



# Новая коронавирусная инфекция и выпадение волос: алгоритмы терапии

В рамках XXI Всероссийского съезда дерматовенерологов и косметологов, состоявшегося в Москве в первой декаде сентября, прошли секционные заседания при поддержке компании «Гленмарк». Одно из них было посвящено вопросам трихологии, в числе которых терапия COVID-ассоциированной алопеции. О распространенности COVID-ассоциированной алопеции, потенциальных патогенетических механизмах заболевания, принципах коррекции рассказала Елена Александровна АРАВИЙСКАЯ, д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии с клиникой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, врач-дерматовенеролог высшей квалификационной категории.



В начале своего выступления профессор Е.А. Аравийская обратила внимание аудитории на актуальность проблемы. По словам спикера, если сделать в Google запрос «Hair loss in COVID-19» («Выпадение волос при COVID-19»), поисковая система выдает почти миллиард результатов и на английском, и на русском языках. Согласно результатам исследования, проведенного в Италии и Турции, Google trends «hair loss» («выпадение волос») был одним из наиболее частых дерматологических запросов с апреля по июнь 2020 г.<sup>1</sup>

На сегодняшний день около 25% пациентов жалуются на различные типы выпадения волос<sup>2</sup>. Это и телогеновая, и андрогенетическая, и даже анагеновая алопеция.

У мужчин, особенно в старшей возрастной группе, отмечается зави-

симость заболевания от возраста<sup>3</sup>. У женщин такая тенденция не прослеживается – алопеция встречается во всех возрастных группах.

Среди факторов риска развития алопеции указываются прием фармакопрепаратов, интоксикационный синдром, местное и системное воспаление, психологический стресс, тканевая гипоксия, окислительный стресс, влияние на максимально активно делящиеся клетки и действие андрогенов.

Каждый вид алопеции заслуживает отдельного внимания.

**Телогеновая алопеция.** Если говорить о механизме развития телогеновой алопеции, то это преждевременное завершение фазы анагена.

Существует топ-3 классических причин возникновения этого заболевания: прием фармакопрепаратов, эмоциональный и физический стресс, острые инфекционные заболева-

ния<sup>4</sup>. Все эти причины присутствуют при коронавирусной инфекции. Так, в начале пандемии COVID-19 было проведено много поисковых проектов, в рамках которых предлагались противовирусные, антималярийные, противопаразитарные средства, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, иммуносупрессивные агенты, ингибиторы мембрано-связанной сериновой протеазы 2 (Transmembrane Serine Protease 2 – TMPRSS2) и другие препараты, в аннотации к которым указано, что они могут вызывать такое нежелательное явление, как алопеция<sup>5, 6</sup>. Последние по времени обзоры, в которых описаны побочные явления COVID-19, добавляют в этот список еще целый ряд препаратов, в том числе колхицин, рибавирин, интерфероны, антиретровирусные препараты,

<sup>1</sup> Kutlu O. Analysis of dermatologic conditions in Turkey and Italy by using Google Trends analysis in the era of the COVID-19 pandemic // Dermatol. Therapy. 2020. Vol. 3. № 6. P. e13949.

<sup>2</sup> Wambier C.G., Vano-Galvan S., McCoy J. et al. Androgenetic alopecia present in the majority of patients hospitalized with COVID-19: The 'Gabrin sign' // J. Am. Acad. Dermatol. 2020. Vol. 83. № 2. P. 680–682.

<sup>3</sup> Müller Ramos P., Ianhez M., Amante Miot H. Alopecia and grey hair are associated with COVID-19 severity // Exp. Dermatol. 2020. Vol. 29. № 12. P. 1250–1252.

<sup>4</sup> Руководство по дерматокосметологии / под ред. Е.Р. Аравийской, Е.В. Соколовского. СПб.: Фолиант, 2008.

<sup>5</sup> Khuroo M.S. Chloroquine and hydroxychloroquine in coronavirus disease 2019 (COVID-19). Facts, fiction and the hype: a critical appraisal // Int. J. Antimicrob. Agents. 2020. Vol. 56. № 3. P. 106101.

<sup>6</sup> Patel M., Harrison S., Sinclair R. Drugs and hair loss // Dermatol. Clin. 2013. Vol. 31. № 1. P. 67–73.



## XXI Всероссийский съезд дерматовенерологов и косметологов

лопинавир, ритонавир, нитазоксанид, азитромицин<sup>5,7</sup>.

SARS-CoV-2 – цитопатический вирус, который вызывает очень высокий уровень пироптоза и транссудацию в пораженных тканях<sup>8</sup>. Возникает выраженный цитокиновый ответ и, как следствие, местное и системное воспаление, повреждение тканей и системные осложнения как в острой фазе заболевания, так и в периоде выздоровления.

Исследования показали, что мощный выброс провоспалительных цитокинов при COVID-19 приводит к нарушению метаболизма протеогликанов. Например, интерлейкин 1 и фактор некроза опухоли α снижали синтез декорина *de novo* на 34%, интерлейкин-17 в значительной степени подавлял синтез протеогликанов. Кроме того, цитокины, секретируемые иммунными клетками, увеличивают экспрессию и активность матриксных металлопротеиназ и таким образом усиливают деградацию протеогликанов. В свою очередь появляются данные, подтверждающие противовоспалительное и антиоксидантное действие протеогликанов<sup>8</sup>.

При COVID-19 телогеновая алопеция возникает в сроки от одного до трех месяцев как ответ на провоспалительную реакцию и прием препаратов<sup>7,9,10</sup>. Восстановление длится до 18 месяцев. При этом отмечается четкая связь с тяжестью течения инфекции<sup>7,10</sup>.

Что касается алопеции андрогенетической, то установлена четкая связь между COVID-19 и метаболизмом андрогенов<sup>11–13</sup>. Андроген-медицированная чувствительность дис-

пропорционально вызывает более тяжелое течение у мужчин. У детей заболевание протекает легче, так как, согласно выдвинутой гипотезе, уровень андрогенов у них меньше. Следует подчеркнуть, что эти данные были получены в ходе поисковых проектов, в которых изучалась возможность воздействия на последствия коронавирусной инфекции.

В настоящее время описано несколько путей метаболизма андрогенов при SARS-CoV-2<sup>14</sup>. Прежде всего это активация TMPRSS2, есть препараты, ингибирующие ее. Не менее важная роль отводится ангиотензин-превращающему ферменту. Именно он влияет на андрогены и способствует внедрению вируса.

Локализацией гена андрогенного рецептора на X-хромосоме объясняют более тяжелое течение коронавирусной инфекции и чувствительность к ней у афроамериканцев<sup>14</sup>. Установлена также связь более тяжелого течения COVID-19 с аллелями гена HSD3B1 (hydroxy-delta-5-steroid dehydrogenase, 3 beta- and steroid delta-isomerase 1). Частота их встречаемости высока среди жителей Италии и Испании, которые достаточно тяжело переносят инфекцию. Кроме того, первый случай андрогенетической алопеции был описан именно в Испании<sup>14</sup>.

Андрогенетическая алопеция, которая усугубляется на фоне коронавирусной инфекции, получила название Gabrin sign в честь Франка Габрина (Frank Gabrin) – первого американского доктора, умершего от COVID-19<sup>2</sup>.

Согласно современной теории, андрогенетическая алопеция развива-

ется в результате микровоспаления и отсрочки перехода волоса фолликула из фазы телогена в фазу катагена.

У мужчин андрогенетическая алопеция при коронавирусной инфекции встречается чаще, чем у женщин<sup>2</sup>. Кроме того, существует определенная зависимость от возраста. У мужчин андрогенетическая алопеция развивается в более молодом возрасте.

Опираясь на результаты современных исследований, можно определить пути совершенствования профилактики и адъювантной терапии коронавирусной инфекции, в числе которых подавление лютеинизирующего гормона, тестостерона, дигидротестостерона, применение блокаторов TMPRSS2<sup>2</sup>.

Анагеновое выпадение волос возникает при проведении противоопухолевой химиотерапии, лучевой терапии и отравлении сильнодействующими ядами. При COVID-19 в результате мощного цитотоксического действия вируса подавляется митоз в клетках волоса фолликула и нарушается дифференцировка клеток, как следствие, происходит выпадение волос<sup>4</sup>.

В одной из работ описан клинический случай COVID-19-ассоциированного анагенового выпадения волос, возникшего в острый период на фоне лихорадки<sup>15</sup>.

На сегодняшний день для коррекции алопеции можно использовать наружные средства с трихогенным эффектом, в частности с миноксидилом и аминексилом, топическими антиоксидантами, – это базисная терапия. Стоит также рассмотреть

<sup>7</sup> Mieczkowska K., Deutsch A., Borok J. et al. Telogen effluvium: a sequela of COVID-19 // Int. J. Dermatol. 2021. Vol. 60 № 1. P. 122–124.

<sup>8</sup> Gadzhigoroeva A., Sanchez D.G., Firooz A. et al. COVID-19 can exacerbate pattern hair loss and trigger telogen effluvium – the role of proteoglycan replacement therapy with Nourkrin® in clinical treatment of COVID-19-associated hair loss // J. Dermatol. Res. Ther. 2021. Vol. 7. № 2.

<sup>9</sup> Lv S., Wang L., Zouet X. et al. A case of acute telogen effluvium after SARS-CoV-2 infection // Clin. Cosmet. Investig. Dermatol. 2021. Vol. 14. P. 385–387.

<sup>10</sup> Ashgar F., Shamim N., Farooque U. et al. Telogen effluvium: a review of the literature // Cureus. 2020. Vol. 12. № 5. P. e8320.

<sup>11</sup> Wambier C.G., Gorennet A. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection is likely to be androgen mediated // J. Am. Acad. Dermatol. 2020. Vol. 83. № 1. P. 308–309.

<sup>12</sup> Richardson S., Richardson S., Hirsch J.S. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York city area // JAMA. 2020. Vol. 323. № 20. P. 2052–2059.

<sup>13</sup> Strobe J.D., Chau C.H., Figget W.D. Are sex discordant outcomes in COVID-19 related to sex hormones? // Semin. Oncol. 2020. Vol. 47. № 5. P. 335–340.

<sup>14</sup> Moradi F., Enjezab B., Ghadiri-Anari A. The role of androgens in COVID-19 // Diabetes Metab. Syndr. 2020. Vol. 14. № 6. P. 2003–2006.

<sup>15</sup> Shanshal M. COVID-19 related anagen effluvium // J. Dermatolog. Treat. 2020. Vol. 16. P. 1–2.



возможность назначения системных средств с трихогенным эффектом, которые регистрируются в виде БАД, и косметологических процедур. В настоящее время широко используется микротоксовая терапия в режиме лимфодренажа, терапия обогащенной тромбоцитами плазмой пациента, мезотерапия, в частности MesoHair.

Существуют универсальные трихогенные средства, воздействующие на разные виды алопеции. Однако, как показали исследования, необходимо учитывать и такой фактор, как дефицит специализированных для волосяного фолликула протеогликанов<sup>16, 17</sup>. Коррекция протеогликанового дефицита в структуре волосяного фолликула (восполнение недостатка протеогликанов с помощью продукта Нуркрин) – одно из направлений в трихологии, признанное профессионалами во всем мире, в том числе в России. В этой связи Е.А. Аравийская вернулась к рассмотрению схемы иммунных нарушений при COVID-19 и напомнила о катаболическом эффекте интерлейкина 17, который доказан *in vitro* и *in vivo* в отношении метаболизма протеогликанов<sup>18, 19</sup>.

По данным гистологических исследований, волосяные фолликулы экспрессируют уникальный состав протеогликанов, который отличается от состава протеогликанов дермального окружения. Действие специфичных протеогликанов было описано в ряде исследований<sup>20, 21</sup>. Протеогликаны являются важным компонентом соединительной ткани. Они регулируют фазы роста волоса, создавая ре-

зервуар факторов роста в разные периоды роста. Так, версикан способен увеличивать или подавлять биологическую активность секретруемых факторов роста. Даже одна цепочка способна стимулировать фазу анагена. Синдекан регулирует Wnt-сигнальный путь, а декорин – ряд факторов роста волоса, сигнальные молекулы и активность стволовых клеток в зоне bulge.

Нарушенный метаболизм протеогликанов, особенно внутри дермального сосочка, влияет на нормальное циклическое поведение волосяного фолликула. Установлено, что определенная концентрация фолликулярных протеогликанов необходима для поддержания нормальной продолжительности фазы анагена.

Основные специфические протеогликаны (синдекан, версикан и декорин), участвующие в поддержании гомеостаза волосяного фолликула и нормализации естественного цикла роста волос, стали основой натурального и биосовместимого комплекса MARILEX®. Данный комплекс на эксклюзивной основе входит в качестве биологически активного вещества в линейку продуктов Нуркрин. Помимо основного активного компонента MARILEX® (300 мг) в состав продукта Нуркрин входят биотин и витамин С, восполняющие недостаток питательных веществ в волосяном фолликуле.

Универсальный механизм действия Нуркрин заключается в возврате волосяных фолликулов в фазу анагена, а также в оптимизации и перенастройке продолжительности

отдельных фаз роста волоса. В ряде работ доказано хорошее регулирующее действие комплекса протеогликанов на фазы роста волоса<sup>22</sup>. На сегодняшний день также проведены клинические исследования, согласно результатам которых у 90% пациентов, принимавших Нуркрин, увеличился объем волос. Есть работы, в которых действие Нуркрин сравнилось с эффектом плацебо. В группе Нуркрин уже через два месяца объем волос увеличился на 35,7%.

В заключение профессор Е.А. Аравийская подчеркнула важные эффекты протеогликанов, которые актуальны при коронавирусной инфекции и ее осложнениях. Во-первых, протеогликаны увеличивают экспрессию различных провоспалительных цитокинов. Во-вторых, протеогликаны уменьшают выраженность системного воспаления<sup>8</sup>. И в-третьих, протеогликаны влияют на микробиом желудочно-кишечного тракта, так как гликановые группы – это пребиотики.

Эксклюзивный комплекс MARILEX® позволяет проводить заместительную терапию протеогликанами у лиц с алопецией различного генеза, а также открывает новые перспективы применения у пациентов с различными формами алопеции после перенесенной коронавирусной инфекции. Противовоспалительное и нормализующее рост волос действие протеогликанов подтверждает большой потенциал заместительной терапии протеогликанами при профилактике и терапии различных видов алопеции у пациентов, перенесших COVID-19. ●

<sup>16</sup> Volpi N. Oral bioavailability of chondroitin sulfate (Condrosulf) and its constituents in healthy male volunteers // Osteoarthritis Cartilage. 2002. Vol. 10. № 10. P. 768–777.

<sup>17</sup> Volpi N. Oral absorption and bioavailability of ichthyic origin chondroitin sulfate in healthy male volunteers // Osteoarthritis Cartilage. 2003. Vol. 11. № 6. P. 433–441.

<sup>18</sup> Pacquelet S., Presle N., Boileau C. et al. Interleukin 17, a nitric oxide-producing cytokine with a peroxynitrite-independent inhibitory effect on proteoglycan synthesis // J. Rheumatol. 2002. Vol. 29. № 12. P. 2602–2610.

<sup>19</sup> Malgouyres S., Thibaut S., Bernard B.A. Proteoglycan expression patterns in human hair follicle // Br. J. Dermatol. 2008. Vol. 158. № 2. P. 234–242.

<sup>20</sup> Горячкина В.Л., Иванова М.Ю., Цомартова Д.А. и др. Физиология волосяных фолликулов // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2015. Т. 18. № 3. С. 51–54.

<sup>21</sup> Stenn K.S., Paus R. Controls of hair follicle cycling // Physiol. Rev. 2001. Vol. 81. № 1. P. 449–494.

<sup>22</sup> Westgate G.E., Messenger A.G., Watson L.P., Gibson W.T. Distribution of proteoglycans during the hair growth cycle in human skin // J. Invest. Dermatol. 1991. Vol. 96. № 2. P. 191–195.