

## Клинико-лабораторные критерии для дифференциальной диагностики андрогенной и постковидной алопеции у женщин

© Кондрахина И.Н.<sup>1</sup>, Кондрахин А.А.<sup>2</sup>, Никоноров А.А.<sup>1\*</sup>, Никонорова Е.Р.<sup>1, 3</sup>, Дерябин Д.Г.<sup>1</sup>, Кубанов А.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии, Москва, Россия

<sup>2</sup>Российский университет медицины, Москва, Россия

<sup>3</sup>Всероссийский институт лекарственных и ароматических растений, Москва, Россия

**Обоснование.** Наиболее частой формой патологической утраты волос является андрогенная алопеция (АГА), возникающая на фоне гормональных и микронутриентных нарушений. При COVID-19 резко возросло количество пациенток с осложнением в виде постковидной алопеции (ПКА), зачастую при отсутствии других симптомов COVID-19.

**Цель исследования.** Поиск объективных критериев дифференциальной диагностики АГА и ПКА у женщин, основанных на трихологических и лабораторных показателях.

**Методы.** Критерии формирования групп: АГА — повышенный уровень дигидротестостерона, наличие клинических признаков АГА; ПКА — ранее подтвержденный РТ-ПЦР диагноз COVID-19, наличие признаков алопеции. Характеристика волосяного покрова проводилась на основе данных трихограмм и фототрихограмм. В сыворотке крови пациенток определялись дигидротестостерон, витамины В<sub>9</sub>, В<sub>12</sub>, D и E, а также Ca, Fe, Mg, Se, Cu, Zn. Для определения критериев дифференцирования АГА и ПКА был применен алгоритм CART с формированием древовидной иерархической структуры.

**Результаты.** Анализ трихограмм и фототрихограмм показал, что если при АГА изменяется соотношение телоген/анаген в андрогензависимой (теменной) зоне, то при ПКА — в теменной и затылочной. Парадоксальным результатом стало отсутствие различий в уровне дигидротестостерона между группами АГА и ПКА. Выявлено снижение Cu (на 46,4%;  $p = 0,006$ ) и повышение Se (на 24,7%;  $p = 0,003$ ) при ПКА в сравнении с АГА. Алгоритм CART позволил с 96%-ю вероятностью разделить случаи АГА и ПКА с помощью таких дифференцирующих критериев, как доля волос в фазе телогена в теменной зоне скальпа ( $< 17\%$  — АГА;  $\geq 17\%$  — ПКА) и уровень микроэлемента Se в плазме крови ( $< 107$  мкг/л — АГА;  $\geq 107$  мкг/л — ПКА).

**Заключение.** Представлены объективные критерии дифференциальной диагностики АГА и ПКА в виде доли волос в фазе телогена в теменной зоне скальпа и уровня Se в плазме крови.

**Ключевые слова:** андрогенная алопеция у женщин; алопеция после перенесенного COVID-19; трихограмма; дигидротестостерон; витамины; микроэлементы

**Конфликт интересов:** авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

**Источник финансирования:** исследование и публикация статьи осуществлены на личные средства авторского коллектива.

Для цитирования: Кондрахина И.Н., Кондрахин А.А., Никоноров А.А., Никонорова Е.Р., Дерябин Д.Г., Кубанов А.А. Клинико-лабораторные критерии для дифференциальной диагностики андрогенной и постковидной алопеции у женщин. Вестник дерматологии и венерологии. 2024;100(4):00–00. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv16778>

Ahead of Print

<https://doi.org/10.25208/vdv16778>

## **Clinical signs and laboratory tests for the differential diagnosis of androgenic and post-COVID-19 alopecia in women**

© Irina N. Kondrakhina<sup>1</sup>, Alexey A. Kondrakhin<sup>2</sup>, Alexandr A. Nikonorov<sup>1\*</sup>, Eugenia R. Nikonorova<sup>1,3</sup>, Dmitry G. Deryabin<sup>1</sup>, Alexey A. Kubanov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Moscow State University of Medicine, Moscow, Russia

<sup>3</sup>All-Russian Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants, Moscow, Russia

**Background.** The most common type of pathological hair loss in women is androgenetic alopecia (AGA), arises due to hormonal and micronutrient imbalances. During the COVID-19 epidemic, there has been an increase in the number of female patients with alopecia as a complication, with some individuals experiencing alopecia the sole indication of asymptomatic COVID-19.

**Aims.** The search for objective criteria for the differential diagnosis of AGA and post-COVID alopecia in women based on trichological and laboratory markers.

**Methods.** The including criteria for AGA were elevated dihydrotestosterone (DHT) levels, for the post-COVID alopecia — a diagnosis of COVID-19 using RT-PCR and the presence of alopecia symptoms for both conditions. Quantitative characteristics of hairs were analyzed based on trichogram and phototrichogram. Levels of DHT, vitamins B<sub>9</sub>, B<sub>12</sub>, D, E, Ca, Fe, Mg, Se, Cu, and Zn were evaluated in serum. CART algorithm (Classification and Regression Trees) was applied to determine criteria to differentiate between patients with androgenetic and post-COVID alopecia.

**Results.** Analysis revealed the change in telogen/anagen ratio in the androgen-dependent zone in in AGA, and in androgen-dependent (parietal) area in post-COVID. Notably, patients with post-COVID alopecia exhibited elevated DHT levels compared to reference, with no significant difference in comparison to AGA. There was a significant 46.4% reduction in Cu content ( $p = 0.006$ ) alongside an 24.7% increase in Se levels ( $p = 0.003$ ) in post-COVID alopecia.

**Conclusions.** The percent of telogen hair and serum Se level as the objective criteria for the differential diagnosis of AGA and post-COVID alopecia in women are presented.

**Keywords:** female androgenic alopecia; post-COVID-19 alopecia; trichogram; dihydrotestosterone; vitamins; trace elements

**Вестник дерматологии и венерологии. 2024. In Press. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv16778>**

Conflict of interest: the authors have confirmed that there are no conflicts of interest to disclose.

Funding source: the research and publication of the article was carried out at the personal expense of the team of author.

For citation: Kondrakhina IN, Kondrakhin AA, Nikonorov AA, Nikonorova ER, Deryabin DG, Kubanov AA. Clinical signs and laboratory tests for the differential diagnosis of androgenic and post-COVID-19 alopecia in women. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2024;100(4):00–00. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv16778>

Ahead of Print

## Обоснование

Алопеция — наиболее частая причина потери волос у женщин, которая занимает значительное место в работе косметологических клиник. Выпадение волос по женскому типу, или женская андрогенная алопеция (АГА), является основной и наиболее распространенной причиной выпадения волос у взрослых женщин [1, 2], которое может оказывать значительное психологическое воздействие, приводить к тревоге и депрессии. По этой причине очень важна ранняя диагностика, чтобы остановить прогрессирование заболевания, особенно с трансформацией его в рубцовую алопецию [3]. Показана значимость комплекса гормональных и микронутриентных нарушений в патогенезе АГА [4], что позволяет эффективно осуществлять ее лечение. В последние годы в клинической практике резко возросло количество пациентов с патологической утратой волос после перенесенного заболевания COVID-19 [5]. Следует отметить, что зачастую патологическая утрата волос является единственным объективным признаком бессимптомного протекания COVID-19, проявляющимся через 2–3 месяца после окончания инфекционного процесса [6, 7]. При этом отсутствие клинических признаков заболевания наблюдается более чем у 75% всех инфицированных SARS-CoV-2 [6]. Все больше данных указывают на то, что волосяные фолликулы являются мишенью для SARS-CoV-2, а выпадение волос — характерным проявлением COVID-19. При этом в большинстве случаев (82,8%) данное проявление COVID-19 наблюдается у женщин [8]. Показана роль андрогенов [9], дефицита/дисбаланса микроэлементов в патогенезе и развитии заболевания COVID-19 [10], но до настоящего времени не понятен вклад этих факторов в формирование постковидной алопеции (ПКА), что, безусловно, затрудняет как диагностику, так и последующую терапию данного состояния. В связи с этим **целью исследования** явился поиск научно обоснованных критериев для дифференциальной диагностики АГА и ПКА у женщин, основанных на информативных клинических и лабораторных показателях.

## Методы

### *Дизайн исследования*

Проведено открытое обсервационное неконтролируемое проспективное клиническое исследование роли трихологических параметров и наиболее значимых для роста волос показателей — дигидротестостерона (ДТС), витаминов В<sub>9</sub> (фолиевая кислота), В<sub>12</sub>, D (в форме 25(OH)D<sub>3</sub>) и E, а также кальция (Ca), железа (Fe), магния (Mg), селена (Se), меди (Cu) и цинка (Zn) в крови в дифференциальной диагностике АГА и ПКА у женщин.

### *Критерии соответствия*

В исследовании приняли участие пациенты, самостоятельно обратившиеся за медицинской помощью в ФГБУ «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии» (ГНЦДК) Минздрава России с жалобами на потерю волос.

Критериями формирования группы ПКА было наличие ранее подтвержденного диагноза COVID-19 с помощью РТ-ПЦР теста на SARS-CoV-2-позитивность и наличие признаков алопеции. Критериями формирования группы АГА были: 1) наблюдение в период до эпидемии COVID-19 (до февраля 2020 г.); 2) повышенный уровень ДТС и наличие признаков алопеции, соответствующих диагнозу ранних стадий АГА.

Критериями невключения являлись случаи утраты волос как осложнения другого (основного) заболевания, а также прием витаминно-минеральных комплексов в течение 3 месяцев до включения в исследование.

#### ***Условия проведения***

Клиническое и инструментальное обследование пациентов с АГА и ПКА выполнено в консультативно-диагностическом центре ГНЦДК Минздрава России. Определение содержания ДТС, микроэлементов и витаминов в сыворотке крови — в лабораторном центре того же медицинского учреждения и в лаборатории ООО «Микронутриенты» (г. Москва).

#### ***Продолжительность исследования***

Все клинические и лабораторные исследования выполнены в период с января 2018 по декабрь 2023 г.

#### ***Описание медицинского вмешательства***

**Трихографический анализ.** Оценка количественных характеристик волосяного покрова проводилась на основе данных трихограммы и фототрихограммы, выполненных с использованием микрокамеры AramoSG (Aram HUVIS Co. Ltd., Республика Корея), с последующей обработкой полученных изображений профессиональной компьютерной диагностической программой Trichoscience PRO v. 1.4 (Россия). При помощи объектива  $\times 60$  на участках  $0,1 \pm 0,004$  см<sup>2</sup> определялось количество волос в андрогензависимой (теменной) и андрогеннезависимой (затылочной) зонах. Измерение диаметра стержней волос проводилось с помощью объектива  $\times 200$ . Перед проведением фототрихограммы выполнялось подбривание волос на длину 0,2–0,3 мм на участках площадью 8–10 мм<sup>2</sup> в теменной и затылочной зонах, после чего через 48 ч на них наносился красящий состав IgoraBonacrom черного цвета (Schwartzkopf, Германия). После 10-минутной экспозиции краситель смывался спиртосодержащим средством, а прокрашенные участки

анализировались с помощью объектива  $\times 60$ . Подсчет количества волос на  $1 \text{ см}^2$  осуществлялся автоматически.

**Анализ гормонов, витаминов и микроэлементов.** Образцы крови были взяты из локтевой вены в отдельные пробирки для анализа гормонов, витаминов, макро- и микроэлементов. Образцы сыворотки получали центрифугированием при  $1600g$  в течение 10 мин.

Определение уровня ДГС в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа при помощи микропланшетного фотометра Multiscan Ascent (Thermo Scientific, США) с использованием наборов реагентов производства DRG Instruments GmbH (Германия). Для определения концентраций витаминов  $B_{12}$ ,  $B_9$  (фолиевая кислота), D (в форме  $25(OH)D_3$ ) и E использованы методы иммуноферментного и иммунолюминесцентного анализа, а также высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией на EVOQTQMS (Bruker Daltonics GmbH, Германия) в соответствии с инструкцией производителя.

Оценку уровней кальция (Ca), железа (Fe), магния (Mg), селена (Se), меди (Cu) и цинка (Zn) в образцах сыворотки крови проводили с помощью масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой (ICP-MS) на спектрометре NexION300D (Perkin Elmer Inc., Шелтон, Коннектикут, США). Калибровку системы ICP-MS проводили с использованием 0,5; 5; 10 и 50 мкг/л растворов исследуемых элементов, приготовленных из имеющегося в продаже набора универсальных стандартов сбора данных (Perkin Elmer Inc.). В качестве референсных значений применялись национальные нормативы с учетом пола, возраста и региона проживания.

#### ***Этическая экспертиза***

Все лица, включенные в исследование, предоставили письменное информированное согласие на участие в исследовании. Исследование выполнено в соответствии с правилами Декларации Хельсинки 1975 г (<https://www.wma.net/what-we-do/medical-ethics/declaration-of-helsinki/>), пересмотр 2013 г., протокол одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России (протоколы № 7 от 31 октября 2017 г. и № 5 от 30 марта 2022 г.), согласно которому оно соответствует стандартам добросовестной клинической практики и доказательной медицины.

#### ***Статистический анализ***

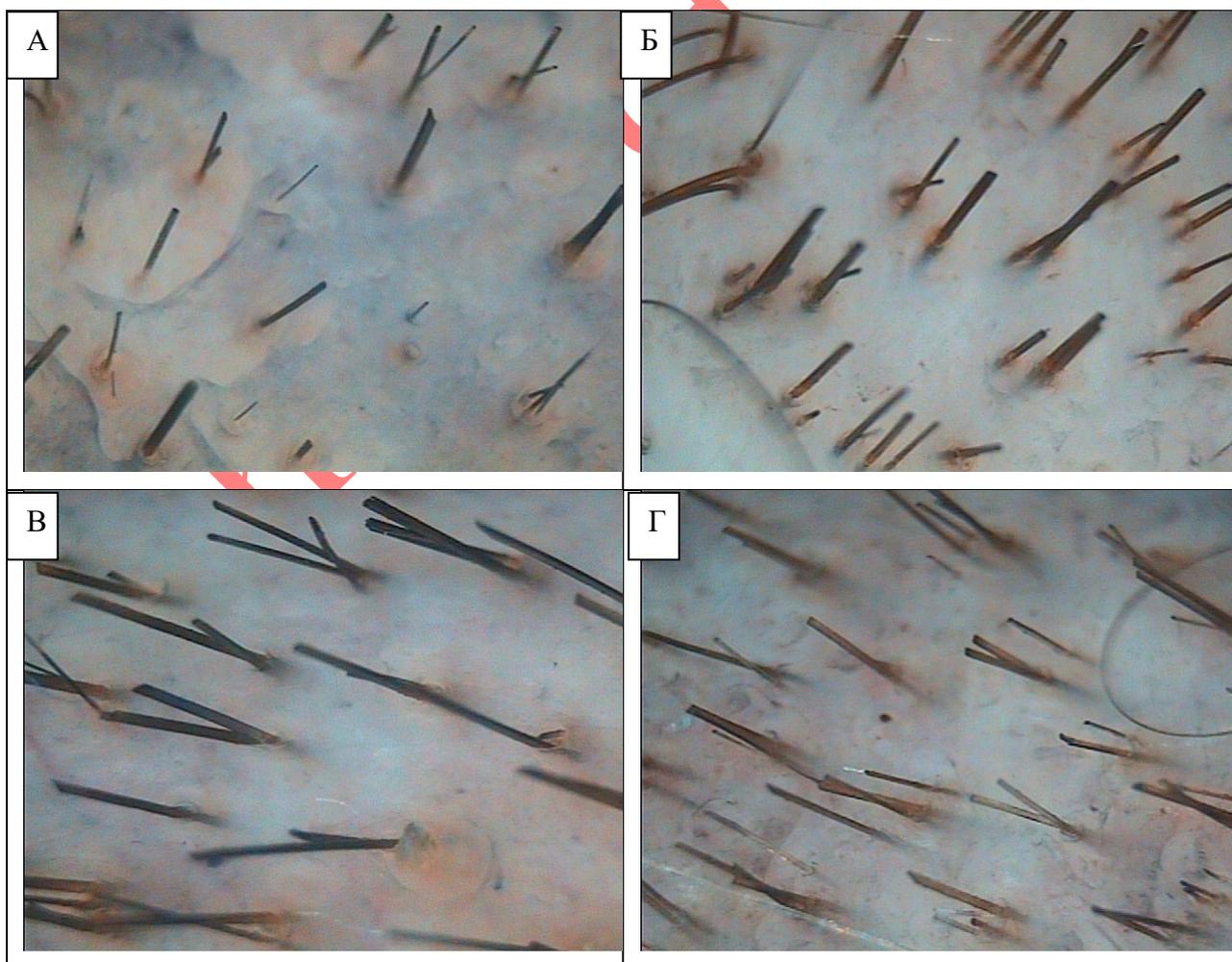
Размер выборки предварительно не рассчитывался. Анализ данных проводился при помощи RStudio (версия 2022.12.0+353) и языка программирования R. Оценка распределения данных проводилась при помощи критерия Шапиро–Уилкса. Данные

представлены в виде медианы (25–75-й перцентили). Сравнение групп проводилось при помощи критерия Манна–Уитни. Различия считались достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ . Корреляционный анализ проводили по методу Спирмена. Для оценки факторов, позволяющих классифицировать пациентов с АГА и ПКА в данной выборке, был применен алгоритм CART (Classification and Regression Trees), основанный на рекурсивном разбиении имеющихся данных с отбором информативных предикторов и формированием древовидной иерархической структуры.

## Результаты

**Объекты (участники) исследования:** Средний возраст принявших участие в исследовании женщин составил 36 (26–40) лет в группе АГА и 35 (25–40) лет — группе COVID-19 ( $p = 0,8$ ). Количество времени, прошедшее с момента перенесенного COVID-19 до обращения с жалобами на выпадение волос, составило 7 (4–12) месяцев.

Фототрихограммы пациентов с АГА и ПКА представлены на **рис. 1**.



**Рис. 1.** Фототрихограммы пациентов с постковидной и андрогенной алопецией. Теменная зона: А — АГА; Б — ПКА; затылочная зона: В — АГА; Г — ПКА

*Примечание.* АГА — андрогенная алопеция; ПКА — постковидная алопеция.

**Fig. 1.** Phototrichograms of patients with post-COVID and androgenetic alopecia. Parietal zone: А — АГА; Б — post-COVID; occipital zone: В — АГА; Г — post-COVID

*Note.* АГА — androgenetic alopecia; post-COVID — post-COVID alopecia.

### Основные результаты исследования

Как видно из данных, представленных в **табл. 1**, при АГА и ПКА практически все трихологические показатели статистически значимо отличались от референсных значений, за исключением количества волос в фазе телогена и анагена в затылочной зоне у пациентов с АГА. Следует отметить, что алопеция, вызванная COVID-19, характеризовалась более выраженным снижением плотности волос как в теменной (на 18,6%;  $p < 0,001$ ), так и затылочной (на 13,3%;  $p < 0,001$ ) зонах по сравнению с АГА. При этом диаметр волос в теменной и затылочной зонах в исследованных группах не различался. Важно отметить существенно большее количество волосяных фолликулов, находящихся в фазе телогена (на 75% в теменной ( $p < 0,001$ ) и в 2,57 раза в затылочной ( $p < 0,001$ ) зонах) и более низкое количество волосяных фолликулов, находящихся в фазе анагена (на 9,2% в теменной ( $p < 0,001$ ) и на 9,8% в затылочной ( $p < 0,001$ ) зонах) у пациентов с ПКА, что позволяет охарактеризовать ее как телогеновую.

**Таблица 1.** Сравнительная характеристика трихограмм у пациенток с андрогенной и постковидной алопецией

**Table 1.** Comparative analysis of the trichograms of patients with androgenetic and post-COVID alopecia

Характеристика	Референсные значения	АГА ( $n = 33$ )	ПКА ( $n = 34$ )
Плотность волос, на 1 см <sup>2</sup> : в теменной зоне	250–300	210 (192–222) <sup>°</sup>	171 (165–191) <sup>*°</sup>
в затылочной зоне	250–300	218 (192–234) <sup>°</sup>	189 (176–202) <sup>*°</sup>
Средний диаметр волос, мкм: в теменной зоне	≥ 54	40 (35–45) <sup>°</sup>	41 (39–44) <sup>°</sup>
в затылочной зоне	≥ 54	42 (35–50) <sup>°</sup>	42 (39–46) <sup>°</sup>
Доля волос в фазе телогена, %:	10	12 (7–17) <sup>°</sup>	21 (19–25) <sup>*°</sup>

в теменной зоне			
в затылочной зоне	10	7 (5–14)	18 (15–19)*°
Доля волос в фазе анагена, %:	90	87 (80–92)°	79 (75–81)*°
в теменной зоне			
в затылочной зоне	90	92 (86–94)	83 (81–85)*°

\* Достоверные различия по сравнению с группой АГА,  $p < 0,05$ .  
 ° Достоверные различия по сравнению с референсным значением,  $p < 0,05$ .  
 \* Differences were significant in comparison to AGA group,  $p < 0.05$ .  
 ° Differences were significant in comparison to reference values,  $p < 0.05$ .

*Примечание.* АГА — андрогенная алопеция; ПКА — постковидная алопеция.

*Note.* AGA — androgenetic alopecia; post-COVID — post-COVID alopecia.

Анализ данных, представленных в **табл. 2**, не выявил различий между группами как в ДТС, так и в уровне исследованных витаминов, а также Fe, Ca, Mg и Zn. При этом уровень ДТС достоверно превышал референсные значения как в группе АГА ( $p = 0,006$ ), так и в группе ПКА ( $p = 0,048$ ).

**Таблица 2.** Показатели содержания ДТС, витаминов, макро- и микроэлементов в сыворотке крови пациенток с постковидной и андрогенной алопецией

**Table 2.** The levels of DHT, macronutrients and trace elements in serum of patients with androgenetic and post-COVID alopecia

Показатель	Референсные значения	АГА ( $n = 33$ )	ПКА ( $n = 34$ )
Дигидротестостерон, pg/mL	27–273	300 (234–401)°	300 (236–348)°
Vit B <sub>12</sub> , pg/mL	191–982	568 (441–698)	569 (275–693)
Vit B <sub>9</sub> (Folic acid), pg/mL	3,0–19,9	11,0 (7,5–14,0)	9,0 (2,5–10,8)
Vit D, ng/mL	30–100	25 (10–48)	29 (13–41)
Vit E, µg/mL	5–18	9,0 (7,0–11,0)	10,5 (8,0–12,0)
Fe, µmol/L	9–30,4	10,7 (7,0–17,5)	7,0 (6,0–10,5)
Ca, mmol/L	2,15–2,6	2,36 (2,30–2,47)	2,39 (2,30–2,45)
Mg, mmol/L	0,77–1,03	0,86 (0,65–0,94)	0,87 (0,65–0,90)
Cu, µmol/L	12,6–24,4	14,0 (10,0–17,0)	7,5 (6,0–15,9)*°
Zn, µmol/L	10,7–18,4	12,6 (9,0–15,6)	13,8 (9,0–16,0)

Se, µg/L	70–120	97 (84–113)	121 (106–135)*
* Достоверные различия по сравнению с группой АГА, $p < 0,05$ .			
° Достоверные различия по сравнению с референсным значением, $p < 0,05$ .			
* Differences were significant in comparison to AGA group, $p < 0.05$ .			
° Differences were significant in comparison to reference values, $p < 0.05$ .			

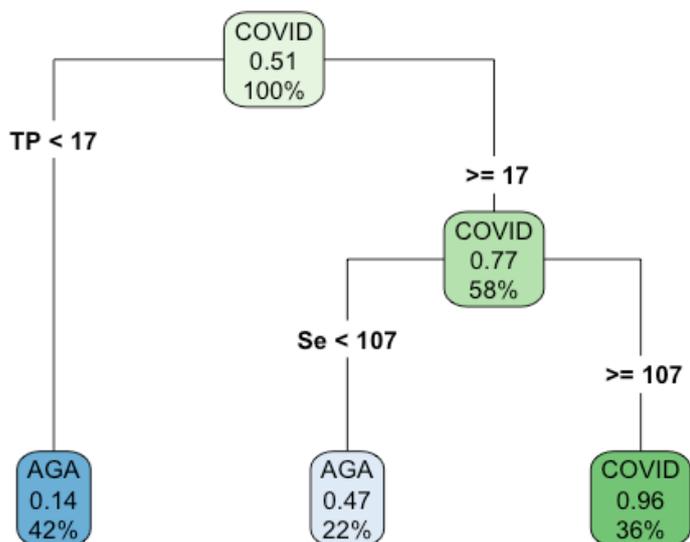
*Примечание.* АГА — андрогенная алопеция; ПКА — постковидная алопеция.

*Note.* AGA — androgenetic alopecia; post-COVID — post-COVID alopecia.

Наблюдалось статистически значимое различие между группами по содержанию Cu и Se в сыворотке крови: уровень Cu в группе ПКА был на 46,4% ( $p = 0,006$ ) ниже, чем в группе АГА, а уровень Se, наоборот, — на 24,7% выше ( $p = 0,003$ ). Более того, если в группе АГА сывороточный уровень Cu и Se находился в пределах референсных значений для данной категории лиц, то в группе ПКА медианные значения уровня Cu были ниже нижней границы референсных значений (12,6–24,4 µmol/L) ( $p = 0,019$ ), а медианные значения Se превышали верхнюю границу референсных значений (70–120 µg/L), однако данные различия были недостоверны ( $p = 0,457$ ). Следует отметить, что данный феномен (уровень Se > 120µg/L) был характерен для 20 (59%) из 34 обследованных женщин.

Важно, что в группе АГА корреляционный анализ показал положительную взаимосвязь уровня ДТС со средним диаметром волос в теменной ( $r = 0,358$ ;  $p = 0,040$ ) и затылочной ( $r = 0,346$ ;  $p = 0,048$ ) зонах, а в группе ПКА эта взаимосвязь была отрицательной и только со средним диаметром волос в затылочной зоне ( $r = -0,358$ ;  $p = 0,037$ ). Также в группе ПКА была выявлена отрицательная связь уровня ДТС с уровнем Cu ( $r = -0,576$ ;  $p < 0,001$ ). Таким образом, можно констатировать, что между АГА и ПКА существует ряд различий в клинических признаках и лабораторных показателях. При этом ни один из них не показал значимость в качестве одиночного объективного дифференцирующего критерия этих двух состояний. В связи с этим на заключительном этапе анализа взаимосвязи трихологических показателей с содержанием ДТС, витаминов, макро- и микроэлементов в сыворотке крови с помощью алгоритма CART был проведен поиск информативных предикторов, позволяющих классифицировать пациентов с АГА и ПКА в данной выборке (рис. 2). Проведенный анализ показал, что с вероятностью 96% ПКА обнаруживалась у пациентов, у которых доля волос в фазе телогена в теменной области была  $\geq 17\%$ , а уровень Se в крови был  $\geq 107$  µg/L — данному правилу следовали 36% пациентов. Если же доля волос в фазе телогена в теменной области была  $\geq 17\%$ , а уровень Se плазмы крови  $< 107$  µg/L, то с вероятностью 47% пациент принадлежал группе АГА (22% пациентов следовали этому

правилу). Наконец, если доля волос в фазе телогена в теменной области была  $< 17\%$ , то с вероятностью 14% пациент принадлежал группе АГА (42% пациентов следовали этому правилу).



**Рис. 2.** Информативные показатели, выявленные с помощью алгоритма CART и позволяющие классифицировать алопецию на андрогенную или постковидную

*Примечание.* TP (Telogen parietal) — количество волос в фазе телогена в париетальной зоне, %; Se — содержание селена,  $\mu\text{g/L}$ ; COVID — постковидная алопеция; АГА — андрогенная алопеция.

**Fig. 2.** Key indicators identified using the CART algorithm to classify alopecia as androgenic or post-COVID

*Note.* TP (telogen parietal) — the number of hairs in the telogen phase in the parietal zone, %; Se — selenium content,  $\mu\text{g/L}$ ; COVID — post-COVID alopecia; АГА — androgenic alopecia.

### Обсуждение

Данное исследование продемонстрировало интересный факт сопоставимости уровня ДТС в крови женщин с ПКА и АГА. Более того, несмотря на то что повышенные уровни ДТС в крови у женщин встречаются редко [11], у большинства лиц, обратившихся по поводу трихологических проблем после перенесенного COVID-19, наблюдалось значительное превышение референсных значений ДТС, характерных для здоровых женщин [12]. Данный феномен может быть следствием повышенной восприимчивости именно данной категории лиц к инфицированию SARS-CoV-2 вследствие роли андрогенов в патогенезе COVID-19, прежде всего за счет гормональной регуляции экспрессии мембранного Zn-содержащего белка — ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2) [13] и сериновой

трансмембранной протеазы 2 (СТМП2) [9, 14], играющих ключевую роль в проникновении вируса в клетку. Кроме того, половые гормоны имеют важное значение в модуляции врожденной и адаптивной иммунной системы [15], что также повышает вероятность инфицирования SARS-CoV-2 у женщин с повышенным уровнем ДТС.

Не понятны механизмы формирования показанного в данном исследовании повышенного уровня Se и пониженного уровня Cu в крови женщин после перенесенного COVID-19. Известно о разнонаправленности регуляции содержания Se и Cu при воспалительных состояниях [16], а также о негативном влиянии Cu на экспрессию и активность селенопротеидов [17]. Безусловно, в условиях снижения уровня Cu в крови вполне вероятно формирование ситуации, способствующей индукции синтеза селенопротеидов и соответствующему повышению уровня Se в крови, что и наблюдается в нашем исследовании в группе ПКА. Данное предположение может объяснить и тот факт, что у всех женщин, обратившихся в ГНЦДК МЗ России по поводу трихологических проблем после перенесенной инфекции COVID-19, заболевание протекало либо бессимптомно, либо в легкой форме, поскольку показана зависимость тяжести COVID-19 от исходного уровня Se [18, 19], в том числе и в связи с известной важной ролью Se в функционировании иммунной системы и в его непосредственным противовирусным действием [20–22]. При этом мы не знаем, было ли снижение уровня Cu в группе ПКА первичным вследствие нарушения функции высокоаффинных транспортеров меди Ctr1 и Ctr2 и/или алиментарных факторов, что и привело к алопеции как постковидному осложнению [23, 24], либо оно было вызвано инфекционным процессом, в том числе и за счет прямого действия на транспорт Cu в организм, что и привело к выпадению волос, поскольку роль Cu в развитии алопеции общеизвестна [25–27].

Показанные в данном исследовании отличия корреляционных зависимостей трихологических показателей в группах ПКА и АГА от ДТС и ряда микронутриентов свидетельствуют о существенном различии механизмов формирования данных состояний. При этом с учетом данных алгоритма CART, который позволил дифференцировать пациентов ПКА и АГА в данной выборке, сывороточный уровень Se может быть использован в дополнение к трихологическим показателям для дифференциальной диагностики. Однако данное положение требует подтверждения на большей выборке пациентов. Необходимо также учитывать нежелательность использования данной группой пациентов препаратов, содержащих Se, поскольку показано, что даже незначительное повышение уровня Se в крови сопровождается негативными последствиями в отношении

роста волос [4]. С другой стороны, в случае выявления гипокупремии необходимо подумать о целенаправленной, осторожной коррекции данного состояния.

### Заключение

Проведенное исследование впервые представляет объективные критерии для дифференциальной диагностики АГА и ПКА у женщин. Полученные данные указывают на вовлечение в процесс патологической утраты волос после перенесенного COVID-19 как андрогензависимой (теменной), так и андрогеннезависимой (затылочной) зон скальпа, что регистрируется на фоне дисбаланса микроэлементов — Cu (понижение) и Se (повышение). Разработанный на данной основе алгоритм позволяет с 96%-й вероятностью дифференцировать сравниваемые варианты патологической утраты волос и формирует основу для патогенетически обоснованной консервативной терапии.

### Литература/References

1. Ramos PM, Miot HA. Female pattern hair loss: a clinical and pathophysiological review. *An Bras Dermatol.* 2015;90(4):529–543. doi: 10.1590/abd1806-4841.20153370
2. Aukerman EL, Jafferany M. The psychological consequences of androgenetic alopecia: A systematic review. *J Cosmet Dermatol.* 2023;22(1):89–95. doi: 10.1111/jocd.14983
3. Starace M, Orlando G, Alessandrini A, et al. Female Androgenetic Alopecia: An Update on Diagnosis and Management. *Am J Clin Dermatol.* 2020;21(1):69–84. doi: 10.1007/s40257-019-00479-x
4. Kondrakhina IN, Verbenko DA, Zatevalov AM, Gatiatulina ER, Nikonorov AA, Deryabin DG, et al. A Cross-sectional Study of Plasma Trace Elements and Vitamins Content in Androgenetic Alopecia in Men. *Biol Trace Elem Res.* 2021;199(9):3232–3241. doi: 10.1007/s12011-020-02468-2
5. Nguyen B, Tosti A. Alopecia in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *JAAD Int.* 2022;7:67–77. doi: 10.1016/j.jdin.2022.02.006
6. Guan WJ., Zheng-yi Ni, Yu Hu, et al. Clinical characteristic sof coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708–1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032
7. Day M. COVID-19: four fifths of cases are asymptomatic, China figures indicate. *BMJ.* 2020;369:m1375. doi: 10.1136/bmj.m1375
8. 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. doi: 10.1111/jocd.15218

9. Veskovic D, Ros T, Icin T, Stepanovic K, Janjic N, Kuljancic D, et al. Association of androgenetic alopecia with a more severe form of COVID-19 infection. *Ir J Med Sci.* 2023;192(1):187–192. doi: 10.1007/s11845-022-02981-4
10. Gorji A, Ghadiri MK. Potential roles of micronutrient deficiency and immune system dysfunction in the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. *Nutrition.* 2021;82:111047. doi: 10.1016/j.nut.2020.111047
11. Lookingbill DP, Horton R, Demers LM, Marks JG Jr, Santen RJ. Tissue production of androgens in women with acne. *J Am Acad Dermatol.* 1985;12(3):481–487. doi: 10.1016/s0190-9622(85)70067-9
12. Shiraishi S, Lee PWN, Leung A, Goh VH, Swerdloff RS, Wang C. Simultaneous Measurement of Serum Testosterone and Dihydrotestosterone by Liquid Chromatography–Tandem Mass Spectrometry. *Clin Chem.* 2008;54(11):1855–1863. doi: 10.1373/clinchem.2008.103846
13. Wambier CG, Vaño-Galván S, McCoy J, Gomez-Zubiaur A, Herrera S, Hermosa-Gelbard Á, et al. Androgenetic alopecia present in the majority of hospitalized COVID-19: the “Gabrin sign”. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(2):680–682. doi: 10.1016/j.jaad.2020.05.079
14. Wambier CG, 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. doi: 10.1016/j.jaad.2020.04.032
15. Strobe JD, Chau CH, Figg WD. Are sex discordant outcomes in COVID-19 related to sex hormones? *Semin Oncol.* 2020;47(5):335–340. doi: 10.1053/j.seminoncol.2020.06.002
16. Sun Q, Hackler J, Hackler J, Gluschke H, Muric A, Simmons S, et al. Selenium and copper as biomarkers for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Nutrients.* 2020;12(6):1894. doi: 10.3390/nu12061894
17. Schwarz M, Lossow K, Schirl K, Hackler J, Renko K, Kopp JF, et al. Copper interferes with selenoprotein synthesis and activity. *Redox Biol.* 2020;37:101746. doi: 10.1016/j.redox.2020.101746
18. Zhang J, Taylor EW, Bennett K, Saad R, Rayman MP. Association between regional selenium status and reported outcome of COVID-19 cases in China. *Am J Clin Nutr.* 2020;111(6):1297–1299. doi: 10.1093/ajcn/nqaa095
19. Alexander J, Tinkov A, Strand TA, Alehagen U, Skalny A, Aaseth J. Early Nutritional Interventions with Zinc, Selenium and Vitamin D for Raising Anti-Viral Resistance Against Progressive COVID-19. *Nutrients.* 2020;12(8):2358. doi: 10.3390/nu1208235

20. Hoffmann PR, Berry MJ. The influence of selenium on immune responses. *Mol Nutr Food Res.* 2008;52(11):1273–1280. doi: 10.1002/mnfr.200700330
21. Steinbrenner H, Al-Quraishy S, Dkhil MA, Wunderlich F, Sies H. Dietary selenium in adjuvant therapy of viral and bacterial infections. *Adv Nutr.* 2015;6(1):73–82. doi: 10.3945/an.114.007575
22. Guillin OM, Vindry C, Ohlmann T, Chavatte L. Selenium, selenoproteins and viral infection. *Nutrients.* 2019;11(9):2101. doi: 10.3390/nu11092101
23. Zhou B, Gitschier J. hCTR1: a human gene for copper uptake identified by complementation in yeast. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1997;94(14):7481–7486. doi: 10.1073/pnas.94.14.7481
24. van den Berghe PV, Folmer DE, Malingré HE, van Beurden E, Klomp AE, van de Sluis B, et al. Human copper transporter 2 is localized in late endosomes and lysosomes and facilitates cellular copper uptake. *Biochem J.* 2007;407(1):49–59. doi: 10.1042/BJ20070705
25. Dastgheib L, Mostafavi-Pour Z, Abdorazagh AA, Khoshdel Z, Sadati MS, Ahrari I, et al. Comparison of Zn, Cu, and Fe content in hair and serum in alopecia areata patients with normal group. *Dermatol Res Pract.* 2014;2014:784863. doi: 10.1155/2014/784863
26. Skalnaya MG. Copper deficiency a new reason of androgenetic alopecia? In: Atroshi F. (ed.) *Pharmacology and nutritional intervention in the treatment of disease.* Ch. 17. Bookson Demand; 2014. P. 337–348. doi: <https://doi.org/10.5772/58416>
27. Кондрахина И.Н., Затевалов А.М., Гатиатулина Е.Р., Никоноров А.А., Дерябин Д.Г., Кубанов А.А. Оценка эффективности персонализированной коррекции микроэлементного и витаминного статуса при консервативной терапии начальных стадий андрогенной алопеции у мужчин. *Вестник РАМН.* 2021;76(6): 604–611. [Kondrakhina IN, Zatevalov AM, Gatiatulina ER, Nikonorov AA, Deryabin DG, Gubanov AA. Evaluation of the Effectiveness of Personalized Treatment of Trace Element and Vitamin Status in Men with Initial Stages of Androgenic Alopecia Treated with Conservative Therapy. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2021;76(6):604–611. (In Russ.)] doi: 10.15690/vramn1617

**Участие авторов:** все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи. Концепция и дизайн исследования — А.А. Кубанов, И.Н. Кондрахина; сбор и обработка материала — А.А. Кондрахин, Е.Р. Никонорова, И.Н. Кондрахина; написание текста статьи — А.А. Никоноров; редактирование — Д.Г. Дерябин; одобрение окончательной версии статьи — А.А. Кубанов.

**Authors' participation:** all authors: approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article. Concept and design of the study — Alexey A. Kubanov, Irina N. Kondrakhina; collection and processing of material — Alexey A. Kondrakhin, Eugenia R. Nikonorova, Irina N. Kondrakhina; text writing — Alexandr A. Nikonorov; editing — Dmitry G. Deryabin; approval of the final version of the article — Alexey A. Kubanov.

**Выражение признательности.** Авторы выражают искреннюю благодарность пациентам, принявшим участие в проведении исследования.

**Acknowledgment.** The authors wish to express their sincere gratitude to the patients participating in the study.

#### **Информация об авторах**

**\*Никоноров Александр Александрович** — д.м.н., профессор; адрес: 107076, Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7214-8176>; eLibrary SPIN: 3859-7081; e-mail: nikonorov\_all@mail.ru

**Кондрахина Ирина Никифоровна** — д.м.н.; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3662-9954>; eLibrary SPIN: 8721-9424; e-mail: kondrakhina77@gmail.com

**Кондрахин Алексей Андреевич** — студент; e-mail: kondrakhin3@gmail.com

**Никонорова Евгения Рамильевна** — к.м.н.; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6360-2194>; eLibrary SPIN: 5392-5170; e-mail: gatiatulinaer@gmail.com

**Дерябин Дмитрий Геннадиевич** — д.м.н., профессор; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2495-6694>; eLibrary SPIN: 8243-2537; e-mail: dgderyabin@yandex.ru

**Кубанов Алексей Алексеевич** — д.м.н., профессор, академик РАН; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7625-0503>; eLibrary SPIN: 8771-4990; e-mail: alex@cnikvi.ru

#### **Information about the authors**

\***Alexandr A. Nikonorov** — MD, PhD, Professor; address: 3 bldg 6, Korolenko street, 107076 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7214-8176>; eLibrary SPIN: 3859-7081; e-mail: nikonorov\_all@mail.ru

**Irina N. Kondrakhina** — MD, PhD; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3662-9954>; eLibrary SPIN: 8721-9424; e-mail: kondrakhina77@gmail.com

**Alexey A. Kondrakhin** — Student; e-mail: kondrakhin3@gmail.com

**Eugenia R. Nikonorova** — MD, PhD; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6360-2194>; eLibrary SPIN: 5392-5170; e-mail: gatiatulinaer@gmail.com

**Dmitry G. Deryabin** — MD, PhD, Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2495-6694>; eLibrary SPIN: 8243-2537; e-mail: dgderiyabin@yandex.ru

**Alexey A. Kubanov** — MD, PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7625-0503>; eLibrary SPIN: 8771-4990; e-mail: alex@cnikvi.ru

Статья поступила в редакцию: 02.04.2024

Принята к публикации: 15.07.2024

Опубликована онлайн: 24.07.2024

Submitted: 02.04.2024

Accepted: 15.07.2024

Published online: 24.07.2024

Ahead of Print