



И.А. Зайцев, В.В. Потий, Д.С. Паниева

Донецкий национальный медицинский университет  
имени Максима Горького

## Необратимая универсальная алопеция вследствие лечения вирусного гепатита С интерфероном- $\alpha 2a$ и рибавирином

### Ключевые слова

Универсальная алопеция, хронический вирусный гепатит С, противовирусная терапия.

Из многочисленных побочных эффектов комбинированной терапии хронического вирусного гепатита С интерфероном и рибавирином алопеция и высыпания на коже относятся к наиболее частым [1, 10, 19]. Выпадение волос не обязательно развивается, обычно оно выражено незначительно или умеренно и не приводит к облысению. В течение года после прекращения лечения у большей части пациентов волосяной покров восстанавливается [1, 10, 19]. Исключения составляют мужчины с андрогенетической предрасположенностью, у которых интерферонотерапия может индуцировать выпадение волос, продолжающееся и после прекращения лечения. Редким вариантом является гнездная алопеция, которая также может иметь обратное развитие после окончания терапии.

В доступной нам литературе имеются лишь единичные сообщения о развитии универсальной алопеции (охватывающей волосяной покров всего тела) у больных, получавших пегилированный интерферон и рибавирин (ПЭГ-ИФН + РБВ) по поводу хронического гепатита С [1, 3, 10, 19].

### Клиническое наблюдение

Под нашим наблюдением находился пациент Б., 23 года, с диагнозом «хронический вирусный гепатит С», который был установлен за несколько лет до визита в нашу клинику. Наиболее вероятно, что заражение произошло в прошлом при внутривенном введении наркотиков (больной отрицал наркоманию на момент обращения

в клинику). У пациента отсутствовали жалобы. Не было выявлено каких-либо объективных симптомов заболевания печени. Он имел избыточную массу тела (индекс массы тела — 31,8 кг/м<sup>2</sup>) и повышенное артериальное давление (140/90 мм рт. ст.). В крови выявлялись антитела к вирусу гепатита С класса IgG, РНК вируса (вирусная нагрузка — 1,8 · 10<sup>6</sup> МЕ/мл). Уровень АЛТ в 2 раза превышал верхнюю границу нормы в местной лаборатории, гамма-глутамилтрансфераза — в 1,5 раза. Тиреотропный гормон был в норме. Пациент был ВИЧ-негативен. Генотипирование выявило 3а-генотип вируса, в связи с чем было принято решение о лечении пегилированным интерфероном и рибавирином, а в качестве цели рассматривали полную элиминацию вируса.

Пациенту был назначен ПЭГ-ИФН  $\alpha$ -2a в дозе 180 мкг/нед в комбинации с РБВ по 800 мг ежедневно. Курс — 24 нед. Уровень трансаминаз нормализовался к концу 4-й недели терапии и в дальнейшем не повышался. В процессе лечения был достигнут ранний вирусологический ответ, который сохранился к окончанию 24-й недели после прекращения терапии (устойчивый вирусологический ответ), что подразумевает полное излечение [1, 10].

Во время терапии у больного наблюдали побочные эффекты противовирусной терапии, такие как гриппоподобный и астенический синдром, бессонница, диспепсия (периодические дискомфорт в животе и послабление стула). Уровень тиреотропного гормона в течение всего

періода лікування і після його припинення залишався нормальним.

Кінець 8-ї тижня лікування пацієнт повідомив про посилене випадіння волосся, а кінець 16-ї — розвиток гніздової алопеції, в зв'язі з чим почав брижити голову і не припиняв цього до кінця терапії. Через 24 тижня після закінчення лікування пацієнт повідомив, що гніздове облысення не проходить, лікування, яке йому призначив дерматолог місцевої поліклініки, не допомагає, і він продовжує зстригати волосся. Лабораторні тести на антинуклеарні антитіла, антитіла до нативної ДНК і тиреоглобуліну були негативними.

Через рік після припинення лікування пацієнт повідомив, що у нього повністю зникло волосся на голові, тулубі і кінцівках, включаючи брови, волосся в носі і вухах. Пацієнт був оглянутий дерматологом, проведена біопсія шкіри, після чого встановлено діагностичне «універсальна алопеція».

#### *Обсуждение случая*

Комбінація ПЭГ-ИФН + РБВ є єдиною можливою сучасною терапією хронічного вірусного гепатиту С у хворих, інфікованих 2-м або 3-м генотипом вірусу. Багаточисленні шкірні побічні ефекти лікування включають місцеві реакції в місці ін'єкції, прогресування таких шкірних захворювань як плоский лишай, псоріаз і витіліго. Протівірусна терапія веде до розвитку гіпертрихоза, седины, частіше всього — до випадіння волосся. Універсальна алопеція, як крайня ступінь випадіння волосся, при лікуванні ПЭГ-ИФН + РБВ зустрічається дуже рідко.

Універсальна алопеція — це тяжка форма нерубцового випадіння волосся [1, 10]. Генез захворювання точно не відомий, хоча є доказальства, свідчать про користь генетичних факторів, специфічних і неспецифічних імунних реакцій і впливу тригерних факторів оточуючого середовища. Біопсія шкіри виявляє як CD4<sup>+</sup>, так і CD8<sup>+</sup>Т-лімфоцитарну інфільтрацію всередині і навколо волосяних фолікулів, що може бути доказальством аутоімунної природи алопеції і ведучої ролі в порушенні циклу розвитку волосся цитокінів, цитотоксических Т-лімфоцитів і апоптозу. Продемонстровано зв'язок між експресією мРНК і Th<sub>1</sub>-цитокінами (ИФН-δ, ИЛ-2), а також ИЛ-1β в шкірі хворих гніздовою алопецією [2]. Косвенним доказальством на користь аутоімунного генезу захворювання є поєднання універсальної алопеції з іншими аутоімунними розладами, такими як витіліго, перніціозна анемія, міастенія,

червона волчанка, ревматоїдний артрит і язвенний коліт [1, 10, 19].

Можливо вважати встановленою зв'язок між лікуванням інтерфероном і розвитком таких аутоімунних порушень як гіпер- і гіпотиреоз, тромбоцитопенічна пурпура, гемолітична анемія, системна червона волчанка і ревматоїдний артрит [10, 19]. Зв'язано це з імуномодулюючим впливом ИФН (схилює імунну відповідь до Th<sub>2</sub> в бік переважно Th<sub>1</sub>), посиленням продукції Th<sub>1</sub>-цитокінів, таких як ИЛ-1, ИЛ-2, ИФН-δ, а також потенціюванням Т-клітинної цитотоксическої активності [10, 19]. Сама по собі інфекція вірусом гепатиту С не є фактором ризику алопеції, що підтверджується епідеміологічними дослідженнями [1, 8, 10]. Описаний нами випадок, на відміну від повідомлень інших авторів, характеризується двома особливостями. По-перше, повна втрата волоссяного покриву у нашого хворого сталася після припинення терапії, а не на фоні лікування; по-друге, відсутня тенденція до спонтанного одужання захворювання.

Відстрочена втрата волоссяного покриву пояснюється, з однієї сторони, аутоімунним характером захворювання: процес, індукований лікуванням, продовжується і після його припинення. З іншої сторони, відомі випадки повільної прогресії захворювання і при відсутності чітко визначеного тригерного фактора. При такому перебігу іноді можуть бути складності з гистологічним підтвердженням діагнозу. Звичайно діагностичним ознакою універсальної алопеції є перифолікулярна лімфоцитарна запальна клітинна інфільтрація, включаючи переважно Т-лімфоцити. Однак в зразках, взятих з довго існуючих осередків алопеції, такі запальні зміни можуть відсутнювати [21].

Що стосується відсутності тенденції до спонтанного одужання у нашого хворого, то це — скоріше правило, спостережуване при універсальній алопеції іншого генезу, частота самоодужання якої становить менше 10 % [1, 10].

Щоб виключити інші можливі причини алопеції у хворих гепатитом, що лікуються ИФН, необхідно провести тести на аутоімунні захворювання з'єднаної тканини, печінки і щитовидної залози.

Існуючий у нас досвід і дані літератури свідчать про те, що алопеція, в тому числі і гніздова, не є причиною для припинення лікування, особливо в тих випадках, коли у пацієнта існує високий ризик прогресування

заболевания в цирроз. То же можно сказать и об универсальной алопеции, которую можно отнести к чрезвычайно редким осложнениям интерферонотерапии хронического гепатита С. Однако если алопеция у большинства больных гепатитом С обратима, то прогноз универсальной алопеции — неопределенный. Небольшое количество наблюдений у больных гепатитом С не позволяет составить четкий прогноз. Поэтому, скорее всего, надо ориентироваться на другие состояния, при которых возможно развитие универсальной алопеции и шанс на излечение не превышает

10 % [13, 20]. Однако даже при развитии универсальной алопеции у больного гепатитом С на фоне интерферонотерапии нет оснований для прерывания лечения. Это объясняется двумя причинами: гепатит С является заболеванием, потенциально ограничивающим продолжительность жизни, а алопеция — пусть тяжелым, но косметическим дефектом; нет убедительных доказательств того, что прекращение лечения приостановит развитие универсальной алопеции, при условии, что польза от противовирусной терапии является очевидной.

### Список литературы

1. Agesta N., Zabala R., Diaz-Perez J.L. Alopecia areata during interferon alfa-2b/ribavirin therapy // *Dermatology*.— 2002.— Vol. 205.— P. 300—301.
2. Alexis A.F., Dudda-Subramanya R., Sinha A.A. Alopecia areata: autoimmune basis of hair loss // *Eur. J. Dermatol.*— 2004.— Vol. 14.— P. 364—370.
3. Bessis D., Luong M.S., Chapouto C. et al. Straight hair associated with interferon- alfa plus ribavirin in hepatitis C infection // *Br. J. Dermatol.*— 2002.— Vol. 147.— P. 392—393.
4. Demirturk N., Aykin N., Demirdal T., Cevik F. Alopecia universalis: a rare side effect seen on chronic hepatitis C treatment with peg-IFN and ribavirin // *Eur. J. Dermatol.*— 2006.— Vol. 16 (5).— P. 579—580.
5. Elder D.E., Elenitsas R., Johnson B.L. et al. Alopecia areata // *Lever's Histo-pathology of the Skin*.— 9th ed. — Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2005.— P. 483—485.
6. European Association for the Study of the Liver. Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection // *J. Hepatol.*— 2011.— Vol. 55.— P. 245—264.
7. Gilhar A., Etrioni A., Paus R. Alopecia areata // *N. Engl. J. Med.*— 2012.— Vol. 366.— P. 1515—1525.
8. Jadali Z., Mansouri P., Jadali F. There is no relationship between hepatitis C virus and alopecia areata // *Eur. J. Dermatol.*— 2006.— Vol. 16.— P. 94—95.
9. Kartal E.D., Alpat S.N., Ozgunes I., Usluer G. Reversible alopecia universalis secondary to PEG-interferon alpha-2b and ribavirin combination therapy in a patient with chronic hepatitis C virus infection // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*— 2007.— Vol. 19 (9).— P. 817—820.
10. Kernland K.H., Hunziker T.H. Alopecia areata induced by interferon alfa // *Dermatology*.— 1999.— Vol. 198.— P. 418—419.
11. MacDonald Hull S.P., Wood M.L., Hutchinson P.E. et al. Guidelines for the management of alopecia areata // *Br. J. Dermatol.*— 2003.— Vol. 149.— P. 692—699.
12. Midian-Singh R., Alagugurusamy S., Agrawal R. Alopecia universalis following interferon alfa-2b and ribavirin treatment for hepatitis C // *Gastroenterol. Hepatol. (N. Y.)*.— 2007.— Vol. 3 (8).— P. 644—645.
13. Olsen E. Investigative guidelines for alopecia areata // *Dermatol. Ther.*— 2011.— Vol. 24.— P. 311—319.
14. Papadopoulos A.J., Schwartz R.A., Janniger C.K. Alopecia areata. Pathogenesis, diagnosis and therapy // *Am. J. Clin. Dermatol.*— 2000.— Vol. 1.— P. 101—105.
15. Puchner K.P., Berg T. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection // *Z. Gastroenterol.*— 2009.— Vol. 47 (5).— P. 446—56.
16. Sene D., Limal N., Cacoub P. Hepatitis C virus-associated extrahepatic manifestations: a review // *Metab. Brain Dis.*— 2004.— Vol. 19 (3—4).— P. 357—381.
17. Shafa S., Borum M.L., Igichon E. A case of irreversible alopecia associated with ribavirin and peg-interferon therapy // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*— 2010.— Vol. 22.— P. 122—123.
18. Strader D., Wright T., Thomas D., Seeff L. Diagnosis, management and treatment of hepatitis C // *Hepatology*.— 2004.— Vol. 39 (4).— P. 1147—1171.
19. Taliiani G., Biliotti E., Capanni M. et al. Reversible alopecia universalis during treatment with PEG-interferon and ribavirin for chronic hepatitis C // *J. Chemother.*— 2005.— Vol. 17.— P. 212—214.
20. Tosti A., Bellavista S., Iorizzo M. Alopecia areata: A long term follow-up study of 191 patients // *J. Am. Acad. Dermatol.*— Vol. 55, N 3.— P. 438—441.
21. Trapero M., Garcia-Buey L., Munoz C. et al. Maintenance of T1 response as induced during PEG-IFN plus ribavirin therapy controls viral replication in genotype-1 patients with chronic hepatitis C // *Rev. Esp. Enferm. Dig.*— 2005.— Vol. 97.— P. 481—490.

І.А. Зайцев, В.В. Потій, Д.С. Панієва

## Незворотна універсальна алопеція внаслідок лікування вірусного гепатиту С інтерфероном- $\alpha 2a$ і рибавірином

Розглянуто клінічний випадок розвитку локальної алопеції, що прогресувала до універсальної алопеції, у хворого на хронічний вірусний гепатит С під час лікування інтерфероном- $\alpha 2a$  і рибавірином після завершення курсу противірусної терапії без тенденції до спонтанного одужання.

I.A. Zaytsev, V.V. Potiy, D.S. Panieva

## The irreversible universal alopecia resulting from the treatment of viral hepatitis C with interferon- $\alpha$ 2a and ribavirin

The article describes a clinical case of the development of local alopecia in a patient with chronic viral hepatitis C, during the treatment with interferon- $\alpha$ 2a and ribavirin. It was progressing to the universal alopecia after completion of the course of antiviral therapy without tendency to spontaneous recovery. □

---

### Контактна інформація

Зайцев Ігор Анатолійович, д. мед. н., проф., зав. кафедри  
83000, м. Донецьк, просп. Ліліча, 16  
Тел. (62) 381-16-65

*Стаття надійшла до редакції 22 листопада 2012 р.*