

Связь выпадения волос и коронавирусной инфекции COVID-19 – факты и гипотезы

И.О. Смирнова^{1,2✉}, driosmirnova@yandex.ru, О.М. Медецкая^{1,2}, Я.Г. Петунова^{1,2}, П.Д. Пташникова¹, Н.В. Шин¹, А.О. Желонкина¹, А.Р. Желонкин¹, О.Н. Смирнова³

¹ Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9

² Городской кожно-венерологический диспансер; 192102, Россия, Санкт-Петербург, наб. реки Волковки, д. 3

³ Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 195067, Россия, Санкт-Петербург, Пискаревский проспект, д. 47

Резюме

Основными проявлениями COVID-19 прежде всего является интерстициальная пневмония и дыхательная недостаточность. Не менее чем у 20% больных возникают переменные высыпания на коже, которые пытаются трактовать как маркеры и предикторы особенностей течения коронавирусной инфекции. Помимо этого, характерным проявлением COVID-19 является выпадение волос, а сально-волосяные фолликулы рассматриваются как мишень для SARS-CoV-2. Наиболее частыми вариантами алопеции у пациентов с перенесенной новой коронавирусной инфекцией или вакцинацией от нее являются острая телогеновая, гнездная, а также андрогенетическая алопеция. В обзоре приведены сведения о наиболее часто встречающихся вариантах выпадения волос у пациентов с инфекцией, вызванной SARS-CoV-2, особенностях их проявлений, а также возможных механизмах развития. Острое телогеновое выпадение волос является самым частым вариантом индуцированной SARS-CoV-2 алопеции, характерно для пациентов с подострым течением COVID-19 и может сочетаться с триходинией, аносмией и агевзией, являющимися маркерами поражения нервной системы. С учетом вариабельности времени начала заболевания после перенесенной инфекции можно предположить неоднородный патогенез алопеции. Гнездная алопеция после перенесенного COVID-19 нередко представляет собой рецидив заболевания, ее тяжесть и частота не коррелируют с тяжестью инфекционного заболевания, а преобладание у женщин указывает на значение гормональных факторов в ее развитии. Андрогенетическая алопеция может быть предиктором высокого риска заражения, тяжелого течения и рецидивов COVID-19. Первые два варианта алопеций могут быть ассоциированы с вакцинацией по поводу COVID-19, а последняя – предиктором недостаточного иммунного ответа на введение вакцины. Механизмы повреждающего действия SARS-CoV-2 на волосные фолликулы расшифрованы не полностью и, вероятнее всего, являются комплексными, с различными ведущими звеньями при разных видах выпадения волос. Расшифровка этих механизмов может создать предпосылки для понимания механизмов повреждения других тканей и органов COVID-19.

Ключевые слова: алопеция, COVID-19, телогеновое выпадение волос, андрогенетическая алопеция, гнездная алопеция, SARS-CoV-2

Для цитирования: Смирнова И.О., Медецкая О.М., Петунова Я.Г., Пташникова П.Д., Шин Н.В., Желонкина А.О., Желонкин А.Р., Смирнова О.Н. Связь выпадения волос и коронавирусной инфекции COVID-19 – факты и гипотезы. *Медицинский совет.* 2023;17(2):98–104. <https://doi.org/10.21518/ms2023-020>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The association of hair loss and coronavirus infection COVID-19 – facts and hypotheses

Irina O. Smirnova^{1,2✉}, driosmirnova@yandex.ru, Olga M. Medetskaya^{1,2}, Yanina G. Petunova^{1,2}, Polina D. Ptashnikova¹, Natalia V. Shin¹, Angelina O. Zhelonkina¹, Anton R. Zhelonkin¹, Olga N. Smirnova³

¹ St Petersburg State University; 7–9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia

² City Dermatovenerological Dispensary; 3, Emb. of the Volkovka River, St Petersburg, 192102, Russia

³ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 47, Piskarevskiy Ave., St Petersburg, 195067, Russia

Abstract

The main manifestations of COVID-19 are primarily interstitial pneumonia and respiratory failure. No less than 20% of patients have variable skin rashes, which try to be interpreted as markers and predictors of the peculiarities of the course of coronavirus infection. In addition, hair loss is a characteristic manifestation of COVID-19, and the salivary follicles are regarded as a target for SARS-CoV-2. The most common variants of alopecia in patients with a new coronavirus infection or vaccine-induced alopecia are acute telogenetic, nondescript, and androgenetic alopecia. This review provides information on the most common variants of hair loss in patients with SARS-CoV-2 infection, the features of their manifestations, and possible mechanisms of development. Acute telogenetic hair loss is the most common variant of SARS-CoV-2-induced alopecia, is characteristic of patients with subacute course of COVID-19 and can be combined with trichodynia, anosmia and aguvia, which are markers of nervous system damage. Given the variability in the time of onset after infection, a heterogeneous pathogenesis of alopecia can be assumed. Nested alo-

pecia after COVID-19 is often a relapse of the disease, its severity and frequency do not correlate with the severity of the infectious disease, and its prevalence in women indicates the importance of hormonal factors in its development. Androgenetic alopecia may be a predictor of high risk of infection, severe course, and recurrence of COVID-19. The first two variants of alopecia may be associated with COVID-19 vaccination, and the latter is a predictor of inadequate immune response to vaccine administration. The mechanisms of the damaging effects of SARS-CoV-2 on hair follicles have not been fully deciphered and are most likely complex, with different leading links in different types of hair loss. Deciphering these mechanisms may provide prerequisites for understanding the mechanisms of COVID-19 damage to other tissues and organs.

Keywords: alopecia, COVID-19, telogenic hair loss, androgenetic alopecia, nested alopecia, SARS-Cov-2

For citation: Smirnova I.O., Medetskaya O.M., Petunova Y.G., Ptashnikova P.D., Shin N.V., Zhelonkina A.O., Zhelonkin A.R., Smirnova O.N. The association of hair loss and coronavirus infection COVID-19 – facts and hypotheses. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(2):98–104. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-020>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Пандемия коронавирусной болезни 2019 г. (COVID-19), вызванная коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома 2 (SARS-CoV-2, от *англ.* severe acute respiratory syndrome coronavirus 2), сопровождалась высокой заболеваемостью и смертностью во всем мире [1]. Проявлениями COVID-19 прежде всего является интерстициальная пневмония и дыхательная недостаточность, у ряда пациентов наблюдается вовлечение желудочно-кишечного тракта, нервной системы, системы крови, а также кожи [2]. Высыпания на коже возникают не менее чем у 20% больных и характеризуются выраженной вариабельностью [3, 4]. На основании особенностей клинических и гистологических проявлений высыпаний на коже выделяют несколько паттернов поражения кожи, которые включают уртикарную сыпь, сливную эритематозную/макулопапулезную/кореподобную сыпь, папуло-везикулярную экзантему, акральные паттерны, подобный обморожению, паттерн, подобный ретикулярному или рацемозному ливедо, а также высыпания по типу геморрагического васкулита [4, 5].

Патогенез кожных проявлений COVID-19 остается предметом обсуждения. Известно, что SARS-CoV-2 для проникновения в клетку связывает ангиотензинпревращающий фермент 2 (АПФ-2) и трансмембранную сериновую протеазу 2 [6, 7]. Индуцированная SARS-CoV-2 гиперцитокинемия с повышением уровня интерлейкинов-6, -10, -17, интерферона-гамма, интерферона 1-го типа, фактора некроза опухолей альфа является причиной эндотелиальной дисфункции, коагуляционного каскада и тромбозов [8]. При этом ген рецептора АПФ-2 характеризуется выраженным полиморфизмом, экспрессия фермента различается в зависимости от пола и возраста пациентов, а кроме того, у больных с некоторыми соматическими заболеваниями, например гипертонической болезнью или ожирением [1, 8]. Этим объясняют выраженное разнообразие по тяжести и клиническим симптомам проявлений заболевания. Оно также может быть обусловлено высокой способностью вируса мутировать при уклонении от иммунного ответа и применении противовирусных препаратов [2]. Что касается кожных проявлений COVID-19, то до сих пор обсуждается вопрос, являются ли они прямым следствием повреждающего действия

SARS-CoV-2 или результатом тромбогенных и иммунных нарушений, вызванных инфекцией. Гиперкоагуляция и повреждение сосудов часто наблюдаются в коже у пациентов с дерматологическими проявлениями заболевания и обусловлены воспалением, индуцированным поражением SARS-CoV-2 эндотелиальных клеток сосудов кожи или клеток иммунной системы [4, 9]. При этом кожные проявления COVID-19 могут быть потенциальными маркерами тяжести и характера течения инфекции, а также создавать предпосылки к пониманию патогенеза заболевания. Например, акральные поражения по типу обморожения наиболее часто наблюдаются у пациентов молодого возраста с малосимптомным течением COVID-19, а папуло-папулезная и везикулярная сыпь характерны для больных среднего возраста [9].

Все больше данных указывают на то, что сально-волосяные фолликулы являются еще одной мишенью для SARS-CoV-2, а выпадение волос – характерным проявлением COVID-19. Наиболее частыми вариантами алопеции при этом являются острая телогеновая, гнездная, а также андрогенетическая [10]. Однако спектр выпадения волос при COVID-19 шире и может включать анагоновое выпадение волос и алопецию от сдавления [11, 12]. Сведения о структуре алопеций у пациентов с COVID-19 варьируют, по данным разных авторов, в зависимости от изучаемой популяции. Так, по данным B. Nguyen, A. Tosti, проанализировавших сведения о 1 826 пациентах с алопецией после перенесенного COVID-19, в структуре выпадения волос доминирует андрогенетическая алопеция – она диагностируется у 52% больных, несколько реже (34%) встречается острое телогеновое выпадение волос, частота гнездной алопеции не превышает 20%, а другие виды заболевания диагностируются менее чем в 1% случаев [11]. С другой стороны, A. Tammaro et al. в ходе оценки данных 35 публикаций, включавших сведения о 1 136 пациентах с алопецией на фоне COVID-19, но без предшествующего выпадения волос, установили, что телогеновое выпадение волос было диагностировано у 84%, гнездная алопеция – у 5%, а анагоновое выпадение волос – у 1% больных [2].

Некоторые авторы считают, что частота алопеций в структуре проявлений COVID-19 оценивается не вполне достоверно. Основанием для такого предположения является то, что клинические проявления выпадения

волос вариабельны, носят преимущественно доброкачественный характер, пациенты не всегда обращаются за помощью к дерматологу или не замечают легких форм выпадения волос [10].

В данном обзоре приведены сведения о наиболее часто встречающихся вариантах выпадения волос у пациентов с инфекцией, вызванной SARS-CoV-2, особенностях их проявлений, а также механизмах развития.

ОСТРОЕ ТЕЛОГЕНОВОЕ И АНАГЕНОВОЕ ВЫПАДЕНИЕ ВОЛОС У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19

Волосистой фолликул может реагировать на новую коронавирусную инфекцию дистрофической анагеновой алопецией и телогеновой алопецией в зависимости от типа и интенсивности поражения. В данном контексте их расценивают как вариант постинфекционного выпадения волос [13]. У пациентов с более тяжелыми формами COVID-19 может наблюдаться ранняя фаза телогена, а именно дистрофическая анагеновая алопеция, что свидетельствует о более глубоком влиянии уровней провоспалительных цитокинов на клетки матрикса волосистой фолликула [13]. Однако анагеновая алопеция развивается у пациентов относительно редко.

Острое телогеновое выпадение волос представляет собой наиболее частый вариант алопеции у пациентов с COVID-19 [11, 14, 15]. Оно наблюдается наиболее часто при подостром течении новой коронавирусной инфекции.

Телогеновое выпадение волос после COVID-19 имеет целый ряд особенностей [16]. Заболевание может начинаться в ранние или поздние, через 4 или 12 нед. соответственно, после перенесенной инфекции сроки и имеет доброкачественный характер течения. При этом восстановление роста волос начинается быстрее, чем при телогеновой алопеции, индуцированной другими причинами, с разрешением процесса в течение 2–4 мес. Выпадение волос может сочетаться с трихотинией, а также головной болью, аносмией и агевзией [17]. Среди пациентов преобладают женщины, их число достигает 80%. Преимущественная обращаемость женщин с проблемой выпадения волос после перенесенной новой коронавирусной инфекции может быть обусловлена их более высокой заболеваемостью, в частности половыми особенностями иммунного ответа, а также большей озабоченностью проблемами выпадения и истончения волос [11].

Что касается патогенеза острого телогенового выпадения волос у пациентов с COVID-19, то в настоящее время выделяют механизмы, связанные с прямым и опосредованным действием SARS-CoV-2 на волосистые фолликулы. Во-первых, в клетках волосистых фолликулов экспрессируются обонятельные рецепторы OR2AT4, стимуляция которых в нормальных условиях поддерживает анаген. Прямое повреждающее действие SARS-CoV-2 на эти рецепторы сопровождается прерыванием анагена, а также лежит в основе частой ассоциации телогеновой алопеции, аносмии и агевзии [17]. Кроме того, в кератиноцитах и сальных железах активно экспрессируются рецепторы АПФ-2, хотя их функциональная роль остается

неизвестной, они используются вирусом для проникновения в клетки сально-волосистых фолликулов [17]. Во-вторых, индукция катагена при COVID-19 может быть индуцирована провоспалительными цитокинами, в т. ч. интерлейкинами-1 β и -6, фактором некроза опухолей альфа и интерфероном- γ [11]. Так, интерлейкин-6 подавляет элонгацию стержня волоса и пролиферацию клеток волосистой фолликула, а интерлейкин-1 β , фактор некроза опухолей альфа и интерферон- γ запускают катаген [18]. Наконец, гиперкоагуляционный каскад, характерный для COVID-19, снижение концентрации белков-антикоагулянтов могут приводить к образованию микротромбов в сосудах, окружающих волосистую фолликул [18]. Хотя считается, что инфекция, вызванная SARS-CoV-2, является основным триггером выпадения волос, этому могут способствовать и другие факторы, включая менее частое мытье головы, прием лекарств, таких как антикоагулянты, и плохое питание во время болезни [17].

Несмотря на то что заболевание имеет доброкачественный характер течения, пациенты нередко обеспокоены выпадением волос после перенесенной инфекции. В лечении алопеции у таких пациентов целесообразно использовать препараты для наружного применения с комплексными эффектами, включающими противовоспалительное и антифибротическое действие, нормализацию микроциркуляции и укрепление стержня волоса [19]. Одним из таких препаратов является Dercos Aminexil Intensive 5 (VICHY). В его состав входит запатентованное вещество Aminexil® 1,5% (2,4-диамино-пиримидин-3 оксид), уменьшающее выпадение волос. Это действие обусловлено способностью ингибировать лизилгидроксилазу и препятствовать уплотнению коллагена и фибронектина, тем самым предотвращая перифолликулярный фиброз миниатюризированных волосистых фолликулов. Согласно клиническим исследованиям, Aminexil увеличивает количество волос в фазе анагена на 8% и уменьшает количество волос в фазе телогена на 10% через 3 мес. его ежедневного применения. Использование продукта в течение 3 мес. приводит к достоверному увеличению густоты волос и снижению интенсивности их выпадения с выраженного до физиологически нормального. При рассмотрении вопроса терапии постковидных алопеций отдельно стоит отметить выраженное противовоспалительное действие Aminexil Intensive 5 – выявлено, что применение средства обеспечивает снижение количества цитокинов в коже волосистой части головы, таких как ИЛ-1, ИЛ-6 и ИЛ-8. Данные получены в ходе клинического исследования средства, в котором приняли участие 50 мужчин и 52 женщины (возраст 22–59 лет) с алопецией и повышенной чувствительностью кожи головы от легкой до выраженной степени. Продолжительность топической терапии составила 6 нед.

Таким образом, DERCOS Aminexil Intensive 5 является продуктом выбора для пациентов, страдающих алопецией и имеющих чувствительную кожу головы. Обладает двойным преимуществом: уменьшает выпадение волос и успокаивает кожу головы.

ГНЕЗДНАЯ АЛОПЕЦИЯ У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19

В отличие от острого телогенового выпадения волос, которое в 93% случаев возникает после перенесенного COVID-19 впервые, гнездная алопеция на фоне данной инфекции нередко представляла собой рецидив ранее существовавшего заболевания [11]. Так, по данным F. Rinaldi et al., рецидивы гнездной алопеции наблюдались у 42% пациентов и развивались в среднем через 2 мес. после перенесенного COVID-19 [20]. А по данным B. Nguyen и A. Tosti, 95% больных с гнездной алопецией после новой коронавирусной инфекции имели отягощенный анамнез заболевания. J. Kim et al. в ходе обследования 226 737 человек, из которых 7 958 (3,5%) перенесли COVID-19, установили, что гнездная алопеция возникала впервые только у 0,2% из них [21]. Авторы заключили, что, хотя новая коронавирусная инфекция и может быть триггером впервые возникшей гнездной алопеции, наблюдается это у небольшого числа пациентов [21]. Кроме того, авторы не обнаружили зависимости тяжести алопеции от особенностей клинических проявлений COVID-19. В то же время имеется описание одиночного случая последовательного возникновения острой телогеновой и гнездной алопеции у пациентки 47 лет после перенесенной тяжелой коронавирусной инфекции [22].

Зарегистрировано более 100 случаев возникновения гнездной алопеции после вакцинации от новой коронавирусной инфекции¹ [23, 24]. Среди них имеется описание пациентки семи лет, у которой через 20 дней после введения второй дозы Pfizer-BioNTech-162b2 одновременно возникли опоясывающий герпес и гнездная алопеция [25], а также универсальной телогеновой алопеции у 48-летней женщины после введения этой же вакцины [26].

Известно, что гнездная алопеция представляет собой полигенное аутоиммунное заболевание, характеризующееся потерей иммунной привилегии волосяных фолликулов в стадии анагена [27]. При этом триггерами дерматоза может быть перенесенная вирусная инфекция или вакцинация. Так, описано начало заболевания после инфекций, вызванных вирусом свиного гриппа, вирусом гриппа и вирусом Эпштейна – Барр, а основные механизмы формирования аутоиммунных реакций при этом могут быть обусловлены избыточной продукцией интерферона- γ и интерферона первого типа [10]. Что касается вакцинации, то среди триггеров гнездной алопеции указывают вакцину против столбняка, вирусного гепатита В, японского энцефалита и вируса папилломы человека, а активацию аутоиммунных сигналов при этом связывают с эффектами интерферона- γ [10]. Кроме того, предполагается, что вирусные инфекции могут индуцировать окислительный стресс, что в свою очередь ведет к усилению экспрессии лигандов главного комплекса гистосовместимости первого класса в корневых оболочках волос, активации Т-клеток, секретирующих интерферон- γ и фактор некроза опухоли альфа [11].

Способность SARS-CoV-2 запускать аутоиммунные заболевания является предметом повышенного внимания. После перенесенного COVID-19 описаны как обострения ранее существовавших аутоиммунных заболеваний, так и возникновение новых, в т. ч. антифосфолипидного синдрома, синдрома Гийена – Барре, синдрома Миллера Фишера, аутоиммунного тиреоидита, болезни Грейвса, некоторых васкулитов, болезни Кавасаки, диабета 1-го типа, аутоиммунной гемолитической анемии, иммунной тромбоцитопенической пурпуры и системной красной волчанки [7]. Исследователи продемонстрировали формирование у пациентов с COVID-19 более 15 отдельных типов аутоантител [28]. Наиболее вероятными механизмами, которые могут способствовать этому, являются способность SARS-CoV-2 избыточно стимулировать иммунную систему, индуцировать чрезмерное образование нейтрофильных внеклеточных ловушек с цитокинными реакциями, ассоциированными с нейтрофилами, и молекулярное сходство между компонентами хозяина и вируса. Также с COVID-19 ассоциируется изменение соотношения субпопуляций циркулирующих лейкоцитов, гиперцитокинемия и цитокиновый шторм [7]. Выдвигается гипотеза, что COVID-19 может быть аутоиммунным заболеванием [7], в пользу этого положения свидетельствуют высокие титры CD8+Т-лимфоцитов в гистологических образцах, взятых у умерших от COVID-19 пациентов.

Аутоиммунные реакции могут лежать и в основе ассоциации гнездной алопеции, возникающей после вакцинации от COVID-19 [29–31]. При этом основой формирования аутоантител является молекулярная мимикрия между белками SARS-CoV-2, входящими в состав вакцин, и компонентами клеток человека, определенную роль могут вносить и адьюванты.

ЛИШАЯ ПЛОСКИЙ Фолликулярный И фронтальная фиброзирующая алопеция у пациентов с COVID-19

Еще одной формой аутоиммунного выпадения волос является вариант первичной рубцовой алопеции – лишая плоский фолликулярный и фронтальная фиброзирующая алопеция [32]. Заболеваемость данными дерматозами растет во всем мире [32], а в основе патогенезе лежит потеря иммунной привилегии эпителиальными стволовыми клетками, расположенными в зоне выпуклости волоса и необходимыми для циклической регенерации волосяного фолликула, активация эффективных CD8+Т-лимфоцитов и плазматоцитодных дендритных клеток, секреция интерферона- γ [33].

Несмотря на распространенность лишая плоского фолликулярного и фронтальной фиброзирующей алопеции, данных о влиянии перенесенного COVID-19 на их течение и клинические проявления в литературе нет. Тем не менее, учитывая обсуждаемую выше способность SARS-CoV-2 стимулировать аутоиммунные реакции, полностью ее исключить нельзя. Авторы наблюдали с 2019 г. трех пациенток с лишаем плоским фолликулярным, две из которых имеют классическую форму заболевания

¹ Vaers. Centers for Disease Control and Prevention. Available at: <https://www.cdc.gov/vaccinesafety/ensuringsafety/monitoring/vaers/index.html>. Published September 8, 2022. Accessed February 9, 2023.

и одна пациентка – фронтальную фиброзирующую алопецию, у которых после перенесенного COVID-19 было зафиксировано выраженное обострение основного заболевания.

О возможности такой связи косвенно свидетельствуют относительно многочисленные описания красного плоского лишая, протекающего с поражением кожи и слизистых оболочек полости рта, возникшего или обострившегося после перенесенного COVID-19 или вакцинации [34, 35]. В 2022 г. появилась первая публикация об обострении на фоне введения второй дозы вакцины от COVID-19 (AstraZeneca) лишая плоского фолликулярного в сочетании с впервые возникшим распространенным красным плоским лишаем на коже у двух пациентов [36]. Авторы предполагают, что эта реакция могла быть опосредована через цитотоксические CD8+T-лимфоциты, секретирующие интерферон- γ и интерлейкин-5, и индукцию апоптоза кератиноцитов. Это положение подтверждается эффективностью тофацитиниба, с применением которого ассоциировано уменьшение выраженности T-клеточной инфильтрации и регуляция экспрессии интерферона- γ , у одного из представленных пациентов.

АНДРОГЕНЕТИЧЕСКАЯ АЛОПЕЦИЯ И COVID-19

Связь между андрогенетической алопецией, вероятностью заражения SARS-CoV-2 и особенностями течения COVID-19 активно изучается. А. Goren et al. впервые обратили внимание на то, что из 41 пациента, получавшего лечение в стационаре, 71% имел андрогенетическую алопецию более двух баллов, а 39% – более четырех баллов по шкале Hamilton – Norwood [37]. Несколько позднее С. Wambier et al. констатировали, что частота заболевания среди госпитализированных с новой коронавирусной инфекцией пациентов существенно выше, чем в общей популяции, и достигает 79% среди мужчин и 42% среди женщин (по сравнению с 31–53 и 38%, соответственно в общей популяции) [38]. Авторы предложили эпоним «знак Габрина» для визуального определения пациентов с повышенным риском тяжелого течения COVID-19 в честь Франка Габрина, первого американского врача, умершего из-за тяжелого течения острого респираторного синдрома, вызванного SARS-CoV-2. Этот специалист страдал андрогенетической алопецией и двусторонним раком яичек.

В целом к настоящему времени ряд исследований, результаты которых указывают на то, что среди пациентов с тяжелым течением COVID-19 отмечается высокая частота андрогенетической алопеции, а среди пациентов с пневмонией она достигает 70% у мужчин и 50% у женщин. Помимо этого, авторы считают андрогенетическую алопецию фактором риска тяжелого течения COVID-19 [11]. Так, у женщин с тяжелым течением инфекции андрогенетическая алопеция наблюдается в 49,1% случаев. Также отмечают, что повторное заражение SARS-CoV-2 и рецидивы заболевания достоверно чаще наблюдаются у мужчин с андрогенетической алопецией [14].

Однако не все исследователи разделяют такое мнение. Например, M. Baghani et al., наблюдая 164 госпитализированных в связи с COVID-19 пациента, не обнаружили связи между тяжестью алопеции и клиническими проявлениями инфекции [39]. Авторы подчеркивают, что частота и тяжесть андрогенетической алопеции коррелируют с возрастом и полом, в свою очередь возраст пациентов и наличие связанных с ним коморбидностей являются независимыми факторами риска тяжелого течения COVID-19. Помимо этого, не находит подтверждения и положение о том, что пациенты с дефицитом андрогенов могут иметь меньший риск тяжелого течения COVID-19. Так, K. Das et al. обнаружили у пациентов, получающих лечение по поводу COVID-19 в отделениях интенсивной терапии, низкие показатели тестостерона. Исследователи не отрицают, что снижение тестостерона у данной категории больных может быть следствием системного воспаления и высокого уровня провоспалительных цитокинов, т. к. на фоне воспаления происходит снижение уровня тестостерона у мужчин всех возрастных групп.

Как бы то ни было, связь между уровнем андрогенов и COVID-19 представляется возможной. Имеются данные, что терапия антиандрогенами или антагонистами андрогенных рецепторов является фактором, предотвращающим тяжелое течение инфекции, вызванной SARS-CoV-2. Так, в ходе крупного популяционного исследования, в котором приняли участие 4 532 пациента с раком предстательной железы, получавших андроген-депривационную терапию, была зафиксирована более редкая SARS-CoV-2-инфекция (отношение шансов 4,05). В ходе двух других исследований продемонстрировано, что лечение антагонистами андрогенных рецепторов сокращало время как до клинической ремиссии, так и госпитализации по поводу COVID-19 [11]. Данные предположения могут объяснить как низкий уровень смертности среди детей препубертатного возраста, так и гендерные различия в заболевании COVID-19 [40].

Исследуются и механизмы, лежащие в основе этой зависимости [41]. Предполагается, что они могут быть опосредованы активацией под влиянием андрогенов трансмембранной сериновой протеазы 2, облегчающей проникновение SARS-CoV-2 в клетки через рецепторы АПФ-2 [11], или являться следствием полиморфизмов генов рецепторов андрогенов и АПФ-2, расположенных на X-хромосоме. Последнее обстоятельство объясняет большую подверженность инфекции SARS-CoV-2 у мужчин.

В настоящее время обсуждается и возможность прогнозирования особенностей формирования иммунного ответа на вакцинацию от COVID-19. Считают, что у пациентов с андрогенетической алопецией может быть сниженный иммунный ответ на введение вакцины [42]. Этот феномен авторы связывают с тем, что эффективность презентации антигенов В-лимфоцитами и дендритными клетками Т-лимфоцитам может быть подавлена андрогенами, и предполагают, что антиандрогенная терапия в сочетании с вакциной от COVID-19 может predispose к повышению специфического Т-клеточного иммунного ответа.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, различные виды выпадения волос являются характерным проявлением новой коронавирусной инфекции или вакцинации от COVID-19. При этом острое телогеновое выпадение волос является самым частым вариантом индуцированной SARS-CoV-2 алопеции, характерно для пациентов с подострым течением COVID-19 и может сочетаться с триходинией, аносмией и агевзией, являющимися маркерами поражения нервной системы. С учетом вариабельности времени начала заболевания после перенесенной инфекции можно предположить неоднородный патогенез алопеции. Гнездная алопеция после перенесенного COVID-19 нередко представляет собой рецидив заболевания, ее тяжесть и частота не коррелируют с тяжестью инфекционного заболевания, а преобладание у женщин

указывает на значение гормональных факторов в ее развитии. Андрогенетическая алопеция может быть предиктором высокого риска заражения, тяжелого течения и рецидивов COVID-19. Первые два варианта алопеций могут быть ассоциированы с вакцинацией по поводу COVID-19, а последняя – предиктором недостаточного иммунного ответа на введение вакцины.

Механизмы повреждающего действия SARS-CoV-2 на волосные фолликулы расшифрованы не полностью и, вероятнее всего, являются комплексными, с различными ведущими звеньями при разных видах выпадения волос. Расшифровка этих механизмов может создать предпосылки для понимания механизмов повреждения других тканей и органов COVID-19.

Поступила / Received 17.01.2023

Поступила после рецензирования / Revised 09.02.2023

Принята в печать / Accepted 09.02.2023

Список литературы / References

- Zhang JJ, Dong X, Liu G.H., Gao Y.D. Risk and Protective Factors for COVID-19 Morbidity, Severity, and Mortality. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2023;64(1):90–107. <https://doi.org/10.1007/s12016-022-08921-5>.
- Tammara A., Adebajo G.A., Parisella F.R., Luzi F., Scarabello A. Hair and nail manifestations of Covid-19. *J Cosmet Dermatol.* 2022;21(4):1339–1346. <https://doi.org/10.1111/jocd.14774>.
- Seirafianpour F., Sodagar S., Pour Mohammad A., Panahi P., Mozafarpour S., Almasi S., Goodarzi A. Cutaneous manifestations and considerations in COVID-19 pandemic: A systematic review. *Dermatol Ther.* 2020;33(6):e13986. <https://doi.org/10.1111/dth.13986>.
- Nakashima C., Kato M., Otsuka A. Cutaneous manifestations of COVID-19 and COVID-19 vaccination. *J Dermatol.* 2023. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.16651>.
- Genovese G., Moltrasio C., Berti E., Marzano A.V. Skin manifestations associated with COVID-19: Current knowledge and future perspectives. *Dermatology.* 2020;237(1):1–12. <https://doi.org/10.1159/000512932>.
- Jiang F., Deng L., Zhang L., Cai Y., Cheung C.W., Xia Z. Review of the clinical characteristics of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *J Gen Intern Med.* 2020;35(5):1545–1549. <https://doi.org/10.1007/s11606-020-05762-w>.
- Dotan A., Muller S., Kanduc D., David P., Halpert G., Shoenfeld Y. The SARS-COV-2 as an instrumental trigger of autoimmunity. *Autoimmun Rev.* 2021;20(4):102792. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2021.102792>.
- Elrobaa I.H., New K.J. COVID-19: Pulmonary and Extra Pulmonary Manifestations. *Front Public Health.* 2021;9:711616. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2021.711616>.
- Gawaz A., Guenova E. Microvascular skin manifestations caused by COVID-19. *Hämostasologie.* 2021;41(05):387–396. <https://doi.org/10.1055/a-1581-6899>.
- Czech T., Sugihara S., Nishimura Y. Characteristics of hair loss after covid -19: A systematic scoping review. *J Cosmet Dermatol.* 2022;21(9):3655–3662. <https://doi.org/10.1111/jocd.15218>.
- Nguyen B., Tosti A. Alopecia in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *JAAD International.* 2022;7:67–77. <https://doi.org/10.1016/j.jdin.2022.02.006>.
- Perry T., Rosen H., Pettit C., Trinidad J.C. Pressure-induced alopecia due to proning in Covid-19. *Dermatol Ther.* 2021;34(2):e14764. <https://doi.org/10.1111/dth.14764>.
- Starace M., Iorizzo M., Sechi A., Alessandrini A.M., Carpanese M., Bruni F. et al. Trichodynia and Telogen effluvium in COVID-19 patients: Results of an international expert opinion survey on Diagnosis and Management. *JAAD Int.* 2021;5:11–18. <https://doi.org/10.1016/j.jdin.2021.07.006>.
- Kutlu Ö., Demircan Y.T., Yildiz K., Kalkan G., Demirseren D.D., An İ. et al. The effect of covid-19 on development of hair and nail disorders: A Turkish multicenter, controlled study. *Int J Dermatol.* 2023;62(2):202–211. <https://doi.org/10.1111/ijd.16454>.
- Sharquie K.E., Jabbar R.I. COVID-19 infection is a major cause of acute telogen effluvium. *Ir J Med Sci.* 2022;191(4):1677–1681. <https://doi.org/10.1007/s11845-021-02754-5>.
- Abrantes T.F., Artounian K.A., Falsey R., Simão J.C.L., Vañó-Galván S., Ferreira S.B. et al. Time of onset and duration of post-COVID-19 acute telogen effluvium. *J Am Acad Dermatol.* 2021;85(4):975–976. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2021.07.021>.
- Di Landro A., Naldi L., Glaser E., Paus R., Tosti A. Pathobiology questions raised by Telogen effluvium and Trichodynia in COVID-19 patients. *Exp Dermatol.* 2021;30(7):999–1000. <https://doi.org/10.1111/exd.14352>.
- Olds H., Liu J., Luk K., Lim H.W., Ozog D., Rambhatla P.V. Telogen effluvium associated with Covid-19 infection. *Dermatol Ther.* 2021;34(2):e14761. <https://doi.org/10.1111/dth.14761>.
- Orasan M.S., Bolfa P., Coneac A., Muresan A., Mihu C. Topical products for human hair regeneration: A comparative study on an animal model. *Ann Dermatol.* 2016;28(1):65. <https://doi.org/10.5021/ad.2016.28.1.65>.
- Rinaldi F., Trink A., Giuliani G., Pinto D. Italian survey for the evaluation of the effects of coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic on alopecia areata recurrence. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2021;11(2):339–345. <https://doi.org/10.1007/s13555-021-00498-9>.
- Kim J., Hong K., Gómez Gómez R.E., Kim S., Chun B.C. Lack of evidence of COVID-19 being a risk factor of alopecia areata: Results of a national cohort study in South Korea. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:758069. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.758069>.
- Kageyama R., Ito T., Nakazawa S., Shimauchi T., Fujiyama T., Honda T. A case of telogen effluvium followed by alopecia areata after SARS-CoV-2 infection. *J Dermatol.* 2023;50(1):e32–e34. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.16590>.
- Nguyen B., Tosti A. Alopecia areata after COVID-19 infection and vaccination: A cross-sectional analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2023;37(1):e7–e8. <https://doi.org/10.1111/jdv.18491>.
- Pastukhova E., Li Ho-Y., Brandts-Longtin O., Kirchoff M.G. Alopecia areata as a sequela of COVID-19 vaccination: A systematic review. *J Cutan Med Surg.* 2022;27(1):64–65. <https://doi.org/10.1177/12034754221138249>.
- Martora F., Fornaro L., Picone V., Marasca D., Gargiulo M., Annunziata M.C. et al. Herpes zoster and alopecia areata following mRNA BNT162B2 covid-19 vaccine: Controversial immune effects. *J Cosmet Dermatol.* 2023;22(1):36–38. <https://doi.org/10.1111/jocd.15465>.
- Peterle L., Macca L., Li Pomi F., Vaccaro F., Borgia F., Vaccaro M. An impressive case of alopecia universalis after COVID-19 vaccination: a coincidental finding or a consequence? *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2023;27(1):437–441. https://doi.org/10.26355/eurrev_202301_30900.
- Paus R., Bertolini M. The role of hair follicle immune privilege collapse in alopecia areata: status and perspectives. *J Invest Dermatol Symp Proc.* 2013;16(1):25–27. <https://doi.org/10.1038/jidsymp.2013.7>.
- Vlachoyiannopoulos P.G., Magira E., Alexopoulos H., Jahaj E., Theophilopoulou K., Kotanidou A., Tzioufas A.G. Autoantibodies related to systemic autoimmune rheumatic diseases in severely ill patients with COVID-19. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(12):1661–1663. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-218009>.
- Shakoei S., Kalantari Y., Nasimi M., Tootoonchi N., Ansari M.S., Razavi Z., Etesami I. Cutaneous manifestations following COVID-19 vaccination: A report of 25 cases. *Dermatol Ther.* 2022;35(8):e15651. <https://doi.org/10.1111/dth.15651>.
- Essam R., Ehab R., Al-Razzaz R., Khater M.W., Moustafa E.A. Alopecia areata after chadox1 ncov-19 vaccine (Oxford/AstraZeneca): A potential triggering factor? *J Cos Derm.* 2021;20(12):3727–3729. <https://doi.org/10.1111/jocd.14459>.
- Scollan M.E., Breneman A., Kinariwalla N., Soliman Y., Youssef S., Bordone L.A., Gallitano S.M. et al. Alopecia areata after SARS-CoV-2 vaccination. *JAAD Case Reports.* 2022;20:1–5. <https://doi.org/10.1016/j.jcdr.2021.11.023>.
- Anzai A., Wang E.H.C., Lee E.Y., Aoki V., Christiano A.M. Pathomechanisms of immune-mediated alopecia. *Int Immunol.* 2019;31(7):439–447. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxz039>.
- Harries M.J., Meyer K., Chaudhry I., Klopper J., Poblet E., Griffiths C.E., Paus R. Lichen planopilaris is characterized by immune privilege collapse of the hair follicle's epithelial stem cell niche. *J Pathol.* 2013;231(2):236–247. <https://doi.org/10.1002/path.4233>.
- Nguyen B., Perez A.G., Elgart G.W., Elman S.A. Lichen planus after COVID-19 infection and vaccination: A systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2023;37(3):e278–e281. <https://doi.org/10.1111/jdv.18752>.
- Picone V., Fabbrocini G., Martora L., Martora F. A Case of New-Onset Lichen Planus after COVID-19 Vaccination. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2022;12(3):801–805. <https://doi.org/10.1007/s13555-022-00689-y>.

36. Diab R., Araghi F., Gheisari M., Kani Z.A., Moravvej H. Lichen planus and lichen planopilaris flare after COVID-19 vaccination. *Dermatol Ther.* 2022;35(3):e15283. <https://doi.org/10.1111/dth.15283>.
37. Goren A., Vaño-Galván S., Wambier C.G., McCoy J., Gomez-Zubiar A., Moreno-Arrones O.M. et al. A preliminary observation: Male pattern hair loss among hospitalized COVID-19 patients in Spain – A potential clue to the role of androgens in COVID-19 severity. *J Cosmet Dermatol.* 2020;19(7):1545–1547. <https://doi.org/10.1111/jocd.13443>.
38. Wambier C.G., Vaño-Galván S., McCoy J., Gomez-Zubiar A., Herrera S., Hermosa-Gelbard Á. et al. Androgenetic alopecia present in the majority of patients hospitalized with COVID-19: The “Gabrin sign”. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(2):680–682. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.05.079>.
39. Baghani M., Pourani M.R., Nekooghadam S.M., Omidi D., Fatemi A., Abdollahimajd F., Moravvej H. Androgenetic alopecia and COVID-19: Is there a clinical connection? *J Cosmet Dermatol.* 2022;21(2):420–425. <https://doi.org/10.1111/jocd.14670>.
40. Das K., Patil A., Goren A., Cockerell C.J., Goldust M. Androgens and COVID-19. *J Cosmet Dermatol.* 2022;21(8):3176–3180. <https://doi.org/10.1111/jocd.15090>.
41. Wambier C.G., Goren A. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection is likely to be androgen mediated. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(1):308–309. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.04.032>.
42. Goren A., Cadedgiani F.A., Wambier C.G., Vano-Galvan S., Tosti A., Shapiro J. et al. Androgenetic alopecia may be associated with weaker COVID-19 T-cell immune response: An insight into a potential COVID-19 vaccine booster. *Med Hypotheses.* 2021;146:110439. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110439>.

Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Информация об авторах:

Смирнова Ирина Олеговна, д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней, эпидемиологии и дерматовенерологии, Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9; врач-дерматовенеролог, Городской кожно-венерологический диспансер; 192102, Россия, Санкт-Петербург, наб. реки Волковки, д. 3; <https://orcid.org/0000-0001-8584-615X>; driosmirnova@yandex.ru

Медецкая Ольга Михайловна, аспирант кафедры инфекционных болезней, эпидемиологии и дерматовенерологии, Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9; врач-дерматовенеролог, Городской кожно-венерологический диспансер; 192102, Россия, Санкт-Петербург, наб. реки Волковки, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-9077-2594>; drolgamed@rambler.ru

Петунова Янина Георгиевна, к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней, эпидемиологии и дерматовенерологии, Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9; врач-дерматовенеролог, Городской кожно-венерологический диспансер; 192102, Россия, Санкт-Петербург, наб. реки Волковки, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-6489-4555>; yaninapetunova@yandex.ru

Пташников Полина Дмитриевна, студент, Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9; <https://orcid.org/0000-0003-4699-1746>; enternita7@yandex.ru

Шин Наталья Валентиновна, к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней, эпидемиологии и дерматовенерологии, Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9; <https://orcid.org/0000-0002-8138-1639>; shinataly@mail.ru

Желонкина Ангелина Олеговна, аспирант кафедры инфекционных болезней, эпидемиологии и дерматовенерологии, Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9; <https://orcid.org/0000-0002-8007-8945>; lina.zhelonkina@gmail.com

Желонкин Антон Романович, аспирант кафедры инфекционных болезней, эпидемиологии и дерматовенерологии, Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9; <https://orcid.org/0000-0001-9013-3197>; good.tony@yandex.ru

Смирнова Ольга Николаевна, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 195067, Россия, Санкт-Петербург, Пискаревский проспект, д. 47; <https://orcid.org/0000-0002-1045-9689>; dronsmirnova@mail.com

Information about the authors:

Irina O. Smirnova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Contagious Diseases, Epidemiology and Dermatovenereology, St Petersburg State University; 7–9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia; STD and skin specialist, City Dermatovenereological Dispensary; 3, Emb. of the Volkovka River, St Petersburg, 192102, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8584-615X>; driosmirnova@yandex.ru

Olga M. Medetskaya, Postgraduate Student of the Department of Contagious Diseases, Epidemiology and Dermatovenereology, St Petersburg State University; 7–9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia; STD and skin specialist, City Dermatovenereological Dispensary; 3, Emb. of the Volkovka River, St Petersburg, 192102, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9077-2594>; drolgamed@rambler.ru

Yanina G. Petunova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Contagious Diseases, Epidemiology and Dermatovenereology, St Petersburg State University; 7–9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia; STD and skin specialist, City Dermatovenereological Dispensary; 3, Emb. of the Volkovka River, St Petersburg, 192102, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6489-4555>; yaninapetunova@yandex.ru

Polina D. Ptashnikova, Student, St Petersburg State University; 7–9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4699-1746>; enternita7@yandex.ru

Natalia V. Shin, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Contagious Diseases, Epidemiology and Dermatovenereology, St Petersburg State University; 7–9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8138-1639>; shinataly@mail.ru

Angelina O. Zhelonkina, Postgraduate Student of the Department of Contagious Diseases, Epidemiology and Dermatovenereology, St Petersburg State University; 7–9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8007-8945>; lina.zhelonkina@gmail.com

Anton R. Zhelonkin, Postgraduate Student of the Department of Contagious Diseases, Epidemiology and Dermatovenereology, St Petersburg State University; 7–9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9013-3197>; good.tony@yandex.ru

Olga N. Smirnova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Dermatovenereology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 47, Piskarevskiy Ave., St Petersburg, 195067, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1045-9689>; dronsmirnova@mail.com