

Випадіння волосся у жінок: патофізіологічні, діагностичні і терапевтичні аспекти

С.В. Возіанова¹, Л.А. Болотна², О.І. Саріан²

¹Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ

²Харківська медична академія післядипломної освіти

У статті представлений огляд сучасних українських та зарубіжних наукових публікацій з питань патогенезу, клінічних проявів та діагностики випадіння волосся за жіночим типом (ВВЖТ), що є поширеним видом втрати волосся, частота якого підвищується з віком. Розглянуто питання щодо термінології, поширеності захворювання, факторів ризику втрати волосся. Підкреслено, що ВВЖТ є клінічною проблемою, у пацієнток доцільно уточнювати коморбідний профіль та проводити скринінг метаболічних порушень.

Повного розуміння патофізіології ВВЖТ поки немає. Є докази залучення до процесу випадіння волосся у жінок гормональних, генетичних та екологічних факторів. Надано сучасні відомості щодо системних гормональних порушень при захворюваннях яєчників, надниркових залоз у жінок, значення розладів андрогензалежних механізмів регуляції циклу росту волоссяного фолікула. Привернуто увагу до генетичних розладів при ВВЖТ. Розглянуто роль ростових факторів, цитокінів, мікрозапалення, дефіциту заліза, перифолікулярного фіброзу, оксидантного стресу у процесі регресії волоссяного фолікула.

ВВЖТ характеризується як нерубцева алопеція, що розвивається внаслідок прогресуючої мініатюризації волоссяних фолікулів і подальшого зменшення кількості волосся, особливо у центральній (лобній і тім'яній) ділянці волосистої частини голови, поступової заміни довгого термінального волосся коротким пушковим (велюсним) волоссям. Представлено три моделі жіночого типу втрати волосся, сучасну класифікацію за стадіями прогресування, що використовується у практиці, можливі причини клінічних відмінностей алопеції у чоловіків та жінок.

Наведені основні напрямки діагностики (анамнез, клінічне та лабораторне обстеження, спеціальні дерматологічні тести), акцентовано увагу на можливостях сучасного неінвазивного діагностичного методу дерматоскопії. Фармакотерапія, рекомендована на підставі доказової медицини, обмежена двома препаратами – топічним міноксидилом і системним фінастеридом. Доведена необхідність міждисциплінарного підходу до ведення хворих із ВВЖТ.

Ключові слова: випадіння волосся за жіночим типом, патогенез, клініка, діагностика, лікування.

Women's hair loss: pathophysiological, diagnostic and therapeutic aspects

S.V. Vozianova, L.A. Bolotna, O.I. Sarian

The article presents a review of modern ukrainian and foreign publications on the pathogenesis, clinical manifestations and diagnostics of female pattern hair loss (FPHL), which is a common type of hair loss and its frequency increases with age. The questions of terminology, disease prevalence, and risk factors of hair loss are considered. It is emphasized that FPHL is a clinical problem and that it is advisable to clarify the comorbid profile of female patients and to screen for metabolic disorders. There is still no complete understanding of the pathophysiology of FPHL. There is evidence that hormonal, genetic, and environmental factors are involved in the process of hair loss in women. Current data concerning systemic hormonal disturbances in ovarian and adrenal gland diseases in women as well as the importance of disorders of androgen-dependent mechanisms of regulation of the hair follicle growth cycle are presented. The attention is drawn to genetic abnormalities in the case of FPHL. The role of growth factors, cytokines, microinflammation, iron deficiency, perifollicular fibrosis, oxidative stress in regression of the hair follicle is considered.

FPHL is characterized as non-scarring alopecia, which develops due to progressive miniaturization of hair follicles and further hair reduction, especially in the central (frontal and parietal) scalp, gradual replacement of long terminal hair by short pubic (vellus) hair. Three models of female hair loss, modern classification according to the stages of progression used in practice, possible causes of clinical differences in alopecia in men and women are presented.

The main directions of diagnostics (history, clinical and laboratory examination, special dermatological tests) are outlined, the possibilities of modern noninvasive diagnostic method of dermoscopy are emphasized. Pharmacotherapy, recommended on the basis of evidence-based medicine, is limited to two drugs – topical minoxidil and systemic finasteride. The necessity of interdisciplinary approach to the management of patients with FPHL has been proved.

Keywords: female pattern hair loss, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, therapy.

Випадіння, стоншення волосся і зменшення його густоти викликають занепокоєння в осіб будь-якого віку та статі, особливо у жінок соціально активного віку. За даними літератури, щорічно кількість хворих, які звертаються до дерматолога з алопецією (патологічне випадіння волосся у певних зонах голови

чи тулуба), неухильно збільшується [1, 2, 3]. Випадіння волосся не слід розглядати лише як скаргу косметичного характеру, це складна клінічна проблема, що часто зумовлює діагностичні труднощі для лікарів.

Волосся є маркером багатьох патологічних процесів, зміна його стану може бути пов'язана з анемією,

гіпо- і гіпертиреозом, гострими та хронічними інфекційними хворобами, пухлинами гонад та ін. Крім того, захворювання волосся суттєво впливають на самопочуття і якість життя хворого [4, 5]. Одним з прикладів є індуковане хіміотерапією швидке випадіння майже усього волосся на голові у пацієнок з раком грудної залози, яке сприймається психологічно складніше, ніж втрата грудей або вогнищеве випадіння волосся [6, 7].

Згідно із статистичними даними, понад 70% жінок з віком стикаються з проблемою дифузної втрати волосся [4, 8], яка у більшості випадків відбувається при телогенному облисінні (телоген ефлювіум) та при випадінні волосся за жіночим типом (ВВЖТ). ВВЖТ є однією з поширених форм захворювань волосся у дорослих жінок, яке спостерігають не тільки дерматологи, а й лікарі іншого профілю, у тому числі гінекологи [2, 9]. З приводу алопеції, особливо у поєднанні з гірсутизмом, акне, порушеннями менструального циклу, дерматологи часто скеровують пацієнок до гінеколога з метою виключення синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ) та інших розладів ендокринної системи.

ВВЖТ є нерубцевою дифузною алопецією, характеризується втратою (порідінням) і стоншенням волосся, особливо у центральній (тім'яній) зоні волосистої частини голови, тоді як фронтальна (лобна) лінія росту волосся зазвичай зберігається [1, 10, 11, 12]. Без лікування відбувається повільне зменшення густоти волосся на голові, яке не прогресує до повного облисіння.

Захворювання має багато назв – андрогенетична алопеція, андрогенна алопеція, жіноча алопеція. Спочатку для характеристики випадіння волосся використовували термін «дифузна алопеція у жінок». Після 1942 року, коли Джеймс Гамільтон продемонстрував участь андрогенів у розвитку класичного типу облисіння у чоловіків, застосовували термін «андрогенетична алопеція», щоб підкреслити зв'язок гормонального і генетичного факторів у розвитку патологічного стану. Сьогодні уявлення про патофізіологію і фенотипічні прояви хвороби розширено, переважно застосовується термін «випадіння волосся за жіночим типом» [13, 14, 15].

ВВЖТ розвивається внаслідок прогресуючої мініатюризації волоссяних фолікулів (ВФ). ВФ – це критичний орган, утворений взаємодією між епідермісом і дермою, має складну структуру і характеристики періодичного росту [4, 16, 17]. ВФ є самовідновлюваним мініорганом, при цьому цикл фолікула шкіри голови триває декілька років і включає основні фази: анаген (ріст і ремоделювання), катаген (регрес), телоген (спокій або відпочинок), екзоген (випадіння) (рис. 1).

Нещодавно описана нова фаза – кеноген (проміжок між спустощенням фолікула і ростом нового волосся). На сьогодні встановлено молекулярні механізми контролю та ініціації росту ВФ, а також роль регуляторів переходу фолікула з однієї фази в іншу. При цьому найбільш доведено гормональний вплив на циклічну діяльність ВФ, тому що його структурні компоненти мають рецептори до статевих гормонів, гормонів щитоподібної залози, глюкокортикоїдів тощо [16, 18, 19]. Випадіння волосся у більшості випадків спричинене змінами циклу росту волосся.

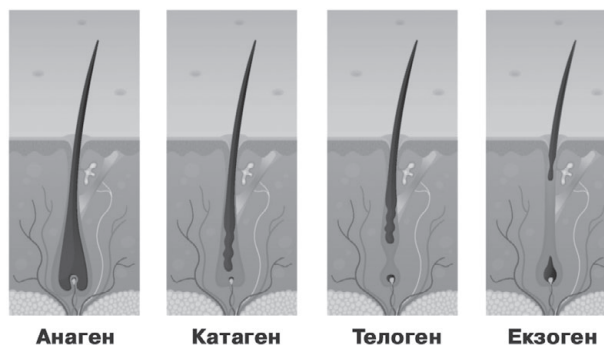


Рис. 1. Фази росту волосся

Епідеміологія

Початкові симптоми можуть з'явитися у підлітковому віці і призвести до тяжкої алопеції з характерними клінічними проявами, але захворюваність на ВВЖТ зростає з віком. Зазвичай дебют випадіння волосся припадає на репродуктивний період, може асоціюватися з менопаузою [12, 15, 20, 21]. Жінки в постменопаузі мають значно менший діаметр волоссяного волокна, щільність і швидкість росту волосся на лобній частині голови, ніж жінки у пременопаузі, що свідчить про вплив гормональних ефектів менопаузи на стан волосся [22, 23].

Відомості про частоту алопеції у жінок різняться – від 20 до 90% усіх випадків втрати волосся пов'язані з менш помітними проявами і несвоечасною діагностикою. Серед здорових жінок майже 12% відзначають певний ступінь лобної та/або лобно-тім'яної втрати волосся у віці 29 років, 25% – у 49 років, 41% – до 69 років, 50% – до 79 років і 57% мають прояви алопеції у віці понад 80 років [4, 7, 13].

На підставі віку дебюту ВВЖТ поділяють на дві форми: з раннім початком (від періоду статевого дозрівання до 36 років) і пізнім початком (понад 36 років), які можуть поєднуватися/не поєднуватися з гіперандрогенією. Збільшення поширеності ВВЖТ в усіх вікових групах сьогодні пов'язують з використанням на практиці такого чутливого неінвазивного діагностичного методу, як дерматоскопічна ідентифікація мініатюризації волосся.

Під час обстеження 26 226 жінок Тайваню з ВВЖТ [24] встановлено можливі фактори ризику. Визначено позитивну асоціацію між ВВЖТ та індексом маси тіла > 26 кг/м², глюкозою натще > 110 мг%, статевим дозріванням до 16 років, використанням оральних контрацептивів довше одного року і перебуванням на сонці більше 16 год на тиждень. Проте у жінок, які годували груддю, уникали перебування на сонці або мали менструальний цикл коротше 35 днів визначено меншу ймовірність розвитку захворювання. Ці дані свідчать про більш високий вплив естрогену та його позитивну кореляцію з ВВЖТ, що свідчить про потенційний епігенетичний контроль дерматозу.

Численні дослідження продемонстрували зв'язок між ВВЖТ, особливо з раннім початком, і метаболічним синдромом (ожиріння, резистентність до інсуліну, артеріальна гіпертензія, дисліпідемія та ін.) [25,

26]. ВВЖТ є незалежним фактором ризику розвитку цукрового діабету, атеросклерозу і смертності від серцево-судинних захворювань.

Нещодавно визначено, що наявність випадіння волосся, особливо у чоловіків («знак Gbgrin»), є фактором розвитку тяжкого перебігу COVID-19. Вважається, що механізм цієї асоціації пов'язаний з андроген-опосередкованою активізацією трансмембранної серинової протеази 2, що полегшує проникнення SARS-CoV-2 у клітини через рецептори ангіотензинперетворювального ферменту [27]. У великому популяційному дослідженні (n=4532) за участю пацієнтів з діагностованим раком передміхурової залози і COVID-19 встановлено, що хворі, які отримували антиандрогенну терапію, мали значно нижчий ризик зараження COVID-19, ніж ті, які не отримували лікування [28].

Випадіння волосся у жінок справляє значний психосоціальний вплив, може стати причиною психологічного стресу [29]. Унаслідок облісіння пацієнтки відчувають тривожність, незадоволеність зовнішнім виглядом, мають низьку самооцінку, нав'язливі ідеї, часто змінюють зачіску, одяг або уникають світських зустрічей [5, 30]. Визначено, що 40% опитаних жінок з ВВЖТ мають конфлікти у сім'ї, 63% – проблеми з працевлаштуванням і кар'єрою [12].

Отже, важлива рання діагностика не тільки ВВЖТ, а й коморбідних станів, щоб зупинити прогресування захворювання і розвиток психічних і метаболічних порушень.

Патофізіологія

Повного розуміння патофізіології ВВЖТ поки немає. Є докази залучення до процесу випадіння волосся у жінок гормональних, генетичних та, імовірно, екологічних факторів [10, 11, 13, 19].

Відомо, що андрогени впливають на ріст волосся на шкірі волосистої частини голови, ще Гіппократ (V ст. до н. е.) спостерігав відсутність алопеції у євнухів. Доведено, що випадіння волосся за чоловічим типом є андрогензалежним, оскільки пов'язано зі змінами вмісту андрогенів (тестостерону і дигідротестостерону – ДГТ), експресії їхніх рецепторів та відповідає на антиандрогенну терапію [9].

Механізми, опосередковані андрогенами, ймовірно, задіяні у випадінні волосся у деяких жінок, але роль андрогенів менш зрозуміла і чітко не визначена [3, 20]. Вважають, що у жінок провідне значення має підвищення рівнів андростендіону, дегідроепіандростерону і вільного тестостерону [12].

Андростендіон, який здебільшого виробляється в яєчниках і надниркових залозах, перетворюється на тестостерон за допомогою 17 β -гідроксистероїддегідрогенази і надалі шляхом циркуляції досягає цільових тканин. Один зі шляхів метаболізму андрогенів у тканинах (шкірі, підшкірній клітковині, ендокринних органах) передбачає їхнє перетворення в естрогени шляхом ароматизації за допомогою цитохром P450 ароматази.

Ферменти, що метаболізують андрогени (5 α -редуктаза I і II типу, ароматаза P450 аром), локалізовані у різних частинах ВФ [4, 7]. Тестостерон, що циркулює або метаболізується у ДГТ за допомогою ферменту

5 α -редуктази, зв'язується з внутрішньоклітинним андрогенним рецептором (АР) у шкірному сосочку і волоссяній цибуліні. Надмірна активація рецепторів при алопеції призводить до мініятуризації фолікулів насамперед за рахунок дії ДГТ, який має у п'ять разів більшу спорідненість до АР, ніж тестостерон, може активувати і рецептор, і експресію відповідного гена. ДГТ може порушувати цикл ВФ і через сигнальний Wnt-шлях [31, 32].

Унаслідок таких порушень відбувається скорочення послідовних анагенних циклів. Патогістологічні зразки шкіри волосистої частини голови при ВВЖТ дозволяють визначити знижене співвідношення анагенного до телогенного волосся до 5:0 за норми 12:1 [7, 14, 33].

Більш виражене полісіння у чоловіків порівняно з жінками пояснюється високим вмістом андрогенів у крові, більшою кількістю внутрішньоклітинних АР, особливо у фронтальній зоні; більш високим рівнем 5 α -редуктази у шкірі скальпа [13, 21].

У більшості пацієнток з ВВЖТ не виявлено клініко-лабораторних ознак гіперандрогенізму, лише в одній третині жінок спостерігається збільшений рівень андрогенів при ендокринних захворюваннях (СПКЯ, гіперпролактинемія, гіперплазія надниркових залоз, пухлини яєчників і надниркових залоз), зниженні вмісту глобуліну, що зв'язує статеві гормони (ГЗСГ), застосуванні контрацептивних препаратів з високим андрогенним потенціалом або інших засобів (тестостерон і його ефіри, местеролон, анаболічні стероїди, циметидин, аргінін, кетоконазол, кортикостероїди) [9, 34].

У 70% випадків причиною гіперандрогенії є СПКЯ. ВВЖТ має значний діапазон поширеності (3,2–34,8%) у пацієнток з СПКЯ, при цьому середній показник становить 22–28%, що значно перевищує частоту у відповідній за віком популяції без синдрому [35, 36].

Гіперандрогенія не може бути єдиним патофізіологічним механізмом при ВВЖТ, повідомлялося про випадки розвитку ВВЖТ у пацієнтів із синдромом повної нечутливості до андрогенів [37]. У жінок рівень ароматази P450 у крові у декілька разів перевищує такий у чоловіків, тим самим забезпечує меншу силу впливу андрогенів на органи-мішені. Формування полісіння у пацієнтів з нормальним рівнем андрогенів може відбуватися за рахунок генетично зумовленої посиленої чутливості АР фолікулів до дії андрогенів, локального тканинного порушення метаболізму андрогенів [12, 19].

Роль циркулюючих естрогенів у розвитку ВВЖТ також незрозуміла. Рецептор естрогену- β експресується у ВФ людини, а естрогени чинять стимулювальну дію на утворення волоссяного стрижня і проліферацію кератиноцитів волоссяного матриксу з подовженням фази анагену у культивованих чоловічих ВФ. Непрямі докази захисного ефекту естрогенів на ріст волосся пов'язаний зі збільшенням поширеності ВВЖТ після менопаузи, повідомленнями про випадіння волосся у жінок, які вживають тамоксифен або інгібітори ароматази для лікування раку грудної залози [4, 38].

Відомості суперечливі, не доведено, стимулює чи пригнічує естроген ріст ВФ. Дослідження на мишах із оваріоектомією, що слугують моделлю постменопаузального ВВЖТ, продемонстрували, що зниження

рівня естрогену призводить до випадіння волосся [39]. Цілковімовірно, що інші неандрогенні фактори можуть відігравати певну роль у патогенезі ВВЖТ [11].

Випадіння волосся за чоловічим і жіночим типами є полігенним, що пояснює їхню високу поширеність і різноманітність клінічних фенотипів. Епігенетичні модифікації можуть змінювати генетичну сприйнятливість [32]. У родичів жінок з алопецією (батьків або братів і сестер віком понад 30 років) втрата волосся встановлена у 21%, у чоловіків – у 54% випадків. Особливо часто уражалися члени сім'ї (40–54%) при ранньому початку ВВЖТ [11, 21].

Генетичні варіації, пов'язані з геном AR, чітко асоційовані з розвитком і ступенем тяжкості випадіння волосся за чоловічим типом. Вагомим доказом того, що гени задіяні у процесі втрати волосся, є наявність поліморфізму AR, розташованого на довгому плечі X-хромосоми (Xq11-12). Нещодавно визначено, що у внутрішньоклітинних AR значно зросла кількість локусів генів, асоційованих з випадінням волосся у чоловіків [40].

Проте існує менше доказів ролі гена AR у жінок, ніж у чоловіків, з алопецією. Вивчення зв'язку між ВВЖТ та AR виявилось складним, оскільки рецептор локалізований на X-хромосомі, що зазнає інактивзації у жінок. Дослідження інших генетичних асоціацій (гени ароматази CYP19A1, рецептора естрогену- α , 5 α -редуктази I типу та інсуліноподібного фактора росту-2) виявило, що з ВВЖТ достовірно пов'язаний алейний варіант CYP19A1 [41]. Аналіз епільованого волосся у жінок з ВВЖТ виявив слабку експресію ароматази [16], зниження локальної біодоступності естрогену та збільшення співвідношення андрогену до естрогену, що впливає на мініатюризацію ВФ.

Клінічні відмінності алопеції в осіб різної статі певною мірою пояснюються тим, що у жінок у тим'яній зоні волосистої частини голови більш високий рівень 5 α -редуктази II типу, у фронтальній зоні – на 40% зменшена експресія рецепторів до андрогенів, приблизно втричі нижчий рівень 5 α -редуктази II типу і у 3–5 разів вищий вміст її ферменту-антагоніста – цитохром P450 ароматази, що трансформує у ВФ тестостерон в естрадіол, а ДГТ – в естрон, при цьому, безсумнівно, також позначається інгібуюча дія прогестерону на обидві ізоформи 5 α -редуктази [21].

Точна причина процесу регресії ВФ невідома. Прискорювати перехід волосся з анагенної в катагенну фазу може зниження експресії інсуліноподібного фактора росту-1, основного фактора росту фібробластів, фактора росту ендотелію судин і посилення експресії цитокінів, що сприяють апоптозу (трансформівного фактора росту- β , інтерлейкіну-1 α і фактора некрозу пухлини- α). Але роль цих молекул ще остаточно не визначена у патогенезі ВВЖТ [17, 22, 42].

Зв'язок між ВВЖТ і низькими запасами заліза є спірним. Деякі дослідження продемонстрували зниження рівня феритину у пацієток порівняно з контролем [43]. Сьогодні у механізмі розвитку ВВЖТ розглядається роль мікрозапалення ВФ внаслідок змін мікробіому шкіри голови, оксидантного стресу, продукування радикальних форм кисню та оксиду азоту під

впливом хімічних подразників (фарб та інших засобів догляду за волоссям), забруднюючих речовин, паління та ультрафіолетового опромінення [13, 22].

Увага приділяється ролі додаткових органів, розташованих у безпосередній близькості до ВФ, – м'язу, що піднімає волосся, і сальній залозі. Запропоновано гіпотезу, що втрата з'єднання м'яза із ВФ керує процесом мініатюризації при алопеції і призводить до її незворотності, на відміну від оборотного процесу, що спостерігається при гніздовій алопеції. Висловлено припущення, що цей м'яз замінюється жировою тканиною, що може призвести до виснаження запасів стовбурових клітин або клітин-попередників у мезенхімі фолікула [44].

Згідно з новими аспектами значення ДГТ у патогенезі алопеції припускають, що гормон є комедіатором перифолікулярного фіброзу ВФ, збільшення кількості колагенових волокон, посилення кальцифікації капілярів, зниження черезшкірної оксигенації на 60%, ініціює синтез трансформівного фактора росту- β , що не тільки пригнічує проліферативну активність кератиноцитів, а й стимулює синтез каспаз і спричиняє швидкий перехід фолікула у фазу катагену [23]. Такі умови реконструюють тканини, що оточують волосся (обмеження простору росту фолікула, постачання кисню і живильних речовин).

Яким би не був патогенетичний шлях, при ВВЖТ скорочується фаза анагену з одночасним збільшенням кількості волосся у фазі телогену, подовжується фаза кеногену, що призводить протягом тривалого часу (не однієї зміни фаз циклу волосся) до зменшення розміру фолікула, діаметра, пігментації і довжини волосся (мініатюризації волосся). Отже, довге термінальне волосся поступово замінюється коротким пушковим (вельосним) волоссям [4, 17, 20, 33].

На відміну від чоловіків, мініатюризація ВФ у жінок не є рівномірною та інтенсивною, отже, немає повного облісіння, крім дуже рідкісних випадків. Процес мініатюризації може супроводжуватися легким або помірним лімфогістіоцитарним запальним інфільтратом у зоні воронки ВФ [43, 45].

Клінічні варіанти

Для жіночого типу випадіння волосся характерні три різні моделі (рис. 2), перші дві є поширеними, третя – спостерігається рідко [4, 10, 20].

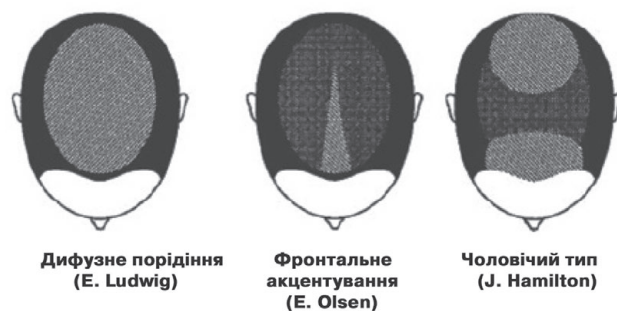


Рис. 2. Моделі втрати волосся у жінок



Рис. 3. Випадіння волосся за жіночим типом (E. Ludwig)

ВВЖТ характеризується дифузним стоншенням/порідінням волосся центрально-тім'яної зони (рідше – скроневої і лобної) при збереженні лобної лінії росту волосся, зменшенням загального об'єму волосся. Якщо випадіння прогресує, шкір голови стає більш або значно видимою. Пацієнтки можуть скаржитися на болісність, парестезії у ділянці волосистої частини голови.

Існує дві класифікації, що характеризують цю модель: тристадійна шкала E. Ludwig (1977), частіше використовується, і п'ятистадійна шкала R. Sinclair (2005).

За класифікацією E. Ludwig виділяють 3 стадії захворювання:

- I стадія – порідіння волосся в тім'яній зоні, фронтальна смужка шириною 1–3 см залишається незмінною;
- II стадія – явне порідіння волосся у тім'яній зоні;
- III стадія – виражене порідіння волосся на широких ділянках фронтотемпоральної області, волосся фронтальної частини залишається незмінним (рис. 3).

Прогресування від I до III стадії відбувається дуже повільно, але прискорюється у постклімактеричний період.

Випадіння I стадії спостерігається у молодих жінок з синдромом САНА (себорея, акне, гірсутизм, алопеція), як правило, адреналового походження або за рахунок підвищеної чутливості ВФ до андрогенів. Синдром може бути сімейним (конституційним), змін біохімічних показників крові немає.

Уважається, що розвиток II стадії облісіння у жінок свідчить про наявність гіперандрогенії, зазвичай яєчникового або наднирковозалозного генезу (СПКЯ, яєчникова чи адреналова форма САНА-синдрому). Біохімічні дослідження крові можуть продемонструвати надлишок андростендіону, вільного тестостерону та андростендіолу глюкуроніду, дегідроепіандростерону сульфату, співвідношення лютеїнізуючого і фолікулостимулюючого гормонів (ЛГ/ФСГ), нормальний чи знижений рівень ГЗСГ.

Облісіння III стадії спостерігається частіше у перименопаузі, у жінок із захворюваннями надниркових залоз (можливо, неопластичного характеру), супроводжується високим рівнем андростендіону, дегідроепіандростерону сульфату, вільного тестостерону, іноді пролактину (гіперпролактинемічний САНА-синдром) і завжди андростендіолу глюкуроніду.

Можливий варіант ВВЖТ за типом «різдвяної ялинки» (E. Olsen, 1999), полісіння поступово формується

вздовж центрального проділу на тім'ї з переважним розрідженням волосся ближче до фронтальної зони, але зі збереженням межі росту волосся у лобній зоні (рис. 4). Може розвиватися як при надлишку, так і за нормально-го рівня андрогенів у крові жінок. Виділяють три стадії:

- I – помірне порідіння волосся;
- II – більш виражене порідіння у поєднанні з дифузною втратою волосся;
- III – зміни дуже виражені, привертає увагу дифузне порідіння волосся.

Іноді у жінок втрата волосся може відбуватися і за чоловічим типом облісіння (J. Hamilton, 1951; O. Norwood, 1975) – до і у період менопаузи (відповідно у 13% і 37% випадків), при гіперандрогенії яєчникового і наднирковозалозного генезу (синдром стійкого адренархе або адреналовий САНА-синдром, вроджена гіперплазія кори надниркових залоз, СПКЯ, пухлини). Стоншення волосся у тім'яній зоні супроводжується бітемпоральними (скроневиими) залісинами.

Розроблено нову класифікацію (W. Lee, 2011), відому як BASP (базова і специфічна), що дозволяє класифікувати типи випадіння волосся незалежно від статі хворого.

Діагностика

Рання діагностика та лікування є бажаними, оскільки дозволяють виявити уражливих пацієнтів з раннім початком ВВЖТ, призупинити прогресування стоншення і втрату волосся. Повне відновлення первинного вигляду волоссяного покриву у переважній більшості випадків неможливе.

ВВЖТ зазвичай діагностують клінічно. Діагностика складається з наступних етапів:

- оцінювання анамнестичних даних (вік початку, тривалість і динаміка алопеції, провокувальні фактори протягом попередніх 3–6 міс, сімейний анамнез щодо алопеції, наявність симптомів гіперандрогенії, гінекологічний анамнез, супутні захворювання, вживання ліків);
- оцінювання клінічних даних на підставі огляду волосистої частини голови, шкіри обличчя і тулуба, нігтів та наявності/відсутності ознак гіперандрогенії (гірсутизм, стійкі акне, себорея, чорний акантоз, порушення менструального циклу, безпліддя);
- лабораторні дослідження (вільний та загальний тестостерон, дегідроепіандростерон, дегідроепіандростерону сульфат, ФСГ, ЛГ).

Якщо анамнез і клінічне обстеження свідчать про надлишок андрогенів, рекомендується міждисциплінарний підхід з участю гінекологів, ендокринологів і



Рис. 4. Випадіння волосся за жіночим типом (фронтальна акцентуація)

дерматологів згідно з Європейськими рекомендаціями S1 щодо діагностичного оцінювання андрогенетичної алопеції у чоловіків, жінок та підлітків (2011) [20]. Доцільно визначати індекс вільного андрогену [ІВА = загальний тестостерон (нмоль/л¹) × 100/глобулін, що пов'язує статеві гормони (нмоль/л¹)] і рівень пролактину. Залежно від результатів може знадобитися подальше дослідження для виключення вродженої гіперплазії надниркових залоз, андрогенсекретувальних пухлин чи синдрому Кушинга (17-гідроксипрогестерон, ФСГ, естрадіол, кортизол), галактореї (пролактин) [3, 35].

Для виключення інших причин випадіння волосся, наявність яких без лікування може вплинути на ефективність терапії ВВЖТ, проводять визначення функції щитоподібної залози (тиреотропний гормон, тироксин, антимікросомні та антитиреоглобулінові антитіла); скринінг запасів заліза (сироватковий феритин, сироваткове залізо та загальну здатність зв'язувати залізо), рівнів вітаміну D, цинку [15, 21].

У жінок із раннім початком ВВЖТ рекомендовано виключати компоненти метаболічного синдрому (артеріальну гіпертензію, цукровий діабет, атеросклеротичне ураження судин), зважаючи на підвищені кардіометаболічні ризики, пов'язані з СПКЯ, і проводити відповідне обстеження [34, 35].

Існують спеціальні дерматологічні тести (тест на витягування волосся, стандартний і модифікований тест миття голови, трихограма, дерматоскопія), які дозволяють диференціювати різні види випадіння волосся [13, 20]. Слід пам'ятати, що жінки з посиленням випадінням волосся можуть страждати на декілька захворювань – ВВЖТ і телогенну алопецію (гостру чи хронічну).

Трихоскопія або дерматоскопія волосся і шкіри голови є неінвазивним дослідженням з високою специфічністю (98%) [13, 15]. Цей діагностичний інструмент корисний для діагностики ВВЖТ, особливо ранньої стадії, і своєчасного призначення терапії. Характерні дерматоскопічні ознаки: гетерогенність товщини волосся зі збільшеною кількістю мініатюризованого волосся, особливо у лобно-тім'яній ділянці, наявність пушкового волосся, перевага волоссяних фолікулів, що містять лише один волоссяний стрижень, жовті точки, перифолікулярна пігментація.

Біопсія шкіри голови є інвазивним методом діагностики, зазвичай необов'язковим, який проводять у складних діагностичних випадках.

Лікування

Системна і місцева терапія ВВЖТ повинна враховувати патогенез захворювання, клінічні прояви дерматозу, індивідуальну фонову патологію. Принципи і засоби лікування жінок та чоловіків з андрогенетичною алопецією викладено у рекомендаціях на підставі доказів (S3) Європейського дерматологічного форуму (2018) [46]. Основними видами терапії ВВЖТ є системне застосування гормональних препаратів та місцеве – міноксидилу, аналогів простагландину, альфатрадіолу та ін.

Важливо сформулювати у пацієнтки реалістичні очікування від запропонованої терапії, основною метою

якої є призупинення прогресування стоншення та втрати волосся (тобто підтримка наявної густоти волосся), при цьому підкреслити, що повне відновлення первинного вигляду волоссяного покриву зазвичай неможливе. Хвора повинна розуміти, що лікування досить тривале, можуть знадобитися місяці, щоб побачити значне покращення.

Завданнями системної (антиандрогенної) терапії є гальмування підвищеного продукування андрогенів у яєчниках, надниркових залозах та утворення з тестостерону активного метаболіту ДГТ, зменшення гонадотропної стимуляції, ослаблення ефектів гормонів на органи-мішені (блокада рецепторів), посилення синтезу ГЗСГ. Гормональні препарати включають інгібітори 5 α -редуктази (фінастерид, дутастерид), блокатори андрогенних рецепторів (спіронолактон та його похідні, ципротерону ацетат, флутамід), естрогени та комбіновані оральні контрацептиви. Кожен з антиандрогенних агентів має свої ризики і недоліки, серйозні побічні ефекти (канцерогенність, розвиток гострої печінкової недостатності, порушення менструального циклу тощо) [9, 46].

Відсутність чітких рекомендацій для більшості препаратів щодо дозування і тривалості застосування пов'язана з обмеженістю даних досліджень. Метааналіз результатів рандомізованих клінічних випробувань переконливо свідчить про те, що міноксидил (2% розчин), фінастерид (1 мг) і терапія низькорівневим лазерним світлом ефективні для стимулювання росту волосся у жінок [29, 47].

Міноксидил є похідним піперидинопіримідину, впливає безпосередньо на ВФ, пролонгує фазу анагену, зумовлює збільшення розміру фолікулів, що приводить до збільшення діаметра волоссяного стрижня [12, 46]. Стимулювальна дія міноксидилу на ріст волосся здійснюється за допомогою його сульфованих метаболітів, що відкривають калієві канали. Основні ключові механізми стимулювальної дії міноксидилу на ріст волосся здійснюються шляхом стимуляції синтезу фактора росту судинного ендотелію і простагландинів. Отже, лікування міноксидилом перетворює частково мініатюризоване волосся на термінальне і частково нормалізує морфологію ВФ.

Міноксидил 2% розчин ефективний для профілактики прогресування та покращення стану у жінок віком понад 18 років з ВВЖТ незалежно від андрогенного статусу (рівень доказовості А). Для лікування ВВЖТ FDA схвалена терапія не тільки 2% розчином міноксидилу, а й 5% піною [29]. Місцевий міноксидил 2% розчин слід наносити тільки на уражену ділянку шкіри голови по 1 мл двічі на день мінімум 12 міс, до визначення ефективності [15, 46].

У терапії ВВЖТ (за Ludwig I і II стадії) без гіперандрогенії застосовують 2% розчин, з гіперандрогенією – у комбінації з антиандрогенами (фінастерид). У разі ефективності лікування можна продовжувати необмежений час, однак припинення терапії призводить до відновлення патологічного процесу протягом 4–6 міс. Пацієнти також повинні бути попереджені, що протягом перших місяців лікування може виникнути тимчасове посилення висипання.

Фінастерид є інгібітором 5 α -редуктази II типу, який приблизно на 60–70% знижує вміст ДГТ у сироватці крові, простаті та шкірі голови залежно від дози. Пероральний фінастерид 1 мг щодня може бути ефективним для лікування жінок у пре- та постклімактеричний період з ВВЖТ (за нормального рівня андрогенів). У деяких дослідженнях встановлено, що для лікування ВВЖТ на фоні гіперандрогенії необхідні більш високі дози (2,5–5 мг/добу) [15, 46]. Однак даних плацебо-контрольованих досліджень немає, необхідне проведення високоякісних контрольованих клінічних випробувань фінастериду щодо оптимального режиму дозування при ВВЖТ. Фінастерид не схвалено FDA для застосування у жінок.

У разі ВВЖТ з гіперандрогенією успішність лікування залежить від послідовної координованої роботи гінеколога/ендокринолога і дерматолога, що дозволяє поєднувати і вчасно коригувати системну і місцеву терапію

Радикальним засобом вирішення проблеми ВВЖТ є трансплантація власного волосся, для якої використовують графти з так званої донорської зони. Операція

може розглядатися у пацієнок віком понад 25 років з випадінням волосся (за Ludwig II стадія), достатньою кількістю донорського волосся (>40 фолікулярних одиниць/см²) [46]. До альтернативних видів терапії належать низькоінтенсивна лазерна терапія, ін'єкції збагаченої тромбоцитами плазми, мезотерапія, мікронідлінг, застосування рослинних субстанцій [12, 46, 47].

Отже, ВВЖТ є найпоширенішою формою алопеції у жінок, характеризується втратою (порідінням) і стоншенням волосся, особливо у центральній зоні волосистої частини голови. Алопеція розглядається як мультифакторна патологія із залученням гормональних, генетичних та екологічних факторів, що у кінцевому підсумку змінюють цикл росту ВФ і спричиняють його прогресуючу мініатюризацію.

Існують численні методи лікування, але сьогодні фармакотерапія, рекомендована на підставі доказової медицини, обмежена топічним міноксидилом і системним фінастеридом. ВВЖТ є клінічною проблемою і потребує міждисциплінарного підходу до визначення причин і механізму розвитку, оптимізації методів діагностики і лікувальної тактики.

Відомості про авторів

Возіанова Світлана Віталіївна – д-р мед. наук, професор кафедри дерматовенерології Національного університету охорони здоров'я імені П.Л. Шупика, м. Київ

ORCID: 0000-0002-6445-3442

Болотна Людмила Анатоліївна – д-р мед. наук, професор кафедри дерматовенерології та хірургічної дерматології Харківської медичної академії післядипломної освіти; тел.: (057) 711-35-56. E-mail: l.a.bolotna@gmail.com

ORCID: 0000-0002-7357-5652

Саріан Олена Ігорівна – канд. мед. наук, доцент кафедри дерматовенерології та хірургічної дерматології Харківської медичної академії післядипломної освіти; тел.: (057) 711-35-56. E-mail: sarianelena@gmail.com

ORCID: 0000-0001-7582-1813

Information about authors

Vozianova Svitlana V. – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Dermatovenereology, Shupic National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

ORCID: 0000-0002-6445-3442

Bolotna Liudmyla A. – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Dermatovenereology and Surgical Dermatology, Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education; tel.: (057) 711-35-56. E-mail: l.a.bolotna@gmail.com

ORCID: 0000-0002-7357-5652

Sarian Olena I. – PhD, Associate Professor of the Department of Dermatovenereology and Surgical Dermatology, Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education; tel.: (057) 711-35-56. E-mail: sarianelena@gmail.com

ORCID: 0000-0001-7582-1813

ПОСИЛАННЯ

- Kaliuzhna LD, Hrechanska LV, Petrenko AV. System support in the forming and growth of hair in alopecias and the disorders of hair shaft. *Dermatol Venereol Ukraine*. 2020;2(80):29-34.
- Lin RL, Garibyan L, Kimball AB, Drake LA. Systemic causes of hair loss. *Ann Med*. 2016;48(6):393-402. doi: 10.1080/07853890.2016.1180426.
- Mubki T, Rudnicka L, Olszewska M, Shapiro J. Evaluation and diagnosis of the hair loss patient. Part I. History and clinical examination. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(3):415.e1-415.e15. doi: 10.1016/j.jaad.2014.04.070.
- Sinclair RD. Androgenetic alopecia and pattern hair loss. In: Griffiths C, Berker J, Bleiher T, Chalmes R, Creamer D, editors. *Rook's Textbook of Dermatology*, 9th ed. Vol. 3, part 8 (8.9). London: Wiley; 2016.
- Davis DS, Callender VD. Review of quality of life studies in women with alopecia. *Int J Womens Dermatol*. 2018;4(1):18-22. doi: 10.1016/j.ijwd.2017.11.007.
- Park J, Kim JI, Yun SK, Kim HU, Ihm CW. Pattern alopecia during hormonal anticancer therapy in patients with breast cancer. *Ann Dermatol*. 2014;26(6):743-6. doi: 10.5021/ad.2014.26.6.743.
- Bolognia J, Schaffer J, Cerroni L, editors. *Dermatol*. 4th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2017. 1145-61 p.
- Tr eb RM, Rezende HD, Fernanda M, Dias GA. Comment on the science of hair aging. *Int J Mol Sci*. 2020;21:5342. doi: 10.3390/ijms21155342.
- Desai K, Almeida B, Miteva M. Understanding hormonal therapies: overview for the dermatologist focused on hair. *Dermatol*. 2021;237:786-91. doi: 10.1159/000512888.
- Sidorova IV, Tutchenko TM, Burka OA, Semeniuk LM, Nohovska IG, Demianenko LV. Androgen-associated and androgen-independent causes of alopecia and acne in women. *Reprod Endocrinol. Ukraine*. 2020;52(2):39-48. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2020.52.39-48>.
- Redler S, Messenger AG, Betz RC. Genetics and other factors in the aetiology of female pattern hair loss. *Experimental Dermatol*. 2017;26(6):510-7. doi: 10.1111/exd.13373.
- Diba S, Gozali MM, Kurniawati Y. Diagnosis and management of female pattern hair loss. *J Biosci Med*. 2019;4(1):29-47. doi: 10.32539/bsm.v4i1.111.
- Ramos PM, Miot HA. Female pattern hair loss: a clinical and pathophysiological review. *Ann Bras Dermatol*. 2015;90(4):529-43. doi: 10.1590/abd1806-4841.20153370.
- Harries M, Tosti A, Bergfeld W, Peytavi UB, Shapiro J, Lutz G, et al. Towards consensus on how to diagnose and quantify female pattern hair loss – The 'Female Pattern Hair Loss Severity Index (FPHL-SI)'. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(4):667-76. doi: 10.1111/jdv.13455.
- Tamashunas NL, Bergfeld WF. Male and female pattern hair loss: Treatable and worth treating. *Cleve Clin J Med*. 2021;88(3):173-82. doi: 10.3949/ccjm.88a.20014.

16. Sanchez P, Serrano-Falcon C, Torres JM, Serrano S, Ortega E. 5 α -reductase isozymes and aromatase mRNA levels in plucked hair from young women with female pattern hair loss. *Archives Dermatol Res.* 2018;310(1):77e83. doi: 10.1007/s00403-017-1798-0.
17. Lin X, Zhu L, He J. Morphogenesis, growth cycle and molecular regulation of hair follicles. *Front Cell Dev Biol.* 2022;10:Article 899095. doi: 10.3389/fcell.2022.899095.
18. Premanand A, Rajkumari RB. Androgen modulation of Wnt/ β -catenin signaling in androgenetic alopecia. *Arch Dermatol Res.* 2018;310(5):391. doi: 10.1007/s00403-018-1826-8.
19. Grymowicz M, Rudnicka E, Podfigurina A, Napierala P, Smolarczyk R, Smolarczyk K, Meczekalski B. Hormonal effects on hair follicles. *Int J Mol Sci.* 2020;21(15):5342. doi: 10.3390/ijms21155342.
20. Blume-Peytavi U, Blumeyer A, Tosti A, Finner A, Marmol V, Trakatelli M, et al. S1 guideline for diagnostic evaluation in androgenetic alopecia in men, women and adolescents. *British J Dermatol.* 2011;164:5-15. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.10011.x.
21. Vujovic A, Del Marmol V. The female pattern hair loss: Review of etiopathogenesis and diagnosis. *BioMed Res Int.* 2014;2014:8. doi: 10.1155/2014/767628.
22. Trüeb RM. Understanding pattern hair loss - hair biology impacted by genes, androgens, prostaglandins and epigenetic factors. *Indian J Plast Surg.* 2021;54(4):385-92. doi: 10.1055/s-0041-1739252.
23. Williams R, Westgate RG, Pawlus AD, Sikkink SK, Thornton MJ. Age-related changes in female scalp dermal sheath and dermal fibroblasts: How the hair follicle environment impacts hair aging. *J Invest Dermatol.* 2021;141(4S):1041-51. doi: 10.1016/j.jid.2020.11.009.
24. Su LH, Chen LS, Chen HH. Factors associated with female pattern hair loss and its prevalence in Taiwanese women: a community-based survey. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69(2):556-77. doi: 10.1016/j.jaad.2012.09.046.
25. Sheikh FZ, Butt G, Hafeez R, Maqsood A, Altaf F, Hussain I. Association of early-onset androgenetic alopecia and metabolic syndrome. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2021;31(2):123-7. doi: 10.29271/jcpsp.2021.02.123.
26. Qiu Y, Zhou X, Fu S, Luo S, Li Y. Systematic Review and Meta-analysis of the Association between metabolic syndrome and androgenetic alopecia. *Acta Derm Venereol.* 2022;102:adv00645. doi: 10.2340/actadv.v101.101.
27. Nguyen B, Tosti A. Alopecia in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2022;7:67-77. doi: 10.1016/j.jdin.2022.02.006.
28. Montopoli M, Zumerle S, Vettor R, Ruggie M, Zorzi M, Catapano CV, et al. Androgen-deprivation therapies for prostate cancer and risk of infection by SARS-CoV-2: a population-based study (N = 4532). *Ann Oncol.* 2020;31(8):1040-5. doi: 10.1016/j.annonc.2020.04.479.
29. Van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Schoones J. Interventions for female pattern hair loss. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2016(5):CD007628. doi: 10.1002/14651858.CD007628.pub4.
30. Dlova NC, Fabbrocini G, Lauro C, Spano M, Tosti A, Hift RH. Quality of life in South African Black women with alopecia: a pilot study. *Int J Dermatol.* 2016;55(8):875-81. doi: 10.1111/ijd.13042.
31. Ceruti JM, Leiros GJ, Balana ME. Androgens and androgen receptor action in skin and hair follicles. *Mol Cell Endocrinol.* 2018;465:122-33. doi: 10.1016/j.mce.2017.09.009.
32. Miranda BH, Charlesworth MR, Tobin DJ, Sharpe DT, Randall VA. Androgens trigger different growth responses in genetically identical human hair follicles in organ culture that reflect their epigenetic diversity in life. *FASEB J.* 2018;32(2):795-806. doi: 10.1096/fj.201700260RR.
33. Chu TW, Santos L, McElwee KJ. Biology of the hair follicle and mechanisms of nonscarring and scarring alopecia. *Semin Cutan Med Surg.* 2015;34(2):50-6. doi: 10.12788/j.sder.2015.0133.
34. Ashraf S, Nabi M, Rasool SA, Rashid F, Amin S. Hyperandrogenism in polycystic ovarian syndrome and role of CYP gene variants: a review. *Egypt J Med Hum Genet.* 2019;20:25. doi: 10.1186/s43042-019-0031-4.
35. Quinn M, Shinkai K, Pasch L, Kuzmich L, Cedars M, Huddleston H. Prevalence of androgenic alopecia in patients with polycystic ovary syndrome and characterization of associated clinical and biochemical features. *Fertility and Sterility.* 2014;101(4):1129-34. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.01.003.
36. Carmina E, Azziz R, Bergfeld W, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, Huddleston H, et al. Female pattern hair loss and androgen excess: A report from the multidisciplinary androgen excess and PCOS Committee. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(7):2875-91. doi: 10.1210/je.2018-02548.
37. Herskovitz I, Tosti A. Female pattern hair loss. *Int J Endocrinol Metab.* 2013;11(4):e9860. doi: 10.5812/ijem.9860.
38. Endo Y, Takahashi M, Obayashi Y, Serizawa T, Murakoshi M, Ohyama M. The ovariectomized mouse simulates the pathophysiology of postmenopausal female pattern hair loss. *J Dermatol Sci.* 2017;87(1):79-82. doi: 10.1016/j.jdermsci.2017.04.002.
39. Freitas-Martinez A, Shapiro J, Chan D, Fournier M, Modi S, Gajria D, et al. Endocrine therapy-induced alopecia in patients with breast cancer. *JAMA Dermatol.* 2018;154(6):670-5.
40. Heilmann-Heimbach S, Herold C, Hochfeld LM, Hillmer AM, Nyholt DR, Hecker J, et al. Meta-analysis identifies novel risk loci and yields systematic insights into the biology of male-pattern baldness. *Nat Commun.* 2017;8:14694. doi: 10.1038/ncomms14694.
41. Pickrell JK, Berisa T, Liu JZ, Segureal L, Tung JY, Hinds DA. Detection and interpretation of shared genetic influences on 42 human traits. *Nat Genet.* 2016;48:709-17. doi: 10.1038/ng.3570.
42. Ramos PM, Brianezi G, Martins AC, Da Silva MG, Marques ME, Miot HA. Apoptosis in follicles of individuals with female pattern hair loss is associated with perifollicular microinflammation. *Int J Cosmetic Sci.* 2016;38(6):651-4. doi: 10.1111/ics.12341.
43. Park SY, Na SY, Kim JH, Cho S, Lee JH. Iron plays a certain role in patterned hair loss. *J Korean Med Sci.* 2013;28(6):934-8. doi: 10.3346/jkms.2013.28.6.934.
44. Torkamani N, Rufaut NW, Jones L, Sinclair R. Destruction of the arrector pili muscle and fat infiltration in androgenic alopecia. *Br J Dermatol.* 2014;170(6):1291-8.
45. Merlotto MR, Ramod PM. Pattern hair loss: assessment of microinflammation in miniaturized and terminal hair follicles through horizontal histologic sections. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(2):e145-e146. doi: 10.1016/j.jaad.2020.03.11.
46. Kanti V, Messenger A, Dobos G, Reygagne P, Finner A, Blumeyer A, et al. Evidence based (S3) guidelines for the treatment of androgenetic alopecia in women and in men – short version. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32(1):11-22. doi: 10.1111/jdv.14624.
47. Adil A, Godwin M. The effectiveness of treatments for androgenetic alopecia: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2017;77(1):136-141.e5. doi: 10.1016/j.jaad.2017.02.054.

Стаття надійшла до редакції 06.06.2022. – Дата першого рішення 13.06.2022. – Стаття подана до друку 19.07.2022