03
32	-0,09	0,3
34	0,2	0,02
38	-0,01	0,05
41	-0,04	0,6
42	0,05	0,5
44	-0,04	0,6
45	0,1	0,2
46	0,1	0,1
47	0,1	0,2

Табл. 23 Корелационен анализ тежест на АгА и скала «Стигматизиране»

Въпрос	r	p
9	0,2	0,007
32	0,04	0,6
34	0,03	0,7
38	0,1	0,1
41	-0,05	0,5
42	-0,01	0,9
44	0,02	0,8
45	-0,1	0,09
46	0,1	0,1
47	-0,02	0,7

Данните от еднофакторния дисперсионен анализ (ANOVA) (приложение показваха сигнификантни разлики в стойностите на отговорите на въпроси **5.** ($p=0,000$), **17.** ($p=0,000$), **20.** ($p=0,001$), **36.** ($p=0,001$), **39.** ($p=0,000$) и **42.** ($p=0,001$) по отношение на различните степени на АгА.

5. въпрос "Състоянието на косата ми влияе негативно върху обществения и социалния ми живот."

17. въпрос "Заради видът на косата ми е по-трудно да покажа симпатията (благоразположението) си към други хора."

20. въпрос "Състоянието на косата ми влияе и върху връзките ми с другите хора (близки и приятели)."

36. въпрос "Загрижен съм, че заради състоянието на косата си изглеждам стар."

39. въпрос "Общо взето, въпреки състоянието на косата си, се чувствам самоуверен."

42. въпрос "Хората коментират зад гърба ми косопада, респ. вида на косата ми."

DHEA-S

В проучването бяха включени общо 44 мъже- 7 здрави доброволци и 37 пациента с АгА. Средната възраст бе $33,16 \pm 10,05$. Разпределението на пациентите по възрастови групи е показано на диаг. 24. Това разделение на пациентите се налага поради различните референтни стойности на ДХЕА-С за различните възрасти.

Диаг. 24

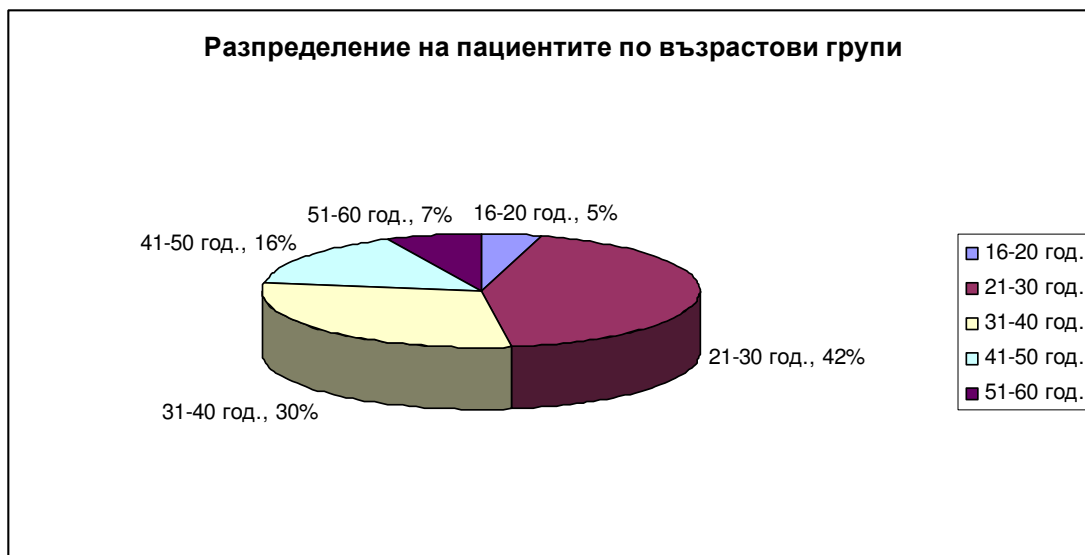


Табл. 24 Разпределение на пациентите по възрастови групи

Възрастова група	Брой пациенти
16-20	2
21-30	19
31-40	13
41-50	7
51-60	3

Табл. 25 Разпределение на пациентите според степен на АГА

Степен на АГА	Брой пациенти N
II	12
III	8
IIIv	6
IV	5
V	2
VI	4
VII	7

Табл. 26

Възраст		Брой пациенти n	Пациенти с АГА n	Пациенти с АГА и поишени срумни нива на DHEA-S
1.	16-20г.	2	1	1
2.	21-30г.	19	14	3
3.	31-40г.	13	13	3
4.	41-50г.	7	7	1
5.	51-60г.	3	3	0

Разпределението на пациентите от проучването по възрасти и степени на АгА е представено в табл. 24 и 25

В направеното проучване се установи, че общо при 8 (18,1%) от мъжете стойностите на ДХЕА-С са над нормалните за съответната възраст, всичките осем човека бяха с АгА (табл. 26). При 2 от мъжете с АгА и 1 контрола се установиха гранично високи стойности на ДХЕА-С. Корелационният анализ не показва зависимости между степента на АгА и измерените високи стойности на хормона ($r=2,9$, $p=0,78$), както и не се установи корелация ($r=5,4$, $p=1,47$) между нивата на хормона и възрастта на пациентите. Липсваше статистически значима разлика ($p \geq 0,05$) в стойностите на хормона между двете групи- контроли и мъже с АгА.

Терапевтично проучване

Проучването върху ефекта на финастерид 1мг представлява неконтролирано отворено проспективно постмаркетингово проучване* на вече регистрирания у нас продукт пропеция (Finasteride-tabl. 1mg- Рег. № 9900201, Разр. № 10149/02.07.2010) и е част от комплексното диагностично-терапевтично проучване по темата на дисертационния труд. Целта на това проучване беше освен да бъде платформа за разработването и внедряването в практиката на фотрихограмата като методика и да бъде установен ефекта на финастерид 1мг върху броя на анагенните косми при мъже с различна по тежест и разпространение АгА.

Проучването се проведе върху пациенти мъже с АгА. На пациентите бяха разяснени устно и писмено целите на проучването, диагностично терапевтичния протокол, известните описани странични ефекти на медикамента, както и правото на пациента да се откаже на всеки един етап от проучването без да се налага да дава каквито и да било мотиви за решението си. Бе взето писмено информирано съгласие, приложено във терапевтичния протокол.

*

1. Лег. нар 1 ДР ЗЛПХМ.

Постмаркетингово проучване е всяко проучване, провеждано при употреба на лекарствения продукт в рамките на одобрената кратка характеристика на продукта в периода след разрешаване за употреба.

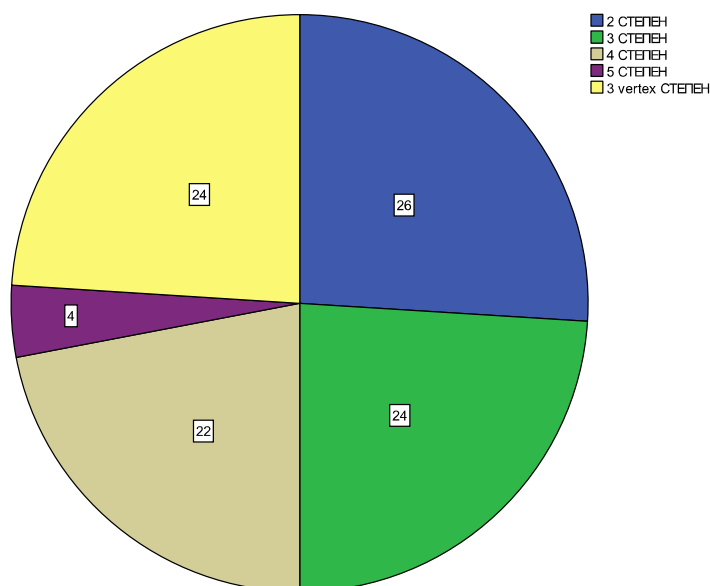
Проучването бе планирано да продължи 12 мес. Бяха планирани визити на всеки 3 месеца за извършване на рутинни профилактични прегледи и контрол върху евентуалните странични действия на медикамента. Специфичните трихологични изследвания се извършиха в началото- 0. ден, и в края на проучването- 12. месец.

Пациентите бяха инструктирани да приемат един път дневно по 1 таблетка финастерид 1мг по едно и също време на денонощието. Беше препоръчано да не се променя прическата, както и да не се използват никакви други средства за стимулиране на косморастежа. Беше препоръчано да се използва шампуан Неутрогена Т-гел за предпазване от поява на себореен дерматит, който би могъл да повлияе резултатите от терапията.

Избор на пациенти

В проучването бяха включени 50 пациента между 20 и 47 години, при които АгА варираше между II и V степен (диаг. 25).

Диаг. 25 Разпределение на пациентите по степен на АгА (N=50)



Descriptive Statistics

	N	Minimum	Maximum	Mean		Std. Deviation
	Statistic	Statistic	Statistic	Statistic	Std. Error	Statistic
ВЪЗРАСТ	50	20	47	33,08	1,152	8,146
Valid N (listwise)	50					

Въз основа на резултатите използваната от нас методика на фототрихограма, на старта на проучването бяха измерени следните параметри (табл. 27).

Табл. 27 Основни характеристики на проучваната група при старта на проучването

Показатели	Група пациенти (N= 50)
Възраст	33,08±8,14
Начало на косопада	24,03±1,4
Бр. пациенти с фамилна анамнеза	37
Среден брой косми в началото на проучването- 0. ден	122,4±3,9
Брой пациенти II степен	13
III степен	12
III vertex степен	12
IV степен	11
V степен	2

От общо 50 пациента 25 (**50%**) бяха с фронтотемпорална локализация (II и III степен) и 25 (50%) с комбинирано- фронтотемпорално и вертексно засягане (III vertex, IV, V степен).

Изброяване на косми

В началото на проучването средния брой косми на 1см² беше **122,4 ± 3,9** (средно ± SE).

Като средно фронтотемпоралните анагенни косми бяха **83,8±3,5 (69,4%)**, а вертексните **69,4 ± 5,5 (68,5%)** (табл. 28. и 29.).

Накрая на първата година това количество беше **105,88±4,2 (77,3%)** за фронтотемпоралните и **101,8±5,7 (76,1%)** за вертексните анагенни косми .

На финала на лечението всички пациенти показаха овладяване на косопада (в т. ч. запазване или увеличаване на общия брой косми за единица площ).

Табл. 28 Фронтотемпорална област

Показател	Количество (N=50) 0.-ден	Количество (N=50) 12.-месец
Възраст	33,08±1,15	
Общ брой косми	120±4,7	136,1± 4,8
Анагенни косми – среден абс. Брой ± SE	83,8 ± 3,5	105,88±4,2
Анагенни косми (%)	69,4±1,06	77,3±1
Миниатюризирани косми	15,9±1,1	11,9±0,8
Бр. пациенти по степени на АгА		
II степен	13	13
III степен	12	12
III vertex степен	12	12
IV степен	11	11
V степен	2	2

Промяната в броя на анагенните косми във фронтотемпоралната област в края на терапията възлизаше на $22,08 \pm 4,1$ (45,1%) в повече спрямо началото (0. ден) (табл. 28). Докато във вертексната област тази промяна показваше нарастване на броя на анагенните КФ с $32,4 \pm 5,5 / \text{cm}^2$ (табл. 29).

По отношение на миниатюризираните КФ се установи намаляване на средния им брой с $4 / \text{cm}^2$ в фронтотемпоралната област и с $6 / \text{cm}^2$ във вертексната области. Данните статистическата обработка на резултатите не показват статистически значима разлика между двете групи анагенни косми- в началото и края на проучването, въпреки, че средните стойности на относителния им дял показва нарастване и почти покриване на нормата за разпределение на КФ при здрави. Не се откри корелация между степента на АгА и броя, респ. относителния дял на анагенните косми в края на проучването ($r=0$ $p=0,99$). Не се откри корелация между степента на АгА и разликата в броя на анагенните косми от началото на терапията и края на терапията ($r=0,20$, $p= 0,157$). Следователно увеличението на анагенните косми в резултат от терапията не зависи от степента на АгА. Също

така, не се установява корелация и между, степента на АгА и намаляването на миниатюризираните косми ($r = 0,09$, $p = 0,4$), т.е. редуцирането на миниатюризираните КФ в резултат на прилаганата терапия е строго индивидуално и няма връзка с тежестта на АгА.

Табл. 29 Вертексна област

Показател	Количество (N=25) 0.-ден	Количество (N=25) 12.-месец
Възраст	36,16±8,1	
Общ брой косми	127,16±7,1	138,2± 5,7
Анагенни косми	69,4±5,5	101,8±5,7
Анагенни косми (%)	68,5±1,4	76,1±1,2
Миниатюризирани косми	18,04 ±1,9	12,3±1,3
Бр. пациенти по степени на АгА		
III vertex степен	12	12
IV степен	11	11
V степен	2	2

Странични ефекти от терапията

Терапията с финастерид беше добре понесена от пациентите и при скрининговите параклинични изследвания не се наблюдаваха отклонения в изследваните параметри.

По отношение на страничните ефекти в хода на проучването 1 от пациентите съобщиха за дискретни белези на гинекомастия (съотв. на 3. от началото на терапията). Други 2 от пациентите съобщиха за намаляване на либидото (след 2., съотв. 3. месец от началото на терапията). По отношение на появата на съпътстващи заболявания, при един от пациентите успоредно с провеждането на терапията беше диагностицирана нефролитиаза по повод на “бъбречна криза” по анамнестични данни на пациента. Въпреки съобщените странични ефекти всички пациенти продължиха участието си в проучването.

ТЕРАПЕВТИЧЕН АЛГОРИТЪМ ПРИ МЪЖЕ С АНДРОГЕННА АЛОПЕЦИЯ

II степен АГА

Minoxidil 5%*

ИЛИ

Finasterid 1 mg*

III, IIIv, IV степен АГА

**Minoxidil 5%
+
Finasterid 1mg**

ИЛИ

Finasterid 1 mg

Minoxidil 5%

Finasterid 1mg

V, VI, VII степен АГА

**Minoxidil 5%
+
Finasterid 1mg
+
FUT**

ИЛИ

**Minoxidil 5%
+
Finasterid 1mg
+
FUT*
+
редукция на
скалпа**

* **Minoxidil 5%** - разтвор
Finasterid 1 mg- табл.
FUT- трансплантация на
фоликуларни единици

3. ОБСЪЖДАНЕ

3.1. Епидемиологични аспекти на АгА

3.1.1. Разпространение на АгА сред млади мъже 17.-19.- годишни

Андрогенната алопеция при мъже е хронично прогресиращо заболяване на космения фоликул с мултифакторна генеза, характеризиращо се морфологично с миниатюризация на космените фоликули във фронтотемпоралната и/или вертексната области на капилициума и клинично с разреждане да пълна липса на коса в предилекционните области. То е едно от най-честите заболявания при мъжете на средна възраст. Честота АгА достига до 70% в популацията от полово зрели мъже (156). Обичайно АгА се проявява след пубертета и прогресира с напредването на възрастта. Пикът на изява е между 25 и 30 години (за кавказката раса).

Резултатите от нашето епидемиологично изследване върху общо 1037 младежи на възраст между 17 и 28 години (средно $18,59 \pm 1,8$), показват наличие на АгА при 15% от обследваните. При 30% се установи т нар. “висока “ или “М-образна” линия на окосмяване на челото (I степен АгА). Данните от нашето проучване са напълно идентични с резултатите от американско проучване на Tranchik върху 496 младежи на възраст 15-17 години, при които се установява в 14,1% от случаите ранни белези на АгА (степен, “М-Фронтална линия”), а при 15,5% от момчетата, II и по-висока степен на АгА (242).

В най-младата възрастова група при нашите пациенти- на 17. годишните се установи, че 7 човека (2,3%) проявяват белези на II степен на АгА- намаляване на диаметъра на КФ и разреждане във фронтотемпоралната област. Във възрастовата група на 18.-годишните този процент нараства на 15,7% (53 човека), а при 19.-годишните- на 18 %. В последните две възрастови групи се диагностицирахме момчета и с III степен на АгА- дълбока фронтотемпорална рецесия със загуба на фоликуларния строеж на кожата във фронталните области и силно разреждане на КФ във париеталния капилициум.

Разпределението в групата с “отдръпване на фронтотемпоралната линия на окосмяване” показва минимално покачване с възрастта- 28,4% (17 год.), 28,5%

(18 год.) и 35,3% (19 год.). Въпреки, че в образните скали не съществува, се смята, че така наречената “М-рецесия” или I степен на АгА, представлява постпубертетно преоформяне на фронталната линия и начален стадий на АгА (184).

В нито една от проучваните 3 групи (17., 18., 19.- годишни) не бе установено наличието на вертексно засягане на скалпа.

Сравнителния анализ на базата на други научни съобщения е труден, т.к. болшинството изследвания върху разпространението на АгА се отнасят за групи пациенти в по-зряла възраст (над 20-25 години) (32, 91, 156,195, 216,). От друга страна възрастовите интервали в повечето проучвания са много големи и по този начин не може да се направи детайлна оценка и да се анализира възрастовата динамика на косопата за съответната популация.

Най-ранната възраст, на която са правени проучвания за разпространението на АгА ,са при деца в предпубертетна възраст. В проучване върху 68 момчета и 72 момичета на възраст 5-9 години, Sainclair и колектив не установяват никакви белези на АгА. В същото време най-ранната възраст, на която е диагностицирана АгА е 6 години, а средната предпубертетна възраст, в която е установена АгА е 14,8 години (83, 121, 237). Ранната поява на АгА може да се дължи на различни причини. Във възрастта преди 9-10 години тя може да е резултат от поликистоза на яйчниците при момичета или конгенитална адренална хиперплази при момчета, възпалителни и неопластични заболявания на хипофизата и др. В по-късна възраст, най-често 10-15 години, появата на АгА е тясно свързана с наследственост. Установено е също, че наследствеността при няколко родственика е предпоставка за поява на АгА в по-ранна възраст (216). Поради полигенния характер на унаследяване, картината от прояви на АгА е изключително разнородна и не може да бъде предвидена.

Според някои съобщения (260) времето за поява на първите клинични белези след отключването на АгА е около 30 месеца. Така би могло да се пресметне приблизително и началото на възникване на заболяването. Този факт има не само диагностична стойност, но е от значение за правилната преценка в терапевтичното поведение.

Напоследък все по-голямо значение се отделя и на връзката между ранното начало на АгА и някои рискови фактори за поява на метаболен синдром. Трябва

да се обърне внимание на проучвания за връзката между ранното начало на АгА и риска от поява на инсулинова резистентност, метаболен синдром и кардиоваскуларен инцидент. Някои наблюдения показват, че стойностите на SHBG при пациенти с ранно начало на АгА могат да имат предиктивно значение за развитие на инсулинова резистентност, а ултразвуковото изследване на каротидните артерии трябва да се извършва като профилактика на коронарни инциденти при пациенти с ранно начало и по-висока степен на АгА (7, 8).

3.1.2. Фамилност при обследваните групи мъже 17.-19.- годишни

Генетичната основа за възникването на АгА е научно неоспорим факт. Въпреки това изследванията върху наследствеността при АгА при мъже са малко. Още по-оскъдни са данните за фамилността при АгА при младежи и момчета. Обикновено резултатите се отнасят за по-големи възрастови диапазони в по-напреднала възраст, което не позволява детайлно сравняване и проследяване на промените особено в по-младите възрастови групи.

Резултатите от нашето проучване показват, че в групите пациенти без белези на АгА преобладават пациентите без фамилна анамнеза- 71,3% (17г.), 75,5% (18г.), 81,25% (19г.). В групите пациенти с по-висока фронто-темпорална линия съответно тези проценти намаляват на 21,1% (17г.), 74% (18г.) и 27% (19г.), в групите с с видими прояви на АгА- II степен са съотв. 0% (17г.), 66%(18г.) и 10% (19г.). При всички пациенти с III степен АгА се установява фамилност за АгА.

В направеното изследване за АгА и наследственост, липсва статистически значима разлика по отношение на фамилността в отделните възрастови групи, както и по отношение на фамилността и тежестта на АгА.

Установява се преобладаване на фамилността по бащина линия над фамилността от останалите родственици. Нашите наблюдения са сходни с тези на т. нар. “изследване от Дейтън” (Охайо), в което превес има отново наследствеността по бащина линия (32). Следващата по честота фамилност е комбинираната такава между бащата и дядо по бащина линия, както и комбинирана наследственост между бащата и двамата дядовци или само двамата дядовци. Нашите резултати показват известни различия по този пункт с гореспепенатото дейтънско изследване, в което втората по честота на

наследственост е по линията на дядото по майчина линия, следвана от наследствеността от другия дядо (бащина линия).

Обсъждайки резултатите от фамилността в епидемиологичното проучване, трябва да се вземе под внимание, че поради по-младата възраст на обследваните (большинството от случаите 17-19 години) са възможни влияние на някои грешки и фактори, както по отношение на относителния дял на общата фамилност, така и по отношение на диференцираната фамилност при различните степени на АгА.

На първо място факта, че фамилността в проучването се отчита на базата на субективни спомени на изследвания, а не от обучен и рутиниран в разпознаването на АгА специалисти, лимитира обективността на получените данни.

Освен това наличието на “грешка на припомнянето” (“recall bias”) (12) би могла да доведе до редуциране на броя посочени случаи на фамилност в изследваната съвкупност.

Грешната представа в обществото за състоянието “косопад/ плешивост от възрастта (поради старост)” може също да доведе до неправилна оценка на проблема фамилност при АгА.

Непознаването на факта, че АгА се среща и при жени, би могъл също да доведе до възникването на системни грешки и подценяване на значението на фамилността при майката за АгА, особено съществена за ранното възникване и степента на проява на косопада в потомството.

Това беше причина при събирането на информация в частта “Фамилната анамнеза” да бъде предприет индивидуален подход. На всеки пациент бе обяснено детайлно и с помощта на графични изображения (скала на Hamilton-Nogwood за мъже, съотв. на Ludwig за жени), какво представлява АгА. Така бяха събирани диференцирано данни за фамилност при родствениците- баща, майка, дядовци и баби по бащина и майчина линия.

От друга страна характера на протичане на АгА, а именно индивидуално проявено начало, интермитентен ход, стационариране на различен стадий от заболяването и етап от живота, би могъл да бъде обективна причина за наблюдавания намален относителен дял на фамилност при по-младите родственици- баща (респ. майка) на обследваните. Така например, ако бащата на

един 17-19 годишен младеж (от обследваните), развие АгА на възраст по-късна от момента на проучването, то това би намалило нивото съобщаваната фамилност в изследването. Този вид системна грешка би могла да бъде избегната само при много продължителни проспективни епидемиологични проучвания. В този смисъл настоящото описание на фамилността дава моментна картина на състоянието ѝ, но не и в каква степен и взаимосвързаност с АгА тя може да се проявява в бъдеще.

На базата на тези ограничаващи фактори и причини за грешки може да се допусне, че установената степен на фамилност може да е не само количествено (брой съобщени случаи на фамилност при родствениците), но и качествено подценена (неглижиране или незабелязване на косопад при някои родствениците- например косопад при майка, баби и т.н.). В заключение може да се каже, че резултатите от епидемиологичното проучване отчасти покриха очакванията ни, особено по-отношение на степента на фамилност при младежите в обследваната група. Извършването в бъдеще на още по-мощни епидемиологични проучвания би могло да допълва постепенно с нови факти неизяснената наследственост на АгА.

3.1.3. Acne vulgaris и АгА

Общия патогенетичен момент при акне вулгарис и АгА, а именно наличието на тъканна хиперандрогенемия в постпубертетния период, беше в основата на включването на акне в панела, изследвани заболявания при епидемиологичното изследване на АгА.

Резултатите от нашето проучване не показаха статистически значими разлики между отделните степени на АгА и наличието на акне. Нещо повече случаите на акне бяха пропорционални на броя на изследваните пациенти в отделните групи, независимо от това дали пациентите имат косопад или не, както и обратнопропорционални на увеличаването на възрастта в изследваните групи, факти които са известни от етиопатогенезата на акне. Общо за извадката пациенти между 17-19 години (N= 905), бе установено, че 278 (30,6%) от момчетата са с белези на акне. Рзпределени по възрасти относителния дял на акне за всяка група има следните стойности- 17г.- 41,7% (108), 18г.- 29,1% (98), 19.- 22,8% (71).

В австралийско проучване сред мъже между 40 и 69 години за разпространението на АГА и рисковите фактори за нея, е установена доста висока степен на наличие на акне сред всички изследвани групи- при мъжете без косопад 29,9% (80 (N=267)); при мъжете с фронтална АГА 35% (116 (N=331)); при изолирано вертексно засягане- 27,2% (51 (N=187)) и при комбинирано фронтално и вертексно засягане- 30,7% (83 (N=270)) (216). Авторите не намират значима корелация между проявите на акне и началото и степента на проява на АГА.

3.2. Психологични аспекти на АГА- Качество на живот при пациенти мъже с АГА- въпросник- "Hairdex"

Алопециите са медицински проблем, от спектъра на дерматозите, с относително висока честота и ниво на заболяемост, които могат да доведат до временна или перманентна загуба на коса. Важното място на косата за цялостното възприятие на индивида и ролята ѝ на орган за комуникация, обяснява защо косопадът може да доведе до сериозно психологично натоварване, промяна в стила на живот и социалното общуване на засегнатите. Често поради липсата на витални индикации за сериозна намеса, в медицинската практика косопадът се negliжира и се приема по-скоро като козметичен проблем. Подценяването на косопада от лекаря и последващото чувство на безпомощност у пациента, задълбочава допълнително емоционалните проблеми и влошава психичния му статус. Взимането под внимание и правилната оценка на този специфичен аспект от проявите на косопад, както и прилагането на адекватна психологична подкрепа, може да доведе в голяма част от случаите и до по-добър терапевтичен резултат.

Аналогично на останалите дерматози и общи заболявания и при косопадите в последните години става все по-актуално измерването на качеството на живот. За разлика от атопичния дерматит, псориазис, уртикария и др. дерматози, при които вече рутинно могат да се прилагат DLQI, Skindex-61 и неговия съкратен вариант Skindex-29, в областта на алопециите липсваше специализиран въпросник, който да описва най-точно специфичните усещания и проблеми при

пациентите с косопад. Това даде основания в процеса на разработване на дисертационния труд да насочим усилия към валидирането и внедряването в практиката на такъв специфичен въпросник за качество на живот при пациенти с косопад. Като платформа за въпросника бе използван оригиналният немски въпросник "Hairdex". Въпросникът бе преведен и адаптиран (валидиран) от дерматологичен колектив, в сътрудничество с авторите на въпросника (75).

Внедряването му в дерматологичната практика бе придружено от допълнително оценяване и препоръки от пациентите върху съдържанието и дизайна на въпросника .

Първото практическо приложение на българския "Hairdex" бе проведено върху група от 107 мъже с АГА (и жени с косопад, чиито резултати не са обект на настоящия труд). Отговорите на въпросите бяха анализирани по следните скали: Скалата "*Емоции*" характеризира емоционалното натоварване на пациентите с косопад. Чувства на фрустрация, депресивност, яд, гняв, срам и раздразнителност отключват допълнително значителен емоционален стрес и повлияват негативно психичното състояние на пациента.

Скалата "*Симптоми*" обхваща субективните и обективните усещания на пациента като сърбеж, болка, парене, кървене и т.н. които могат да съпровождат косопада.

Скалата "*Функции*" характеризира влиянието на косопада върху ежедневни лични и обществени ситуации и обхваща дейности в свободното време и на работното място, които са обусловани в голяма степен от контакта с околните индивиди. Тази скала може да бъде показател за силна социална изолация.

Скалата "*Самоувереност*" се характеризира със самоусещането за сила и компетентност, което най-често се обуславя от положителната обратна връзка за действия и дейности. Самоувереността се съпровожда от позитивна оценка на собствените постижения и оптимистичност за бъдещото развитие. Обратно на това, спадането на самоувереността може да доведе до колебание в оценката на собствените способности, както и до негативно очакване за бъдещите перспективи.

Под "*Стигматизиране*" се подразбира социалното дискриминиране въз основа на различие от общоприетите норми. Тя описва както повлияването на социалния живот от приживяното стигматизиране, така и страха от отхвърляне.

Анализа на резултатите от проучването за качество на живот показаха общо за групата (N=107) средна сумарна сила на отговорите както върху целия въпросник (37,72), така и за конкретните скали 23,31 (Симпт.), 19,1 (Функ.), 39,13 (Е), 26,56 (Стигм) и 53,38 (Самоч.) и въпроси по отделно. С най- висока средна стойност бяха въпросите: 3, 13, 15, 24, 30 47, 48. Статистическата проверка по отношение на някои зависимости показва липса на корелация между възрастта, степента на АГА и стойностите на отговорите за повечето въпроси и всяка една от скалите. Изключение направиха няколко въпроса, за които се установиха сигнификантни разлики в отговорите в зависимост от тежестта на АГА (ANOVA метод) това бяха въпроси 5,17 и 20 от скалата «Функция»; въпроси 36 и 39 от скала «Самочувствие» и въпрос 42 от скалата стигматизиране. При въпросите 2. (Функции) и 40. (Самочувствие) бе установена права корелация по отношението на възраст , а при 28. (Емоции)- с тежестта на косопада. Нашите резултати са подобни на тези публикувани от Нан и сътр. (92) за група от 998 пациента мъже с АГА, които представят съответно средни стойности 26,3; 24,0; 32,1 за скалите симптоми, функции и самочувствие и общ за въпросника средна стойност- 27,3. В немско проучване върху 430 мъже с АГА, тези средни стойностите са съотв. 27,84 (Симпт.), 39,77 (Ф), 59,83 (Е), 41,82 (Стигм.) и 50,68 (Самоч.).

Сравняването на резултатите между различни проучвания, особено когато се касае за такива от друга националност, би могло да доведе до заблуди и неправилно тълкуване на факти и зависимости. Разликата в културелните и социалните особености на обследваната група може да доведе до значителни разлики и в резултатите между анализирани групи.

При детайлния анализ на отделните въпросници и сравняването с данните от клиничната находка, често правеше впечатление наличието на пълен дисонанс между субективното усещане на пациента и обективния статус. По тази причина от голямо значение за терапевтичния резултат е прилагането на алтернативни методи за диагноза каквито са въпросниците за качество на живот.

Оценката за състоянието на пациента трябва да се гради освен върху обективния дерматологичен статус и въз основа на комплексния анализ на въпросника. Високи средни стойности на отговорите (≥ 40) от скалите

стигматизиране, функции и самоувереност трябва да бъдат сигнал за сериозен проблем в психичния статус на пациента.

3.3. Въвеждане на методиката “Фототрихограма”

ФТ представлява полуинвазивен метод за качествено и количествено изследване на косморастежа. Сравнително ефективен е при отчитане на количеството на анагенните и телогенните, терминалните и миниатюризираните косми и промяната им в курса на лечение (158). При нея се върху предварително маркирано поле се избръсват космите и след изброяване на порасналите косми на 2.-3. ден след избръсването се определя делът на анагенните и телогенните косми. ФТ може да се определи като по-обективен трихологичен метод от трихограмата. В сравнение с трихограмата, при ФТ е възможно многократното изследване и наблюдение на едно и също поле от капилициума с цел установяване на динамични качествени и количествени промени, както в хода на един косопад, така и при последяване на ефекта от лечение с медикаменти срещу косопад. Количествените показатели които могат да бъдат определяни чрез ФТ са общия брой косми на единица площ, броя на анагенните терминални косми, броя на телогенните косми (косвено), “Анаген/Телоген” съотношение, гъстота на имплантиране на космените фоликули и др. ФТ предлага и възможност за динамично проследяване на качествените показатели на косморастежа могат да бъдат определени диаметъра на космения ствол, разграничаване на терминални от миниатюризирани космени фоликули, скорост на линейно нарастване на космения ствол и др. За разлика от трихограмата, при ФТ не могат да бъдат оценени характеристиките на космения булбус, което е от значение при диференциалната диагноза на някои косопади. ФТ не е подходящо средство и в диагностиката на структурни космени аномалии, цикатризиращи състояния на скалпа и др.

Въпреки, че ФТ е един доста обективен трихологичен метод, тя се използва рядко като диагностично средство в рутинната практика. Причините могат най-общо да се обобщят като обективни (технически) и субективни. Към обективните причини спадат *специалната техника*, необходима за ФТ и по-

специално- фото- или дигитална камера, снабдена с тубус и вградена светкавица, *времето* за изпълнение на процедурата- около 30 мин до 1 час за първата процедура (0. ден) и двукратно и изпълнение (на 0. и 3. ден). Към субективните причини спадат *подготовката на изследващия* и рутинираността при провеждане на изследването и отчитането на резултатите и *отношението на изследвания* и склонността му към сътрудничество (комплайънс) във всяка една от фазите на фототрихограмата.

По отношение на обективните фактори, проблем за нас при внедряването на методиката се оказаха:

1. Маркирането на таргетните за изследването полета- Подходът беше индивидуален за всеки пациент. С цел съхраняване на целостта на кожата, при всеки пациент се търсеше първо подходящ анатомичен маркер и при липса на такъв се пристъпваше към татуиране.
2. Класифицирането на данните- за тази цел е подходящо прилагането върху част от полето на етикет с номер, дата и място на извършване на процедурата

Във групата, в която въведохме фототрихографската методика, по отношение на комплаиънса, направиха впечатление именно опасенията на пациентите, че процедурата може да ги направи обект на подигравки (заради обръснатите полета на скалпа) (38%) или обект на по-особен («не здрав») интерес от околните (36%) и чувството на болезненост (при татуирането на маркажната точка) (60%). Козметичната неприемливост на метода и болезнеността при татуиране на маркажната точка се съобщават и като най-чести причини за лош комплаиънс на пациента и от други автори (77, 97).

Предимствата пред трихограмата са добрата репродуцируемост и възможностите за продължително проследяване и сравняване на резултатите в един и същ кожен ареал (250). При разработената от нас методика, индивидуализирана според наличните в клиниката техника и средства бе установен, че това е един доста удобен, сравнително обективен (сравнен с класическата трихограма), репродуцируем метод за диагностика на количествени космени нарушения, проследяване на косопади в прогресия и оценка на терапевтична ефективност. Методът е сравнително достъпен за общата дерматологичната практика т.к. технически изисква единствено

наличието на механична или дигитална камера за дерматоскопия (респ. дерматоскоп с възможност за дигитализиране и запис на образа).

3.4. Проучване върху серумните концентрации на ДХЕА-С при здрави и мъже с АгА

Известно е, че наред с генетичната предиспозиция, в патогенезата на АгА критично значение имат и андрогените. Те са не само необходими за стимулиране на косморастежа (постпубертетното полово окосмяване), но и са и съществен фактор (ДХТ) в патогенезата на фоликуларната миниатюризация при АгА. Смята се, че освен тъканната свръхпродукция на ДХТ, индивидуалната андроген рецепторна свръхчувствителност, променените нива на SHBG и отклоненията в серумните нива на някои андрогени могат да бъдат част от веригата патомеханизми при андрогенния косопад. Според някои проучвания (210, 183) върху андрогенния статус на мъже с АгА, нивата на андрогени като тестостерон, по-малко активния ДХЕА-С са завишени. Въпреки, че ДХЕА-С притежава най-слабата директна андрогенна активност, той представлява важен източник на потентни андрогени в организма и в частност в кожата. При метаболизирането си от 17 β -хидроксистероиддехидрогеназа (ХДХ) ДХЕА-С се превръща в тестостерон, а чрез 3 β -ДХТ, преминава в по-активния андростендион, който чрез 17 β -ХДХ в тестостерон, а по следният чрез 5 α -редуктаза в ДХТ. Тези факти отреждат основно място на ДХЕА-С в андрогенния метаболизъм.

В проведеното от нас изследване върху серумните концентрации на ДХЕА-С при здрави младежи и мъже с АгА се установи, че за същата възрастова група 19-55 години не се открива корелация между нивата на ДХЕА-С и тежестта на АгА. Високи стойности на ДХЕА-С се откриват както при мъже с АгА, така и при здрави контроли. Не се установи статистически значима разлика за стойностите на ДХЕА-С в контролната група и тази на мъжете с АгА. На базата на тези резултати, за разлика от публикуваните проучвания на Pitts (183) и Schell (210), не можем да потвърдим категорично връзката между серумните нива на ДХЕА-С и наличието или степента на разпространение на АгА.

3.5. Терапевтично проучване с финастерид 1мг

В последните години все по-точно се дефинира значението на андрогените-ДХТ и неговите блокери в патогенезата, респективно терапията на АгА. Наблюдението на Imperato-McGinley от 70-те години на миналия век, че пациенти с генетичен дефицит на 5 α -редуктаза и белези на псевдохермафродитизъм никога не оплешивяват, става основополагащо за андрогенната теория в патофизиологията на АгА и отправна точка за антиандрогенното лечение на това заболяване.

Ефектът на медикаментът финастерид от настоящото проучване се основава именно на тези наблюдения и резултатите от него потвърждават още веднъж водещата роля на тъканната хиперандрогенемия за патологичните промени при АгА.

В обобщение, получените от нас резултати показват при всички пациенти спиране или забавяне на косопادا. Резултатите от преброяването на космите чрез ФТ показват увеличаване на средния брой косми от 120 на 136/см² за фронтотемпоралната област и от 127 на 138/см² за вертексната.

При анализа на промените, настъпващи с миниатюризираните КФ се установява намаление на броя им на 12. месец от лечението в сравнение с началото на терапията (0. ден)- за фронтотемпоралната област от 15/см² на 12/см², а за вертексната- от 18/см² на 12/см².

Нашите резултати са подобни на тези в повечето проучвания върху финастерид 1мг (118, 119 137, 227). Продължителността на проведеното от нас изследване е съобразена и със съобщенията за постигане на най-добър ефект от финастерид след първата година от приема. Посредством фототрихографски анализ (248) е установено, че в резултат на блокиране на 5 α редуктаза 2 от финастерид и намаляването на ДХТ, космения фоликул се освобождава *постепенно* от инхибиращия ефект на този потентен андроген. Започва постепенно удължаване на анагенната фаза и скъсяване на “lag”- фазата, което клинично се проявява с увеличаване на броя на анагенните косми, увеличаване диаметъра на космения ствол (съответно намаляване на броя на анагенните косми с вид на “миниатюризирани косми”) и намаляване на броя на телогенните косми.

Намалението на телогенните косми е относително понятие, т.к. е установено, че те не се увеличават активно при АГА, а техният завишен брой е относителен към силно заниженото количество анагенни косми, освен това финастерид не влияе върху телогенните косми (телогенните космени фоликули по принцип са метаболитно неактивни), затова е правилно да се отбелязва, че положителният ефект от терапията се дължи на увеличаването на броя на анагенните КФ и удължаване на анагенната фаза.

При по-продължителни (5-10 годишни) проучвания се установява, че непрекъснатият прием на финастерид 1 мг има протективен ефект по отношение на косопад при 90% от пациентите.

В някои проучвания се установява, че във фронтотемпоралната област ефектът на медикамента е по-слаб. Собствените резултати представят близки стойности за ефекта на Ф. върху анагенните косми в двете области с лек превес на положителния ефект във фронтотемпоралната област (средното увеличение на фронтотемпоралните анагенни косми на 12. месец- $22,08 \pm 4,1$, сравнена с средното увеличение на анагенните косми по вертекса- $(15,3 \pm 2,8)$). Този лек превес полза на фронтотемпоралната област най-вероятно се дължи на поголемия брой пациенти с базисно по-гъста коса и по-слабата степен на засягане на фронтотемпоралната област (II и III степен), което прави промените в косморастежа по-лесно и по-бързо обратими.

По отношение на субективната оценка за ефекта от терапията, 50% от пациентите преценяват, че препаратът е увеличил броя на космите, респ. подобрил състоянието на косата, а 70% смятат, че той е довел до спиране на косопادا.

Резултатите от субективната, дадена от пациентите, оценка за терапията – “Въпросник за оценка на терапевтичния ефект на финастерид”, показва позитивно отношение на изследваните към ефекта на медикамента и в двете области- фронтотемпорална и вертексна. Тези данни корелират със съобщаваните в литературата резултати за “умерен оптимизъм” на пациентите по отношение на ефекта на финастерид върху косопادا им (118).

По отношение на нежеланите лекарствени ефекти, при нашите пациенти бяха наблюдавани традиционните за медикамента странични ефекти: гинекомастия при 2% (1 човек) и сексуална дисфункция- намалено либидото при двама от

мъжете (4%). Въпреки установените странични ефекти, всички пациенти продължиха участието си в проучването.

Установените от нас странични ефекти съответстват като и вид и честота на съобщаваните в литературата- намалено либидо при около 1,9% от пациентите, намаляване на еякулата при 1,4% и еректилна дисфункция при 1,4% от пациентите. Поради кратката продължителност на проучването и липсата на проследяване след края на терапията, резултатите от нашите наблюдения не могат да потвърдят данните от някои появили се напоследък съобщения за случаи на продължителна или перманентна сексуална дисфункция (114).

4 ИЗВОДИ

1. От обследваните в донаторна комисия и отбиващите редовната си военна служба младежи установихме, че общо 14,9% показват белези на андрогенен косопад, а 30 % ранни белези на андрогенна алопеция- “М-рецесия”.
2. Анализът ни показва по-ниски степен (II степен) на разпространение на АгА при по-младите пациенти (17-19г.).
3. В нашето проучване се установи превалиране на фамилеността по бащина линия, в сравнение с фамилеността от останалите родственици (при 17.-годишните- 22,3%, 18.-годишни- 31%, 19.- годишни- 21,4%) за младежите с АгА в обследваната от нас група.
4. Липса на корелация между наличието на белези на акне и степента на АгА при младежите от нашето проучване. Намаляване на честотата на белега акне с увеличаване на възрастта- наличие на сигнификантни разлики при сравняване на съседни възрастови групи.
5. Данните от нашето проучване показаха липса на сигнификантна връзка между наличието на АгА и серумните нива на андрогенния прекурсор ДХЕА-С при мъже.
6. Разработената от нас индивидуална методика на фототрихограма и внедряването ѝ показа, че това е удобен и сравнително лесно изпълним, репродуцируем образен метод за дигностика и оценка на моментното състояние на космените фоликули по капилициума. Пациентите показват позитивно отношение и склонност за сътрудничество при провеждане на това диагностично средство.
7. Нашето проучване установи намаление на броя на миниатюризираните космени фоликули във фронтотемпоралната (от 15,9% на 11,9%) и вертексната (от 18,4 на 12,3%) области на капилициума при прилагане на финастерид 1мг.
8. Нашето проучване установи увеличение на средния брой анагенни космени фоликули, както във фронтотемпоралната (от 69,4% на 77,3%), така и във вертексната (от 68,5% на 76,1%) области на капилициума при прилагане на финастерид 1мг.

9. При направения от нас анализ се установи липса на корелация между тежестта на андрогенната алопеция и относителния дял на възстановените анагенни космени фоликули.
10. Анализът на данните от нашето приучване установи липса на корелация между тежестта на АгА и тежестта на промените в качеството на живот.
11. Резултатите от нашето проучване не показват корелация между възрастта и тежестта на промените в качеството на живот при мъже с андрогенна алопеция.

5. ПРИНОСИ

Оригинални приноси

1. За първи път в България е проведено проучване върху разпространението на андрогенната алопеция в ранна възраст- при момчета в постпубертетна възраст и младежи.
2. За първи път у нас е изследвана комплексно фамилността по отношение на андрогенната алопеция при младежи.
3. За първи път в България е приложен специализиран въпросник за оценка на качеството на живот при пациенти с косопад.
4. За първи път у нас е приложен метода “Фототрихограма” като средство за рутинна диагностика в трихологията.
5. За първи път у нас е приложен метода “Фототрихограма” за проследяване на ефективността на медикаменти, стимулиращи косморастежа.

Приноси с научно-приложен характер

1. Разработена и внедрена е методиката «Фототрихограма» за диагноза на количествени космени нарушения и проследяване на динамиката в косморастежа при прилагана терапия.
2. Валидиран е въпросник за оценка качеството на живот при пациенти с косопади.

Приноси с потвърдителен характер

1. Изследвани са серумните концентрации на някои андрогени- ДХЕА-С при мъже с андрогенна алопеция.
2. Изследван е ефектът на медикаменти- промотори на космения растеж (финастерид 1mg) при мъже с андрогенна алопеция и е установен благоприятен ефект върху броя на растящите анагенни косми и намаляване на миниатюризираните косми.

6. СПИСЪК НА ПУБЛИКАЦИИТЕ И УЧАСТИЯ В НАУЧНИ ФОРУМИ ПО ТЕМАТА НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

ПУБЛИКАЦИИ В НАУЧНАТА ПЕРИОДИКА

1. **Цветанова А**, Господинов Д, Трашлиева М. Андрогенна алоpecia-патогенеза, епидемиология, терапия. ИМАВ Ann Proceed. 2000, 6 (1): 66-68
2. **Tsvetanova A**, Trashlieva M, Gospodinov D, Valkova S. Incidence of androgenetic alopecia in soldiers and young men that are to be enlisted. In: Hair Science and Technology. Van Neste (eds) Skinterface, Tournai, Belgium. ISBN 2-9600376-0-X; 2002: 277-283
3. **Tsvetanova A**, Gospodinov D, Donchev M. Serum-Concentrations of dehydroepiandrosterone-sulfate in men with androgenetic alopecia, ИМАВ Ann Proceed. 2004, 10 (1): 38-41
4. **Цветанова А**, Кадурина М, Господинов Д. Диагностични методи в трихологията. Методи за оценка на космения растеж. Дерматология и венерология 2004, 4: 3-7

УЧАСТИЯ В НАУЧНИ КОНГРЕСИ И КОНФЕРЕНЦИИ

1. **Цветанова А**, Господинов Д, Трашлиева М. Андрогенна алоpecia-патогенеза, епидемиология, терапия. ИМАВ 2000
2. **Tsvetanova A**, Trashlieva M, Gospodinov D, Valkova S. Incidence of androgenetic alopecia in soldiers and young men that are to be enlisted. European Hair Research Society (EHRS) Brussels, Belgium, 2002
3. **Tsvetanova-Radeva A**, Gospodinov D. Efficacy and safety of finasterid-1mg in the treatment of men with androgenetic alopecia- our experience. EHRS, Bercelona, Spain, 2003
4. **Tsvetanova A**, Gospodinov D, Donchev M. Serum-Concentrations of dehydroepiandrosterone-sulfate in men with androgenetic alopecia. European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), Florence, Italy, 2004

