

# Инновационное лечение андрогенетической алопеции

**Андрогенетическая алопеция (АГА) - это наследственное поредение волос под воздействием мужских гормонов у генетически предрасположенных мужчин и женщин. АГА представляет собой наиболее распространённый тип потери волос у лиц обоего пола.**

А.Г. Гаджигороева, Московский научно-практический центр дерматологии и косметологии, г. Москва

**П**рогрессирующее облысение скальпа является результатом постепенной трансформации терминальных фолликулов крупных пигментированных волос в мелкие миниатюрные фолликулы, которые образуют короткие, не более 3 см, тонкие, гипопигментированные пушковые волосы, так называемый велюс (рис. 1).

У человека наблюдается индивидуально выраженная собственная реакция волосяных фолликулов (ВФ) на действие андрогенов. В частности, фолликулы в области темени и макушки имеют повышенную чувствительность к андрогенам, которая ведёт к медленному прогрессированию процессов миниатюризации, в то же время ВФ в области затылка к действию андрогенов не чувствительны. Возможно, что в период развития кожи волосистой части головы происходит некоторое генетическое программирование чувствительности ВФ к андрогенам и причиной региональных различий в реакции на андрогены у взрослых является различный уровень экспрессии генов.

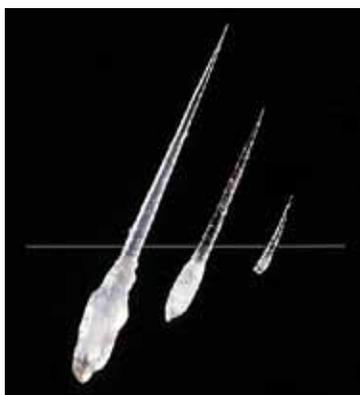
## ЭТИОЛОГИЯ

Андрогены играют принципиальную роль в развитии АГА. Впервые важность андрогенов в развитии АГА проанализировал Hamilton, который доказал, что назначение кастрированным мужчинам заместительной терапии тестостерона пропионатом стимулировало прогрессирующее облысение, а временная отмена гормона вызывала прекращение облысения.

Уровень тестостерона у мужчин не влияет на облысение, однако содержание андрогенов, соответствующее мужской

норме, является достаточным для того, чтобы вызвать АГА; эта реакция взаимосвязана с собственной чувствительностью ВФ к андрогенам. У лысеющих мужчин уровень тестостерона, как правило, соответствует норме, но при этом может обнаруживаться повышенное содержание дегидроэпиандростерона или дегидроэпиандростерона сульфата в моче. У женщин наблюдается более выраженная связь между потерей волос и циркулирующей концентрацией андрогенов в сыворотке. Возможной причиной является более низкое содержание в норме концентрации андрогенов в крови у женщин (рис. 2).

Большую роль в развитии АГА играет генетическая предрасположенность; при этом у разных членов одной и той же семьи степень поредения волос может быть различной. Высокая частота облысения зафиксирована у отцов лысых мужчин. В настоящее время ведутся работы по разработке предиктивных тестов для идентификации генетической предрасположенности АГА. Результаты мета-анализа международных публикаций показывают наличие четкой связи между вариантами гена андрогеновых рецепторов, расположенного на X-хромосоме, а также генетического локуса хромосомы 20p11 и риском формирования и выраженности АГА. Облысение не всегда проявляется в каждом поколении, поэтому изучение семейного анамнеза менее значимо в сравнении с гентипированием, которое позволит выявить предрасположенность к АГА еще до развития явной клинической картины, и, прогнозируя дальнейшее ее развитие определять, в соответствии с этим, объём адекватных лечебных мероприятий.



**Рис. 1.**  
**Миниатюризация**  
**волос.**



**Фото 1.**  
**Дерматоскопические**  
**признаки**  
**андрогенетической**  
**алопеции: разный**  
**диаметр волос, vellusные**  
**тонкие волосы, жёлтые**  
**перипиллярные точки.**

## ПАТОГЕНЕЗ

Циркулирующие в крови андрогены легко проникают через плазматическую мембрану в клетки, где связываются со специфическими внутриклеточными рецепторами. Комплекс гормон-рецептор претерпевает конформационное изменение, в результате чего приобретает способность связываться со специфическими участками ДНК, ответственными за гормональные реакции; активируется экспрессия специфических генов, что в целом изменяет продукцию специфических белков. В клетках органов-мишеней тестостерон подвергается метаболизму с образованием других форм. В частности, под воздействием фермента 5 $\alpha$ -редуктазы образуется более мощный андроген 5 $\alpha$ -дигидротестостерон (5 $\alpha$ -ДГТС), который по сравнению с тестостероном обладает более высоким сродством к рецепторам андрогенов и может активировать и рецептор, и экспрессию соответствующего гена.

Исследования показали, что существует две изоформы 5 $\alpha$ -редуктазы: 1 и 2 типов. Классической формой 5 $\alpha$ -редуктазы является изофермент 2 типа, который присутствует преимущественно в репродуктивных гонадотропных органах; 5 $\alpha$ -редуктаза 1 типа присутствует преимущественно в коже. Однако оба эти изофермента встречаются в ВФ мужчин и женщин и оба являются важными регуляторами синтеза 5 $\alpha$ -редуктазного ДГТС.

### **Особенности патогенеза андрогенетической алопеции у мужчин и у женщин**

Описанные в «патогенезе» основные механизмы развития АГА одинаковы как для мужчин, так и для женщин. Это объясняется одинаковым расположением в коже скальпа ВФ с собственной повышенной чувствительностью к андрогенам, которые распределены во фронтальной, теменной и макушечной областях. ВФ в зоне затылка к действию андрогенов интактны; поэтому при пересадки волос методом аутоотрансплантации зона затылка считается «донорской». Процесс истончения волос растянут во времени и происходит не одна смена фаз цикла волоса прежде, чем подобные изменения приведут к уменьшению размеров фолликула и уменьшению диаметра стержня растущего волоса. Взамен выпавшим терминальным волосам отрастают пушковые волосы, укорачивается их жизненный цикл. Волосной фолликул постепенно замещается соединительной тканью, а на волосистой части головы формируется облысение.

Более выраженное облысение у мужчин по сравнению с женским типом объясняется высоким уровнем андрогенов

в крови мужчин, большим количеством внутриклеточных рецепторов андрогенов, особенно во фронтальной зоне; более высоким, по сравнению с женщинами, уровнем 5 $\alpha$ -редуктазы в коже скальпа. Один из путей метаболизма андрогенов в тканях (коже, жировой клетчатке, эндокринных и неэндокринных органах) предполагает их превращение в эстрогены путём ароматизации. Реакции ароматизации обеспечивает фермент цитохром ароматазы P-450. У женщин уровень этого фермента в крови в несколько раз превышает его уровень в крови мужчин, что, тем самым, обеспечивает меньшую силу воздействия андрогенов на органы-мишени.

## КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ОБЛЫСЕНИЯ У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН

У мужчин клинические проявления облысения могут начаться после 14 лет, вскоре после наступления пубертата, но чаще изменения выявляются после 20-летнего возраста, и к 40 годам облысение становится полностью выраженным.

Клинические особенности диффузного поредения волос у мужчин впервые были описаны Hamilton'ом. Автор предложил классифицировать облысение по степени его выраженности и выделил V стадий:

**I стадия** - выпадение волос вдоль лобной границы оволосения;

**II стадия** – образование двусторонних залысин на лбу и поредение волос на темени или макушке;

**III стадия** – прогрессирующее выпадение волос на лбу и темени;

**IV стадия** – слияние очагов облысения на лбу и темени;

**V стадия** – полное симметричное облысение лбно-теменной области, при котором на волосистой части головы остаётся только узкая кайма волос на висках и затылке, которые при АГА никогда не выпадают.

У женщин АГА, начинаясь в юношеском или молодом возрасте, может стать заметной уже к 30-летнему возрасту. Диффузное поредение начинается с разрежения роста волос на границе со лбом, позже присоединяется поредение волос в области темени и макушки, но граница роста волос на лбу сохраняется, не смотря на поредение. На облысевших участках кожа гладкая, блестящая, устья волосяных фолликулов не определяются. Часто заболеванию сопутствует себорея, что обусловлено стимулирующим влиянием андрогенов на сальные железы.

Со временем поражённые фолликулы могут разрушаться, что ведёт к уменьшению общего числа фолликулов в коже скальпа.

## ДИАГНОЗ

При специфической потере волос на голове диагноз АГА обычно не вызывает сложностей. Затруднения могут возникнуть на начальном этапе формирования потери волос. Основным диагностическим критерием АГА является наличие волос разного диаметра и/или vellusные волос, растущие из миниатюризованного фолликула (фото 1). Цвет кожи скальпа не изменён. При дерматоскопии вокруг устьев фолликулов у основания растущих волос могут определяться желтые точки, что свидетельствует о повышенной активности сальных желез.

## ЛЕЧЕНИЕ

### Хирургическое восстановление волос

Радикальным методом лечения АГА является трансплантация собственных ВФ, которая даёт постоянный результат. Принцип хирургического лечения заключается в перемещении андрогеннезависимых терминальных ВФ, не подверженных облысению, из затылочной и височной области на участки, где расположены чувствительные к воздействию андрогенов фолликулы волосистой части головы. Стандартной техникой считается пересадка фолликулярных юнитов, содержащих от 1 до 4 волос; их выделяют в виде узкой ленты с последующей микродиссекцией, либо методом непосредственной экстракции из донорской зоны. Оба метода имеют свои показания и могут комбинироваться. Опытные хирургические бригады могут значительно улучшить состояние за 1 – 2 операционные сессии. Окончательный результат становится очевидным спустя 5-6 месяцев.

Повысить приживляемость ВФ после пересадки волос можно на фоне применения метода плазмотерапии - обогащённой тромбоцитами собственной плазмы пациента (PRP). Тромбоциты способны выделять множество факторов роста, обладающих стимулирующим воздействием, в том числе и на клетки волосяных фолликулов.

Постоперационные осложнения включают корки и гиперемиию скальпа, отёк лица. Менее распространены инфекции, постоперационные кровотечения, шрамы, рубцы, артерио-венозные свищи.

Пересадка волос является успешным и долговременным методом лечения АГА. Но естественное прогрессирование облысения может продолжаться и с течением времени потребовать последующих пересадок, чтобы трансплантированный участок не оказался окружённым кожей, лишённой волос.

Альтернативный подход в хирургическом лечении АГА заключается в применении экстензоров, когда на скальпе проводят предварительное растяжение участков кожи с ростом волос. Во время операции иссекают лишённую волос кожу в центре облысения, и на её место натягивают растянутую кожу с волосяным покровом. Этот метод менее популярен из-за выраженной деформации и сильной болезненности в результате перерастяжения кожи скальпа в подготовительный к операции период.

### Использование медикаментозных средств

Патогенетическое терапевтическое лечение также применяется для лечения АГА. При этом его эффективность значительно выше на ранних стадиях облысения, поскольку начавшаяся миниатюризация ВФ носит обратимый характер.

К медикаментозным препаратам, лицензированным для лечения облысения у женщин, относится миноксидил (в форме раствора для наружного применения), у мужчин - миноксидил и финастерид (в форме таблеток для приёма per os). Оба препарата стимулируют в некоторой степени восстановление роста волос на голове, но при этом их лучше рассматривать, как препараты для профилактической терапии, поскольку ни один из них не меняет генетически запрограммированную чувствительность ВФ к андрогенам. Оба препарата имеют высокую степень безопасности, что крайне важно при лечении такой формы потери волос, как АГА. Для поддержания результатов лечения необходимо



**Фото 3 – 4. Пациентка с андрогенетической алопецией. Фото 3 – до лечения, фото 4 – после лечения.**

длительное применение препаратов, но ни один из них не сможет стимулировать отрастание волос на лысом скальпе. Исключение составляет выше описанная хирургическая трансплантация собственных волос, которая даёт постоянный результат.

Несмотря на эффективность в отношении роста волос, миноксидил для наружного применения не обладает антиандрогенным эффектом, что объясняет его частичный эффект при АГА. Блокатор 5 $\alpha$ -редуктазы 2 типа финастерид, хотя и обладает этиотропным эффектом в отношении АГА, не применим у женщин детородного возраста, так как обладает тератогенными свойствами: способен подавлять превращение тестостерона в дигидротестостерон и может вызывать нарушение развития половых органов у плода мужского пола.

В связи с этим применение альтернативных препаратов для стимуляции волос при АГА является актуальным.

### Альтернативные методы лечения АГА

Альтернативная терапия продолжает вызывать дискуссию, поскольку многие ингредиенты, добавляемые производителями в косметические средства для лечения волос, не имеют доказательной базы. Для стимуляции роста волос используют вытяжку корней лопуха, горец многоцветный, гинко билоба, корень крапивы двудомной и пр. При этом в научной литературе отсутствуют источники, доказывающие эффективность этих средств в контролируемых исследованиях.

Единственным препаратом растительного происхождения, который прошёл плацебо-контролируемое двойное слепое пилотное исследование является карликовая пальма (*Serenoa repens*, saw palmetto, *Sabal serrulata*, palmaceae).

Ягоды этой карликовой пальмы содержат ингибиторы 5 $\alpha$ -редуктазы бета-ситостерол и липостероловый экстракт. Патогенетическое значение 5 $\alpha$ -редуктазы в развитии АГА было описано выше. Prager N. et al. (2002) в пилотном исследовании бета-ситостерола и экстрактов липостерола карликовой пальмы продемонстрировали положительный результат лечения 10 мужчин в возрасте от 23 до 64 лет с АГА.

Именно экстракт карликовой пальмы содержит лосьон для наружного применения «Ревивоген». Помимо этого экстракта, в состав лосьона входят другие натуральные ингредиенты, эффективные в отношении блокирования фермента 5 $\alpha$ -редуктазы, это  $\alpha$ - и  $\gamma$ -линоленовые кислоты в сочетании с азеланоиновой кислотой; они обеспечивают блокирующие эффекты не только к 5 $\alpha$ -редуктазе типа I, но и типа II, усиливая этиопатогенетическую эффективность препарата. Сульфат цинка, который также входит в состав препарата, обеспечивает антисептические свойства лосьона, что крайне важно для пациентов с АГА, у которых часто наблюдается перхоть или себорейный дерматит. Витамин B6, содержащийся в активной формуле лосьона, улучшает нейротрофическую функцию кожи и активизирует синтез никотиновой и нуклеиновых кислот, тем самым улучшая состояние кожи и волос.

Khadavi A. et al в 2004 году провели крупное плацебо-контролируемое исследование по изучению эффективности применения Ревивогена при АГА. В исследовании приняли участие 84 пациента обоего пола в возрасте 18-52 лет с мужским и женским типом облысения. Пациенты были рандомизированы в две группы с учётом объёма лечебных мероприятий. Первая группа из 50 пациентов с АГА, лиц обоего пола, получала наружно лосьон Ревивоген по 1 мл<sup>3</sup> один раз в день ежедневно в течение 12 месяцев. Вторая группа из 34 пациентов, лиц обоего пола, получали наружно раствор плацебо.

Повторные визиты пациентов в клинику проходили каждые 3 месяца. Во время визитов проводилась оценка состояния роста волос исследователями, делалась обзорная фотография кожи головы, а пациенты заполняли специальный опросный лист, касающийся состояния волос. Сообщения о нежелательных явлениях собирали на протяжении исследования.

Эффективность лечения определяли по объективным оценкам исследователя, при просмотре обзорных фотографий группой экспертов, а также по субъективным оценкам пациентов. Исследователи оценивали состояние волос пациентов по сравнению с исходными данными на всех



**Фото 5 – 6. Пациент с андрогенетической алопецией. Фото 5 – до лечения, фото 6 – после лечения.**

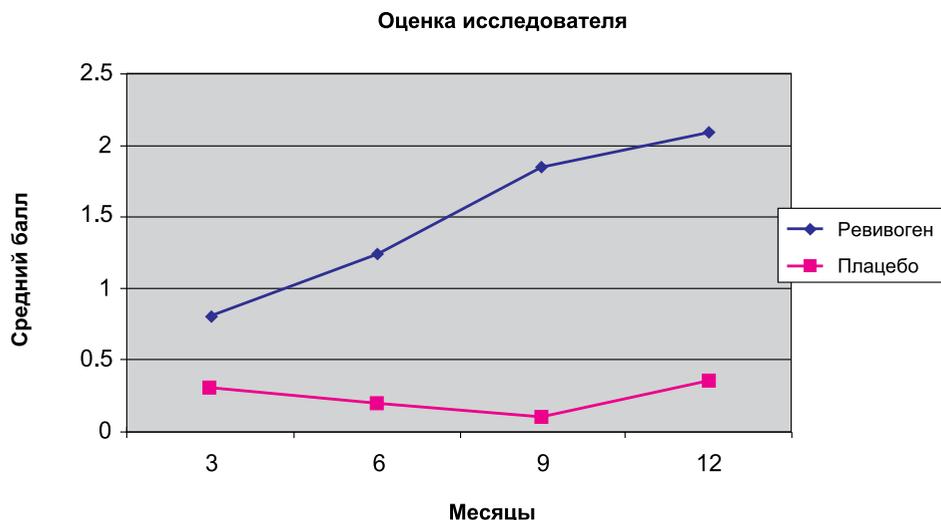


Таблица 1.

ключевых моментах исследования при помощи стандартизированной шкалы оценки роста, состоящей из 7 пунктов:

- 3 - значительное ухудшение,
- 2 - выраженное ухудшение,
- 1 - незначительное ухудшение,
- 0 - без изменений,
- +1 - незначительное улучшение,
- +2 - выраженное улучшение,
- +3 - значительное улучшение.

Во время начального визита и каждые 6 месяцев изучали общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимические показатели крови и уровни гормонов. Биохимический анализ сыворотки крови включал также определение простат-специфического антигена (ПСА) и уровни тестостерона и дигидротестостерона.

По оценкам исследователей, Ревивоген превосходил плацебо на всём протяжении исследования ( $p < 0,02$ ). К 12 месяцу 88% пациентов, применявших Ревивоген для лечения облысения, были оценены исследователем, как пациенты с улучшением по сравнению с 8% из группы плацебо (табл. 1). Двойное слепое сравнение парных фотографий до и после лечения, проведённое группой экспертов, также продемонстрировало прогрессивное улучшение роста волос на протяжении 12 месяцев, в сравнении с минимальным эффектом при лечении плацебо (см. фото 3-4, 5-6). Применение Ревивогена по 1 см<sup>3</sup> ежедневно стимулировало рост волос у мужчин и женщин с андрогенетической алопецией в течение 3 месяцев. Продолжение лечения повышало его эффективность. При этом улучшилось качество волос: толщина, пигментация, длина и/или скорость роста волос; улучшилось состояние передней линии роста волос и бitemпоральных областей по сравнению с плацебо.

При оценке лабораторных анализов существенных измене-

ний в общих и биохимических показателях крови, а также в уровнях гормонов ни в одной из групп не отмечено.

Побочный эффект в виде раздражения кожи головы наблюдался у 1 пациента в группе, получавшей Ревивоген (2%). В группе плацебо нежелательные явления не отмечались.

### Литература:

1. Hamilton JB: Male hormone stimulation is a prerequisite and incitant in common baldness. *Am J Anat* 1942; 71: 451-480.
2. Randall VA: The biology of androgenetic alopecia. In: FM Camacho, VA Randall, VH Price (eds.) *Hair and its Disorders*. London, Martin Dunitz, 2000: 123-136.
3. Суворова К.Н., Гомболевская С.Л.: Гиперандрогенная дерматопатия у женщин. Москва, учебное пособие, 1996: -22.
4. Brockschmidt F., Heilmann S., Hillmer A., Nöthen M. Androgenetic alopecia: identification of genetic susceptibility factors and first steps towards development of a predictive test. *Int J of Trichol*. 2011. 3 (1):S10.
5. Randall VA: The role of 5 $\alpha$ -reductase in health and disease. In: Sheppard M, Steward p (eds.) *Baillieres Clinical Endocrinology and Metabolism, vol.8 Hormones, Enzymes and Receptors*. 1994: 405-431.
6. Kaufman KD, Olsen EA, Whiting D, Savi R, De Villez R, Bergfeld W, et al. Finasteride in the treatment of men with androgenetic alopecia. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39 (4 Pt 1):578-589.
7. Orentreich N, Durr NP: Biology of scalp hair growth. *Clin Plast Surg* 1982; 9: 197-205.
8. Rinaldi F., Sorbellini E., Coscera T. The role of platelet rich plasma to control anagen phase: evaluation in vitro and in vivo in hair transplant and hair treatment. *Int J of Trichol*. 2011. 3 (1):S14.
9. Prager N., Bickett K., French N., Marcovici G. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial to determine the effectiveness of botanically derived inhibitors of 5-alpha-reductase in the treatment of androgenetic alopecia. *J Altern Complement Med* 2002; 8(2):143-152.
10. Khadavi A. Clinical evaluation of drug Revivogen topical to treat men and women with androgenic alopecia. *Exploratory research*. 2004.

**Таким образом, лосьон Ревивоген является эффективным препаратом для лечения облысения по женскому и мужскому типу. Поскольку ингредиенты Ревивогена обладают блокирующим эффектом в отношении синтеза 5 $\alpha$ -редуктазного ДГТС, то препарат представляет собой эффективное патогенетическое средство для лечения андрогенетической алопеции у мужчин и женщин.**