



Топическая модификация метаболизма тестостерона при лечении андрогенетической алопеции

Гаджигорова А. Г.

*Московский научно-практический центр дерматологии и косметологии
Департамента здравоохранения, г. Москвы*

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.

Индивидуально выраженная собственная повышенная реакция волосяных фолликулов (ВФ) области темени и макушки скальпа на действие андрогенов ведёт к медленному прогрессированию процессов миниатюризации фолликула, в то же время ВФ в области затылка к действию андрогенов не чувствительны. Процесс миниатюризации ведёт к прогрессирующему облысению.

Андрогены играют принципиальную роль в развитии АГА. При этом уровень тестостерона у мужчин не влияет на облысение, однако содержание андрогенов, соответствующее мужской норме, является достаточным для того, чтобы вызвать АГА. У женщин наблюдается более выраженная связь между потерей волос и циркулирующей концентрацией андрогенов в сыворотке.

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. Результаты мета-анализа международных публикаций показывают наличие четкой связи между риском формирования и выраженности АГА и вариантами гена андрогеновых рецепторов, расположенного на X-хромосоме, а также генетического локуса хромосомы 20p11. Облысение не всегда проявляется в каждом поколении, поэтому изучение семейного анамнеза менее значимо в сравнении с генотипированием, которое позволяет выявить предрасположенность к АГА, прогнозировать её развитие и определять объём адекватных лечебных мероприятий задолго до развития явной клинической картины.

Циркулирующие в крови андрогены легко проникают через плазматическую мембрану в клетки, где связываются со специфичными внутриклеточными рецепторами. Комплекс гормон-рецептор претерпевает конформационное изменение, в результате чего приобретает способность связываться со специфичными участками ДНК, ответственными за гормональные реакции; активируется экспрессия специфичных генов, что в целом изменяет продукцию специфичных белков. В клетках органов-мишеней тестостерон подвергается метаболизму с образованием других форм. В частности, под воздействием фермента 5 α -редуктазы образуется более мощный андроген 5 α -дигидротестостерон (5 α -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 α -редуктазы: 1 и 2 типов. Классической формой 5 α -редуктазы является изофермент 2 типа, который присутствует преимущественно в репродуктивных гонадотропных органах; 5 α -редуктаза 1 типа присутствует преимущественно в коже. Однако оба эти изофермента встречаются в ВФ мужчин и женщин и оба являются важными регуляторами синтеза 5 α -редуктазного ДГТС.

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 пересадке волос методом аутотрансплантации 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, которые имеют короткий жизненный цикл. Ткань ВФ 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 α -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, тем самым, обеспечивая меньшую силу воздействия андрогенов на органы-мишени.

Диагноз АГА при специфической потере волос на голове обычно не вызывает сложностей. Затруднения могут возникнуть на начальном этапе формирования потери волос. Основным диагностическим критерием АГА является наличие волос разного диаметра и/или пушковые волос, растущие из миниатюризованного фолликула. 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 АГА. АГА можно рассматривать, как процесс старения волос, в результате которого ВФ перестаёт функционировать как орган, постепенно склерозизируется и замещается соединительной тканью. В случае отгадки генетических механизмов сложной физиологической регуляции роста волоса, мы могли бы рассчитывать на радикальное решение проблемы сохранения волос от преждевременной потери. Но пока эти механизмы не установлены, в арсенале дерматологов не так много рычагов для контроля и управления роста волос.

Наиболее эффективным методом лечения АГА на сегодняшний день является трансплантация собственных ВФ, которая даёт продолжительный результат. Принцип хирургического лечения заключается в перемещении андрогеннезависимых терминальных ВФ из затылочной и височной области, не подверженных облысению, 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.

Постоперационные осложнения включают корки и гиперемию 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.

Повысить приживление ВФ после пересадки волос можно на фоне применения обогащённой тромбоцитами собственной плазмы пациента (PRP-терапия). Тромбоциты способны выделять множество факторов роста, обладающих стимулирующим воздействием, в том числе и на клетки волосяных фолликулов. Это метод эффективен также и в виде монотерапии. Количество процедур, по мнению разных авторов, колеблется от 3 до 6, кратность — один раз в 4–5 недель.

Между тем, международное руководство по лечению АГА учитывает гендерные особенности АГА при выборе медикаментозных препаратов: этиопатогенетического действия у мужчин и патогенетического действия у женщин. Эффективность лечения значительно выше на ранних стадиях облысения, поскольку начинающаяся 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 го-



лове, 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 длительное применение лекарственных средств, но ни одно из них не сможет стимулировать отрастание волос на лысом скальпе. Исключение составляет выше описанная хирургическая трансплантация собственных волос, которая даёт более постоянный результат.

Эффективность миноксидила при лечении АГА имеет частичный характер. Это объясняется тем, что средство не обладает антиандрогенным свойством, несмотря на стимуляцию роста волос. Блокатор 5 α -редуктазы типа 2 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. Ингибирование ДГТ ведёт к повышению конверсии тестостерона в эстрадиол и андростендиол в периферических тканях: в печени, яичниках, периферической крови, что также может способствовать развитию побочных явлений, таких, как, например, уни- или билатеральная гинекомастия у мужчин.

В связи с этим применение альтернативных препаратов для стимуляции волос при АГА является актуальным, хотя альтернативная терапия продолжает вызывать дискуссию, т.к. многие ингредиенты, добавляемые производителями в косметические средства для лечения волос, не имеют доказательной базы в отношении указываемых эффектов. 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 ингредиентов в контролируемых исследованиях.

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

Ягоды этой карликовой пальмы содержат ингибиторы 5 α -редуктазы бета-ситостерол и липостеролевый экстракт. 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.

В 2004 году Khadavi A. et al провели крупное плацебо-контролируемое исследование по изучению эффективности применения лосьона, содержащего экстракт плодов карликовой пальмы, α - и γ -линоленовые кислоты в сочетании с азелаиновой кислотой (блокаторы 5 α -редуктазы типа I и типа II), сульфатом цинка и витамином B₆ (Ревивоген®) при лечении 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

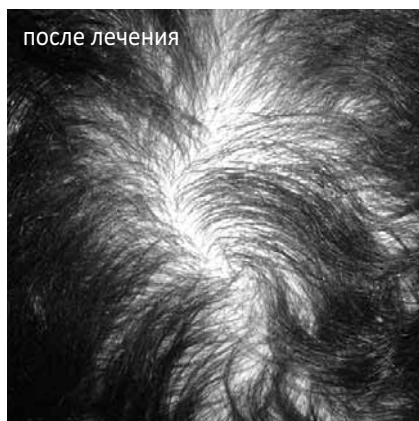


группа с АГА, которая включала 50 пациентов обоего пола, получала наружно isotretinoin по 1мг3 один раз в день ежедневно в течение 12 месяцев. Вторая группа из 34 пациентов получали по аналогичной схеме раствор placebo.

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 в соответствии с дизайном исследования. Безопасность препарата оценивалась по биохимическому анализу крови, который включал определение уровней тестостерона, дигидротестостерона и простатспецифического антигена (ПСА).

Исследование показало, что применение Ревивогена по 1 мм³ ежедневно в течение 3 месяцев стимулирует рост волос у мужчин и женщин с АГА. Продолжение лечения повышает эффективность (88% — versus, 8% — placebo, $p < 0,02$). При этом улучшалось качество волос: толщина, пигментация, длина и/или скорость роста волос; улучшалось состояние передней линии роста волос и битемпоральных областей по сравнению с placebo.

Двойное слепое сравнение парных фотографий до и после лечения, проведённое группой экспертов, также продемонстрировало прогрессивное улучшение роста волос на протяжении 12 месяцев (см. фото). При оценке лабораторных анализов существенных изменений в общих и биохимических показателях крови, а также в уровнях гормонов ни в одной из групп не отмечалось.



Позже (2008 г.) были опубликованы результаты научных исследований, полученные на основании изучения влияния Ревивогена на метаболизм тестостерона в реконструированном эпидермисе человека (РЭЧ), проведённое с участием контроля, и двух других известных антиандрогенов — финастерида и дутастерида.

В проведённом исследовании тестируемый и сравниваемый продукты нано-



сились на образцы РЭЧ. Спустя 24 часа образцы РЭЧ были повторно подвергнуты местному лечению и инкубированы в течение 5 часов. После инкубации тестируемая формула и препараты сравнения удалялись с поверхности образцов РЭЧ, и на роговой слой каждого образца РЭЧ добавляли 100 μ l маркированного раствора тестостерона (127 nCi/epidermis). После 24-часового периода инкубации среда под РЭЧ была собрана для анализа стеролов; анализ проводился методом тонкослойной хроматографии и ауторадиографии.

Результаты анализа тестостерона и его метаболитов после 24 часов трансэпидермальной диффузии показали, что ДГТС был ярко выражен в профиле стероидов непролеченного контроля; в образце с финастеридом трансформация тестостерона в ДГТС ингибировалась на 67% больше по сравнению с контролем, образец с дутастеридом ингибировал трансформацию тестостерона в ДГТС на 80% и 86% больше по сравнению с контролем (в зависимости от концентрации), а образец с Ревивогеном ингибировал метаболизм тестостерона в ДГТС на 90% больше по сравнению с контролем.

Таким образом, положительный клинический эффект применения Ревивогена у пациентов с АГА обусловлен топической модификацией метаболизма тестостерона, что было продемонстрировано в экспериментальном исследовании. Результаты лабораторного исследования позволяют считать, что Ревивоген в форме лосьона для наружного применения является не только эффективным, но и безопасным.

Рекомендуемая литература:

1. Hamilton J. B. Male hormone stimulation is a prerequisite and incitant in common baldness. *Am J Anat* 1942; 71: 451–480.
2. 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.
3. 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.
4. Khadavi A. A. Effects of Revivogen scalp therapy on testosterone metabolism in reconstructed human epidermis. Poster on the 13th Annual