

для ссылки: Балтабаев А.М., Клинический опыт противорецидивного лечения гнездовой алопеции / Балтабаев А.М., Балтабаев М.К. // Южно-Уральский медицинский журнал. – 2022. – №1 – с. 40-58.

УДК: 616.594.12:616-08-039.57.

## **КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ПРОТИВОРЕЦИДИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ГНЁЗДНОЙ АЛОПЕЦИИ**

Балтабаев А.М., Балтабаев М.К.

Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования (ГОУВПО) «Кыргызско-Российский Славянский университет имени первого президента Российской Федерации Б.Н. Ельцина», ул. Киевская, 44, г. Бишкек, Кыргызстан, 720000

## **CLINICAL APPLICATION OF THE TREATMENT AGAINST RELAPSES OF ALOPECIA AREATA**

Baltabaev A.M., Baltabaev M.K.

State Educational Institution of Higher Professional Education «The Kyrgyz-Russian Slavic University named after B.N. Yeltsin», Bishkek, Kyrgyzstan, Kievskaya str., 44, Bishkek, Kyrgyzstan, 720000

### **РЕЗЮМЕ**

Актуальность. В статье представлены современные данные об этиопатогенезе гнездовой алопеции на основании обзора литературы, отмечена роль вирусной инфекции в патогенезе аутоиммунных заболеваний (витилиго, аутоиммунного тиреоидита) имеющих общие

патогенетические механизмы развития с ГА. Приведены данные собственного исследования с описанием клинических случаев.

Материалы и методы. Исследование включало группу из 10 пациентов с различными клиническими формами гнездной алопеции (ГА), ранее получившие системную кортикостероидную терапию без клинически значимого результата и/или развитием рецидивов после ее отмены.

Результаты. На основании данных собственного оригинального исследования получен положительный результат в виде клинически значимого возобновления роста волос в очагах выпадения после применения пациентами противовирусного лечения препаратами ганцикловир и валганцикловир и отмены кортикостероидной терапии. Приведено описание клинических случаев пациентов с ГА.

Заключение. Литературные данные свидетельствуют о вовлечении Т-клеточного звена иммунитета и развития перифолликулярного аутоиммунного воспаления в результате длительной персистенции или реактивации герпесвирусной инфекции как возможного триггера потери иммунной привилегии клеток дермального сосочка волоса и развитием антигенной мимикрии. Можно провести корреляцию данной концепции с моделью развития аутоиммунного поражения синовиальной оболочки суставов и клапанов сердца в результате перенесения стрептококковой инфекции. Низкая приверженность пациентов к длительной кортикостероидной иммуносупрессивной терапии и частое развитие синдрома отмены после ее отмены, позволяет рассматривать данную патогенетическую противовирусную терапию как возможную профилактику рецидивов гнездной алопеции. Различными авторами отмечена роль вирусных инфекций в генезе коморбидных с гнездной алопецией заболеваний (аутоиммунный тиреоидит, витилиго, ревматоидный артрит). Положительная клиническая динамика после

патогенетического противовирусного лечения, характеризующаяся застарением очагов выпадения волос позволяет рассматривать герпесвирусную инфекцию, в частности ЦМВ и ВЭБ как возможный триггер гнездной алопеции и ряда аутоиммунных заболеваний. Обозначена роль трихоскопии как инструмента визуальной диагностики и определения активности течения алопеции во время проводимого лечения.

**Ключевые слова:** гнездная алопеция, системная кортикостероидная терапия, герпесвирусная инфекция, ганцикловир, валганцикловир

## **SUMMARY**

**Actuality.** The article contains relevant data on etiopathogenesis of alopecia areata based on literature review. Hypothesis that herpes viral infection might contribute in pathogenesis of variety of autoimmune diseases (vitiligo, autoimmune thyroiditis) which have comorbidity with AA. Data of own research along with clinical cases are presented in article.

**Materials and methods.** The study was carried out on 10 patients suffered from different clinical forms of alopecia areata and having recurrent relapses after immunosuppressive therapy withdrawal.

**Results.** Based on our own original study clinically significant hair regrowth was observed in the patients received antiviral medicines – ganciclovir and valganciclovir after systemic corticosteroid therapy withdrawn. Clinical cases of patients with alopecia areata are presented in paper.

**Conclusion.** Literature data review dysregulation of T-cell immunity response as a result of persistence or reactivation of herpesvirus infection as a possible trigger of immune tolerance loss of dermal hair papilla cells and subsequent development of perifollicular autoimmune inflammation. This concept could be correlated with the model of autoimmune damage to the synovial membrane of the joints and heart valves resulting from chronic streptococcal infection (tonsillitis). Patients are less committed to long-term

immunosuppressive treatment because of wide range of side effects and frequent relapses after it withdrawal. Above mentioned pathogenetic antiviral therapy consider as a possible prophylaxis of alopecia areata relapses. Several authors noted the role of viral infections in the pathogenesis of variety autoimmune diseases comorbid to alopecia (autoimmune thyroiditis, vitiligo, rheumatoid arthritis and etc.). Clinical considerable effect after antiviral treatment followed by hair regrowth in foci of alopecia might consider herpesvirus infection, especially cytomegalovirus and Epstein-Barr viruses as a possible trigger of alopecia areata and a number of autoimmune diseases.

**Keywords:** alopecia areata, systemic immunosuppressive therapy, herpesvirus infection, ganciclovir, valganciclovir

Актуальность гнездной алопеции обусловлена ее повсеместной распространенностью, неоднократными рецидивами и отсутствием специфической этиотропной терапии, ввиду мультифакторного генеза заболевания. Остается открытым вопрос в инициации аутоиммунного воспаления, влияющего на развитие заболевания при сочетанном воздействии факторов: нарушении нейрогуморальной регуляции, очагов хронической инфекции, потери иммунной привилегии и других экзогенных причин [1, 2, 3]. Разработанные методы лечения направлены на снижение аутоагрессии и основаны на иммуносупрессивной терапии, а назначение витаминов и средств стимулирующих микроциркуляцию оказывает положительный клинический эффект, однако не предупреждает рецидивов [4, 5, 6].

Согласно положениям аутоиммунной теории, гнездная алопеция рассматривается как тканеспецифическое заболевание, связанное с инфильтрацией Т-клеточной популяции перибульбарной области фолликула в фазе анагена, ведущее к преждевременной индукции телогена и выпадению волоса [2, 3, 7]. Совместно с цитокинами:  $\gamma$ -интерфероном,

интерлейкином-2 происходит аттракция Т-клеточного пула, с инициацией перифолликулярного аутоиммунного воспаления и в дальнейшем случайно распространяется на близлежащие фолликулы, что ведет к образованию очагов по типу «роя пчёл» [2, 3, 7, 8].

Учитывая неоднозначность этиологического фактора в инициации гнездовой алопеции, возможно рассматривать некий инфекционный агент в качестве суперантигена, индуцирующего антигенную мимикрию и сенсibilизацию, с переходом в аутоиммунное воспаление схожее с ревматическим поражением сердечных клапанов и синовиальной оболочки суставов при стрептококковой инфекции [3, 8-10].

Помимо наследственной предрасположенности, способствующей развитию аутоиммунных заболеваний, таких как: сахарный диабет, красная волчанка, большая роль принадлежит инфекционным патогенам [2, 3, 8-10]. В исследовании Pender M.P. (2012) показана взаимосвязь между ранними проявлениями аутоиммунитета при волчанке и специфическими реакциями вируса Эпштейна-Барра (ВЭБ) по типу антигенной мимикрии. В сравнении с контрольной группой, вначале заболевания у пациентов с красной волчанкой обнаружено ДНК вируса Эпштейна-Барра, одновременно с повышенным титром антител к данному вирусу. Также продемонстрировано, что пациенты с ГА имеют дефицит CD8 + Т-клеток, что приводит к инфицированию ВЭБ органа-мишени, клональной экспансии ВЭБ и выработке антител, что приводит к инфильтрации аутореактивными Т-клетками [10]. Представляется интересным, что при гнездовой алопеции наблюдается формирование перифолликулярного воспаления преимущественно аутореактивными CD8 + Т-клеток с примесью CD 4+, тогда как при персистирующей ВЭБ-инфекции идет супрессия данного клеточного звена. Отдельное внимание уделяется защитному влиянию витамина Д, дефицит которого

рассматривается как маркер клинической тяжести некоторых аутоиммунных заболеваний [10].

Описан ряд клинических случаев и рецидивов гнездной алопеции после инфицирования или вакцинации против вирусных гепатитов В и С, случаями инфекционного мононуклеоза, вызываемого вирусом Эпштейн-Барра в течение полугода до начала алопеции, что предполагает их патогенетическую связь [8, 11].

Сезонность рецидивов гнездной алопеции вне зависимости от атопического дерматита согласно исследованиям R'Ovidio может быть объяснена неспецифической иммуносупрессией в летние месяцы за счет уменьшения действия возможных триггеров – аллергенов, инфекций и увеличением солнечной экспозиции [12].

В работе Беречикидзе (2012) выявлена повышенная сенсibilизация пациентов ГА к различным бактериальным антигенам, что проявлялось реакцией бласттрансформации лимфоцитов и реакцией пассивной геммаглютинации, способствовавшей развитию аутоиммунного воспаления вокруг волосяного фолликула [8]. Также выявлен повышенный титр антител класса иммуноглобулина G к вирусам простого герпеса 6-типа и вирусу Эпштейна-Барр у пациентов с различной тяжестью ГА в сравнении с группой здоровых лиц, что может указывать на экспрессию вирусных антител на мембране клеток волосяных фолликулов, инициирующее T-клеточное опосредованное воспаление и дебют алопеции [8].

Некоторыми авторами отмечена триггерная роль ЦМВ в развитии ревматоидного артрита, сахарного диабета 1 типа, гнездной алопеции и заболеваний щитовидной железы [13]. Так Grimes и соавт. (1996) обнаружили геном ЦМВ в биоптатах кожи у 11 из 29 пациентов с витилиго, которое часто ассоциировано с ГА ввиду общности механизмов патогенеза и является коморбидным состоянием [14]. Skinner (1995)

совместно с другими авторами в биоптатах кожи скальпа 9 из 10 пациентов с гнездной алопецией обнаружили фрагменты цитомегаловирусной инфекции с помощью полимеразно-цепной реакции [15], на основании чего предложена гипотеза о том, что гнездная алопеция может инициироваться цитомегаловирусом (ЦМВ) [8, 16]. Противоположная точка зрения, отображенная исследователями А. Tosti и соавт. (1996) [17], указывала на отсутствие генома ЦМВ-инфекции в биоптатах скальпа, исследованных методом гибридизации *in situ*, что было прокомментировано авторами как ложно-положительный результат ПЦР анализа ввиду возможной его контаминации кровью при взятии материала [17]. В другом схожем исследовании García-Hernández и соавт. (1998) методом ПЦР анализа проводился анализ биоптатов кожи скальпа в 3 клинических группах: включавших пациентов с первым эпизодом ГА, пациентов с ВИЧ-инфекцией и сопутствующей ГА, и в третьей – пациентов с различными видами выпадения волос: андрогенетической, гнездной и рубцовыми. Ни в одной из трех групп не было обнаружено наличие генома ЦМВ в исследуемом материале [18]. Антагонистические мнения авторов и различающиеся результаты исследований, проведенных методом ПЦР, указывают на необходимость более тщательного изучения вопроса.

Наличие высокой распространенности данных вирусов в популяции и частое обнаружение антител у здоровых лиц, говорит о наличии генетической предрасположенности, схожих антигенов гистосовместимости, различных триггеров необходимых для активации аутоиммунного процесса вокруг волосяного фолликула у лиц с гнездной алопецией, имеющее патогенетическую параллель с потерей иммунологической толерантности кератиноцитов эпидермиса в этиопатогенезе истинной акантолитической пузырчатки [19, 20].

В международных клинических протоколах основным принципом лечения гнездной алопеции является применение иммуносупрессивных препаратов [3-6]. В зависимости от тяжести течения глюкокортикостероиды применяются локально при легкой и средней тяжести, тогда как при выпадении более 50% волос на скальпе и вовлечении кожного покрова рекомендуется сочетание кортикостероидов с цитостатиками, сочетание которых дает синергичный иммуносупрессивный эффект и уменьшает выраженность побочных эффектов системной терапии [4, 5, 6].

Частота проявлений побочных явлений от проводимой терапии варьирует в зависимости от длительности применения и дозировки, что не всегда сопоставимо с положительным клиническим течением дерматоза, носящим кратковременный характер ввиду развития синдрома отмены после прекращения иммуносупрессии [4, 5, 6, 21].

Наиболее частые побочные явления такие как: синдром Иценко-Кушинга, обострение инфекционных заболеваний, гипертензия, язвенные поражения желудка и двенадцатиперстной кишки, требуют тщательного анализа анамнеза жизни пациентов для предотвращения ятрогенного эффекта [5, 6, 19, 21]. Наличие возможных рецидивов заболевания и невозможность прогноза течения вне зависимости от проводимого лечения ограничивает возможности проведения постоянного иммуносупрессивного лечения. Потеря иммунной толерантности волосяного фолликула с последующим развитием перibuльбарного аутоиммунного Т-клеточного воспаления указывает на необходимость поиска и установления инициального триггера, запускающего патологический цикл иммунных реакций, что позволит сделать противорецидивную терапию гнездной алопеции узконаправленной и таргетированной.



В нашем исследовании была рассмотрена роль ЦМВ и ВЭБ-инфекции как возможного триггера гнездовой алопеции, ввиду ее хронической персистенции и наличия данных о возможной инициации ряда аутоиммунных заболеваний – сахарного диабета, витилиго, ревматоидного артрита и аутоиммунного тиреоидита, имеющие с гнездовой алопеции схожие механизмы патогенеза и являющиеся коморбидными состояниями [8-11, 14, 15, 16, 22].

### **Обоснование противовирусной терапии**

Цитомегаловирус относится к ДНК-содержащему герпесвирусу 5 типа, ассоциированному с множеством клинических синдромов. Согласно серологическим исследованиям, самый низкий процент 20,9% наблюдается у новорожденных, по мере взросления процент инфицирования возрастает и может достигать 100% у пожилых людей в развивающихся странах. После заражения у иммунокомпетентных лиц вирус фиксируется в клетках эндотелиальной системы, эпителиоцитах, фибробластах, где находится в латентном состоянии и контролируется специфическими Т-клетками памяти (CD4+, CD8+). При выраженной иммуносупрессии (СПИД, после трансплантации органов, прием иммунодепрессантов) происходит реактивация вируса с развитием мультисистемных поражений: ЦМВ-ретинита, гепатита, пневмонии, колита и нередко с фатальным исходом [21, 23, 24]. Однако, также отмечено повышение титра противовирусных антител в сыворотке крови группы лиц без видимых проявлений иммунодефицита или во время физиологических изменений (беременности), когда наблюдается реактивация герпесвирусной инфекции без явной клинической манифестации [8, 10, 19, 20, 23, 24].

Количественный показатель антител IgM и IgG иммуноферментным анализом имеет значение для выявления острой фазы или недавно перенесенной инфекции или для определения реактивации ЦМВ-инфекции, однако часто регистрируются ложно положительные

результаты ввиду длительной циркуляции антител. Для оценки первичной инфекции или реактивации используют понятие авидности антител к IgG, когда понятие низкой авидности свидетельствует о первично протекающем заражении [23]. *Коэффициент позитивности* (КП) при цитомегаловирусной инфекции считается титр более 1,0. КП является расчетным показателем отношения оптической плотности сыворотки крови пациента к предельно допустимому пороговому значению и измеряется в МЕ/мл. Показатель КП менее 0,8 расценивается как отрицательный и свидетельствует об отсутствии антител к герпесвирусной инфекции. Значения от 0,9 до 1,1 – сомнительные и более 1,1-1,2 оцениваются как положительные.

Суть нашего исследования состоит в том, что у больных с неоднократными рецидивами и тяжелыми формами ГА в периферической крови обнаружен повышенный титр специфических иммуноглобулинов G к цитомегаловирусу и вирусу Эпштейна-Барр, что указывает на возможную инициацию гнездовой алопеции и ряда аутоиммунных состояний персистенцией и активацией ЦМВ и других типов герпесвирусной инфекции [8-11, 13-16, 20]. Применение разработанного способа лечения было основано на результатах исследований ряда авторов [8, 10, 16] и собственных данных [19, 20] и состоит в применении препаратов с широким спектром противовирусной активности – ганцикловира и валганцикловира у пациентов с неоднократными эпизодами в качестве противорецидивного лечения. Ганцикловир проявляет активность в отношении вирусов простого герпеса 1 и 2 типов, цитомегаловируса (ЦМВ), герпесвируса типа 6, ветряной оспы, вируса Эпштейн-Барра и вируса гепатита В, а также устойчивых к валацикловиру штаммов. Валганцикловир является L-валиловым эфиром ганцикловира, который после приема внутрь быстро трансформируется в ганцикловир при участии эстераз кишечника и печени [19, 20, 23, 25, 26].

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением было 10 пациентов (4 мужчин и 6 женщин) в возрасте от 25 до 55 лет с торпидным течением и рецидивирующими формами гнездной алопеции, получившие системную кортикостероидную терапию с отсутствием клинически значимого улучшения или развитием рецидивов после прекращения лечения. Набор клинического материала проводился с 2018 года.

Гнездную алопецию оценивали по клиническим формам: локальная, многоочаговая, субтотальная, ТА/УА) [27, 28]. Для оценки активности проводился тест натяжения (pull-test), величину которого определяли количеством выпавших волос по краям очага(ов) при потягивании [22, 27, 28]. Пациентам была рекомендована биопсия участков ГА, однако все пациенты отказались от процедуры ввиду травматизации кожных покровов. Для верификации диагноза использована трихоскопия (дерматоскопия) очагов выпадения волос, с учетом ряда патогномоничных признаков гнездной алопеции, оценки активности и тяжести патологического процесса [22, 27, 28].

Перед началом разработанного лечения всем пациентам проводился иммуноферментный анализ с определением титра антител класса IgM и IgG к вирусам простого герпеса HSV I и HSV II, цитомегаловирусу (ЦМВ) и вирусу Эпштейн-Барра (ВЭБ), «коэффициент позитивности» устанавливался в соответствии с референсными лабораторными значениями [8, 19, 23].

Перед назначением нового патогенетического лечения все пациенты получали стандартный курс лечения с использованием витаминов и микроэлементов для улучшения роста волос и одновременными местными аппликациями кортикостероидных мазей (ТКС): бетаметазона дипропионат 0,05% и клобетазола пропионат 0,05% [4, 5, 6, 22, 27]. Мази

использовались локально или аппликационно 1-2 раза в сутки, от одного до двух месяцев при легкой, и от 3 до 6 месяцев при среднетяжелых и тяжелых формах алопеции [4, 5, 6].

Системная кортикостероидная терапия проводилась пациентам со среднетяжелой и тяжелой степенью выпадения волос препаратом преднизолон с последующей снижающей схемой согласно общепринятой методике [4, 6, 27]. После кортикостероидной терапии отмечено быстрое восстановление роста волос, однако после окончания лечения у трех пациентов констатирован рецидив дерматоза. Ввиду низкой комплаентности со стороны пациентов и вариацией побочных эффектов системного лечения в последующем использовались только топические кортикостероидные мази.

В группе, получавших нами предложенную патогенетическую терапию, были пациенты со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания, с развитием синдрома отмены и обострением гнездовой алопеции.

До начала патогенетического лечения противовирусными препаратами ганцикловир/валганцикловир пациентами заполнялась форма информированного согласия на добровольное участие в исследовании с уведомлением о действии препарата, возможных побочных явлениях проводимой терапии и длительности курса лечения. До лечения пациентам проводились следующие параклинические анализы: общий анализ крови, печеночные и почечные тесты; ИФА на определение титра антител IgM и IgG к герпесвирусной инфекции.

Через два месяца после полного прекращения системной кортикостероидной терапии было назначено патогенетическое лечение с целью предупреждения рецидива алопеции с использованием противовирусных препаратов широкого спектра действия ганцикловир по 250-500 мг внутривенно на 100 мл физиологического раствора, ежедневно,

№10, с последующим переходом через 2 месяца на пероральную форму препарата со схожим фармакологическим действием – валганцикловир. Препарат валганцикловир назначался таблетировано по 450 мг 2 раза в сутки на протяжении 10 дней. Проводился курс лечения двукратно с интервалом в 2-3 месяца. Одновременно к терапии были рекомендованы иммуностропные препараты: тилорон, инозин пранобекс, в соответствующих аннотации дозировках для усиления противовирусного эффекта и элиминации вируса. Лечение проводилось к период ремиссии или снижения активности течения заболевания, ввиду того, что назначение противовирусных препаратов в активную стадию вызывает массовую гибель вируса и резкое повышение циркулирующих антител, которое может индуцировать усиление аутоиммунного перифолликулярного воспаления [19, 20].

### **Клинический случай 1**

Пациент А., 1989 года обратился на прием в связи с появлением очагов выпадения волос на голове, их расширением и обильным выпадением волос. Данное выпадение наблюдается в течение 2 лет, данный эпизод – второй, который длился на протяжении 2 месяцев. Во время первого эпизода заболевания отмечал положительную динамику кожного процесса и зарастание очагов после проведения раздражающего наружного лечения и приема поливитаминных комплексов.

**Клинический анализ крови:** гемоглобин – 157 г/л; эритроциты –  $5,5 \times 10^{12}$ /л; ЦП -0.86; тромбоциты –  $234 \times 10^9$ /л; лейкоциты –  $9,1 \times 10^9$ /л; палочкоядерные нейтрофилы – 3%; сегментоядерные нейтрофилы – 60%; эозинофилы – 1%; базофилы – 1%, лимфоциты – 27%, моноциты – 8%; СОЭ – 4 мм/ч. **Биохимические анализы:** АЛТ – 31,6 Ед/л; АСТ- 20,8 Ед/л; Щелочная фосфатаза – 43.7 МЕ/л; холестерин – 3.5 ммоль/л; общий белок – 76.8 г/л; Т3 – 1.61 нмоль/л; Т4 – 135.1 нмоль/л; ТТГ – 2.99 мМЕ/л,

Гликогемоглобин – 5,7%, Общий тестостерон – 12,7 нмоль/л, пролактин-153мЕД/л. Из сопутствующих состояний выявлен дефицит витамина Д сыворотки – 29 нг/мл.

При осмотре наблюдались множественные очаги выпадения волос на коже головы различной формы и размеров от 5 до 15 см в диаметре. Ногтевые пластины не изменены. Pull-тест (тест натяжения волос) – положительный (4-5 волос). На трихоскопии отмечалось наличие патогномоничных симптомов гнездовой алопеции – «желтых» (пустующих фолликулов в фазе кеногена) и единичных «чёрных» точек (трихомалация, признак острой стадии и прогрессирования патологического процесса); волос в виде «восклицательного знака» и обломанных «пеньков», единичных веллусных волос [22, 27, 28].

На основании клинических, анамнестических и трихоскопических паттернов выставлен диагноз: гнездовая алопеция, многоочаговая форма, активная стадия. Рекомендовано к лечению: витамин D – 5000 МЕ утром ежедневно в течение 2 мес., цинка сульфат (10мг) 2 раза в сутки, после еды в течение 1 мес. Наружно: мазь бетаметазона дипропионат 0,05% – наносить на очаги выпадения волос 2 раза в сутки, в течение 2 месяцев [4, 6, 22, 27].

При последующих посещениях через два месяца отмечено расширение и слияние очагов в связи с чем было рекомендовано проведение системной иммуносупрессивной терапии преднизолоном из расчета 40 мг/сутки с последующим снижением по 5 мг/неделю и полной отменой. Аспаркам – 1 таблетка 3 раза в сутки, во время приема преднизолона. В течение месяца после проведенного лечения преднизолоном отмечалась положительная динамика (рис. 1 а-в): возобновление роста пушкового волоса и зарастание очагов, снижение активности процесса при трихоскопии – отсутствие «черных» точек, волос в виде «восклицательного» знака.



**а**



**б**



**в**

Рис. 1 Пациент А., 32 года. Фото после лечения системной терапии преднизолоном 40 мг/сутки: 1а-в

После полной отмены иммуносупрессивной терапии наблюдался рецидив алопеции через 1 месяц, сопровождаемый расширением предшествовавших очагов (рис. 2 а-в). Пациент отказался от проведения повторной системной терапии.



**а**



**б**



**в**



**г**

Рис.2 Пациент А., 32 года. Фото через 1 месяц после отмены кортикостероидной терапии: а-в, г – трихоскопия

После обсуждения с пациентом предложенного лечения и согласия проведено обследование ИФА методом антител класса IgM и IgG на ЦМВ,



ВЭБ, ВПГ-1,2 типов. Выявлено повышение КП (коэффициента позитивности) герпесвирусной инфекции сыворотки больше референсных значений (менее 1,0) – ИФА на ЦМВ IgG – 295 МЕ/мл, ВЭБ – 12,1 МЕ/мл, ВПГ-1,2 типов – отр. Проведена терапия: ганцикловир – 250 мг внутривенно на 100 мл физиологического раствора, ежедневно, после пробы, № 10. Для усиления вирусостатического действия использованы иммуностропный препарат: Тилорон по (0,25) 1 таблетка 1 раз в сутки на протяжении 2 дней и переходом на перемежающую схему по таблетке через день, № 10 на курс лечения. Лечение пациент перенес хорошо, на 3-4 день отмечалось першение в горле, которое самопроизвольно прошло. Через 2 месяца был проведен повторный курс лечения препаратом валганцикловир таблетированно по 450 мг 2 раза в сутки на протяжении 10 дней, также с применением тилорона в вышеуказанных дозировках. Наружно: ТГКС мазь с клобетазола пропионатом 0,05% 1 раз в сутки – аппликационно не менее 8 часов в сутки, 3 месяца.

Через 1,5 месяца после проведенной патогенетической терапии пациент отметил возобновление роста волос в очагах их зарастание на 60%, что оценивалось нами как клинически значимое улучшение (рис. 3 а-г). Через 2 месяца был назначен таблетированный противовирусный препарат валганцикловир (450 мг) по 1 таблетке 2 раза в сутки, после еды. 10 дней.



**а**



**б**



**в**



**г**

Рис. 3 Пациент А., 32 года. Фото пациента через 1,5 месяца после проведенного противовирусного лечения: а-в, г-трихоскопия

При повторном обследовании сыворотки крови через 2 месяца перед вторым курсом лечения ИФА на титр антител получен результат: ЦМВ IgG – 242 МЕ/мл, ВЭБ – 6,23 МЕ/мл. Клинический анализ крови: гемоглобин – 168 г/л; эритроциты –  $5,7 \times 10^{12}$ /л; ЦП – 0.90; тромбоциты –  $309 \times 10^9$ /л; лейкоциты –  $7,1 \times 10^9$ /л; палочкоядерные нейтрофилы – 59,6%; сегментоядерные нейтрофилы – 59,6%; эозинофилы – 1,5%; базофилы – 1%, лимфоциты – 30%, моноциты – 8,3%; СОЭ – 3 мм/ч. Пациент наблюдался ежемесячно на протяжении 3 месяцев без рецидива заболевания. Через 4 месяца после проведенной противовирусной терапии пациент обратился с жалобой на расширение очагов и усиление выпадения волос после перенесенного гриппа. Проведен повторный курс лечения с развитием стойкого клинического положительного эффекта.

## **Клинический случай 2**

Пациентка Б., 1994 г.р. обратилась с жалобами на очаговое выпадение волос повсеместно на голове, также одной брови. Начало заболевания связывает с перенесенной простудой и периодической мигренозной головной болью. Страдает в течение 1 года. Вначале появился очаг выпадения в затылочной области, который расширялся и увеличивался в размерах, далее появились новые очаги в теменной области и процесс распространился по всей волосистой части головы. Обращалась к дерматологу – применяла настойку стручкового перца, чеснока, принимала поливитамины, эффект был незаметен. Через два месяца отметила поредение в области правой брови и в последствии ее выпадение. Одновременно наблюдалось увеличение старых очагов в размерах, их слияние и постепенное облысение по всей коже скальпа с сохранением «островков» волос.

Анамнез жизни: ОРВИ, переболела вирусным гепатитом А в возрасте 5 лет, ветряная оспа в детстве, рецидивирующий лабиальный

герпес, мигрень. Наследственный анамнез отрицает. Семейный статус: замужем. Беременностей – 1, аборт – 2. Менструальный цикл – регулярный, 28 дней. Со слов больной наблюдается по поводу ДЖВП у гастроэнтеролога. Аллергия на пищевые продукты – белок коровьего молока.

**Клинический анализ крови:** гемоглобин – 118 г/л; эритроциты –  $4.0 \times 10^{12}$ /л; ЦП – 0.90; тромбоциты –  $253 \times 10^9$ /л; лейкоциты –  $4.9 \times 10^9$ /л; палочкоядерные нейтрофилы – 3%; сегментоядерные нейтрофилы – 55%; эозинофилы – 1%; базофилы – 1%, лимфоциты – 35%; моноциты – 5%; СОЭ – 4 мм/ч. **Биохимические анализы:** АЛТ – 7.23 Ед/л; АСТ – 13.43 Ед/л; Щелочная фосфатаза – 43.7 МЕ/л; холестерин – 3.5 ммоль/л; ферритин 15,3 нг/мл; Т3 – 1.61 нмоль/л; Т4 – 135.1 нмоль/л; ТТГ – 2.99 мМЕ/л. Витамин Д – 60 МЕ/мл.

**Локальный статус:** дерматоз распространенный, имеются диффузные очаги облысения в теменной, теменно-затылочной, и затылочной областях, с единичными «островками» сохраненных волос. Тест натяжения – положительный (рис 4. а-в). Рост пушкового волоса на теле сохранен. Ногтевые пластины не изменены. При трихоскопии определяются характерные для ГА признаки: волосяные фолликулы в очагах сохранены, имеется зона распатанных волос, обломанные пеньки волос в виде «восклицательного знака», «желтые точки», единичные «черные точки» – признак острой стадии и прогрессирования патологического процесса, также непигментированный пушковый волос (рис. 4 г).

На основании клинических и трихоскопических критериев выставлен диагноз: гнездная алопеция, субтотальная форма, активная стадия.



**а**



**б**



**в**



**г**

Рис. 4 Пациентка Б., 26 лет. Фото до лечения системной кортикостероидной терапией преднизолоном: а-в (г-трихоскопия)

*Проведено лечение:* преднизолон (40 мг) (5+3 таблетки) в сутки, с постепенным снижением дозы и отменой препарата в течение 8 недель. Аспаркам – 1 таблетка 3 раза в сутки, во время приема преднизолона. Витамин D (5000 МЕ) – утром, ежедневно, 3 месяца. Цинка сульфат (10мг)

– 1 водорастворимая таблетка 2 раза в сутки после еды, 1 месяц. Наружно: мазь клобетазола пропионат 0,05% – наносить на кожу скальпа в виде аппликации под окклюзионную повязку вечером, 5 дней в неделю на протяжении 3 месяцев. Миноксидил 5% лосьон – через 30 минут после нанесения мази, также 3 месяца [60].

Лечение перенесла удовлетворительно, беспокоили боли в желудке, в связи с чем был назначен пантопразол 40 мг/сутки, на время приема преднизолона. После курса лечения отмечался рост пушковых (веллус) волос в очагах, зона расшатанных волос отсутствовала (рис. 5 а-в).



**а**



**б**



**В**

Рис. 5 Пациентка Б., 26 лет. Фото после лечения системной терапией преднизолоном 40 мг/сутки: а-в

Через два с половиной месяца наблюдения вновь стали появляться единичные очаги выпадения волос. В связи с обострением эрозивного гастрита после приема кортикостероидной терапии, пациентка отказалась от повторного курса преднизолона.

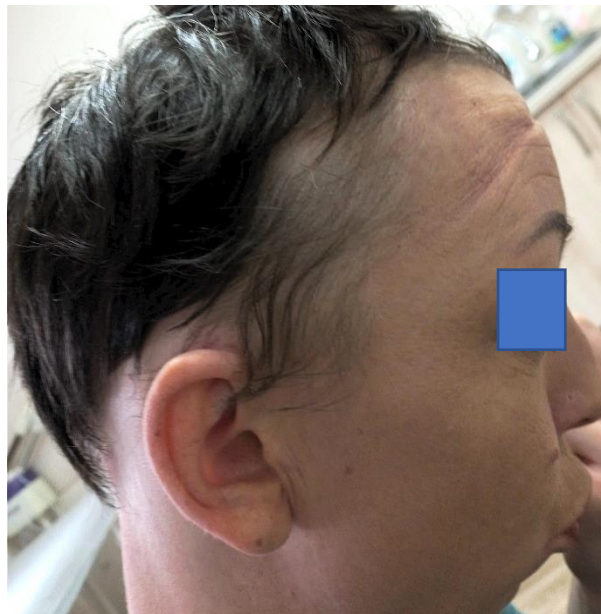
После обсуждения с пациентом возможностей альтернативного лечения и её согласия проведено обследование ИФА методом антител класса IgM и IgG на ЦМВ, ВЭБ, ВПГ-1,2 типов. Выявлено повышение КП (коэффициента позитивности) герпесвирусной инфекции сыворотки в несколько раз превышающих референсные значения. ИФА анализ IgM на герпесвирусную инфекцию периферической крови – отрицательный. ИФА на ЦМВ IgG -213 МЕ/мл; ВЭБ – отриц., ВПГ-1,2 типов – 48,6 МЕ/мл. Проведена противовирусная терапия пероральным препаратом валганцикловир в таблетках по 450 мг 2 раза в сутки на протяжении 10 дней. Для усиления противовирусного действия использован иммуотропный препарат: тилорон по (0,25) 1 таблетка 1 раз в сутки на

протяжение 2 дней и переходом на перемежающую схему по таблетке через день, №10 на курс лечения. Наружно: ТГКС мазь с клобетазола пропионатом 0,05% 1 раз в сутки – аппликационно, 3 месяца. Пациентка перенесла лечение хорошо, отмечалось уменьшение мигрирующих головных болей и рецидивов лабиального герпеса.

На протяжении 2 месяцев после проведенной терапии, пациентка наблюдалась регулярно. Через полтора месяца у пациентки отмечен рост vellusa в очагах, очаги перестали расширяться. На протяжении следующего месяца появился пигментированный волос, клинически очаги не расширялись. При трихоскопии: наблюдается сохранении «желтых» точек по периферии очагов, появление vellусного волоса, отсутствие других паттернов активности ГА (рис. 6 а-г).



**а**



**б**





**В**

**Г**

Рис. 6 Пациентка Б., 26 лет. Фото пациента через 2 месяца после проведенного противовирусного лечения: а-в, г- трихоскопия

Повторный анализ на наличие антител периферической крови к герпесвирусной инфекции проведен через 3 месяца. ИФА антител IgG к ЦМВ составил – 115 МЕ/мл, IgG к ВПГ 1,2 типов – 26 МЕ/мл. Проведен повторный курс валганцикловиrom в сочетании с тилороном. В данный момент пациентка находится под динамическим наблюдением.

## **ВЫВОДЫ**

1. Учитывая многогранность и неясность этиологии гнездовой алопеции существуют гипотезы, описывающие каскад патологических реакций, ведущих к потере иммунологической толерантности волосяного фолликула (ВФ). Потеря антигенной привилегии волосяного фолликула может быть также обусловлена повышенной экспрессией вирусных антител на поверхности клеток волосяного сосочка, что может инициировать развитие Т-клеточного перибульбарного инфильтрата и последующее выпадение волоса.

2. Представляется интересным изучение эпатогенетической связи между персистенцией вирусной инфекции и потерей иммунной привилегии фолликула, а также возможной ассоциацией с некоторыми аутоиммунными заболеваниями имеющих коморбидность с гнездной алопецией: витилиго, ревматоидный артрит, аутоиммунный тиреодит. Отмечена возможная роль ЦМВ и ВЭБ инфекции как инициатора аутоиммунного воспаления при данных заболеваниях [8, 10, 14, 15, 20, 22].

3. Отсутствие стойкого эффекта, наличие неоднократных рецидивов и побочные эффекты после системной иммуносупрессивной терапии, способствует низкой комплаентности пациентов, что оставляет открытым вопрос поиска новых способов лечения гнездной алопеции.

4. Клиническое наблюдение за больными, получившими противовирусное лечение препаратами ганцикловир и валганцикловир, не выявило побочного действия во время терапии, что позволяет рекомендовать их в качестве дополнительного препарата в комплексной терапии рецидивирующих форм гнездной алопеции, что в нашей практике позволило снизить частоту рецидивов и способствовало более стойкой клинической ремиссии [20].

#### **СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:**

1. Huang K.P., Mullangi S., Guo Y., Qureshi A.A. Autoimmune, atopic, and mental health comorbid conditions associated with alopecia areata in the United States. *JAMA Dermatol* 2013; 149(7): 789-794.

2. McElwee K.J., Gilhar A., Tobin D.J. et al. What causes alopecia areata? *Exp Dermatol* 2013; 22(9): 609-626.

3. Pratt C.H., King L.E. Jr, Messenger A.G. et al. Alopecia areata. *Nat Rev Dis Primers* 2017; 3: 17011.

4. Messenger A.G., McKillop J., Farrant P. et al. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of alopecia areata 2012. *Br J Dermatol* 2012; 166(5): 916-926.
5. Strazzulla L.C., Wang E.H.C., Avila L. et al. Alopecia areata: An appraisal of new treatment approaches and overview of current therapies. *J Am Acad Dermatol* 2018; 78(1): 15-24.
6. Cranwell W.C., Lai V.W., Photiou L. et al. Treatment of alopecia areata: An Australian expert consensus statement. *Australas J Dermatol* 2019; 60(2): 163-170.
7. Potekaev N.N., Kogan E.A., Gadzhigorieva A.G. et al. Investigations of local immune mechanisms of inflammation in patients presenting with spot baldness (alopecia areata) with special reference to the activity of the disease. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya* 2010; 5: 103-108. [Потекаев Н.Н., Коган Е.А., Гаджигороева А.Г. и др. Исследование местных иммунных механизмов воспаления при гнездной алопеции с учетом активности заболевания. *Клиническая дерматология и венерология* 2010; 5: 103-108].
8. Berechikidze T.S., Lomonosov K.M. Contribution of viruses to the pathogenesis of alopecia areata. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney* 2012; (2): 56-58. [Беречикидзе Т.Т., Ломоносов К.М. Вирусная гипотеза патогенеза гнездной алопеции. *Российский журнал кожных и венерических болезней* 2012; (2): 56-58].

9. Cunningham M.W. Molecular Mimicry, Autoimmunity, and Infection: The Cross-Reactive Antigens of Group A Streptococci and their Sequelae. *Microbiol Spectr* 2019; 7(4): 1-26.
10. Pender M.P. CD8+ T-Cell Deficiency, Epstein-Barr Virus Infection, Vitamin D Deficiency, and Steps to Autoimmunity: A Unifying Hypothesis. *Autoimmune Dis* 2012; 2012: 189096.
11. Rodriguez T.A., Duvic M. Onset of alopecia areata after Epstein-Barr virus infectious mononucleosis. *J Am Acad Dermatol* 2008; 59(1): 137-139.
12. d'Ovidio R., d'Ovidio F. Recidive stagionali dell'alopecia areata. *G Ital Dermatol Venereol* 1995; 130: 295-298.
13. Murayama J., Jisaki F., Ayata M. et al. Cytomegalovirus genomes demonstrated by polymerase chain reaction in synovial fluid from rheumatoid arthritis patients. *Clin Exp Rheumatol* 1992; 10(2): 161-164.
14. Grimes P.E., Sevall J., Vodjani A. Cytomegalovirus DNA identified in skin biopsy specimens of patients with vitiligo. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35(1): 21-26.
15. Skinner R.B. Jr, Light W.H., Bale G.F. et al. Alopecia areata and presence of cytomegalovirus DNA. *JAMA* 1995; 273(18): 1419-1420.
16. Offidani A., Amerio P., Bernardini M.L. et al. Role of cytomegalovirus replication in alopecia areata pathogenesis. *J Cutan Med Surg* 2000; 4(2): 63-65.

17. Tosti A., La Placa M., Placucci F. et al. No correlation between cytomegalovirus and alopecia areata. *J Invest Dermatol* 1996; 107(3): 443.

18. García-Hernández M.J., Torres M.J., Palomares J.C. et al. No evidence of cytomegalovirus DNA in alopecia areata. *J Invest Dermatol* 1998; 110(2): 185.

19. Baltabaev M.K., Baltabaev A.M. Clinical application of gancyclovir in the complex treatment of the different forms of true acantholytic pemphigus. *Vestnik dermatologii i venerologii* 2015; 91(3): 124-130.  
[Балтабаев М.К., Балтабаев А.М. Клинический опыт применения ганцикловира в комплексной терапии различных форм истинной акантолитической пузырчатки. *Вестник дерматологии и венерологии* 2015; 91(3): 124-130].

20. Patent №2259 Kyrgyz Republic. Baltabaev M.K., Baltabaev A.M., Baltabaev L.M. Method of the treatment of recurrent alopecia areata. URL: [http://derm.krsu.edu.kg/images/files/publication/patents/Patent\\_po\\_alapecii.jpg](http://derm.krsu.edu.kg/images/files/publication/patents/Patent_po_alapecii.jpg)  
[Патент №2259 Кыргызская Республика. Балтабаев М.К., Балтабаев А.М., Балтабаева Л.М. Способ лечения рецидива алопеции. URL: [http://derm.krsu.edu.kg/images/files/publication/patents/Patent\\_po\\_alapecii.jpg](http://derm.krsu.edu.kg/images/files/publication/patents/Patent_po_alapecii.jpg)]

21. Buchman A.L. Side effects of corticosteroid therapy. *J Clin Gastroenterol* 2001; 33(4): 289-294.

22. Балтабаев А.М., Балтабаев М.К. Сопутствующая патология у пациентов с гнездной алопецией. *Российский журнал кожных и венерических*

болезней 2020; 23(6): 414-421. [Baltabaev A.M., Baltabaev M.K. Comorbidity in patients with alopecia areata. Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney 2020; 23(6): 414-421.

23. Dioverti M.V., Razonable R.R. Cytomegalovirus. Microbiol Spectr 2016; 4(4). <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.DMIH2-0022-2015>.

24. Staras S.A., Dollard S.C., Radford K.W. et al. Seroprevalence of cytomegalovirus infection in the United States, 1988-1994. Clin Infect Dis 2006; 43 (9): 1143-1151.

25. Instructions for medical use of the drug Valcite. URL: <https://www.roche.ru/ru/produkty/katalog/valcit.html> (accessed 03.03.2021) [Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Вальцит. URL: <https://www.roche.ru/ru/produkty/katalog/valcit.html> (дата обращения : 03.03.2022)]

26. Instructions for the medical use of the drug ganciclovir. URL: <https://znaniemed.ru/ганцикловир> (accessed 03.03.2021) [Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ганцикловир. URL: <https://znaniemed.ru/ганцикловир> (дата обращения : 03.03.2022)]

27. Адаскевич В.П., Мяделец О.Д., Тихоновская И.В. Алопеция. Москва: Медицинская книга, Издательство НГМА; 2000. [Adaskevich V.P., Myadelets O.D., Tikhonovskaya I.V. Alopecia. Moscow : Medical book, Izdatel'stvo NGMA; 2000]

28. Serbina I.M. Assessment of the severity of alopecia areata. *Dermatologiya ta venerologiya* 2014; 66(4): 65-71. [Сербина И.М. Оценка степени тяжести гнездовой алопеции. *Дерматология та венерология* 2014; 66(4): 65-71]

***Сведения об авторах:***

**Балтабаев Алиджон Мир-Алиевич (Baltabaev Alidzhon Mir-Alievich)** – к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии и фтизиатрии ГОУВПО «Кыргызско-Российский Славянский университет им. Б.Н. Ельцина», 720000, г. Бишкек, Республика Кыргызстан. E-mail: alijon.baltabayev@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-8807-464X>. Автор, ответственный за переписку, +996558356095

**Балтабаев Мир-Али Курбан-Алиевич (Baltabaev Mir-Ali Kurban-Alievich)** – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии и фтизиатрии ГОУВПО «Кыргызско-Российский Славянский университет им. Б.Н. Ельцина», 720000, г. Бишкек, Республика Кыргызстан, <http://orcid.org/0000-0003-3453-2876>

**Вклад авторов:**

Концепция и дизайн исследования – М.К. Балтабаев, А.М. Балтабаев

Сбор и обработка материала – А.М. Балтабаев, М.К. Балтабаев

Написание текста – А.М. Балтабаев

Редактирование – М.К. Балтабаев

У исследования не было спонсорской поддержки.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

