

Современные представления об андрогенетической алопеции

Сербина И.М.

Харьковская медицинская академия последипломного образования

СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО АНДРОГЕНЕТИЧНУ АЛОПЕЦІЮ

Сербіна І.М.

Узагальнено сучасні погляди на етіологію, патогенез, особливості клінічного перебігу андрогенетичної алопеції (АГА). Проведено докладний аналіз механізмів виникнення й розвитку захворювання, розглянуті основні сигнальні фактори, що контролюють цикл росту волосяного фолікула при АГА. Викладено сучасні методи діагностики й комплексної фармакологічної корекції дерматозу.

CURRENT CONCEPTS OF ANDROGENETIC ALOPECIA

Serbina I.M.

Current views on etiology, pathogenesis, peculiarities of the androgenetic alopecia (AGA) clinical course are generalized. The detailed analysis of mechanisms of the disease onset and development is carried out, the basic signaling factors controlling the hair follicle growth cycle under AGA are considered. The basic methods of diagnostics and complex pharmacological correction of the dermatosis are presented.

В структуре обращаемости в лечебно-косметические учреждения заболевания волос достигает 8 %; однако их истинная распространенность гораздо выше, т. к. значительное число больных не обращается за медицинской помощью, считая усиленное выпадение волос нормальным состоянием [6]. Жалобы пациента на изменение количества волос всегда предполагают для врача как диагностические, так и терапевтические трудности.

Андрогенетическая алопеция (АГА) – прогрессирующее выпадение волос, вызванное действием андрогенов на волосяной фолликул, развивающееся, как правило, у лиц с наследственной предрасположенностью. АГА составляет около 95 % всех случаев облысения [2]. Мужчины подвержены облысению в следующей закономерности – в возрасте:

- 30 лет – каждый третий;
- 50 лет – каждый второй;
- 80 лет – 80 %.

Большая роль в частоте облысения принадлежит этносу, – например, китайцы лысеют в 2 раза реже, чем мужчины Кавказа; еще реже облысение встречается у представителей негроидной расы. Что касается женщин, то АГА встречается у 20-40 % [5].

Существует мнение, что этот тип облысения развивается при генетически детерминированной повышенной чувствительности клеток волосяных фолликулов к андрогенным гормонам и обусловлен аутосомно-доминантным геном с вариабельной пенетрантностью и экспрессивностью. Некоторыми исследователями предполагается полигенная модель наследования АГА [16]. Действие гена реализуется под влиянием андрогенов и не зависит от их концентрации в крови.

Генетические аспекты патогенеза АГА у мужчин точно еще не определены. Современные исследования позволяют рассматривать АГА у лиц мужского пола в качестве маркера таких геронтологических проблем, как:

- атеросклероз аорты и коронарных артерий;
- диабет с высокой степенью резистентности к инсулину;
- гипертоническая болезнь.

Считается доказанной связь полиморфизма гена, кодирующего экспрессию тканевого рецептора к андрогенам, особенно при ранней клинической манифестации АГА. Вместе с тем, эта связь не может объяснить значимое наследование болезни по отцовской линии, т.к. отвечающий за экспрессию андрогеновых рецепторов ген расположен на X-хромосоме и, следовательно,

но, имеет возможность быть унаследованным только от матери пробанда [13, 18].

Цикл роста волос – это координированный и сложный процесс, зависящий от взаимодействия эпителиальных и дермальных компонентов [11]. Клетки дермального сосочка несут специфические рецепторы к андрогенам, причем особое сродство имеют к дигидротестостерону (ДГТ), который образуется из тестостерона в тканях-мишенях при участии фермента 5 α -редуктазы. ДГТ может оказаться в клетках волосяного сосочка и в результате трансформации сульфата дигидроэпиандростерона (ДЭАС-С) в дигидроэпиандростерон (ДЭАС), а затем в ДГТ под влиянием фермент-стероидной сульфатазы. Образование рецепторного комплекса происходит в случае, если волосы находятся в анагене или телогене, имеются необходимые для этого факторы (глутатион и дисульфид-конвертирующий фермент) [14]. После образования связи гормона с рецептором, образованный комплекс перемещается в ядро клетки и стимулирует экспрессию генов, кодирующих цитокины и факторы роста, которые управляют ростом и дифференцировкой клеток матрикса волосяной луковицы, в результате чего ускоряется фаза роста волос (анаген), волос преждевременно входит в фазу покоя (телоген), наблюдаются миниатюризированные, атрофические фолликулы. Учитывая важное значение сосудистой системы сосочка и ее изменений во время цикла развития волоса, становится понятен вклад сосудисто-эндотелиального и тромбоцитарного факторов роста в пролонгацию анагенной фазы [2, 19].

Другими молекулами, участвующими в переходе терминальных волос в пушковые, являются ароматаза, фактор стволовых клеток и 5 α -редуктаза I и II типов [1]. У женщин во фронтальной области кожи волосистой части головы [11, 12]:

- рецепторов к андрогенам – на 40 % меньше;

- уровень 5 α -редуктазы II – приблизительно в три раза меньше;

- концентрация ее фермента антагониста – цитохром P-450-ароматазы, трансформирующий тестостерон в эстрадиол, а ДГТ в волосяных фолликулах в эстрон, – в 6 раз больше.

Действие стероидных гормонов зависит от свободной, не связанной с белками фракции. Клинические эффекты андрогенов коррелируют с уровнем тестостерона, не связанного с секс-стероид связывающим глобулином (СССГ).

Эстрогены и тиреоидные гормоны стимулируют, андрогены и инсулин тормозят выработку СССР. Имеются данные, что СССР может проникать в клетки-мишени, что может заставить по-новому взглянуть на их взаимоотношения [10, 11].

Высокий уровень инсулина в крови, сопровождающий инсулинорезистентность, вызывает активацию 17 α -гидроксилазы и 19-, 20-лиазы. В результате в организме повышается уровень ДЭАС и андростендиона – андрогенов, из которых образуется тестостерон и ДГТ. Кроме того, высокий уровень инсулина блокирует индуцированную фолликулостимулирующим гормоном (ФСГ) активацию ароматазы, что может вызывать у женщин снижение количества эстрогенов [17]. Гиперпролактинемия у многих сопровождается гирсутизмом и себореей, что связывают с повышением уровня ДГЭА и ДГЭА-С в крови (т.е. надпочечниковых андрогенов), но не тестостерона или андростендиона. Так, снижение уровня пролактина при лечении бромкриптином сопровождается снижением ДГЭА-С в плазме и ослаблением гирсутизма [10, 12].

Стрессовые факторы вызывают усиление секреции гормонов стресса, прежде всего кортикотропин-релизинг гормона и АКТГ, которые стимулируют секрецию кортизола, ДГЭА и альдостерона [1, 20]. Таким образом, стресс может приводить к гиперпродукции андрогенов надпочечникового генеза, которые, в свою очередь, влияют на волосяные фолликулы.

Частым спутником АГА является низкий уровень запасов железа (явные, а чаще скрытые формы железодефицита). Проведение химического анализа волос выявляет дисбаланс по калию/натрию, кальцию/магнию, хрому/марганцу, цинку и селену; характерен дефицит фосфора и калия [10]. АГА часто сопровождается себореей, но не всегда наличие жирной кожи влечет за собой облысение – ведь к андрогенам могут быть чувствительны только сальные железы, а волосяные фолликулы могут не воспринимать их влияния [14].

Активизация системы «5 α -редуктаза – ДГТ – андрогеновые рецепторы в клетках органов-мишеней» у больных АГА получила название «периферического андрогенизма», который не обязательно коррелирует с гиперандрогенией. В настоящее время принят термин «андрогенная алопеция», который не является синонимом «андрогенетическая алопеция». Так, андроген-

ная алопеция развивается у женщин и мужчин на фоне значительного повышения уровня андрогенов в периферической крови без наличия генетической предрасположенности [12, 18]. При андрогенной алопеции отмечается иной механизм действия на волосяной фолликул, а именно резкое укорочение фазы анагена, что приводит к развитию телогенового выпадения волос, которое носит диффузный характер с вовлечением в патологический процесс всей волосистой части головы.

Этиологическими факторами развития АГА у женщин могут быть [4, 15]:

- патологические изменения яичников и надпочечников:

- 1) синдром поликистоза яичников;
- 2) гиперплазия коры надпочечников;
- 3) гормонпродуцирующие опухоли;

- снижение уровня СССГ;
- резкое уменьшение количества эстрогенов после родов;

- прием контрацептивных препаратов с высоким андрогенным потенциалом или других средств:

- 1) тестостерон и его эфиры;
- 2) местеролон;
- 3) анаболические стероиды;
- 4) циметидин;
- 5) аргинин;
- 6) кетоконазол;
- 7) кортикостероиды.

У мужчин облысение протекает в лобной и теменной области. Волосы истончены и укорочены, со временем они заменяются пушковыми, потом исчезают полностью. В итоге остается только узкая кайма волос на висках и затылке, где при АГА волосы никогда не выпадают. При тяжелой АГА часто усилен рост бороды, а также волос в подмышечных впадинах, на лобке и на груди. Согласно Hamilton (1951), выделяют пять стадий заболевания [5, 8]:

- 1 стадия – выпадение волос вдоль передней границы оволосения;

- 2 стадия – образование двусторонних залысин на лбу и поредение волос на темени;

- 3, 4 и 5 стадии – прогрессирующее выпадение волос на лбу и темени со слиянием очагов облысения, что заканчивается полным симметричным облысением лобно-теменной области.

Женский тип АГА характеризуется очагом поредения в центрально-теменной области или уменьшением количества волос в височной и лобной областях с сохранением в большинстве

случаев лобной границы волосяного покрова. Согласно классификации Ludwig (1977), выделяют три стадии заболевания [15, 18]:

- 1 стадия – начинающееся поредение волос в теменной области; фронтальная полоска шириной 1-3 см остается неизменной;

- 2 стадия – явное поредение волос в теменной области;

- 3 стадия – выраженное поредение волос на широких участках фронтопариетотемпоральной области.

Диагностическая программа при АГА включает оценку клинических проявлений заболевания, выявление патологии со стороны щитовидной железы, ЦНС, заболеваний яичников и надпочечников, печени, иммунной системы.

Лабораторное обследование предполагает определение в крови содержания:

- лютеинизирующего гормона (ЛГ);

- ФСГ;

- общего и свободного тестостерона;

- ДГТ;

- СССГ;

- андростандиол-глюкуронида;

- ДЭАС;

- ДЭАС-С;

- эстрадиола;

- 17-КС;

- гормонов щитовидной железы и антител к ней;

- сывороточного железа и ферритина.

Повышение доли волос, находящихся в стадии телогена, – самый ранний признак АГА, определяемый по данным трихограммы.

В настоящее время в трихологической практике общепризнан высокоточный и доступный метод фототрихограммы. С его помощью уже на ранних этапах заболевания выявляют субклиническую форму АГА, проводят дифференциальную диагностику АГА и хронической диффузной телогеновой алопеции. Фототрихограмма позволяет определить скорость роста волос и процентное соотношение vellusных, анагеновых и телогеновых волос. Для АГА диагностически важно, что большинство волос, находящихся в фазе телогена, являются vellusо-подобными, т.е. чувствительными к андрогенам [9].

Метод микровидеодиагностики способствует выявлению косвенных признаков периферической гиперандрогении. Признаки дистрофии луковиц:

- уменьшение размеров;

- гипопигментация;

- удлинение, деформация, – свидетельствуют о наличии дефицитных состояний, а также о длительном и избыточном воздействии андрогенов. В случаях, когда не менее 6 % исследуемых волос имеют признаки миниатюризации волосяных луковиц, диагноз АГА сомнений не вызывает. Ложная гипертрофия луковиц – ранний признак повышенной активности андрогенов [8, 9]. Метод также позволяет оценивать состояние кожных покровов волосистой части головы, устьев волосяных фолликулов и объективизировать проводимые лечебные мероприятия в динамике.

Гистопатологические изменения кожи волосистой части головы при АГА весьма характерны, что позволяет морфологически дифференцировать данный дерматоз с другими алопециями, а также точно определить прогноз комплексной терапии. Главным гистологическим признаком АГА является так наз. «фолликулярная миниатюризация». Горизонтальные срезы биоптатов кожи волосистой части головы больных позволяют точно подсчитать число волосяных фолликулов – терминальных длинных, пушковых и подобных пушковым (миниатюризованных) волос, а также дать характеристику фазы роста и развития терминального длинного волоса. Определяют пропорцию анагеновых, катагеновых и телогеновых волос, вычисляют соотношение терминальных длинных волос к пушковым и минитюаризированным, которое в норме не должно быть меньше 7 : 1, а при АГА значительно снижается – в среднем до 1,9 : 1, с гендерной дихотомией 1,5 : 1 и 2,1 : 1 у мужчин и женщин, соответственно [5, 19]. Примечательно, что при этом плотность волосяных фолликулов остается в пределах нормы (240–400 волосяных фолликулов на квадратный сантиметр) и лишь незначительно снижается при тяжелых степенях АГА, а также у пожилых пациентов. Участки очагового фиброза перифолликулярной дермы, состоящие из концентрически расположенных пучков коллагеновых волокон, могут располагаться в области верхней либо нижней частей волосяных фолликулов, что является неблагоприятным прогностическим фактором при АГА [20].

Фармакотерапия АГА должна учитывать патогенез заболевания, а также распространенность, длительность и степень активности дерматоза, индивидуальную фоновую патологию.

К специфическим методам лечения АГА относится антиандрогенная терапия. Важен

тщательный анализ необходимости назначения антиандрогенных препаратов в каждом конкретном случае, учитывая серьезные побочные эффекты [4]:

- канцерогенность;
- развитие острой печеночной недостаточности;
- нарушения менструального цикла и т.д.

Лечение АГА у женщин. Эффективным антиандрогенным препаратом в лечении женщин с АГА является спиронолактон, который препятствует превращению стероидных предшественников в активные андрогены, снижает концентрацию в крови тестостерона и андростендиона, в андрогензависимых тканях-мишенях конкурирует с ДГТ за внутриклеточные рецепторы [7].

Антиандрогенным свойством обладает циметидин – антагонист H_2 -рецепторов, не вызывает значимых изменений уровня андрогенов в плазме крови, подавляя только их местные эффекты [15]. Препарат целесообразно назначать женщинам при легкой степени гиперандрогенной дерматии, одновременно страдающим гиперацидным гастритом или пептической язвой.

Средством, способным конкурировать в тканях-мишенях с андрогеновыми рецепторами, является ципротерон, обладающий способностью снижать секрецию гонадотропных гормонов, усиливать метаболизм тестостерона. Препарат, препятствуя образованию рецепторного комплекса с ДГТ, тормозит действие андрогенов на уровне органов-мишеней [6]. При АГА ципротерон назначают в сочетании с препаратом Диане-35, который оказывает эстрогенно-гестагенное, антиандрогенное и контрацептивное действие [4, 18].

Комбинированный монофазный низкодозированный гормональный контрацептив Ярина является производным 17α -спиронолактона, обладает антиандрогенной и антиминералокортикоидной активностью. Дроспиренон не препятствует эстрогензависимому повышению уровня СССГ и не взаимодействует с этим белком [7]. Дополнительный антиандрогенный эффект обусловлен способностью дроспиренона взаимодействовать с рецепторами андрогенов по типу конкурентного ингибирования.

Среди производных 19-нортестостерона сегодня существует единственный прогестаген, обладающий антиандрогенной активностью, – диеногест (входит в состав Жанин). Диеногест относительно слабо связывается с рецепторами

андрогенов, в опытах *in vitro* вызывает изменения биосинтеза стероидов подобно антиандрогенному препарату ципротерон ацетату [4].

Лечение АГА у мужчин. Для лечения АГА у мужчин используют финастерид, ингибирующий 5 α -редуктазу II типа [2, 6]. Пероральный прием финастерида приводит к быстрому и заметному снижению уровня ДГТ. В небольших дозах финастерид приводит к значительному снижению уровня ДГТ в коже головы у мужчин, задерживает прогрессирование облысения и способствует возобновлению роста волос [15, 18].

Для лечения АГА у мужчин используют миноксидил в виде 2-процентного и 5-процентного лосьона для наружного применения. Раствор более низкой концентрации рекомендуют применять в случае первых признаков АГА – усиленного выпадения волос и появлении симметричных лобно-височных залысин. Если клинические проявления АГА соответствуют 2, 3 или 4 стадии, то используют 5-процентный раствор [3]. Пенообразная форма 5-процентного миноксидила, разработанная компанией Регейн, позволяет препарату быстрее всасываться в кожу головы и не оставлять следы на волосах. Для лечения алопеции у женщин используют только 2-процентный миноксидил [15].

Компания Minoxidilmax представила на фармацевтический рынок раствор миноксидила (5 %, 10 %, 15 %) для лечения АГА у мужчин в сочетании с 5-процентной азелаиновой кислотой. По данным исследований, 10-процентный раствор дает на 34 % лучшие результаты по сравнению с 5-процентным миноксидилом, а 15-процентный – на 58 % по сравнению с 10-процентным раствором. Миноксидил воздействует непосредственно на волосные фолликулы, пролонгирует фазу анагена, вызывает увеличение размера фолликулов, что приводит к увеличению диаметра волосного стержня. Стимулирующее действие миноксидила на рост волос осуществляется посредством его сульфированного метаболита, действующего в качестве вещества, открывающего калиевые каналы. Основные ключевые механизмы стимулирующего действия миноксидила на рост волос, вероятно, осуществляются за счет эффекта стимуляции синтеза фактора роста сосудистого эндотелия и синтеза простагландинов [3, 14].

Структурным аналогом миноксидила является препарат Ревивексил, стимулирующий деление и созревание клеток росткового слоя луковицы волос; Ревивексил [10]:

- способствует активному синтезу ДНК и белка;
- регулирует физиологические процессы в волосных фолликулах;
- увеличивает кровоток в сосудах волосного

сосочка и сосудистых сплетениях фолликулов;

- продлевает фазу роста и сокращает фазу выпадения волос.

В состав Ревивексила входит новое синтезированное вещество – пирролидинил-диамино-пиримидина оксид.

Флуридил (Эвкапил), относящийся к топическим антиандрогеновым препаратам, блокирует андрогеновые рецепторы волосных фолликулов, способствует увеличению количества анагеновых и снижению телогеновых волос. Эффективность препарата зависит от длительности выпадения волос и жизнеспособности волосных фолликулов [7, 12].

Препарат для наружного использования Сатуро-Роста проявляет антиандрогенную активность. Бальзам содержит растительные компоненты и живые бактерии – фиксаторы азота, полученные из азотосодержащих водорослей Средиземного моря. Результаты клинической апробации средства свидетельствуют об увеличении синтеза белков в дерме на 89 %, увеличении размеров и плотности волосных фолликулов на единицу площади у мужчин и женщин при лечении АГА [10].

Длительно используют лосьон «Хроностим-утро» (экстракт плодов пальмы сабаль и токоферола никотинат) и «Хроностим-ночь» (экстракт корней иглицы, дигуанозина тетрафосфат и октопирокс) в терапии АГА.

Назначают комплексные противовоспалительные и противогрибковые топические средства – комплекс «Система 4» [7], содержащий:

- пироктона оламин;
- климбазол;
- кетоконазол;
- салициловую кислоту;
- серу;
- цинка пиритионат;
- фитоэкстракты

Среди физиотерапевтических методов для лечения АГА доказанной эффективностью обладает терапия красным лазером с длиной волны 655 нм (HairMax Laser comb) [1].

Радикальным средством решения проблемы АГА является трансплантация собственных волос, для которой используют графты с так наз. донорской зоны нижней части затылочной и височных областей. Оптимальным для достижения удовлетворительных результатов считается возраст ближе к 30 годам и более, когда границы возможной потери волос становятся более очевидными [5]. После операции рекомендуется наружное лечение раствором миноксидила с целью достижения максимального эффекта и профилактики выпадения волос.

Таким образом, АГА является мультифактор-

ным дерматозом и, скорее всего, наследуется в качестве аутосомно-доминантного признака с различной пенетрантностью. Ключевыми звеньями патогенеза АГА являются:

- разнообразные эндокринные дисфункции, приводящие к избыточному содержанию в тканях организма андрогенов;
- повышенная чувствительность к ним андрогеновых рецепторов;
- локальное тканевое нарушение метаболизма андрогенов.

При АГА наблюдается «периферический андрогенизм», который не обязательно коррелирует с гиперандрогенией. Андрогены вызывают

ЛИТЕРАТУРА

1. Божченко А.А. Поражение сально-волосяного аппарата при андрогенетической алопеции: клиническое исследование эффективности некоторых физических методов лечения // Рос. журнал кожн. и вен. болезней. - 2009. - № 1. - С. 51-56.
2. Гаджигорова А. Г. Изучение биологических и молекулярных механизмов роста волос помогает создавать новые эффективные препараты для их лечения // Клиническая дерматология и венерология. - 2007. - № 6. - С. 35-39.
3. Гаджигорова А.Г. Миноксидил в лечении алопеции // Вестник дерматологии и венерологии. - 2006. - № 5. - С. 87-93.
4. Доброхотова Ю.Э., Корсунская И.М., Джабава Э.М. Рагимова З.Э. Андрогензависимая дермопатия как проявление синдрома гиперандрогении: методы коррекции // Гинекология. - 2006. - № 5-6 (8). - С. 11-13.
5. Костиленко Ю.П., Тихонова О.А. Особенности строения кожи волосистого отдела головы мужчин при андрогенетической алопеции // Морфология. - 2009. - Т. III, № 3. - С. 60-65.
6. Самцов А.В., Божченко А.А. Андрогенетическая алопеция: некоторые аспекты нарушений тканевого метаболизма сально-волосяного аппарата и современные подходы к их коррекции // Клиническая дерматология и венерология. - 2007. - № 4. - С. 4-8.
7. Самцов А.М., Божченко А.А. Медикаментозная терапия андрогенетической алопеции: современное состояние проблемы // Клиническая дерматология и венерология. - 2006. - № 1. - С. 11-17.
8. Суворова К.Н., Хватова Е.Г. Клинические аспекты диагностики в трихологии // Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. - 2005. - № 2. - С. 54-57.
9. Ткачев В.П. Методы дифференциальной диагностики алопеций // Эстетическая медицина. - 2009. - Т. VIII, № 3. - С. 298-303.
10. Ткачев В.П. Клинико-патфизиологическая характеристика метаболических нарушений при андрогенетической алопеции у женщин фертильного возраста: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - СПб., 2009. - 18 с.
11. Сергеев А.М. Тайна роста и потери волос: центральная роль стволовых клеток // Косметика и медицина. - 2003. - № 3. - С.16-22.
12. Alsantali A., Shapiro J. Androgens and hair loss // Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes. - 2009. - Vol. 16, No 3. - P. 246-253.
13. Birch M. P., Messenger A. G. Genetic factors predispose to balding and non-balding in men // Eur. J. Dermatol. - 2001. - Vol. 11. - P. 309-314.
14. Bernard B.A. Hair biology // Int. J. Cosmet. Sci. - 2002 - Vol. 24. - P. 13-16.
15. Olsen E.A, Messenger A.G, Shapiro J. et al. Evaluation and treatment of male and female pattern hair loss // J. Am. Acad. Dermatol. - 2005. - Vol. 52, No 2 - P. 301-311.
16. Ellis J. A., Stebbing M., Harrap S. B. Polymorphism of the androgen receptor gene is associated with male pattern baldness // J. Invest. Dermatol. - 2001. - Vol. 116. - P. 452-455.
17. Fernandes M., Gomes M., Gonzalez G. Androgenetic alopecia as a male maker of insulin resistance // J. Am. Acad. Dermatol. - 2006. - Vol. 54, No 3. - P. 124-128.
18. Sperling L.C. An atlas of hair pathology with clinical correlation. - L.; NY; Washington, 2003. - 158 p.
19. Whiting D.A. Possible mechanisms of miniaturization during androgenetic alopecia of pattern hair loss // J. Am. Acad. Dermatol. - 2001. - Vol. 45, No 3. - P. 81-86.
20. Mahe Y.F., Michelet J.-F. et al. Androgenetic alopecia and microinflammation // Intern. J. Dermatol. - 2000. - Vol. 39. - P. 576-584.