

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
ГОРОДА МОСКВЫ «МОСКОВСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИИ И КОСМЕТОЛОГИИ ДЕПАРТАМЕНТА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОРОДА МОСКВЫ»

На правах рукописи

Цимбаленко Татьяна Валерьевна

**Персонализированная терапия пациентов с андрогенной алопецией в
зависимости от результатов морфометрических и биохимических
исследований волос**

3.1.23. Дерматовенерология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Гаджигороева Аида Гусейхановна

Москва 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ АНДРОГЕННОЙ АЛОПЕЦИИ.....	14
1.1. Эпидемиология андрогенной алопеции.....	14
1.2. Современные представления об этиологии и патогенезе андрогенной алопеции.....	15
1.3. Клинические проявления и классификация андрогенной алопеции.....	23
1.4. Методы диагностики андрогенной алопеции.....	25
1.4.1. Клинический осмотр и сбор анамнеза.....	25
1.4.2. Трихоскопическая диагностика.....	26
1.4.3. Фототрихограмма.....	29
1.4.4. Биохимические исследования волос.....	30
1.4.5. Лабораторная диагностика.....	31
1.4.6. Биопсия волосистой части головы.....	32
1.5. Современные методы терапии АГА.....	33
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	49
2.1. Материал исследования.....	49
2.2. Общий дизайн исследования.....	50
2.3. Методы исследования.....	52
2.3.1. Методы клинического и трихологического исследования.....	52
2.3.2. Лабораторные методы исследования.....	56
2.4. Методы терапии андрогенной алопеции.....	57
2.5. Статистический анализ результатов исследования.....	58
ГЛАВА 3. ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С АНДРОГЕННОЙ АЛОПЕЦИЕЙ.....	60
3.1. Клинико-анамнестическая характеристика пациентов.....	60

3.2. Анализ трихоскопической картины у пациентов	62
3.3. Результаты трихологического обследования пациентов с андрогенной алопецией.....	65
3.4. Результаты биохимических исследований луковиц волос у пациентов с андрогенной алопецией.....	67
3.5. Характеристика клинико-анамнестических, трихоскопических, биохимических и морфометрических параметров в группах исследования.....	69
ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ИЗУЧЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ В ГРУППАХ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	71
4.1. Оценка результативности терапии у пациентов группы I через 4 месяца лечения.....	71
4.2. Оценка результативности терапии у пациентов группы II через 4 месяца лечения.....	74
4.3. Оценка результативности терапии у пациентов группы III через 4 месяца лечения.....	76
4.4. Сравнительная характеристика эффективности терапии в группах исследования.....	78
ГЛАВА 5. ХАРАКТЕРИСТИКА МОРФОМЕТРИЧЕСКИХ И БИОХИМИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ВОЛОС У ПАЦИЕНТОВ С АНДРОГЕННОЙ АЛОПЕЦИЕЙ С РАЗЛИЧНЫМ ОТВЕТОМ НА ТЕРАПИЮ.....	80
5.1. Характеристика трихоскопических признаков у пациентов с андрогенной алопецией с различным ответом на терапию.....	80
5.2. Характеристика параметров роста волос по данным фототрихограммы у пациентов с андрогенной алопецией с различным ответом на терапию.....	81
5.3. Характеристика метаболической активности волосяных фолликулов у пациентов с андрогенной алопецией с различным ответом на терапию.....	82

ГЛАВА 6. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ АНДРОГЕННОЙ АЛОПЕЦИИ.....	86
6.1. Прогнозирование эффективности лечения андрогенной алопеции миноксидилом.....	89
6.2. Прогнозирование эффективности лечения андрогенной алопеции микронидлингом.....	94
6.3. Прогнозирование эффективности комбинированного лечения андрогенной алопеции микронидлингом и миноксидилом.....	99
ГЛАВА 7. АЛГОРИТМ ВЫБОРА ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С АНДРОГЕННОЙ АЛОПЕЦИЕЙ.....	100
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	102
ВЫВОДЫ.....	109
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	111
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	112
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	113
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	115

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Высокая распространенность в популяции андрогенной алопеции (АГА) – самой частой причины хронической потери волос, частота которой увеличивается с возрастом, к 70 годам затрагивает до 80% мужчин и 42% женщин [4, 17, 106] и приводит к ухудшению качества жизни [23], обуславливает необходимость проведения своевременной и оптимизированной терапии. Основная роль в диагностике АГА отводится методу трихоскопии [93, 118, 163, 175] и на сегодняшний день выделены основные трихоскопические критерии постановки диагноза АГА [163]. Длительное прогрессирующее течение, усиленное выпадение волос, поредение волосяного покрова в косметически важных зонах, особенно в молодом возрасте, могут вызвать глубокую озабоченность, психосоциальный дискомфорт и значительно снижают качество жизни пациентов [23, 40, 74]. Основная роль в диагностике АГА отводится методу трихоскопии [93, 118, 163, 175], и на сегодняшний день выделены основные трихоскопические критерии постановки данного диагноза [163].

На данный момент выбор методов лечения патологии ограничен и во многих случаях достигаемые результаты не соответствуют ожиданиям пациентов и, несмотря на терапию, около 40% продолжают терять волосы [18, 201, 134, 183]. Неблагоприятные последствия, ограниченная эффективность препаратов, боязнь облысения приводят к разочарованию пациентов, снижая их комплаенс к лечению. Топический миноксидил является единственным препаратом для наружного применения, включенным в международные руководства по лечению АГА [106], а также наиболее доступным, распространенным и безопасным лекарственным, обеспечивающим сохранение или улучшение густоты волосяного покрова в 38,6 - 88% случаев [143, 145, 171]. Неэффективность препарата связывается с индивидуально низкой биохимической активностью волосяных фолликулов (ВФ),

в частности, низкой активностью ферментов сульфотрансфераз (СТ) [34].

На сегодняшний день измерение активности СТ в луковицах эпилированных анагеновых волос является единственным способом прогнозирования чувствительности к миноксидилу [79]. Данный субстрат используется для оценки пролиферативного потенциала кератиноцитов [137], в качестве аутологичных эквивалентов эпидермальных клеток, в том числе в исследованиях фармакокинетики и фармакодинамики веществ [182]. Разработанная методика оценки метаболической активности ВФ по содержанию АТФ, снижение которого наблюдается у пациентов с АГА в андрогензависимой зоне, может являться альтернативным способом прогнозирования ответа на лечение [10]. Отсутствие эффекта от терапии миноксидилом на поздних стадиях АГА [217] предполагает, что факторами, способными иметь значение для прогнозирования эффективности лечения АГА, являются морфометрические характеристики роста волос, отражающие тяжесть поражения волосяного покрова (плотность волос, доля волос в стадии телогена, доля vellus-волос), а также трихоскопические признаки [4]. В связи с этим прогностически значимым и актуальным в отношении эффективности лечения АГА является не только определение биохимических параметров волос, но и морфометрических характеристик их роста. Наряду с использованием миноксидила в руководства по лечению АГА входят такие нехирургические методы, как системная антиандрогенная терапия, низкоинтенсивная лазерная терапия, лечение плазмой, обогащенной тромбоцитами [106]. Вышеуказанные методы имеют ряд ограничений, начиная от вероятности получения тяжелых нежелательных явлений до противоречивой эффективности, что обуславливает целесообразность поиска и изучение результативности применения других способов лечения АГА, в том числе направленных на преодоление резистентности к миноксидилу. Микронидлинг является одним из новых и перспективных направлений терапии патологии [65, 191]. Было показано, что метод эффективен в сочетании с терапией миноксидилом [53]. В связи с этим, исследования, направленные на уточнение условий эффективности лечения миноксидилом, а также поиск новых методов лечения пациентов с АГА

продолжают оставаться актуальными.

Степень разработанности темы исследования

При анализе и оценке научных исследований было определено, что степень разработанности проблемы прогнозирования эффективности терапии АГА оказалась недостаточной в следующем:

- не изучены основные трихоскопические признаки АГА на ранних и поздних стадиях патологии, а также в зависимости от пола пациента;
- не изучена эффективность монотерапии микронидлингом, его влияние на основные параметры роста волос и факторы, влияющие на его эффективность;
- не изучены альтернативные способы определения биохимической активности ВФ, имеющие значение для прогнозирования эффективности терапии миноксидилом;
- не выявлены неблагоприятные предикторные факторы при лечении АГА различными способами;
- отсутствует алгоритм выбора методов лечения, определяющий дифференцированный подход к ведению пациентов в зависимости от морфометрических и биохимических параметров волос.

Цель исследования

Разработать дифференцированный подход к лечению пациентов с андрогенной алопецией с учётом результатов морфометрических и биохимических исследований волос.

Задачи исследования

1. Оценить частоту встречаемости различных трихоскопических признаков у пациентов с АГА в зависимости от пола и стадии потери волос.
2. Определить корреляционную взаимосвязь между активностью СТ и содержанием АТФ в луковицах эпилированных волос.

3. Изучить влияние активности СТ и содержания АТФ в луковицах эпилированных волос на эффективность терапии АГА различными методами, выявить корреляцию данных показателей с эффективностью терапии.
4. Выявить прогностически неблагоприятные факторы лечения АГА при использовании различных методов терапии.
5. Разработать алгоритм лечения пациентов с АГА с учетом результатов морфометрических и биохимических исследований волос.

Научная новизна

На основании данных трихоскопии была определена встречаемость основных трихоскопических признаков АГА в зависимости от стадии патологии и пола пациента.

Впервые определена корреляционная взаимосвязь между эффективностью проведенной терапии и метаболической активностью ВФ.

Для прогнозирования эффективности терапии АГА использована методология многофакторного дискриминантного анализа. У пациентов с АГА выделен комплекс прогностических факторов, влияющих на выбор терапии, и предложен алгоритм персонализированного лечения.

Для лечения АГА предложен способ монотерапии микронидлингом с использованием мезороллера, оценена терапевтическая эффективность и сформулирован протокол лечения данным методом [4].

Теоретическая и практическая значимость работы

Предложены трихоскопические критерии для диагностики АГА в зависимости от стадий облысения, которые позволяют повысить выявляемость патологии и своевременно начать патогенетическую терапию.

Биохимический анализ луковиц эпилированных волос с определением содержания АТФ является простым, неинвазивным и дешевым предикторным

тестом эффективности терапии АГА миноксидилом. Разработанная модель прогнозирования эффективности лечения АГА миноксидилом с учётом определения совокупности прогностических факторов в виде метаболической активности ВФ, определяемая уровнем АТФ и СТ, а также плотностью волос на см², позволяет своевременно определить возможный благоприятный либо неблагоприятный прогноз использования данного препарата и предложить пациенту персонализированную терапию АГА (патент РФ №2774617 «Способ прогнозирования эффективности лечения андрогенетической алопеции миноксидилом»).

Предложенный новый способ лечения АГА микронидлингом и разработанные методические рекомендации по применению данного метода позволяют расширить спектр эффективных консервативных методов терапии АГА с позиций доказательной медицины (патент на изобретение №2751214 «Способ лечения андрогенетической алопеции»; Методические рекомендации №51 ДЗ г. Москвы от 15 июня 2022 г.)

Разработанный алгоритм лечения АГА на основании комплексной оценки совокупности таких параметров ВФ, как биохимическое исследование СТ и АТФ в луковицах волос, данных трихоскопии и фототрихограммы позволяет персонализировать подход к лечению пациентов с АГА. Разработанные методы лечения внесены в Проект клинических рекомендаций Минздрава РФ по лечению АГА.

Методология и методы исследования

Проведено проспективное открытое сравнительное исследование. В ходе выполнения работы использовались методы научного исследования, такие как анализ, динамическое наблюдение, эксперимент, обобщение и синтез. Применялись клинические, лабораторные (определение активности СТ и концентрации АТФ в луковицах эпилированных волос), инструментальные (трихоскопия, фототрихограмма) и статистические методы анализа информации.

Исследование выполнялось на базе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Московский научно- практический Центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения города Москвы» (ГБУЗ «Московский Центр дерматовенерологии и косметологии») в 2018-2022 гг.

Результаты проведенного исследования легли в основу алгоритма для определения тактики персонализированной терапии АГА. Обработка результатов исследования проводилась с использованием современной программы для статистического анализа Statistica 14.0.

Положения, выносимые на защиту

1. Встречаемость основных трихоскопических маркеров зависит от стадии андрогенной алопеции и не зависит от пола пациента.
2. Определение содержания АТФ в луковицах эпилированных волос является альтернативным биохимическим маркером определения метаболической активности ВФ.
3. Активность ферментов сульфотрансфераз и концентрация АТФ в луковицах эпилированных волос влияет на эффективность терапии миноксидилом и не влияет на эффективность терапии микронидлингом.
4. Комбинированное лечение миноксидилом и микронидлингом повышает результативность терапии у пациентов с низкими биохимическими и морфометрическими показателями.
5. Определение морфометрических и метаболических маркеров необходимо для прогнозирования эффективности терапии андрогенной алопеции и подбора персонализированного лечения данной патологии.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты настоящего исследования используются в практической работе филиала «Отдел оказания специализированной медицинской помощи (ООСМП)»,

а также в учебном процессе учебного отдела (цикл повышения квалификации «Трихология») ГБУЗ «Московский Центр дерматовенерологии и косметологии»; клиники эстетической медицины ООО «Институт красивых волос», Центра трихологии Татьяны Цимбаленко ООО «Волосы столицы» в форме методических рекомендаций «Лечение пациентов с андрогенной алопецией микронидлингом. Методические рекомендации №51 от 15 июня 2022 г.». Использование результатов диссертационной работы позволило повысить выявляемость андрогенной алопеции на ранних стадиях, оптимизировать алгоритм лечения и расширить спектр терапевтических возможностей.

Степень достоверности и апробация работы

Достоверность результатов данного научного исследования обусловлена следующими факторами: систематическим анализом литературы по данной проблеме, достаточным объемом клинического материала и его репрезентативностью, соответствием материала и методов исследования (дерматологический, включая выполнение трихоскопии и фототрихограммы, клинико-лабораторный) поставленным задачам, использованием современных методов диагностики и анализа полученных данных с применением компьютерных технологий.

Основные положения и результаты исследования были представлены на 12 Всероссийском Форуме Национального Альянса дерматовенерологов и косметологов (г. Москва, 17-18 октября 2022 г.), Межрегиональном форуме «Дерматовенерология и косметология: синтез науки и практики» (г. Москва, 5-6 октября 2018 г., 13 октября 2020 г., 5 - 6 октября 2021 г.), Международном форуме дерматовенерологов и косметологов IFDC (г. Москва, 13-15 марта 2019 г., 11-13 марта 2020 г., 15-17 марта 2022 г., 14-16 марта 2023 г.), 11 Международном конгрессе по исследованию волос (г. Барселона, 24-27 апреля 2019 г.), Научно-практической конференции ассоциации «Профессиональное общество трихологов» (г. Москва, 31 мая 2019 г., 27 июня 2020 г., 16 января 2021 г.,

г. Геленджик, 25-26 июня 2021 г., Москва, 4-5 февраля 2022 г.), Научно-практической конференции с международным участием «Рахмановские чтения: Московской дерматологической школе 150 лет: от истоков до современной дерматовенерологии и косметологии» (г. Москва, 24-25 января 2019 г., 30-31 января 2020 г.), 2 Научно-практической конференции «Акне, розацеа и патология сально-волосяного фолликула» (г. Москва, 20-21 февраля 2019 г.), XXV Междисциплинарном симпозиуме: «Новое в дерматовенерологии, косметологии, андрологии и гинекологии: наука и практика» (г. Москва, 26 ноября 2019 г.), 7 Азербайджанском Конгрессе по Эстетической и Антивозрастной Медицине (г. Баку, 22-23 октября 2021 г.), Межрегиональной научно-практической конференции «Дерматовенерология и косметология двух столиц: от инноваций к практике» (г. Санкт-Петербург, 17-18 мая 2021 г.), X Юбилейном Международном Курсе-тренинге IECTC-202 (г. Санкт-Петербург, 12 июня 2021 г.), InteDeCo 2021 (г. Москва, 10-12 декабря 2021 г.).

Результаты исследования были заслушаны, обсуждены и одобрены на Ученом совете ГБУЗ «Московский Центр дерматовенерологии и косметологии» 14 ноября 2023 года (протокол №6).

Личный вклад автора

Личный вклад автора заключается в прямом участии в проведении диссертационного исследования на всех его этапах. Автором самостоятельно проведен анализ литературных данных по теме диссертации, в том числе информационно-патентный поиск, разработан дизайн исследования, обоснованы цели и задачи исследования. Автор проводила отбор, обследование пациентов с АГА, осуществляла формирование групп исследования, динамическое наблюдение за пациентами с АГА, оценивала эффективность лечения различными методами. На основании полученных результатов автор сформировала базу данных, выполнила их статистическую обработку, сформулировала основные положения диссертационной работы, выводы и практические рекомендации, подготовила

публикации и доклады на конференциях по выполненной работе, разработала методические рекомендаций и патенты. Также автором был разработан алгоритм лечения пациентов с АГА в зависимости от результатов лабораторного и инструментального обследования.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационное исследование полностью соответствует пунктам паспорта научной специальности 3.1.23. Дерматовенерология (медицинские науки), а именно пунктам 4, 5, 8.

Публикации по теме диссертации

Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем: автором в соавторстве опубликовано 9 научных работ, из них 5 – в журналах, индексируемых в международной наукометрической базе цитирования Scopus, 1 - в журнале, рекомендованном Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, 2 патента на изобретение, 1 методические рекомендации:

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 138 страницах печатного текста, содержит 26 таблиц и 16 рисунков и состоит из введения, 7 глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, характеристика пациентов с андрогенной алопецией, результаты собственных исследований), а также заключения, выводов и практических рекомендаций. Список литературы включает 224 источника (из них 21 отечественный и 203 иностранных).

ГЛАВА 1. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ АНДРОГЕННОЙ АЛОПЕЦИИ

1.1. Эпидемиология андрогенной алопеции

Андрогенная алопеция (АГА) – это нерубцовая прогрессирующая форма потери волос, характеризующаяся миниатюризацией волосяных фолликулов (ВФ) и проявляющаяся поредением волос в типичных зонах на голове у генетически предрасположенных мужчин и женщин.

АГА является наиболее распространённой формой потери волос. Заболевание встречается у представителей всех рас, однако наибольшая распространённость отмечена среди европейцев [104]. Согласно данным Wang T.L. с соавторами, у мужчин встречаемость патологии увеличивается с возрастом и наблюдается в 30 лет у 30%, в 40 лет - у 40%, в 50 лет - около 50% мужчин имеют поредение по данному типу [216]. При анализе распространенности АГА у женщин исследования также демонстрируют увеличение частоты патологии с возрастом, составляя 3-6% у женщин в возрасте до 30 лет, а в возрасте 70 лет и более с ростом заболеваемости до 29-42% [27], при этом показывая широкий разброс значений. По данным О. Норвуда, встречаемость АГА у женщин составляет около 19% [139]. По данным С. Чайкиттисильпа, распространенность АГА у женщин в периоде постменопаузы колеблется около 52%, из них I стадия алопеции по Людвигу наблюдается у 73% женщин, более тяжелые стадии (II и III стадии) менее типичны встречаются – у 23 и 4% соответственно [43]. В работе Б. Пираччини, А. Алессандрини, приводятся более высокие показатели распространенности андрогенной алопеции: авторы сообщают об охвате заболеванием до 80% мужчин и до 50% женщин европеоидной расы [54]. При этом все без исключения исследования демонстрируют ассоциацию АГА с возрастом у пациентов обоих полов [69]. По мнению Аравийской Е. Р., АГА является наиболее

распространенной формой потери волос и в Российской Федерации, значительно преобладая по встречаемости по сравнению с гнездной и рубцовой алопециями [1].

Дебют АГА возможен в детском и подростковом возрасте. В среднем, дебют АГА у подростков наблюдается в возрасте 13,5 – 15 лет [133]. Однако описаны случаи возникновения поредения и у 6-ти летнего ребенка [200]. По данным исследований, частота встречаемости патологии у подростков мужского пола составляет около 15%, у которых определяется АГА II стадии и выше [112, 133, 200], ее дебют, в среднем, наблюдается в возрасте 15 лет и превышает встречаемость у девочек в 2 раза [76]. По данным различных исследований, положительный семейный анамнез у подростков выявляется чаще, чем у взрослых - 57-83% подростков сообщают о наличии патологии по мужской или женской линии [76, 155].

1.2. Современные представления об этиологии и патогенезе андрогенной алопеции

АГА характеризуется прогрессирующей миниатюризацией волосяных фолликулов, укорочением стадии анагена и увеличением продолжительности стадии кеногена у генетически предрасположенных мужчин и женщин. В этиологии АГА предполагается мультифакторный, полигенный тип наследования.

Положительный семейный анамнез выявляется у большинства мужчин, страдающих АГА, однако исследований, отслеживающих наследование АГА в нескольких поколениях семей не проводилось. Исследования близнецов демонстрируют высокие показатели конкордантности (80%-95%) для монозиготных близнецов [141, 169]. Семейный анализ показывает значительно повышенный риск развития АГА у мужчин, у которых отец страдает этой патологией [26, 46, 59].

В первом опубликованном исследовании Д. Осборном в 1916 г. было предположено, что потеря волос имеет моногенную природу и наследуется как аутосомно-доминантный признак у мужчин и аутосомно-рецессивный у женщин.

Впоследствии эта идея была поставлена под сомнение Кюстером и Хаппл, которые предложили полигенную модель наследования, хотя, как и Осборн, они предполагали, что фенотипических проявления АГА у женщин и мужчин отвечают одни и те же гены [117]. Полигенная гипотеза для АГА у мужчин в настоящее время общепринята и подтверждается результатами полногеномного поиска ассоциаций.

На сегодняшний день молекулярные исследования АГА у мужчин выявили двенадцать генетических областей, которые ассоциируются с АГА и идентифицировали некоторые гены-кандидаты. К ним относятся гены рецептора андрогена (AR), гистон-деацетилазы (HDAC) 4 и 9 и молекула WNT - WNT10A [88]. Меньше известно об этиологии АГА у женщин. Из ряда предложенных учеными теорий наследования данного заболевания у женщин также наиболее вероятной представляется полигенная модель наследования, при этом наблюдается высокая встречаемость потери волос у родственников мужского пола первой степени родства: у женщин с АГА частота типичного выпадения волос у родственников мужского пола первой степени >30 лет составляет 54%, а у родственниц женского пола старше 30 лет – 21% [192]. AR находится на X-хромосоме, что может объяснить мозаичный эффект андрогенов на ВФ у женщин с АГА по сравнению с влиянием андрогенов на все ВФ пораженной кожи головы у мужчин с АГА. Также предполагается роль эстрогенов в развитии патологии у женщин с вовлечением гена ESR2, что подтверждается увеличением уровня заболеваемости и степени тяжести клинических проявлений заболевания с возрастом на фоне снижения уровня эстрогенов в организме [168, 221]. При этом у женщин с ранним дебютом патологии выявлена взаимосвязь с локусом гена AR [167]. Вероятно, что имеются генетические различия при раннем и позднем дебюте АГА у женщин и что этиология АГА у женщин является полигенной и многофакторной. На данный момент показано, что не существует исследований, достоверно выявляющих локусы/гены предрасположенности к АГА у женщин [166].

Наиболее вероятным механизмом развития АГА считается воздействие андрогенов на волосяной фолликул (ВФ), хотя предполагается роль и других клеточных и молекулярных нарушений [12, 203]. Усиленные эффекты андрогенов

на генетически предрасположенные ВФ опосредованы повышенной плотностью АР и/или повышенной активностью фермента 5-альфа редуктаза [109,110, 203].

Андрогены стимулируют рост волос на всей поверхности тела человека. В отсутствие андрогенов или при ослаблении их действия наблюдается сохранение роста волос на голове на фоне снижения их роста на теле [91, 109, 165]. Этот парадоксальный эффект обуславливается различиями в количестве АР и их аффинитетом на разных участках тела, активностью ферментов, их метаболизирующих, и, следовательно, концентрацией активных метаболитов. Корреляция между андрогенами и АГА была подчеркнута Гамильтоном в 1942 году, который предположил, что причиной возникновения облысения является воздействие тестостерона на ВФ [86]. Согласно его наблюдениям, у мужчин, лишенных андрогенов путем кастрации до наступления половой зрелости, не развилось ни поредения, ни рецессии краевой линии роста волос. Однако у мужчин, кастрированных после полового созревания, наблюдалось типичное поредение волос. При лабораторном обследовании мужчин, страдающих облысением, было продемонстрировано, что мужчины с АГА имеют нормальный уровень циркулирующих андрогенов – не выявлено корреляции между концентрацией андрогенов в крови и степенью выраженности алопеции [64]. Однако несколько исследований показывают более высокие уровни специфических андрогенов у мужчин с алопецией [121].

Метаболизм андрогенов включает секрецию их гонадами, транспорт, поглощение тканями, периферическую конверсию и выведение 19-углеродных стероидов. Путь метаболизма андрогенов начинается с прегненолона, 21-углеродного стероидного субстрата. Холестерин, предшественник прегненолона, синтезируется в клетках Лейдига или выводится из липопротеинов плазмы. Затем прегненолон превращается в тестостерон и ДГТ с помощью ферментов 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы-изомеразы 2 (3 β -HSD2), 17 β -гидроксистероиддегидрогеназы 3 (17 β -HSD3) и 5 α -редуктазы. Из вышеперечисленных фаз первые четыре фазы происходят в надпочечниках, семенниках (у мужчин) и яичниках (у женщин), а остальные происходят в

периферических тканях-мишенях, включая кожу головы. Наиболее важным белком, участвующим в транспорте андрогенов, является глобулин, связывающий половые гормоны (SHBG). В норме 70 % тестостерона связывается с ГСПГ и 19 % - с альбумином. Остальной тестостерон существует в свободной форме, не связанной с белками. Некоторое количество циркулирующих тестостерона и андростендиона в периферических тканях превращается в эстрогены с участием фермента ароматазы (CYP19).

АГА возникает после полового созревания у мужчин с повышенной чувствительностью к воздействию андрогенов на ВФ кожи головы и не развивается у мужчин с генетическим дефицитом фермента 5 α -редуктазы типа II, который преобразует тестостерон в ДГТ [12, 165]. Данный факт демонстрирует важнейшую роль данного фермента в патогенезе алопеции [91, 165]. Отмечено, что активность 5 α -редуктазы выше в андрогензависимой лобно-теменной зоне, подверженной облысению, по сравнению с андрогеннезависимой затылочной частью головы, не подверженной облысению [58, 205]. Продemonстрировано, что концентрация дигидротестостерона (ДГТ) в ВФ при АГА превышает концентрацию ДГТ в здоровых тканях [222]. В биоптатах кожи, полученных из лобно-теменной зоны от пациентов, страдающих облысением, определяли более высокие концентрации ДГТ по сравнению с биоптатами затылочной зоны. Подтверждением основополагающей роли активности 5 α -редуктазы типа II в развитии АГА мужчин является положительный эффект, который отмечают в той или иной степени более 90% мужчин при приеме блокатора данного фермента, снижающего концентрацию сывороточного ДГТ на 70% [13, 110].

На уровне ДГТ влияет главным образом активность 5 α -редуктазы, а также поступление предшественников и метаболизм ДГТ. Основным предшественником ДГТ у мужчин является тестостерон, а у женщин дегидроэпиандростерон (ДГЭА). 17 β -гидроксистероиддегидрогеназа (17 β -HSD) превращает 17-кетостероиды (DHEA, андростендион, эстрон) в 17 β -гидроксистероиды (андростен-3 β , 17 β -дио́л [5дио́л], тестостерон, 17 β -эстрадиол) соответственно. Он также играет важную роль в метаболизме андрогенов, и доказано, что дефицит 17 β -HSD индуцирует

псевдогермафродитизм. К настоящему времени было обнаружено более пяти изоформ 17β -HSD, и они обладают различными свойствами и участвуют в различных путях метаболизма гормонов. 17β -HSD типа 1 снижает уровень тестостерона до 17β -эстрадиола, а 17β -HSD типа 2 регулирует обратную окислительную последовательность. Тип 3 17β -HSD и тип 5 17β -HSD восстанавливают андростендион до тестостерона, а тип 2 17β -HSD инактивирует тестостерон до андростендиона [203]. По данным гистохимических исследований, 17β -HSD локализуется во внешнем корневом влагалище ВФ в стадии анагена и имеет тенденцию к снижению по мере прогрессирования облысения. Более того, у в коже пациентов, страдающих облысением, уровень 17β -HSD ниже, чем при отсутствии патологии [90]. Хотя большинство исследований патогенеза АГА касались 5α -редуктазы, а не 17β -HSD, по-видимому, она также играет определенную роль в развитии процесса.

Андрогены, как и другие стероидные гормоны, связываются с цитозольным или ядерным рецепторным белком после прямого проникновения через плазматическую мембрану клетки [126]. Комплекс андрогена и АР связывается с ДНК и индуцирует изменение транскрипции ДНК и синтез белка [71]. Аффинитет АР к различным стероидным гормонам снижается в следующем порядке: ДГТ, тестостерон, эстроген и прогестерон. Комплекс ДГТ и АР обладает более сильным сродством к рецепторам в ядерном хроматине, чем тестостерон – АР-комплекс [82], а первый более стабилен и дольше сохраняется в тканях [202]. АР в основном распределены в кожных сосочках. Экспрессия АР на 30% выше в лобных фолликулах волосистой части головы, чем в затылочных фолликулах при мужской алопеции, и сильно выражена в клетках кожных сосочков области облысения по сравнению с областью без облысения [160]. Нарушения в строении АР, их активности, экспрессии, аффинитета могут приводить к возникновению аномальных клинических проявлений эффектов андрогенов в тканях и органах, начиная от их полного отсутствия при синдроме нечувствительности к андрогенам и заканчивая выраженной гиперандрогенией [25, 44, 138].

Механизмы, с помощью которых андрогены регулируют рост волос или облысение после связывания с АР, главным образом расположенным в кожном сосочке, можно представить следующим образом: тестостерон превращается в ДГТ в ВФ с высокой активностью 5α -редуктазы и связывается с АР, которые также в значительной степени расположены в андрогензависимой области, приводя к уменьшению выработки факторов роста (ФР), стимулирующих рост волос, или индуцирует выработку факторов, подавляющих их рост. Данный механизм воздействия тестостерона на ВФ был продемонстрирован в различных экспериментах: например, добавление тестостерона к культивируемым клеткам кожных сосочков или клеткам наружного корневого влагалища ВФ бороды незначительно увеличивает митоз, тогда как добавление тестостерона к совместной культуре клеток кожных сосочков и клеток внешней оболочки корня волоса индуцирует в три раза больший синтез ДНК. Более того, кондиционированная среда клеток лысеющих кожных сосочков ингибирует рост кератиноцитов в ответ на введение тестостерона, в отличие от клеток не лысеющих кожных сосочков. Эти исследования подтверждают, что андрогены регулируют рост волос через кожный сосочек [160].

Роль андрогенов в развитии АГА у женщин менее определена. Выпадение волос, несомненно, может наблюдаться на фоне гиперандрогении яичникового или надпочечникового происхождения. Некоторые исследования демонстрируют повышение уровня андрогенов в крови у женщин с АГА, в основном незначительной степени, на фоне эндокринопатий, таких как синдром поликистозных яичников (СПКЯ), а также андроген-секретирующих опухолях [41, 213]. Однако у многих женщин с АГА не наблюдается клинических или лабораторных признаков гиперандрогении, только у одной трети женщин с АГА наблюдается аномальный уровень андрогенов [68].

Определено, что повышенная периферическая чувствительность к андрогенам объясняет случаи с нормальным уровнем андрогенов [159]. Однако АГА также была описана у женщин, у которых отсутствуют АР, что позволяет предположить, что может быть задействован андрогеннезависимый механизм [48].

Эстрогены могут играть защитную роль в росте волос, о чем свидетельствует повышенная распространенность АГА после менопаузы, удлинение периода анагена во время беременности [128, 194], выпадение волос у женщин, принимающих тамоксифен или ингибиторы ароматазы для лечения рака молочной железы [178].

В исследовании Савайя и соавт. показали, что как у женщин, так и у мужчин количество АР и уровни 5 альфа-редуктазы в ВФ лобной зоны выше, чем затылочной, при этом более высокие уровни ароматазы были обнаружены ВФ затылка. Также были выявлены гендерные различия: содержание АР выявлялось примерно на 40% ниже, а концентрация 5 альфа-редуктазы в 3-3,5 раза ниже в ВФ лобной зоны у женщин по сравнению с мужчинами. При этом содержание цитохрома Р-450-ароматазы в ВФ лобной зоны у женщин было в 6 раз выше, чем у мужчин. Эти различия в уровнях АР и стероидконвертирующих энзимов могут объяснять различные клинические проявления АГА у женщин и мужчин [180].

Недавно вариации последовательности в гене АР (AR) и гене рецептора эстрогена 2 (ESR2) были связаны с восприимчивостью к данной нозологии. Однако связь между АГА и геном ароматазы (CYP19A1) не была подтверждена и семейного наследования окончательно выявлено не было [166].

Несмотря на то, что воздействие андрогенов у генетически предрасположенных лиц является основополагающим фактором в развитии АГА, простое блокирование андрогенов не приводит к превращению миниатюризированных фолликулов в терминальные при прогрессирующей алопеции. При гистологическом исследовании биоптатов кожи головы выявляемые миниатюризированные терминальные ВФ часто ассоциируется с перифолликулярной лимфоцитарной инфильтрацией и, в конечном итоге, фиброзом [100, 217]. Роль этого перифолликулярного микровоспаления, вызывающего фиброз, недостаточно изучена, хотя представляется вероятным, что является причиной, препятствующей обратной трансформации vellus-волосы в терминальный [203].

На настоящий момент проводятся исследования для определения роли сигнальных путей и молекул, регулируемых андрогенами. Показана способность андрогенов ингибировать канонический Wnt/В-катенин сигнальный путь, таким образом приводя к снижению выброса ФР клетками дермальной папиллы и уменьшая дифференцировку стволовых клеток (СК) ВФ [122]. Простагландины могут являться одним из регуляторов взиморегуляции между андрогенами и Wnt/В-катениновым сигнальным путем. Было показано, что на процесс миниатюриазии влияет повышенный уровень простагландина D2, обладающего способностью ингибировать рост волос в волосяных фолликулах *in vitro* и у мышей, а также у мужчин, страдающих АГА [70].

АГА характеризуется прогрессирующим укорочением стадии анагена, которое приводит к уменьшению количества фолликулов в стадии анагена и прогрессирующей фолликулярной миниатюризации с превращением терминального волоса в веллусный [152].

Наряду с ролью андрогенов и генетических нарушений, в этио-патогенезе играют роль и другие факторы, такие как микробная флора, эндогенный и экзогенный стресс, микровоспаление.

Несмотря на то, что АГА не относится к воспалительному типу алопеции, при гистологических исследованиях определяется неспецифическая базофильная дегенерация с формированием слабого или умеренного перифолликулярного лимфоцитарного инфильтрата на уровне сальных желез [193].

Участие микровоспаления в патогенезе АГА была продемонстрировано в нескольких исследованиях. Ранние исследования отмечают, что воспалительный инфильтрат, обнаруживаемый в верхней трети волосяного фолликула и представленный активированными Т-клетками и макрофагами, ассоциирован с утолщением волосяных оболочек и увеличением пучков коллагена [100]. В 1993 г. Д. Вайтинг продемонстрировал, что в 40% случаев АГА у мужчин выявляется перифолликулярное воспаление и фиброз [217]. Далее было предложено использовать термин «микровоспаление» при АГА для разграничения его с классическим воспалением при рубцовой алопеции [129]. В 2004 Deloche –

трихоскопически продемонстрировал наличие «перипиллярных знаков» при андрогенной алопеции и их корреляцию с поверхностным перифолликулярным воспалением при АГА [52].

Воспаление локализуется в области воронки фолликула, поэтому предполагается роль микробной флоры как первичного триггерного фактора микровоспаления: *Propionibacterium* spp, *Staphylococcus* spp, *Malassezia* spp продуцируют антигены и микробные токсины, в частности, *Propionibacterium* выделяют порфирины [129]. Также было установлено, что окислительный стресс является негативным фактором, влияющим на развитие алопеции. В ответ на образование активных форм кислорода и окиси азота вследствие влияния факторов окружающей среды (ирританты, поллютанты, ультрафиолет) происходит выделение провоспалительных цитокинов, в особенности ИЛ-1а. Персистирующее перифолликулярное воспаление приводит к формированию перифолликулярного фиброза за счет регуляции активности матриксных металлопротеиназ провоспалительными цитокинами [129]. На данный момент каскад последовательных реакций «оксидативный стресс-микровоспаление-фиброз» рассматривается в качестве неандрогенных факторов в этио-патогенезе АГА.

1.3. Клинические проявления и классификация андрогенной алопеции

Клиническая картина у мужчин при АГА представлена усугублением лобно-височных углов, поредением волос в области темени вплоть до их полной потери при сохранении роста в височной и затылочной областях [18]. АГА классифицируют с учётом гендерных особенностей; в основе классификаций степень потери волос у мужчин и у женщин, а также особенность локализации облысения на голове. В 1951 году Hamilton J.B. предложил первую систему классификации АГА, которая была усовершенствована Norwood O.T. в 1975 году [140], в результате чего получила название в честь перечисленных авторов. Классификация Гамильтона-Норвуда является общепринятой. Шкала делит

выраженность алопеции на семь типов и отражает последовательное развитие поредения волос:

- Тип I. Минимальные изменения краевой линии роста волос - небольшое усугубление лобно-височных углов.
- Тип II. Треугольные, симметричные зоны отсутствия волос в лобно-височной зоне. Может быть выпадение в пределах всей лобно-теменной зоны, но страдают преимущественно углы.
- Тип III. На этой стадии образуются глубокие, чаще симметричные лобно-височные углы с отсутствием волос, или плотность волос в этой зоне незначительная.
- Тип III vertex. На этой стадии отмечается преимущественное выпадение и поредение волос в теменной зоне (макушки) с небольшим усугублением краевой линии роста волос в области лобно-височных углов. Может предшествовать усугублению лобно-височных углов.
- Тип IV. Лобно-височные углы более выражены, чем при стадии III. Волосы в области темени редкие или отсутствуют. Зоны потери волос отделены друг от друга полоской частично сохранного роста. Тип IV отличается от типа III vertex, при котором поредение затрагивает в большей степени теменную зону.
- Тип V. Теменная зона по-прежнему отделена от лобно-височной полоской сохранного роста, но эта граница менее выражена - здесь волосы становятся более тонкие и более редкие, чем при 4 степени. Теменная зона и лобно-височные углы разряжены в еще большей степени.
- VI тип. Лобно-височная и теменная зоны при данной стадии объединяются в единую зону отсутствия волос, и эта зона расширяется по периферии.
- VII тип - наиболее серьезная степень АГА. Рост волос остается сохранным только в височной зоне и на затылке - в виде подковообразной полоски, причем и в этих зонах плотность волос снижена и волосы истончены [18].

Выделяют также неклассический вариант при АГА у мужчин – диффузное истончение волос в пределах лобно-теменной зоны при сохранении краевой линии роста (женский тип потери волос у мужчин, встречающийся приблизительно у

10%) [140]. При АГА у женщин также обычно наблюдается 2 варианта клинической картины. Классический вариант представляет собой расширение центрального пробора, сочетающийся в ряде случаев с акцентуацией потери волос в лобной зоне («рождественская елка», или акцентуация по Ольсен), а также диффузное поредение в лобно-теменной зоне с сохранением краевой линии роста волос [146]. Для определения выраженности потери волос у женщин традиционно применяют шкалу Людвига, классифицирующую ее на три стадии: от заметного поредения в лобно-теменной области при АГА I стадии до полного отсутствия волос в этой зоне при АГА III стадии [3, 18, 55]:

- I стадия по Людвигу. Заметное истончение волос в пределах лобно-теменной зоны, расширение пробора, но краевая линия роста волос остается сохранной.
- II стадия по Людвигу. Выраженное разрежение волос в пределах лобно-теменной зоны.
- III стадия по Людвигу. В пределах лобно-теменной зоны волосы полностью утрачены. Встречается менее, чем у 5% женщин, страдающих АГА [127].

К сожалению, на данном этапе вышеперечисленные классификации не отражают все многообразие клинических и доклинических проявлений АГА, что приводит к созданию новых классификаций (Sinclair, Lee и др.), однако не получивших широкое распространение [83]. Тем не менее, наиболее общепринятыми в клинической практике и исследовательской работе считаются шкалы для оценки тяжести поредения по Людвигу для женщин по Норвуду-Гамильтону для мужчин [75, 94].

1.4. Методы диагностики андрогенной алопеции

1.4.1. Клинический осмотр и сбор анамнеза

При опросе пациента важно уточнить время дебюта патологии, наличие, активность и продолжительность выпадения волос, а также наличие ассоциированных с потерей волос симптомов (себорея, выпадение, истончение

волос, триходиния, шелушение, зуд). Во многих случаях имеется положительный семейный анамнез. Однако и в случае отрицательной семейной истории, диагноз АГА не исключается.

Необходимо выявить триггерные факторы, провоцирующие выпадение волос (прием лекарственных препаратов, психоэмоциональный стресс, депрессия, диета и снижение массы тела), а также соматические сопутствующие патологии. У женщин детородного возраста выявляется наличие и регулярность менструального цикла, исключаются признаки гиперандрогении, в первую очередь, гирсутизм, акне.

У женщин проводится осмотр для обнаружения признаков гиперандрогении, таких как акне и гирсутизм. Гирсутизм оценивается по шкале Ферримана – Галлвея (определяется наличие и выраженность роста терминальных волос на коже лица, груди, живота, спины, бедрах и груди), показатель более 8 баллов свидетельствует о гирсутизме. Бесплодие, нерегулярный менструальный цикл вплоть до аменореи, гирсутизм, повышение индекса массы тела и акне у молодых женщин могут свидетельствовать о синдроме поликистозных яичников (СПКЯ) [38].

Тест натяжения (или pull-тест) традиционно проводится для определения активности выпадения волос у мужчин и женщин - обычно положителен только в лобно-теменной зоне при прогрессии процесса или диффузно при сочетании с телогеновым выпадением волос [18].

1.4.2. Трихоскопическая диагностика

Трихоскопия – неинвазивный метод диагностики, основанный на дерматоскопическом обследовании скальпа и выявлении трихоскопических признаков при различном увеличении. Впервые трихоскопия была применена Л. Рудницкой в 2007 году для изучения эффективности терапии дутастеридом у женщин с АГА, после чего этот метод стал основным инструментом диагностики патологий волос. Трихоскопия проводится с использованием различных дерматоскопов и видеодерматоскопов. Наиболее стандартным увеличением для

анализа трихоскопической картины является увеличение 20 и 70 раз, используется сухая трихоскопия или трихоскопия с иммерсией/поляризацией.

Трихоскопия позволяет получить увеличенное изображение следующих структур: стержней волос, отверстий волосяных фолликулов (ВФ), перифолликулярного эпидермиса и кровеносных сосудов. Аномалии во внешнем виде этих 4 структурных компонентов кожи головы помогают в дифференциальной диагностике выпадения волос. Трихоскопическая картина при АГА является отражением процесса прогрессирующей миниатюризации волосяных фолликулов, имеющей место в патогенезе процесса. Наиболее частыми признаками являются: гетерогенность волос по диаметру (анизотрихоз), «желтые точки», увеличение процента vellusных и истонченных волос, преобладание одиночных фолликулярных юнитов в лобной зоне по сравнению с затылочной, перифолликулярная гиперпигментация (перипиллярные знаки) [93, 118, 163, 175]. Вариабельность толщины волосяных стержней, получившая название «анизотрихоз» и отражающая процесс миниатюризации фолликулов, является отличительной чертой АГА [50, 93]. Анизотрихоз характеризуется одновременным наличием в поле зрения истонченных, vellusных, толстых и промежуточных волос, причем вариабельность диаметра наблюдается более, чем у 20% волос. Vellus представлен гипопигментированными волосами с нечетким дистальным концом, длиной стержня менее 5 мм и толщиной менее 30 мкм; vellusные волосы присутствуют на волосистой части головы и в норме: их количество составляет менее 10% в общей массе волос. Vellus вырабатывается фолликулами, находящимися в процессе миниатюризации, поэтому данный параметр существенно увеличивается при наличии АГА. «Желтые точки» представляют собой устья волосяных фолликулов, которые содержат скопления себума в отсутствие терминальных волос [2]. Они отличаются значимой вариабельностью размеров и форм, и неравномерным (хаотичным) распределением. При АГА наблюдается преобладание «желтых точек» во фронтальной зоне по сравнению с затылочной [175].

Характерной, но неспецифичной особенностью АГА является уменьшение числа волос в одном фолликулярном объединении. Обычно фолликулярное объединение содержит от 2 до 4 волос, а доля фолликулярных юнитов с одним волосным стержнем составляет менее 30% [163]. При развитии АГА этот показатель постепенно увеличивается и на поздних стадиях алопеции преобладают одиночные юниты.

Гиперпигментированные перифолликулярные пятна, так называемые перипиллярные знаки, обнаруживаются у 20–66% пациентов с АГА [93, 163]. Пятна представляют собой участки перифолликулярной пигментации коричневого цвета с нечеткими границами примерно 1 мм в диаметре. Появление данного признака обусловлено наличием перифолликулярного лимфоцитарного инфильтрата в верхней трети волосного фолликула [52, 215]. Данные признаки наиболее типичны для андрогензависимой (лобно-теменной) зоны и менее характерны для андрогеннезависимой (затылочной). Различия трихоскопических маркеров, наблюдаемых в этих двух областях, легли в основу критериев, разработанных для диагностики нарушений роста волос [163].

Главные критерии АГА: 1) более четырех «желтых точек» в 4 полях зрения (при 70-кратном увеличении) в лобно-теменной области, 2) снижение среднего диаметра волос в лобно-теменной области по сравнению с затылочной и 3) более 10 % vellusных волос ($<0,03$ мм) в лобно-теменной области.

Второстепенные критерии основаны на сравнении выраженности трихоскопических признаков в лобно-теменной зоне и затылочной: 1) увеличение процента одиночных фолликулярных юнитов в лобно-теменной зоне по сравнению с затылочной, 2) vellusных волос и 3) перифолликулярной гиперпигментации. Соответствие двум главным критериям или одному главному и двум второстепенным обеспечивает 98% уровень специфичности трихоскопического метода диагностики АГА диагностики [18; 163].

1.4.3. Фототрихограмма

Для оценки эффективности терапии и динамического контроля необходимы методы количественной оценки параметров роста волос. Метод должен быть более чувствительным, чем тест натяжения, и способным анализировать соответствующие параметры роста волос, такие как плотность волос, диаметр волос, скорость роста волос и соотношение анаген/телоген. С этой целью применяется компьютерный анализ изображений. Фототрихограмма – это неинвазивный метод исследования волос, позволяющий получить морфометрические характеристики роста волос, в первую очередь, % волос в стадиях анагена и телогена, имеющие дифференциально-диагностическое значение. Этот метод основан на представлении о том, что после сбривания волосы в стадии анагена отрастут, в среднем, на 0,3-0,5 мм в сутки и будут отличаться от волос в стадии телогена, длина которых не изменится [209, 210]. Для проведения ФТГ сбривают 1-3 участка площадью около 1 см² каждый, участки маркируются татуажной меткой и через 2-3 дня (48-72 часов) данные участки фотографируются с помощью видеодерматоскопа или дерматоскопа, соединенного с фотокамерой, после чего оценивают необходимые параметры: % растущих (анагеновых) и нерастущих (телогеновых) волос, % vellusных (истонченных) волос, плотность волос на см², процент одиночных фолликулярных юнитов, средний диаметр волос, и др. [28, 89]. Фототрихограмма с предварительным контрастированием (окрашиванием исследуемой зоны) облегчает визуализацию волос, в том числе тонких, беспигментных или слабопигментированных и увеличивает достоверность проводимого исследования [181].

Доступные методы ФТГ варьируются от мануальных до полуавтоматических и автоматических. Trichoscan® является автоматизированным программным обеспечением, позволяющим анализировать рост волос на снимках, полученных с помощью эпилюминисцентной трихоскопии, в том числе соотношение анаген/телоген, плотность волос, диаметр волосяного стержня. Trichoscale® является более усовершенствованной версией Trichoscan® и позволяет проводить

дополнительную мануальную коррекцию результатов после автоматического подсчета параметров. В Российской Федерации наиболее распространенным программным обеспечением, имеющим регистрационное удостоверение на медицинское изделие для диагностики заболеваний волос и кожи головы, является программа Trichoscience®. Фототрихограмма - основной метод для получения количественных измерений с подсчетом соотношения анаген/телоген. Наиболее широко фототрихограмма применяется для дифференциальной диагностики начальных стадий АГА и телогенового выпадения волос, кроме этого, для динамического наблюдения, в том числе для оценки эффективности проводимой терапии. Морфометрические методы количественной оценки параметров роста волос с успехом применяется в клинических исследованиях [5, 28, 89, 105]. Нормальные значения доли волос в стадии телогена не превышают 15% в теменной. Увеличение % волос в стадии телогена более 15% при сохранении их нормального значения в области затылка свидетельствует о локальном патологическом выпадении в андрогензависимой области и является одним из признаков развития АГА. Наряду с данным признаком оценивается повышение доли миниатюризированных волос (веллусных), нормальное значение которых не превышает 10% [202].

1.4.4. Биохимические исследования волос

Биохимические исследования луковиц волос являются перспективными методами оценки метаболической активности ВФ. На данный момент разработаны методики определения концентрации АТФ и активности СТ в луковицах эпилированных волос. Содержание АТФ характеризует биоэнергетический статус клеток эпилированных луковиц и зависит от активности митохондриального дыхания [18]. К числу медиаторов, участвующих в межклеточной коммуникации на разных стадиях развития волоса, относятся ФР [103], а также цитокины [9, 152] и АТФ [35]. Молекулы АТФ, синтезируемые в ходе гликолиза и митохондриального дыхания, обеспечивают энергетические потребности клеток, а

также служат источником аденозина при синтезе РНК. Под действием аденилатциклазы АТФ превращается в цАМФ, участвующий в передаче сигнала дигидротестостерона [196]. Низкий базовый уровень высвобождаемого кератиноцитами АТФ необходим для нормальной коммуникации между клетками в эпидермисе и поддержания гомеостаза [35]. Выделение АТФ увеличивается под действием внешних факторов – механической и термической травмы, низких рН, гипотонической среды, контакта с воздухом [24], а его эффекты реализуются через пуринергические рецепторы, стимулируя образование ИЛ-6 [92] и хемокина CCL2 [151] кератиноцитами. Концентрация внутриклеточного цАМФ регулирует экспрессию мРНК ИЛ-6 и ИЛ-10, а ИЛ-6, в свою очередь, нарушает пролиферацию клеток ВФ [116]. Оба цитокина, ИЛ-6 и ИЛ-10, выявляются в клетках ВФ иммуногистохимическими методами [22]. Таким образом, АТФ может влиять на синтез цитокинов различными путями: через изменение внеклеточного пула и пуринергические рецепторы и/или через образование цАМФ, а цитокины участвуют в регуляции функциональной активности клеток.

В исследовании Михальчик Е. В. было продемонстрировано, что в эпилированных с АЗЗ волосах у пациентов с АГА наблюдаются более низкие концентрации АТФ по сравнению с пациентами, не имеющими патологии [10], что также является одним из механизмов патогенетических изменений при АГА.

В то же время на клинический ответ при лечении АГА миноксидилом влияет уровень СТ в клетках ВФ. А. Goren 2014 и соавт. разработали методику определения активности ферментов СТ SULTA1 в луковицах, которую можно применять для прогнозирования ответа на данный вид терапии. Авторы продемонстрировали, что тест на определение активности ферментов СТ SULTA1 может использоваться как предикторный с чувствительностью 95% и специфичностью 73% [79].

1.4.5. Лабораторная диагностика

Хотя АГА и считается андрогензависимым заболеванием, оно чаще всего поражает лиц с нормальным уровнем андрогенов в сыворотке крови [205].

Лабораторный скрининг андрогенов в крови следует рекомендовать женщинам детородного возраста с АГА, ассоциированной с клиническими признаками гиперандрогении (например, гирсутизм, нерегулярные менструации, бесплодие, акне), в то время как он не показан всем женщинам с АГА [38].

Рекомендуется тест на индекс свободных андрогенов (ИСТ = общий тестостерон [нмоль/л] $\times$ 100/Глобулин, связывающий половые гормоны [SHBG]) и пролактин в качестве параметров скрининга гиперандрогении яичникового генеза, а также дегидроэпиандростерона сульфат (DHEA) и 17-гидроксипрогестерон (17-ОН-Р) в качестве параметров скрининга андрогенпродуцирующих опухолей и врожденной гиперплазии надпочечников (ВДКН) [179]. УЗИ яичников и надпочечников может быть назначено для исключения наличия синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) и андрогенпродуцирующих опухолей или врожденной гиперплазии надпочечников [179]. При подозрении на инсулинорезистентность диагностика проводится по лабораторным анализам крови, включающим определение уровня глюкозы и инсулина натощак, определения индексов инсулинорезистентности HOMA и CARO. Измерения содержания железа в крови, ферритина, витамина D, цинка и тиреоидного профиля могут быть полезны для оценки и лечения других состояний, которые могут повлиять на рост волос при АГА у женщин [38].

1.4.6. Биопсия волосистой части головы

Диагноз АГА, как правило, ставится клинически, тем не менее биопсия волосистой части головы может являться окончательным методом дифференциальной диагностики АГА и телогенового выпадения волос [189], а также нетипичных форм гнездной и рубцовой алопеций. Для диагностической биопсии на волосистой части головы рекомендуется использовать панч-биоптат диаметром 4 мм. Трихоскопия помогает выбрать наиболее значимый участок для биопсии, что приводит к точному диагнозу почти во всех случаях. Лучше всего избегать битемпоральной области, так как эта область может иметь миниатюрные

волосы у пациентов без выпадения волос. Исследуются вертикальные и горизонтальные срезы [214, 217]. Горизонтальные срезы позволяют оценить количество фолликулярных единиц в поле зрения. При АГА наблюдается повышенное количество миниатюризированных (веллусных) волос. Соотношение терминальных и веллусных ВФ обычно составляет $< 4:1$ у пациентов с АГА против $> 7:1$ в норме [217]. Другими типичными гистопатологическими признаками являются увеличение соотношения телоген/анаген более $1:10$, увеличение количества телогеновых фолликулов до 19-20%. Нередко выявляется умеренный лимфоцитарный инфильтрат на уровне средней и верхней дермы перифолликулярно, периваскулярно и вокруг сальных желёз, умеренный перифолликулярный фиброз миниатюризированных фолликулов на уровне инфундибулума, что может быть ошибочно принято за проявления рубцовой алопеции [52]. Последние исследования демонстрируют потерю контакта между мышцей, поднимающей волос, и луковицей волоса при АГА. При АГА потеря контакта может отражать изменения в нише СК ВФ (зоны bulge), что подчеркивает необратимость процесса миниатюризации [52].

1.5. Современные методы терапии АГА

Потеря волос у пациентов с АГА обычно уменьшается после 4–6 месяцев фармакологического лечения, и для устойчивого положительного эффекта существует необходимость в непрерывном лечении. Основной целью лечения АГА является стабилизация процесса прогрессирующего истончения волос и/или стимуляция их роста [185], причем начало лечения на ранних стадиях патологии является предпочтительным: при трансформации терминальных волос в веллусные процесс потери волос может быть лишь частично обратим [14]. Первые начальные изменения густоты волос необходимо оценивать как минимум через 3 месяца лечения [30], при этом результативной следует считать терапию, при которой не только происходит улучшение параметров роста волос, но хотя бы отмечается стабилизация выпадения на фоне их сохранения. Методы лечения АГА,

применяемые на настоящий момент, включают в себя специфические этиотропные и патогенетически обоснованные, в связи с чем верификация диагноза является обязательной до начала терапии [145].

В 2011 году впервые был опубликован Европейский гайдлайн по диагностике АГА [29], вслед за которым было выпущено руководство по лечению пациентов с данной патологией, в которое вошли рекомендации по применению системных антиандрогенных препаратов у мужчин и женщин, наружной терапии и хирургических методов лечения [30]. В 2018 г. Рекомендации по лечению АГА у мужчин и женщин были обновлены и в них впервые вошли новые методы амбулаторного лечения, такие как лазерная терапия и применение плазмы, обогащенной тромбоцитами [106]. Спектр лечебных возможностей на сегодняшний момент не ограничивается способами, включенными в различные руководства и рекомендации, однако данные методы являются адъювантными и не прошли исследования высокого уровня доказательности. Антиандрогенная терапия относится к специфическим этиотропным методам лечения АГА. В качестве этиотропной антиандрогенной терапии потери волос у мужчин используются блокаторы 5α -редуктазы, препятствующие превращению тестостерона в ДГТ, финастерид и дутастерид. Финастерид в дозе 1 мг одобрен FDA для лечения АГА у мужчин. Препарат эффективно предотвращает андроген-зависимую миниатюризацию волосяных фолликулов за счет конкурентного ингибирования 5α -редуктазы II типа. 1 мг финастерида приводит к снижению сывороточного уровня ДГТ на 60% и результаты 10-летних наблюдательных исследований демонстрируют значимое улучшение характеристик роста волос при приеме этих доз [131, 158, 176]. По данным исследования Kaufman K. D., более 90% мужчин при системной терапии 1 мг финастерида отмечают положительный эффект, при этом пик эффективности наблюдается через 1 год от начала применения, в дальнейшем отмечается некоторое снижение эффективности, однако и через 5 лет непрерывного приема показано преимущество в группе пациентов, принимающих финастерид в сравнении с плацебо-контролем [111]. Данные мета-анализа по изучению эффективности терапии 1 мг финастерида и 0,5

мг дутастерида подтверждают эффективность обоих препаратов по сравнению с плацебо [134]. Наиболее выраженные изменения плотности волос на волосистой части головы финастерид демонстрирует в области темени, в области лобно-височных углов - эффективность препарата значительно ниже [123]. Наряду с улучшением плотности волос, препарат приводит к утолщению волос и увеличению продолжительности стадии роста, при этом рекомендуется к применению по крайней мере 12 месяцев для достижения выраженного терапевтического эффекта [30, 158]. Долгосрочные исследования демонстрируют, что результат через год может предсказать его эффективность в дальнейшем – при отсутствии эффекта в течение первого года финастерид не будет приводить к улучшению и в дальнейшем [30]. На фоне приема данного препарата могут отмечаться нежелательные явления, как снижение либидо, эректильная дисфункция, нарушение эякуляции, временное уменьшение количества сперматозоидов, боль в яичках, депрессию и гинекомастию [162]. Систематический обзор девяти исследований, включавших 3570 пациентов, выявил сексуальную дисфункцию у 1,5% мужчин, принимавших финастерид [134]. Более поздний метаанализ не продемонстрировал существенной разницы между активным лечением дутастеридом 0,5 мг или финастеридом 1 мг и плацебо в отношении исхода глобального сексуального расстройства [84]. В последнее время в нескольких неконтролируемых исследованиях было описано сохранение побочных эффектов, таких как сексуальная дисфункция и депрессия при прекращении приема препарата [96-98], но данные контролируемых клинических исследований показали низкую частоту сексуальных побочных эффектов, которые уменьшаются после прекращения лечения [111]. Рандомизированные исследования показали, что финастерид снижает риск развития рака предстательной железы [199]. Последующая проверка информации о том, что он увеличивает балл Глисона среди выявленных случаев рака предстательной железы показала, что это артефакт отбора проб ткани, а не истинный показатель агрессивной биологии опухоли [47].

Системный антиандрогенный препарат дутастерид, используемый в дозе 0,5 мг/сут также включен в Европейские руководства по лечению АГА. Дутастерид

ингибирует 5α -редуктазы как I, так и II типа, при этом показано, что его активность в три раза выше по влиянию на 5α -редуктазу I типа и в сто раз – на II типа по сравнению с финастеридом [184]. Дутастерид в дозе 0,5 мг приводит к снижению ДГТ в сыворотке крови на 90% [184] и, таким образом, обеспечивает большее подавление ДГТ, чем финастерид. Многоцентровое проспективное исследование у 110 пациентов мужского пола с АГА, получавших препарат в дозе 0,5 мг в течение 52 недель, показало, что он безопасен и хорошо переносится [206]. Рандомизированные контролируемые исследования по сравнению дутастерида, финастерида и плацебо у мужчин с АГА демонстрируют, что дутастерид приводит к значительному увеличению плотности волос по сравнению с финастеридом и плацебо [87, 144]. Однако последующий мета-анализ с оценкой пользы и риска приема финастерида и дутастерида продемонстрировали приблизительную эквивалентность этих методов лечения [84]. Хотя дутастерид не одобрен FDA для лечения АГА, он является альтернативным вариантом лечения для пациентов с АГА, у которых клинический ответ на финастерид не наступает в течение 6 месяцев [102].

Специфическая антиандрогенная терапии, применяемая для лечения АГА у женщин, включает препараты 2-х классов: антагонисты андрогеновых рецепторов, которые предотвращают связывание тестостерона и ДГТ с их рецепторами, а также периферические антиандрогены, влияющие на уровень андрогенов в ВФ.

Спиринолактон и ципротерона ацетат являются наиболее часто используемыми пероральными антиандрогенами при лечении АГА у женщин. Эффекты этих препаратов сопоставимы: у 44% пациентов наблюдается улучшение показателей роста волос [190]. Спиринолактон является калийсберегающим диуретиком, структурным антагонистом альдостерона. Механизм действия спинолактона как антиандрогенного средства связан со снижением уровня общего тестостерона и блокированием рецепторов к андрогенам в тканях-мишенях. Препарат одобрен для лечения гирсутизма, наблюдаемого при СПКЯ [125]. Однако опубликованные исследования, подтверждающие эффективность спинолактона, ограничены. Наиболее значимым сравнительным исследованием эффективности

терапии АГА спиронолактоном является исследование Р. Синклера, в котором он демонстрирует преимущество приема 200 мг спиронолактона в сутки по сравнению с приемом ципротерона ацетата в дозе 50-100 мг в сутки [190]. Препарат рекомендуется для лечения АГА у женщин в дозе 50-200 мг в сутки в течение не менее 6 месяцев [37]. Побочными эффектами являются слабость, тошнота и меноррагия, которые, как правило, улучшаются после 3 месяцев терапии. Для уменьшения меноррагии рекомендуется добавлять комбинированные пероральные контрацептивы (КОК) в низких дозах [125].

Ципротерона ацетат – это пероральный антиандроген, который может непосредственно блокировать АР и снижать уровень тестостерона, подавляя высвобождение лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) [37]. Лечение ципротероном может улучшить рост волос у женщин с АГА в качестве монотерапии или в комбинации с этинилэстрадиолом или спиронолактоном [173]. В 12-месячном рандомизированном исследовании сравнивалась эффективность лечения наружным раствором миноксидила 2% и ципротерона ацетата у 66 женщин с АГА. Авторы показали, что миноксидил 2% был более эффективен у женщин без признаков гиперандрогении, но ципротерона ацетат был более эффективен у женщин с повышением уровня андрогенов [212]. Напротив, существует только одно значительное рандомизированное исследование, которое не показало преимущества ципротерона ацетата [39]. Применяемые лечебные дозы варьируются, но наиболее эффективной дозой считается 100 мг в сутки с 5 по 15 день менструального цикла в сочетании с 50 мкг этинилэстрадиола с 5 по 25 день [49]. Тем не менее, на сегодняшний день недостаточно доказательств того, что системные антиандрогены предотвращают прогрессирование или улучшают показатели роста волос у женщин с нормандрогенией, однако ципротерона ацетата может применяться при АГА у женщин с гиперандрогенией [30]. По данным Каррер-Вогели, ципротерон показал эффективность при лечении пациентов с АГА как с повышенным, так и с нормальным уровнем андрогенов [107]. Он одобрен для использования в Европе и Канаде для лечения гирсутизма, акне и АГА. В связи со способностью приводить к

феминизации плода мужского пола рекомендован к прием одновременно с контрацепцией и противопоказан у пациентов с заболеваниями печени [37]. Флутамид является простым системным антиандрогеном, который конкурентно блокирует связывание андрогенов с рецепторами [150]. Это эффективное средство для лечения гирсутизма и АГА у женщин с гиперандрогенией [219]. Флутамид может улучшить рост волос после 6 месяцев лечения [150]. Его применение ограничено из-за риска гепатотоксичности, которая является дозозависимой. Низкие дозы препарата (62,5 мг/сут) являются эффективными и хорошо переносятся [219]. Эффективность лечения финастеридом у женщин не установлена, и его применение не входит в клинические рекомендации по лечению АГА. Однако в неконтролируемых исследованиях демонстрируется положительные результаты приема финастерида в дозе 2,5-5 мг у женщин как пременопаузального, так и постменопаузального периода [31, 95, 115, 195, 204]. При этом два крупных рандомизированных контролируемых исследования у женщин в постменопаузе показали недостаточную эффективность финастерида в дозе 1 мг в день [157, 218]. В неконтролируемом и нерандомизированном исследовании Yeon J.H. и соавт. [220] оценивали клинический ответ финастерида в дозе 5 мг/сут у 87 женщин с нормальным уровнем андрогенов в пре- и постменопаузе в течение 12 месяцев: у 81 % пациенток наблюдалось улучшение, заметное по обзорным фотографиям, при этом частота нежелательных явлений составила 4,7 % [220]. Ограничение применения финастерида у женщин связано не только с недостаточными доказательствами его эффективности, но и с тератогенностью препарата: в связи с возможностью феминизации плода мужского пола женщинам детородного возраста препарат должен рекомендоваться одновременно с контрацептивами [32]. Кроме этого, финастерид не рекомендован к приему женщинам с раком молочной железы в анамнезе либо имеющих семейный анамнез по данному заболеванию в связи с возможностью приводить к относительному повышению уровня эстрогенов в крови с ростом вероятности развития эстроген-зависимых опухолей молочной железы [177].

В исследовании Camacho F. et al. женщины в постменопаузе с женской АГА по мужскому типу получали дутастерид в дозе 0,25 мг/сут. Результаты продемонстрировали существенное улучшение, которое началось в лобно-височной области, за которым последовали макушечные и лобные области в 60% случаев через 1 год лечения и в 80% случаев через 2 года [36]. Дутастерид не следует назначать женщинам детородного возраста, если они не используют противозачаточные средства из-за потенциального феминизирующего воздействия на плод мужского пола, или пациенткам женского пола, результаты анализов которых показывают нарушение функции печени.

С целью уменьшения побочных явлений, наблюдаемых при системном применении антиандрогенов, продолжается изучение эффективности топических форм финастерида, в том числе поиск наиболее эффективных и безопасных форм [85]. В сравнительном исследовании эффективности лосьона, содержащего 0,25% финастерид, и 1 мг системного финастерида было продемонстрировано отсутствие достоверных различий в их эффективности при применении в течение 24 недель. Кроме того, в двойном слепом рандомизированном исследовании сравнивалась эффективность 1% геля финастерида для наружного применения два раза в день и 1 мг финастерида для приема внутрь один раз в день в течение 6 месяцев, и были получены аналогичные результаты в обеих группах. Кроме того, комбинация местного финастерида и местного миноксидила может увеличивать эффективность последнего. Финастерид для местного применения снижает уровень ДГТ как в коже головы, так и в плазме крови. В открытом фармакодинамическом исследовании наружное применение 0,25% раствора финастерида два раза в день и системное 1 мг финастерида один раз в день в течение 7 дней обеспечивало аналогичное снижение концентрации ДГТ в плазме крови. Местное применение финастерида снижает вероятность системных побочных эффектов, включая риск сексуальной дисфункции. Побочные эффекты локализуются в месте нанесения и проявляются зудом кожи головы, ощущением жжения, раздражением, контактным дерматитом и эритемой [85].

В качестве перспективного метода лечения для местного применения был предложен кетоконазол. По данным систематического обзора, топические растворы, содержащие данный лекарственный компонент, демонстрируют влияние на увеличение среднего диаметра волос у пациентов с АГА, в связи с чем представляется возможным применение наружных форм кетоконазола в качестве дополнительной терапии [66].

Наружный миноксидил, выпускаемый в виде 2 и 5% лосьонов, а также 5% пены, является единственным топическим средством, включенным в руководство по лечению АГА [106], а также наиболее эффективным топическим средством, демонстрирующим высокую результативность при нанесении на лобную и теменную зоны у пациентов с АГА [30]. По своему химическому строению миноксидил является азотсодержащим основанием пиримидина, легко растворимым в пропиленгликоле, а также растворимым в этаноле. Наряду с наружным применением для стимуляции роста волос миноксидил применяется как вазодилатирующее средство у пациентов с артериальной гипертонией.

Основное действие местного миноксидила на цикл роста волос заключается в индукции стадии анагена с последующим сокращением фазы телогена и пролонгированием анагена за счет задержки наступления фазы катагена. Наружное применение миноксидила приводит к увеличению процента волос в стадии анагена, а также увеличению размеров ВФ, что подтверждается соответствующими морфологическими изменениями биоптатов пациентов с АГА [208]. 2% раствор миноксидила для наружного применения одобрен Управлением по контролю за продуктами и лекарственными препаратами (FDA) для женщин с АГА. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании продемонстрирована эффективность 2% миноксидила при применении 2 раза в день, что приводило к минимальному росту волос у 50% женщин и умеренному росту волос у 13% женщин через 32 недели лечения. Окончательная оценка эффективности может быть проведена через 6-12 месяцев лечения [185].

Метаанализ нескольких исследований по изучению эффективности монотерапии 2% миноксидилом демонстрирует, только у 13-20% пациенток женского пола наблюдается увеличение плотности волос средней степени выраженности [171]. Женщинам с отсутствием эффекта от применения 2% миноксидила или при недостаточном эффекте может быть рекомендовано применение 5% раствора [185]. Клинический эффект при применении 5% миноксидила для лечения АГА у женщин развивается через 24 недели от начала его [142], при этом увеличение густоты волос наблюдается, в среднем, у 30-40% пациентов. При применении 5% миноксидила для лечения АГА у мужчин положительные изменения были продемонстрированы через 48 недель у 54-62% с типом потери III_v, IV, и V по шкале Норвуда-Гамильтона [143].

В рандомизированном, плацебо-контролируемом, мультицентровом исследовании эффективности топического 5% миноксидила в виде пены было продемонстрировано статистически достоверное увеличение плотности терминальных волос в группе лечения через 16 недель по сравнению с плацебо (20.9 и 4.7 волос на см² соответственно), что составило прирост плотности на 13,4 терминальных волоса. Побочные эффекты при применении как 2%, так и 5% миноксидила встречаются менее, чем у 10% и включают в себя контактный дерматит, аллергический дерматит, гипертрихоз и сердечно-сосудистые нарушения [185, 211]. Гипертрихоз обычно локализуется на лице, носит симметричный характер и проявляется ростом тонких, чаще пушковых волос на щеках или лбу у 7% женщин, исчезает через 4 месяца после отмены препарата [185]. Другим потенциальным временным побочным эффектом применения миноксидила являются эпизоды внезапного телогенового выпадения. Периоды усиления выпадения на фоне применения миноксидила наблюдаются на 6-8 неделе после начала применения миноксидила и уменьшаются через несколько недель или месяцев на фоне продолжения терапии. Усиление выпадения также наблюдается через 3 месяца после завершения лечения [153]. Также не рекомендуется применять миноксидил для местного применения во время беременности и лактации из-за недостаточного количества исследований в этот период [106].

Миноксидил – это пролекарство, превращающееся в наружной корневой оболочке ВФ в сульфат миноксидила с помощью ферментов СТ [171]. Миноксидил сульфат открывает АТФ-чувствительные калиевые каналы в клеточных мембранах, что оказывает сосудорасширяющее действие [99]. Точный механизм, с помощью которого он эффективен при АГА, еще до конца не изучен, но его сосудорасширяющие и способствующие ангиогенезу эффекты, а также способность стимулировать выработку эндотелиального сосудистого ФР (VEGF) являются возможными механизмами действия [132]. Миноксидил способствует росту волос, продлевая продолжительность анагена, укорачивая телоген и увеличивая миниатюризованные фолликулы [223]. СТ представляют собой ферменты, метаболизирующие ксенобиотики; они наиболее экспрессированы в печени человека [63], а также обнаружены в клетках ВФ [77, 79, 171]. Экспрессия СТ в коже головы сильно отличается у разных людей, и эта разница в экспрессии объясняет различный клинический ответ на местное лечение миноксидилом [80]. Впервые о корреляции между экспрессией SULT1A1 в коже головы и реакцией на миноксидил сообщили Буль и соавт. [34]. Фрейм и др. адаптировали колориметрический анализ активности SULT1A1 для измерения конверсии миноксидила в луковице эпилированного волоса человека [67]. Экспрессия SULT1A1 локализована в наружном корневом влагалище [77]. В анализе превращение миноксидила в сульфат миноксидила сочетается с превращением п-нитрофенилсульфата в п-нитрофенил, которое может быть количественно определено по оптическому поглощению при 405 нм. В другом исследовании Горен и соавт. составили таблицу данных, основанных на активности СТ (оптическая плотность при 405 нм). Авторы выбрали пороговое значение оптической плотности менее 0,4 при 405 нм в качестве маркера низкой активности фолликулярной СТ, и данный тест смог предсказать реакцию на терапию миноксидилом с чувствительностью 95% и специфичностью 73%. Их результаты подтверждают активность СТ в волосяном фолликуле как сильного предиктора ответа на миноксидил у пациентов с АГА [77].

С другой стороны, Робертс и соавт. заметили, что у женщин с показателем, незначительно превышающим пороговое значение 0,4, наблюдались лишь незначительные улучшения в росте волос по сравнению с женщинами с показателями более 0,6. Это позволяет предположить, что может существовать корреляция ответа на миноксидил, прямо пропорциональная активности СТ в ВФ, соответственно, повышение активности СТ дополнительными средствами потенциально может увеличивать эффективность миноксидила [171]. Активность СТ может модулироваться различными соединениями. В печени человека активность СТ значительно ингибируется салициловой кислотой, при этом прием перорального аспирина ингибирует активность СТ в ВФ, потенциально влияя на реакцию миноксидила у пациентов с АГА. Горен и соавт. определили активность СТ после 14 дней перорального приема аспирина. В их когорте из 24 испытуемых первоначально предполагалось, что 50% будут реагировать на миноксидил. Однако после 14 дней приема аспирина было прогнозировано, что только 27% испытуемых ответят на местное применение миноксидила [78]. Шарма и др. провели еще одно заслуживающее внимания исследование, а именно выяснили механизм усиления реакции миноксидила на ретиноиды. Они продемонстрировали, что местное применение третиноина влияет на экспрессию СТ. Клинически значимым является то, что в их когорте 43% пациентов, первоначально считавшихся невосприимчивыми к миноксидилу, были преобразованы в респондеров после 5 дней местного применения третиноина [187]. Известны и другие препараты, способные увеличивать активность СТ в печени [56, 57].

Пероральный миноксидил не часто используется при лечении АГА, главным образом из-за профиля побочных эффектов при стандартных дозах. Известно, что пероральное применение миноксидила улучшает густоту волос у пролеченных пациентов, но может осложняться ортостатической гипотензией, задержкой жидкости и гипертрихозом. Задержка жидкости часто может быть устранена добавлением спиронолактона, но может привести к усилению постуральной гипотензии. Поскольку все побочные эффекты миноксидила зависят от дозы, то доза может составлять 0,25 мг каждый день (Sinclair R.D. 2018). Низкие дозы

перорального миноксидила обычно хорошо переносятся большинством пациентов с АГА и являются разумной альтернативой для женщин, которые не переносят или не желают использовать миноксидил для местного применения [188]. По результатам научного обзора 17 исследований, проведенных на 634 пациентах, рекомендация перорального миноксидила является эффективной и хорошо переносимой альтернативой для практически здоровых пациентов, испытывающих затруднения в применении топических форм миноксидила [161].

Низкоинтенсивная лазерная терапия (НИЛТ) является относительно новым методом в лечении АГА. Биохимические механизмы до конца не изучены, но предполагается, что поглощение световой энергии митохондриями приводит к увеличению синтеза АТФ и, в свою очередь, индукции транскрипции, увеличению синтеза протеинов, участвующих в пролиферации и миграции, индукции синтеза цитокинов и ФР, способствуя, таким образом, росту волос [164]. В настоящее время для лечения алопеции доступно несколько устройств НИЛТ, включая расческу, кепку и шлем. Многие научные исследования положили начало изучению эффективности НИЛТ при АГА, но различная мощность устройств в сочетании с отсутствием стандартизации методов исследования привели к высокому риску предвзятости. Таким образом, эффективность устройств НИЛТ остается неясной. К устройствам, которые были изучены больше всего, относится лазерная расческа Hair Max LaserComb, генерирующая красный свет с длиной волны 655 нм, одобренная FDA для безопасного лечения АГА у мужчин и женщин. Было показано, что НИЛТ статистически значимо увеличивает конечную густоту волос по сравнению с контрольной группой через 6,5 месяцев [101, 119]. Следовательно, НИЛТ с длиной волны от 650 до 900 нм, мощностью 5 мВт могут быть терапевтическим вариантом для пациентов с АГА. Амбулаторные методы лечения АГА, в первую очередь, представлены такими методами, как инъекции обогащенной тромбоцитами плазмы (PRP) и микронидлинг [108].

PRP представляет собой аутологичную плазму крови, содержащую повышенную концентрацию тромбоцитов. Тромбоциты являются источником ФР, способных стимулировать пролиферацию СК и репликацию мезенхимальных

клеток, фибробластов, остеобластов и эндотелиальных клеток. При активации тромбоцитов происходит их дегрануляция и высвобождение из альфа-гранул ФР, наиболее важными в регуляции пролиферации и метаболизма ВФ из которых являются: эндотелиальный сосудистый ФР (VEGF), инсулиноподобный ФР-1 (IGF-1), эпидермальный ФР (EGF), ФР фибробластов (FGF), трансформирующий ФР-бета (TGF- β) и тромбоцитарный ФР (PDGF). Выброс данных ФР начинается в течение 10 минут после свертывания, и более 95% предварительно синтезированных ФР выделяются в течение 1 часа. Добавление тромбина и ионов кальция активирует тромбоциты в PRP и индуцирует высвобождение факторов из альфа-гранул. В дерматологии и эстетической медицине показания для лечения PRP варьируются от восстановления волос до лечения хронических язв [54, 61]. Некоторые хирурги по пересадке волос использовали PRP в процедурах пересадки волос, либо для хранения в ней трансплантатов до тех пор, пока они полностью не окажутся на коже головы, либо вводя PRP в кожу головы перед посадкой трансплантатов [174]. Хотя проведенные исследования отличаются по методологии, выбору пациента и методике получения обогащённой тромбоцитами плазмы, ряд авторов сообщают об увеличении показателей роста волос после 5 процедур с введением 3 мл PRP с интервалом от 2 до 3 недель, а гистологические исследования демонстрируют утолщение эпителия, пролиферацию коллагеновых волокон и фибробластов и увеличение васкуляризации ВФ [42, 120, 136, 197]. По данным систематического обзора, 84% исследований по изучению эффективности инъекций PRP демонстрируют положительный эффект данного метода в лечении АГА, при этом увеличение плотности и толщины волос показано в 34%, а статистически достоверное улучшение густоты волос, определяемое с использованием объективных методов исследования (обзорные фотографии, трихограмма, фототрихограмма), - в 50% исследований [72]. Микронидлинг — это относительно новая процедура микротравматизации кожи с использованием стандартного мезороллера, которая обычно сочетается с другими методами лечения, способствующими росту волос, такими как применение топического миноксидила и обогащенной тромбоцитами плазмы. Микротравмы, создаваемые

иглами, увеличивают проницаемость кожи, тем самым усиливая доставку агентов для роста волос к целевым участкам [65]. Основные механизмы воздействия микронидлинга на кожу и стимуляции роста волос описаны в патенте [20]. Микротравматизация кожи с помощью микроигл вызывает стимуляцию кожного сосочка и активацию СК в bulge-зоне ВФ. Микронидлинг также увеличивает кровоснабжение ВФ. Ким и др. показали, что повторная стимуляция микроиглами у мышей способствует росту волос через сверхэкспрессию генов, таких как VEGF, бета-катенин, Wnt3a и Wnt10b [113]. Данный способ лечения также вызывает повышенное высвобождение PDGF и эпидермальных ФР через активацию тромбоцитов и механизмы регенерации кожных ран. Полагают, что микронидлинг стимулирует синтез коллагена и вызывает высвобождение ФР в коже для улучшения регенерации тканей во многих случаях, от рубцов до гипергидроза [191]. Микропроколы создаются с помощью микроигл, которые производят контролируемые повреждения кожи. Эти микротравмы приводят к минимальному поверхностному кровотечению и запускают регенерацию тканей со стимуляцией выброса ФР, таких как PDGF, TGF-альфа и TGF-бета, вызывают активацию белка соединительной ткани и FGF [62]. Микропроколы способствуют уменьшению рубцовой ткани за счет ее реваскуляризации. Неоваскуляризация и неоколлагенез инициируются миграцией и пролиферацией фибробластов и укладкой межклеточного матрикса [60, 130]. Liebl с соавт. предложили еще одну гипотезу, чтобы объяснить, как работает процедура микронидлинга [124]. В состоянии покоя электрический потенциал мембраны клеток приблизительно равен -70 mV. При прохождении микроиглы около мембраны происходит скачок внутреннего электрического потенциала до -100 mV. Этот пусковой фактор вызывает увеличение активности клетки и высвобождение различных белков, калия и ФР из клеток во внешнюю среду. Таким образом, микронидлинг запускает каскад биохимических реакций, характерных для регенерации кожи при травме, при этом непосредственно повреждение кожи является незначительным [114, 124, 130]. Эффекты, запускаемые процедурой микронидлинга в тканях, являются аналогичными эффектам, происходящим в волосяном фолликуле при применении

препарата миноксидил. Кроме этого, предполагается влияние микронидлинга на экспрессию матричных металлопротеиназ [124], что может иметь значение для лечения АГА с перифолликулярным фиброзом [20]. В 12-недельном рандомизированном слепом контролируемом исследовании с участием 100 пациентов мужского пола с АГА сопоставлялась эффективность комбинированной терапии микронидлингом, проводимой 1 раз в неделю, в сочетании с 5% местным миноксидилом два раза в день по сравнению с применением топического миноксидила. В группе комбинированного лечения наблюдалось более значимое увеличение плотности волос (91,4 волоса на см²), чем в контрольной группе (22,2 волоса на см²) [53]. Хотя микронидлинг может быть полезен при в сочетании с другими стимуляторами роста волос, данные о его роли в качестве монотерапии ограничены. Простота введения и доступность устройств делают его привлекательным вариантом, однако для определения и подтверждения оптимальных протоколов лечения требуются дополнительные исследования.

В лечении АГА начальных стадий у мужчин (I-III стадий по Норвуду-Гамильтону) и женщин (I-II стадий по Людвигу) приоритетными являются методы терапевтической коррекции, которые могут обеспечивать высокую результативность как при монотерапии, так и при их комбинации. Однако при выраженных степенях поредения у мужчин (IV-IVV стадии по Норвуду-Гамильтону) и женщин (III стадия по Людвигу) методом выбора становится хирургическое лечение на фоне или вместо терапевтических способов терапии.

Хирургическое лечение АГА заключается в пересадке волос из андроген-независимых зон волосистой части головы и нечувствительных к андрогенам зон тела в зоны облысения. Пересадка, или трансплантация волос, также является доказанно эффективным методом лечения, включенным в руководство по лечению АГА [106]. Операция по пересадке волос становится важным вариантом лечения пациентов с АГА, не удовлетворенных результативностью нехирургических методов, несмотря на высокую стоимость, рисками инвазивного вмешательства [172]. Процедура пересадки волос — это амбулаторная процедура, проводимая под местной анестезией, при которой классические полоски из затылочной области

разделяются на отдельные волосяные фолликулы. Затем пересаживаемые ВФ помещаются в реципиентные зоны, где волосы растут в течение следующих 3-6 месяцев [207]. Для проведения трансплантации волос необходимо сохранение хорошей плотности волос в донорской области, что обычно встречается у мужчин с АГА. Однако при АГА у женщин может наблюдаться диффузное поредение волос на обширной площади волосистой части головы, в том числе на затылочной зоне, что ограничивает вероятность проведения пересадки волос в таких случаях [207].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Материал исследования

Формирование групп исследования осуществлялось на базе отдела Клинической дерматовенерологии и косметологии ГБУЗ «Московский Центр дерматовенерологии и косметологии» и в Центре трихологии Татьяны Цимбаленко (ООО «Волосы столицы») среди пациентов с жалобами на выпадение и поредение волос; проводилось их клиническое и инструментальное обследование. Содержание биохимических показателей волос (АТФ, СТ) проводилось в Федеральном научно-клиническом центре физико-химической медицины ФМБА России. В исследование включались мужчины и женщины в возрасте от 18 до 45 лет с диагнозом андрогенная алопеция. После подписания пациентами формы информированного согласия на участие в клиническом исследовании, проводилось начальное обследование, включавшее сбор анамнеза, осмотр, проведение трихоскопии и фототрихограммы, лабораторное обследование. При соответствии критериям включения и отсутствии критериев невключения пациенты включались в исследование и рандомизировались в одну из групп:

I группа – наружная терапия миноксидилом 5% в виде пены, однократно для женщин, 2 раза в день для мужчин.

II группа – монотерапия микронидлингом.

III группа – комбинированная терапия: наружное применение миноксидила и микронидлинга.

Минимальный размер выборки равный 30 для каждой из групп был определен как оптимальный, на основе центральной предельной теоремы [45]. В ходе стратифицированной рандомизации были составлены списки по группам (стратам): 1 – мужчины и женщины; 2 – тяжесть заболевания. При этом женщины были разделены по тяжести течения заболевания на две группы, а мужчины по тяжести течения заболевания на три группы. Далее коды участников были нанесены на карточки и, согласно полученным стратам, помещены в картонные

коробки; не принимавший участие в исследовании человек случайным образом доставал код участников из каждой из коробок и опускал последовательно в коробки, соответствовавшие одной из трех групп. При этом номера групп были закодированы и заклеены на дне коробок, неизвестны выполнявшему рандомизацию и независимо от него перемешаны и расположены в случайном порядке.

Критерии включения в исследование: женщины в возрасте 18–45 лет, с диагнозом Андрогенная алопеция I-II стадии по Людвигу и мужчины в возрасте 18-45 лет, с диагнозом Андрогенная алопеция I-III стадии по Норвуду-Гамильтону.

Критерии невключения: пациенты с симптоматической алопецией (на фоне гипо- и гипертиреоза, железодефицита, аутоиммунных патологий, заболеваний печени и почек, тяжелых соматических патологий), с АГА на фоне гиперандрогении (поликистоз яичников, адено-генитальный синдром, андроген-продуцирующие опухоли), с рубцовыми формами алопеций, гнездной алопецией, телогеновым выпадением волос после перенесенных острых инфекционных заболеваний или хирургических вмешательств, принимающие лекарственные препараты, способные влиять на показатели роста волос, после трансплантации волос, со склонностью к келоидным рубцам, с тяжелыми формами АГА (III стадии по Людвигу и V и более стадии по Норвуду-Гамильтону); беременные и женщины послеродового периода (6 месяцев после родов).

Пациенты, включенные в исследование, подписали информированное согласие на участие в исследовании. Проведение исследования в рамках диссертационной работы на соискание степени кандидата медицинских наук одобрено локальным этическим комитетом ГБУЗ «Московский Центр дерматовенерологии и косметологии» (протокол № 36 от 13 декабря 2019).

2.2. Общий дизайн исследования

Дизайн исследования – проспективное открытое сравнительное исследование.

Принципиальный дизайн исследования представлен на Рисунке 1.



Рисунок 1 – Дизайн исследования

Каждый пациент наблюдался в течение 4-х месяцев, в течение которых совершал 4 посещения врача: 0-й – скрининговый визит, проведение фототрихограммы и трихоскопии, взятие образцов луковиц волос для биохимического анализа волос, 1-й визит – включение в исследование, назначение лечения, 2 и 3-й визит (4 мес.) – завершение терапии, повторное проведение фототрихограммы с целью контроля эффективности.

На каждого пациента была заведена индивидуальная регистрационная карта, отражающая критерии включения и невключения, клинические проявления заболевания, характер проводимой терапии, динамику оцениваемых показателей в ходе лечения, наличие нежелательных явлений.

2.3. Методы исследования

2.3.1. Методы клинического и трихологического исследования

В рамках исследования было проведено клиническое обследование пациентов, заключавшееся в сборе жалоб, осмотре кожи волосистой части головы, оценке наличия и степени поредения волос.

Для оценки стадии АГА у мужчин использовалась классификация Норвуда-Гамильтона, в исследование включались пациенты с I-III стадиями алопеции:

- Стадия I. Минимальные изменения краевой линии роста волос - небольшое усугубление лобно-височных углов.
- Стадия II. Треугольные, симметричные, зоны отсутствия волос в лобно-височной зоне. Может быть общее фоновое выпадение в пределах всей лобно-теменной зоны, но страдают преимущественно углы.
- Стадия III. На этой стадии образуются глубокие, чаще симметричные лобно-височные углы с отсутствием волос, или плотность волос в этой зоне незначительная.
- Стадия III vertex. На этой стадии отмечается преимущественное выпадение и поредение волос в теменной зоне (макушки) с небольшим усугублением краевой линии роста волос в области лобно-височных углов, но здесь степень усугубления не превышает III степень. Может предшествовать усугублению лобно-височных углов.

Для оценки стадии АГА у женщин использовалась классификация Людвига, в исследование включались пациенты с I-II стадией алопеции:

- I стадия по Людвигу. Заметное истончение волос в пределах лобно-теменной зоны, расширение пробора, но краевая линия роста волос остается сохранной.
- II стадия по Людвигу. Выраженное разрежение волос в пределах лобно-теменной зоны [18].

После подписания информированного согласия на участие в исследовании проводилось начальное обследование, включающее сбор анамнеза, осмотр, забор

биологического материала для определения уровня АТФ и активности СТ (стержни волос с луковицами, полученные при ручной эпиляции), трихоскопию, фототрихограмму (ФТГ) и лабораторное обследование.

Для оценки основных трихоскопических признаков (анизотрихоз, % одиночных фолликулярных юнитов, vellusных волос, количество «желтых точек», наличие перифолликулярной гиперпигментации проводилась трихоскопия в лобно-теменной зоне с использованием цифрового видеодерматоскопа Fotofinder (FotoFinder Systems GmbH, Германия) [19]. Для исследования состояния ВФ и кожи головы всем пациентам в лобно-теменной области проведена трихоскопия с использованием цифрового видеодерматоскопа Fotofinder при увеличении $\times 20$ и $\times 60$. Изучены частые трихоскопические признаки АГА: анизотрихоз, увеличение одиночных фолликулярных юнитов, vellusные волосы, «желтые точки», наличие перифолликулярной гиперпигментации - считается, что эти признаки сопровождают развитие АГА у женщин и мужчин на разных стадиях (Таблица 1).

Таблица 1 – Характеристика исследуемых трихоскопических признаков

Исследуемые трихоскопические маркеры	Характеристика признака	Критерий наличия признака	Увеличение видеодерматоскопа
Анизотрихоз	Неоднородность волос по диаметру	более 20%	$\times 20$
Веллус	Тонкие волосы менее 0,03 мм в диаметре	более 10%	$\times 60$
«Желтые точки»	Устья ВФ с отсутствием терминального волоса	более 4 в 4 полях зрения	$\times 60$
Одиночные фолликулярные юниты	Фолликулярные объединения с одиночным терминальным стержнем	более 30%	$\times 20$
Перифолликулярная гиперпигментация	Перипиллярные знаки розово-коричневого цвета	наличие	$\times 20$

Оценка морфометрических характеристик состояния волос проводилась на основе анализа фототрихограмм, инструментального исследования, позволяющего

оценить долю анагеновых и телогеновых волос с подсчетом количества vellusных волос, плотность волос на см^2 , а также средний диаметр волос. Исследование проводилось с помощью цифрового видеодерматоскопа Fotofinder, анализ изображений проводился с использованием программы Trchoscience Pro (Россия), а также персонального компьютера. Исследование выполнялось в 2 этапа. На первом этапе проведения ФТГ волосы сбривались триммером для стрижки волос в теменной области на участке $1,5 \times 1,5$ мм на длину не более 0,3 мм. В центре зоны инсулиновым шприцом ставилась татуажная метка (точечная татуировка) черного цвета. Второй этап проводился через 48 часов: на выбритые участки для улучшения визуализации тонких и слабопигментированных волос наносили красящий состав Syoss (Германия) черного цвета (№ 1-1), который через 10 минут смывали водой. С помощью видеодерматоскопа, подключенного к компьютеру, участки фотографировались под 30-кратным увеличением таким образом, чтобы татуажная метка располагалась в центре снимка, далее снимки заносились в специализированную программу (Trchoscience Pro) с возможностью цифровой обработки снимка. Дополнительно для фиксирования полученных результатов и оценки эффективности терапии проводилось фотодокументирование (обзорный снимок головы пациента) с использованием фотоаппарата Nikon (Nikon Co., Япония).

Диагноз андрогенная алопеция был поставлен на основании клинико-лабораторного и инструментального обследования, соответствуя диагнозу L 64 по МКБ-10. Стадии АГА были определены в соответствии с наиболее распространенными классификациями по Людвигу для женщин (Рисунок 2) и Норвуду-Гамильтону (Рисунок 3).



Рисунок 2 – Стадии АГА у женщин по классификации Людвига

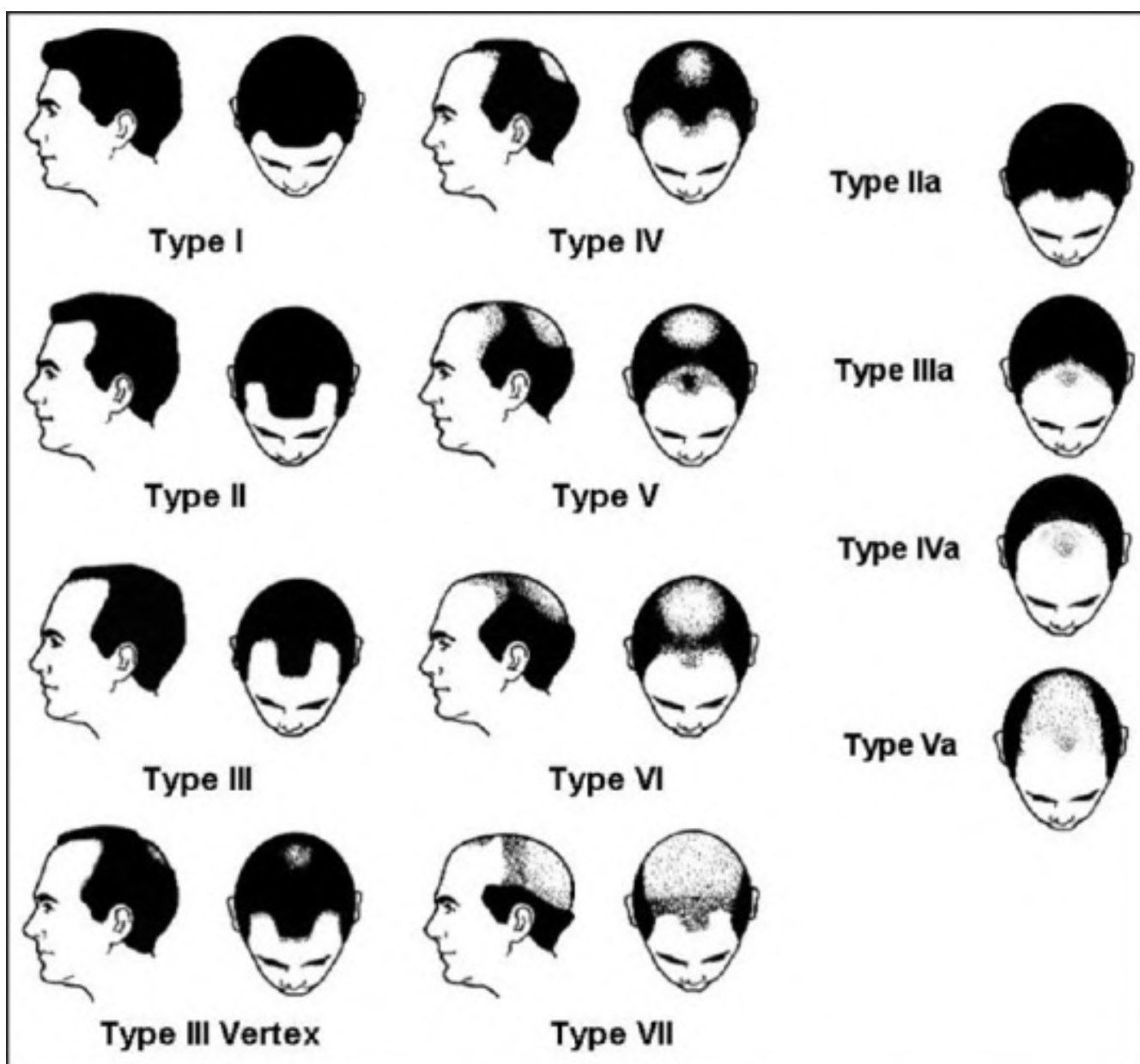


Рисунок 3 – Стадии АГА у мужчин по классификации Норвуда-Гамильтона

2.3.2. Лабораторные методы исследования

Всем пациентам для исключения системной патологии проводили лабораторные исследования: общий анализ крови, биохимическое исследование (АЛТ, АСТ, общий билирубин, общий холестерин, общий белок, глюкоза, Fe, ферритин, ОЖСС), определение уровня ТТГ. Женщинам для исключения эндокринной патологии по показаниям дополнительно рекомендовалось исследование ЛГ, ФСГ, эстрадиола, пролактина, кортизола, тестостерона, ГСПГ, ДГЭА-С, 17-ОН прогестерона.

Для анализа биохимических показателей волос использовались луковицы эпилированных волос в стадии анагена.

Для оценки содержания АТФ в луковицах анагеновых волос использовался метод хемилюминесценции. Для проведения реакции луковицы волос предварительно инкубировали в буферном растворе, что приводило к экстракции АТФ. Оценка содержания АТФ проводилась на хемилюминометре LKB 1250 Wallac с использованием реагента на основе смеси люциферин-люциферазы (Sigma). Расчет проводился по калибровочной зависимости, полученной для стандартного раствора АТФ (Sigma).

Оценка активности СТ в луковицах анагеновых волос проводилась при помощи метода спектрофотометрии. Для проведения реакции луковицы эпилированных волос предварительно инкубировались в буферном растворе. Определение активности СТ в луковицах осуществлялось с помощью паранитрофенилсульфата. СТ-ферменты, осуществляющие перенос сульфогруппы с паранитрофенилсульфата на молекулу миноксидила или другого субстрата, образуя при этом паранитрофенол, который поглощает при длине волны 405-414 нм. Измеряемый показатель – оптическое поглощение буферного раствора при 414 нм. По количеству образовавшегося паранитрофенола оценивалась сульфотрансферазная активность в луковицах волос пациента.

2.4. Методы терапии андрогенной алопеции

Пациенты групп исследования получали следующую терапию:

- I группа – наружная терапия миноксидилом 5% в виде лосьона в количестве 1 мл, однократно для женщин, 2 раза в день для мужчин, в течение 4 месяцев.
- II группа – монотерапия микронидлингом. Процедура проводилась 1 раз в неделю, курс 10 процедур.

Протокол процедуры микронидлинга. Процедура лечения микронидлингом проводилась в помещении процедурного кабинета в положении пациента лежа на кушетке. Для процедуры использовался стерильный мезороллер 540 микроигл, длина игл 1 мм при АГА начальных стадий (I стадия по Людвигу у женщин и I-II стадия по Гамильтону-Норвуду у мужчин) и 0,5 мм при АГА средней степени выраженности (II стадия по Людвигу у женщин и III стадия по Гамильтону-Норвуду у мужчин). После обработки зоны волосистой части головы раствором 0,05 % хлоргексидина мезороллер прокатывался по проборам с нажимом в продольном, поперечном и диагональном направлениях 15-20 раз до появления капиллярного кровотечения («кровяной росы»), в среднем, в течение 10-20 минут в зависимости от площади алопеции (Рисунок 4). Окончание процедуры микронидлинга определялось по равномерному, точечному кровотечению, которое легко контролировалось. После процедуры кожа вновь обрабатывалась хлоргексидином (Патент на изобретение № 2751214 С1).

- III группа – комбинированная терапия: наружное применение миноксидила в течение 4 месяцев и лечение микронидлингом (Рисунок 4), курс 10 процедур.

Исход терапии АГА в группах лечения оценивалась через 4 месяца после начала терапии как по прямым критериям (изменению плотности волос на см² по данным фототрихограммы), так и по косвенным критериям (доли волос в стадии телогена, доли vellusных волос, среднего диаметра волос по данным фототрихограммы).



Рисунок 4 – Технический результат процедуры микронидлинга

2.5. Статистический анализ результатов исследования

Полученные данные обрабатывали с помощью программы STATISTICA 14.0 (StatSoftInc., США). Количественные показатели при нормальном распределении данных представлены в виде среднего значения (M) $\pm$ среднеквадратическое отклонение (SD), в случае неподчинения закону нормального распределения — в виде медианы (Me) и значений 25 и 75 перцентилей (25–75); качественные данные — в виде количества и частоты (%). Межгрупповое сравнение данных выполнено с помощью U-критерия Манна-Уитни для двух групп, одномерного (однофакторного) дисперсионного анализа (ANOVA) для трех независимых групп. Для оценки достоверности различий показателей фототрихограммы до и после проведения консервативной терапии использовался критерий Уилкоксона для парных сравнений. При оценке качественных признаков применялся критерий χ^2 Пирсона с использованием поправки Йейтса на непрерывность. При условии, когда объем выборки не превышал 5 случаев, использовали точный критерий Фишера для небольших выборок. Различия между группами считали статистически

значимыми при $p < 0,05$. При многопараметрическом исследовании патогенетически значимых факторов развития АГА использован алгоритм многомерного дискриминантного анализа (МДА).

ГЛАВА 3. ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С АНДРОГЕННОЙ АЛОПЕЦИЕЙ

3.1. Клинико-анамнестическая характеристика пациентов

В исследование было включено 92 здоровых пациента с диагнозом АГА (МКБ-10: L 64): 67 женщин с АГА I-II ст. по Людвигу и 25 мужчин с АГА I-III ст. по Гамильтону-Норвуду. Возраст пациентов с АГА на момент обследования варьировал от 18 до 45 ($32,9 \pm 7,6$) лет. Длительность заболевания составляла от 1 года до 15 лет со средней продолжительностью $4,7 \pm 3,6$ лет. Длительность до 5 лет отмечалась у 67%, от 5 до 10 лет – у 22%, от 10 до 15 лет – у 11% пациентов.

Пациенты предъявляли жалобы на: потерю густоты волос (91%), активное выпадение волос (74%), усугубление краевой линии роста волос в области лобно-височных углов (43%), перхоть (35%), зуд (27%), триходиния (21%). 41% пациентов отмечал дебют АГА в возрасте до 25 лет, при этом 61% пациентов в качестве триггерного фактора указывали выраженные психоэмоциональные перегрузки, 11% связывали манифестацию поредения со снижением массы тела, 8% - с родами, 20% пациентов не связывали начало заболевания с конкретной ситуацией. 61% пациентов имел предшествующий опыт лечения потери волос с использованием БАДов, поливитаминных и минеральных препаратов, различных косметических лосьонов и шампуней, 39% пациентов лечение не получали.

При осмотре у женщин отмечалось истончение волос в пределах лобно-теменной зоны, расширение срединного пробора (I стадия по классификации Людвига) и выраженная потеря волос в пределах лобно-теменной зоны (II стадия). По результатам проведенного клинического обследования I стадия АГА диагностирована у 48 (52%), II стадия — у 19 (21%). При осмотре у мужчин определялась рецессия краевой линии роста волос в области лобно-височных углов (I стадия по классификации Норвуда-Гамильтона), образование двусторонних лобно-височных залысин и поредение волос в теменной зоне (II стадия), выраженное разрежение волос в лобной и теменной зонах (III стадия). По

результатам проведенного клинического обследования, I стадия АГА диагностирована у 8 (9%), II стадия — у 8 (9 %), III стадия — у 9 (10 %) пациентов. Примеры стадий потери волос у женщин и мужчин представлены на рисунках 5 (А-Б) и 6 (А-В).

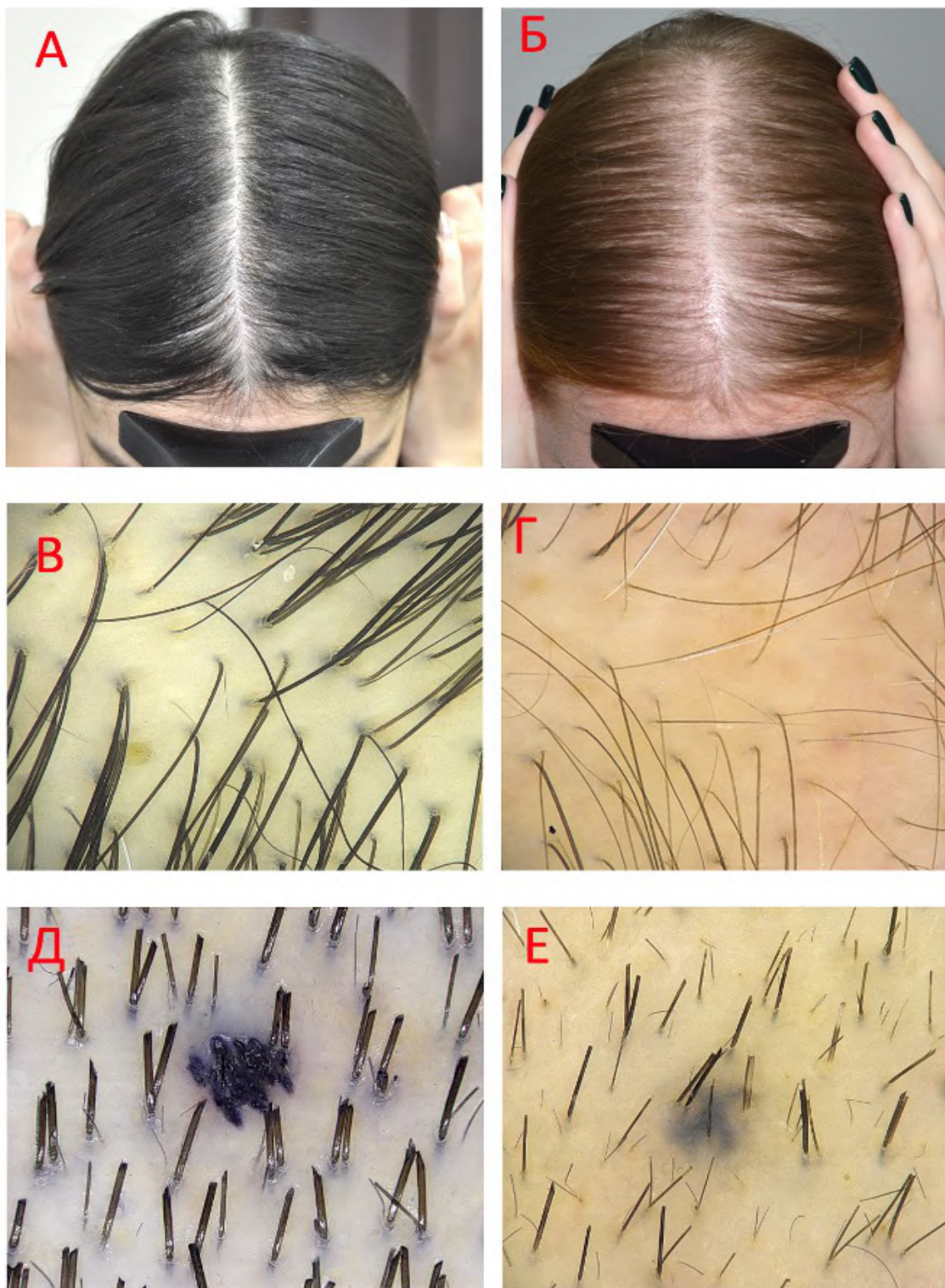


Рисунок 5 – Примеры стадий потери волос у женщин (А-Б), трихоскопических картин (В-Г) и фототрихограмм (Д-Е) теменной зоны у пациенток с I (А) и II (Б) стадиями АГА по классификации Людвига



Рисунок 6 – Примеры стадий потери волос у мужчин (А-В), трихоскопических картин (Г-Е) и фототрихограмм (Ж-И) теменной зоны у пациентов с I (А), II (Б) и III (В) стадиями АГА по классификации Норвуда-Гамильтона

3.2. Анализ трихоскопической картины у пациентов

Анализ трихоскопических изображений у всех пациентов с АГА, а также у мужчин и женщин выявил следующее:

- «Желтые точки» выявлены в 85% случаев. Достоверного различия по частоте встречаемости у мужчин и женщин не наблюдалось - 80% и 87% соответственно ($p>0,05$) (Таблица 2).
- Увеличение доли vellusных волос выявлялось в 83 % случаев. У мужчин данный признак определялся в 92% случаев и чаще, чем у женщин, у которых увеличение vellusных волос определялось в 79% случаев, однако различие статистически не достоверно ($p>0,05$).
- Анизотрихоз выявлялся в 86% случаев, частота встречаемости была сопоставима у мужчин и у женщин и составила 88 и 85% соответственно ($p>0,05$).
- Увеличение одиночных фолликулярных юнитов выявлено у 58% пациентов, частота встречаемости была сопоставима у мужчин и у женщин и составила 56 и 58% соответственно ($p>0,05$).
- Перифолликулярная гиперпигментация встречалась у 63% исследованных, достоверных различий в зависимости от пола пациента также не выявлено ($p>0,05$).

Таблица 2 – Встречаемость основных трихоскопических маркеров с учётом пола пациентов с АГА

Трихоскопический признак	Все пациенты, N= 92, % (n)	Женщины, N= 67, % (n)	Мужчины, N= 25, % (n)
«Желтые точки»	85% (78)	87% (58)	80% (20)
Веллус	83% (76)	79% (53)	92% (23)
Анизотрихоз	86% (79)	85% (57)	88% (22)
Одиночные фолликулярные юниты	58% (53)	58% (39)	56% (14)
Перифолликулярная гиперпигментация	63% (58)	60% (40)	72% (18)

При анализе трихоскопических маркеров в подгруппах с ранними (I и II стадия у мужчин и I стадия у женщин) и выраженными стадиями алопеции (III стадия у мужчин и II стадия у женщин) определено следующее:

- Встречаемость анизотрихоза, «желтых точек», перифолликулярной гиперпигментации была сопоставима в обеих подгруппах (Таблица 3).
- Выявлено снижение частоты встречаемости веллусных волос в подгруппе с выраженными стадиями АГА по сравнению пациентами, имевших ранние стадии поредения – 64 и 91% соответственно ($p<0,05$).
- Наблюдалось увеличение частоты встречаемости одиночных фолликулярных юнитов в зависимости от тяжести АГА: в подгруппе с ранними стадиями поредения признак определялся в 45% случаев, в подгруппе с выраженными стадиями поредения – 86% ($p<0,05$).

Таблица 3 – Встречаемость основных трихоскопических маркеров у пациентов с ранними и выраженными стадиями АГА

Трихоскопический признак	Пациенты с ранними стадиями АГА, N= 64, % (n)	Пациенты с выраженными стадиями АГА, N= 28 % (n)
«Желтые точки»	81% (52)	93% (26)
Веллус	91% (58)	64% (18) ^a
Анизотрихоз	84% (54)	89% (25)
Одиночные фолликулярные юниты	45% (29)	86 % (24) ^a
Перифолликулярная гиперпигментация	69% (44)	50% (14)
Примечание: ^a — $p<0,05$ при сравнении подгруппы пациентов с ранними и выраженными признаками облысения		

Таким образом, анализ трихоскопических признаков показал, что такие трихоскопические маркеры, как анизотрихоз, наличие «желтых точек» и веллусных волос выявляются в том или ином сочетании в преобладающем количестве случаев.

Эти признаки являются основными на ранних стадиях патологии и сочетание 2 из 3 признаков обеспечивает постановку диагноза АГА с чувствительностью 73% (Рисунок 7), что соответствует данным А. Раковска и соавт. [163].



Рисунок 7 – Трихоскопическая картина теменной зоны у мужчины с АГА II ст. по Гамильтону-Норвуду. Представлены трихоскопические маркеры АГА: vellusные волосы (красные стрелки), анизотрихоз, «желтые точки» (синие стрелки) и перипилярные знаки (зеленые стрелки). x20

Увеличение доли одиночных фолликулярных юнитов преобладает в поздних стадиях алопеции, при этом наблюдается уменьшение % vellusных волос. Таким образом, можно утверждать, что повышенная доля vellуса имеет большее значение на ранних этапах развития АГА, а не на её исходе. Наше исследование демонстрирует, что на выраженных стадиях потери волос основными трихоскопическими признаками являются анизотрихоз, «желтые точки» и увеличение фолликулярных юнитов с одиночными волосами (Рисунок 8), сочетание 2 из 3 признаков обеспечивает постановку диагноза АГА с чувствительностью 78%. Представленный выше анализ трихоскопической картины у пациентов с АГА описан нами в статье [19].

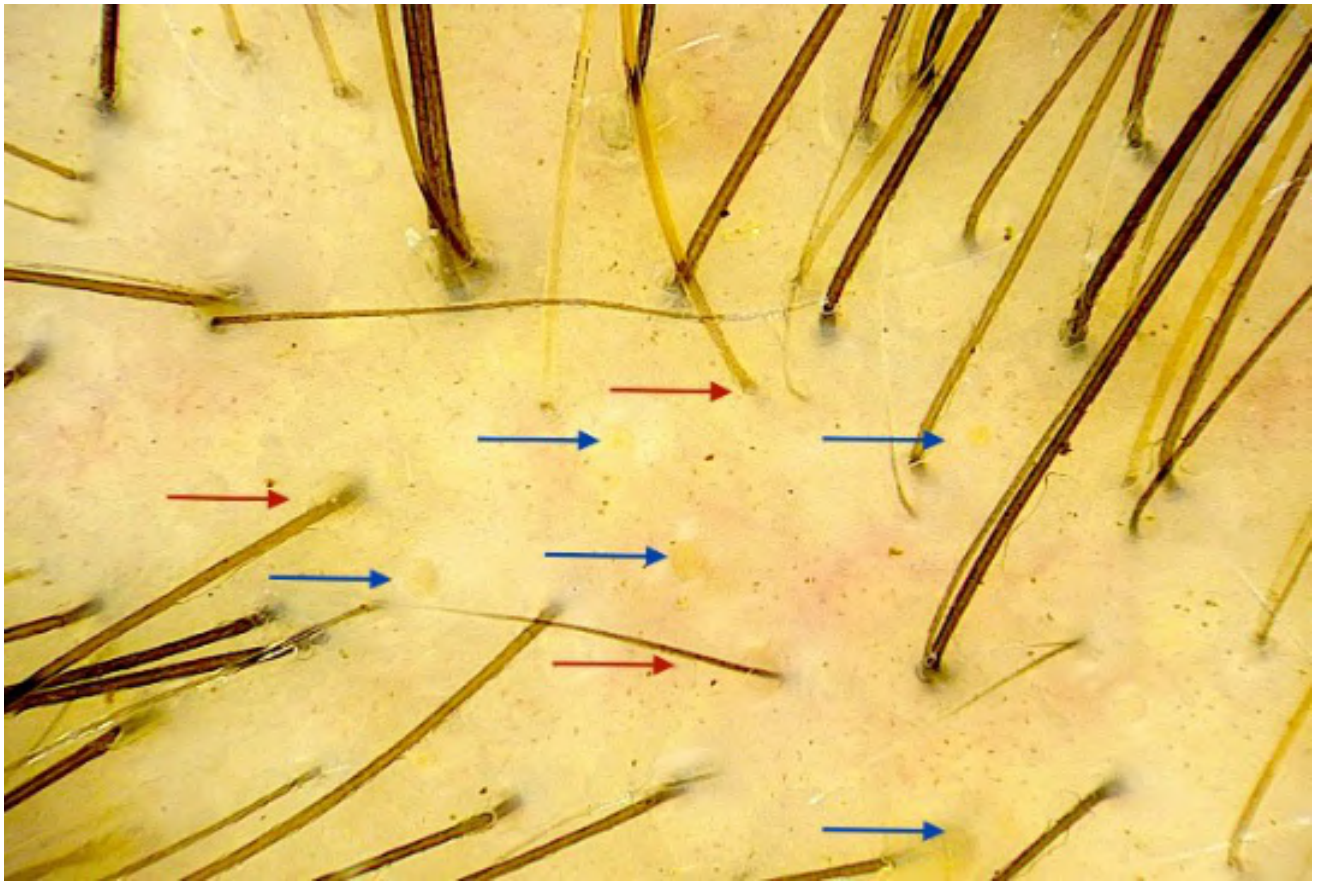


Рисунок 8 – Трихоскопическая картина теменной зоны у женщины с АГА II ст. по Людвигу. Представлены трихоскопические маркеры: анизотрихоз (гетерогенность волос по диаметру), преобладание одиночных фолликулярных юнитов (красные стрелки) и «желтые точки» (синие стрелки). x20

3.3. Результаты трихологического обследования пациентов с андрогенной алопецией

При сравнении результатов проведенных фототрихограмм у пациентов в зависимости от пола и стадии АГА были выявлены множественные статистически достоверные различия по плотности волос, диаметру, доли vellusных волос и волос в стадии телогена. Например, наблюдалось снижение плотности волос в лобно-теменной зоне, а также среднего диаметра волос в зависимости от стадии АГА как у женщин, так и у мужчин ($p < 0,05$). Примеры фототрихограмм, соответствующих определенным стадиям АГА, представлены на Рисунке 5 (Д-Е) и 6 (Ж-И). Числовые параметры фототрихограмм в зависимости от стадии АГА и пола пациента приведена в Таблице 4.

Таблица 4 – Показатели фототрихограмм у пациентов с АГА в зависимости от пола и стадии АГА (данные представлены в виде медианных значений (в скобках указан диапазон 25-го и 75-го процентиля))

Параметры	Женщины			Мужчины				Всего (n=92)
	Все женщины (n=67)	АГА I стадии (n=48)	АГА II стадии (n=19)	Все мужчины (n=25)	АГА I стадии (n=8)	АГА II стадии (n=8)	АГА III стадии (n=9)	
Плотность волос на кв. см	236 (202- 270)	258 (229- 288) ^b	192 (166- 202) ^b	226 (196- 237)	236 (224- 253) ^c	221 (188- 236) ^c	196 (181- 228) ^c	231 (200- 264)
Телоген всего, %	20 (15- 25) ^a	18 (14- 23) ^b	22 (19- 32) ^b	35 (22- 41) ^a	34 (21- 39)	35 (25- 39)	43 (24- 45)	21 (16- 31)
Процент веллуса, %	19 (14- 29) ^a	20 (14- 27)	17 (14- 32)	26 (20- 36) ^a	22 (20- 28)	24 (17- 40)	28 (23- 38)	20 (15- 30)
Средний диаметр волос	56 (49- 63) ^a	59 (51- 64) ^b	52 (45- 57) ^b	47 (41- 57) ^a	55 (47- 62) ^c	50 (38- 62) ^c	42 (39- 47) ^c	53 (46- 62)
Примечание: а – $p < 0,05$ при сравнении подгруппы женщин и подгруппы мужчин; б – $p < 0,05$ при сравнении подгрупп женщин с I и II стадией АГА; с – $p < 0,05$ при сравнении подгрупп мужчин с I, II и III стадией АГА								

3.4. Результаты биохимических исследований луковиц пациентов с андрогенной алопецией

Анализ уровня активности СТ в луковицах волос пациентов с АГА не показал достоверных различий по уровню у пациентов мужского и женского пола ($p=0,16$), также не наблюдалось различий по содержанию АТФ ($p=0,98$) (Таблица 5). Анализ уровня активности СТ в луковицах волос в зависимости от стадии АГА не выявил различий как у пациенток женского пола ($p=0,09$), так и у мужчин ($p=0,38$). Анализ уровня АТФ в луковицах волос в зависимости от стадии АГА не выявил различий как у пациенток женского пола ($p=0,3$), так и у мужчин ($p=0,24$) (Рисунок 9).

Таблица 5 – Характеристика биохимических параметров волос у пациентов с АГА в зависимости от пола и стадии (данные представлены в виде медианных значений (в скобках указан диапазон 25-го и 75-го процентиля))

	Женщины			Мужчины				Всего (n=92)
Параметры	Все женщины (n=67)	АГА I стадии (n=48)	АГА II стадии (n=19)	Все мужчины (n=25)	АГА I стадии (n=8)	АГА II стадии (n=8)	АГА III стадии (n=9)	
АТФ (нг/лук)	13 (7-29)	13 (8-29)	12 (5-19)	18 (7-24)	17 (8-23)	19 (8-29)	7 (6-20)	14 (7-27)
СТ (ед/лук)	20 (9-33)	23 (10-36)	12 (4-27)	13 (6-22)	13 (7-13)	23 (10-36)	12 (5-21)	17 (9-31)

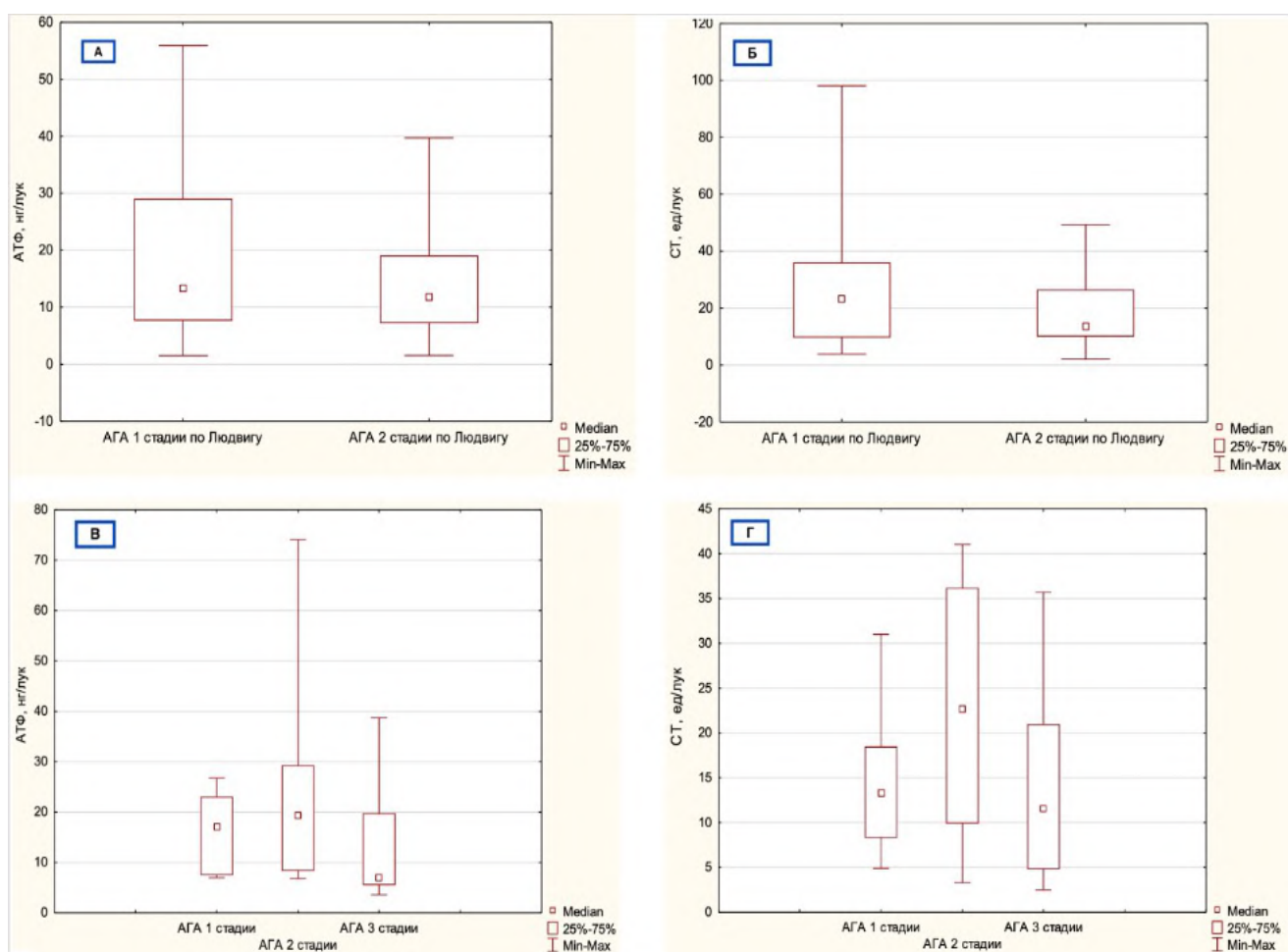


Рисунок 9 – Содержание АТФ (А, В) и активность СТ (Б, Г) у женщин (А, Б) и мужчин (В,Г) с АГА в зависимости от стадии поредения

Анализ корреляционной зависимости между содержанием АТФ и активностью СТ в луковицах волос пациентов с АГА позволил выявить высокую силу связи ($r=0,72$ при $p<0,05$), что продемонстрировано на Рисунке 10.

Таким образом, содержание АТФ и активность СТ не зависят от пола пациента и стадии АГА, а являются индивидуальными характеристиками. При этом выявленная корреляционная взаимосвязь высокой силы между показателями может обуславливать их взаимозаменяемость для определения метаболической активности ВФ.

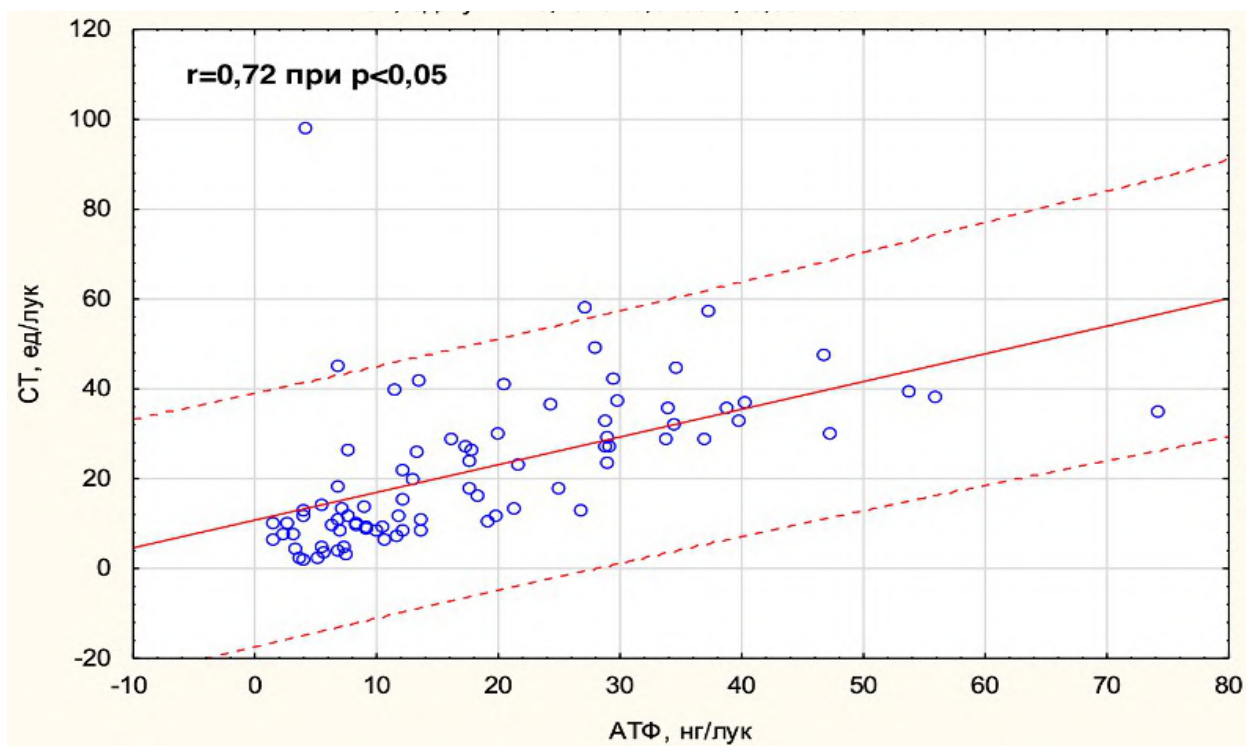


Рисунок 10 – Зависимость между содержанием АТФ и активностью СТ в луковицах волос пациентов с АГА

3.5. Характеристика клинико-анамнестических, трихоскопических, биохимических и морфометрических параметров в группах исследования

Группы лечения I, II и III были сопоставимы по полу и возрасту, при этом средний возраст пациентов в группе I составил $31,4 \pm 1,5$, в группе II - $35,5 \pm 1,3$, в группе III - $31,6 \pm 1,3$ ($p=0,06$). Сравнение исходных характеристик в изучаемых

группах (параметров фототрихограммы и биохимических показателей) не выявило достоверных различий по исследуемым показателям (Таблица 6).

Таблица 6 – Исходные характеристики в группах исследования (данные представлены в виде медианных значений (в скобках указан диапазон 25-го и 75-го перцентиля))

Показатели	Группы исследования			P-value
	Группа I, (n=30)	Группа II, (n=32)	Группа III, (n=30)	
Давность заболевания	4 (3-5)	4 (3-5)	3 (2-6)	0,68
Плотность волос на кв.см	232 (206-262)	232 (195-262)	227 (202-266)	0,96
Телоген всего, %	20 (15-24)	24 (17-32)	22 (18-31)	0,48
Процент vellуса, %	20 (14-31)	19 (15 -30)	22 (17-30)	0,43
Средний диаметр волос	53 (46-62)	56 (51-65)	53 (46-58)	0,37
АТФ (нг/лук)	17 (7-30)	10 (7-26)	13 (8-25)	0,38
СТ (ед/лук)	18 (10-32)	14 (8-28)	17 (10-33)	0,77

Таким образом, исходя из данных первичного обследования, проведенного пациентам перед назначением терапии, исследуемые группы были сформированы однородно: пациенты, рандомизированные в указанные группы, имели близкие по значению исходные характеристики биохимических и морфометрических параметров.

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ИЗУЧЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ В ГРУППАХ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исход терапии АГА оценивался прямым критерием (по динамике плотности волос) и косвенным (по изменению доли волос в стадии телогена, доли vellusных волос и среднего диаметра волос). Оценка исхода 4-х месячной терапии в группах исследования позволила выявить подгруппы пациентов с отсутствием эффекта («-» эффект), у которых комплекс анализируемых морфометрических параметров значимо не изменялся, и с положительным эффектом от терапии («+» эффект), демонстрирующих их улучшение.

4.1. Оценка результативности терапии у пациентов группы I через 4 месяца лечения

У пациентов группы I, получавших лечение топическим раствором миноксидила, отмечалось статистически достоверное увеличение плотности волос на 8%, среднего диаметра волос на 5%, а также снижение доли vellusных волос на 20% ($p < 0,05$) через 4 месяца (Таблица 7). Доля волос в стадии телогена достоверно не изменилась.

Таблица 7 – Показатели фототрихограммы в группе I до начала и через 4 месяца лечения (данные представлены в виде медианных значений (в скобках указан диапазон 25-го и 75-го процентиля))

Параметры	До лечения	Через 4 месяца	Абс. Δ	Δ, (%)	p
Плотность волос на см ²	232 (206-262)	258 (215-276)	18	8%	0,0001
Телогеновые волосы, %	20 (15-24)	20 (12-26)	1	5%	0,54
Веллусные волосы, %	20 (14-31)	17 (11-25)	4	20%	0,002
Средний диаметр волос, мкм	53 (46-62)	58 (47-67)	3	5%	0,002

При сравнении эффективности терапии по прямым и косвенным критериям в группе I (n=30), получавших наружное лечение миноксидилом в течение 4 месяцев, были выявлены 23 пациента (77%) с положительным результатом от терапии («+» эффект) и 7 пациентов (23%), у которых эффект не отмечался («-» эффект) (Таблица 8).

Таблица 8 – Динамика морфометрических параметров волос у пациентов с АГА, показавших различный ответ на терапию (данные представлены в виде медианных значений (в скобках указан диапазон 25-го и 75-го процентиля))

Показатели	Группа I, n=30					
	«-» эффект (подгруппа 1), n=7			«+» эффект (подгруппа 2), n=23		
	До лечения	Через 4 месяца	Р	До лечения	Через 4 месяца	Р
Плотность волос на см ²	202 (154-228)	202 (154-218)	0,04	234 (225-269)	266 (251-281)	0,00003
Телогеновые волосы, %	22 (16-40)	18 (10-46)	0,86	20 (12-23)	20 (12-25)	0,49
Веллусные волосы, %	15 (12-46)	13 (11-27)	0,09	20 (16-29)	18 (11-25)	0,009
Средний диаметр волос, мкм	48 (31-59)	47 (41-58)	0,17	59 (46-63)	63 (48-68)	0,005

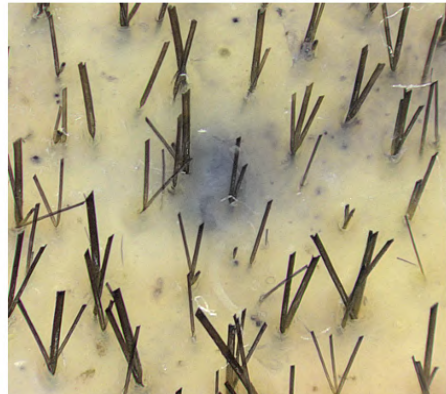
Примеры достигнутых эффектов терапии в группе I представлены на Рисунке 11.

А

До лечения

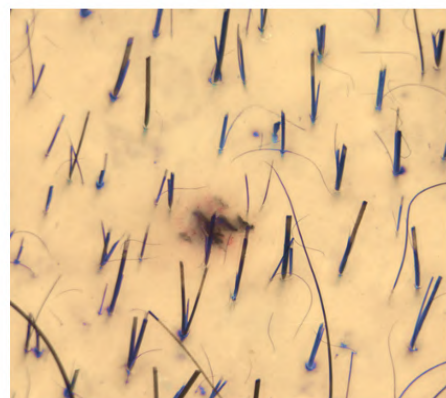


4 месяца



Б

До лечения



4 месяца

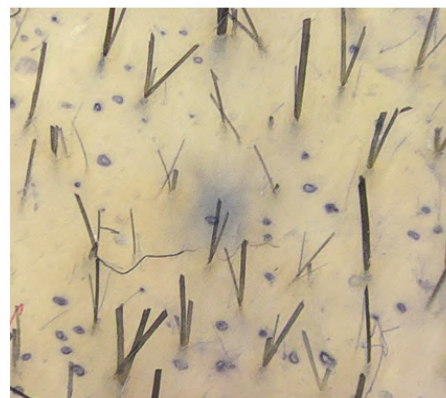


Рисунок 11 – Обзорные фотографии и фототрихограммы пациентов с АГА
исходно и через 4 месяца терапии в группе I (А - наличие эффекта от лечения,
Б – отсутствие эффекта от лечения)

4.2. Оценка результативности терапии у пациентов группы II через 4 месяца

У пациентов группы II, получавших лечение микронидлингом, отмечалось статистически достоверное увеличение плотности волос на 8%, увеличение среднего диаметра волос на 5%, а также снижение доли волос в стадии телогена на 30% ($p < 0,05$) (Таблица 9). Доля веллусных волос достоверно не изменилась.

Таблица 9 – Показатели фототрихограммы в группе II до начала лечения и через 4 месяца (данные представлены в виде медианных значений, в скобках указан диапазон 25-го и 75-го процентиля)

Параметры	До начала	Через 4 месяца	Абс. Δ	Δ , (%)	p
Плотность волос на см ²	232 (195-262)	258 (198-297)	20	8	0,00002
Телогеновые волосы, %	24 (17-32)	15 (10-23)	6	30	0,002
Веллусные волосы, %	19 (15 -30)	16 (10-22)	4	21	0,086
Средний диаметр волос, мкм	56 (51-65)	59 (55-71)	3	5	0,002

При оценке результативности терапии по прямым и косвенным критериям эффективности в группе II ($n=32$), получавших наружное лечение микронидлингом в течение 4 месяцев, были выявлены 24 пациента (75%) с положительным эффектом от терапии («+» эффект) и 8 пациентов (25%), у которых эффект не отмечался («-» эффект) (Таблица 10).

Таблица 10 – Динамика морфометрических параметров волос у пациентов с АГА, показавших различный ответ на терапию (данные представлены в виде медианных значений, в скобках указан диапазон 25-го и 75-го процентиля)

Показатели	Группа II, $n=32$					
	«-» эффект (подгруппа 1), $n=8$			«+» эффект (подгруппа 2), $n=24$		
	До лечения	Через 4 месяца	p	До лечения	Через 4 месяца	p
Плотность волос на см ²	190 (172-195)	182 (169-191)	0,02	249 (223-269)	281 (239-308)	0,00003

Продолжение Таблицы 10

Телогеновые волосы, %	24 (19-28)	21 (13-28)	0,74	24 (16-35)	15 (10-22)	0,00002
Веллусные волосы, %	19 (15-35)	23 (15-34)	0,35	19 (15-25)	14 (9-20)	0,0008
Средний диаметр волос, мкм	56 (42-66)	58 (49-67)	0,26	56 (51-64)	59 (55-72)	0,004

Примеры достигнутых эффектов терапии в группе II представлены на Рисунке 12.

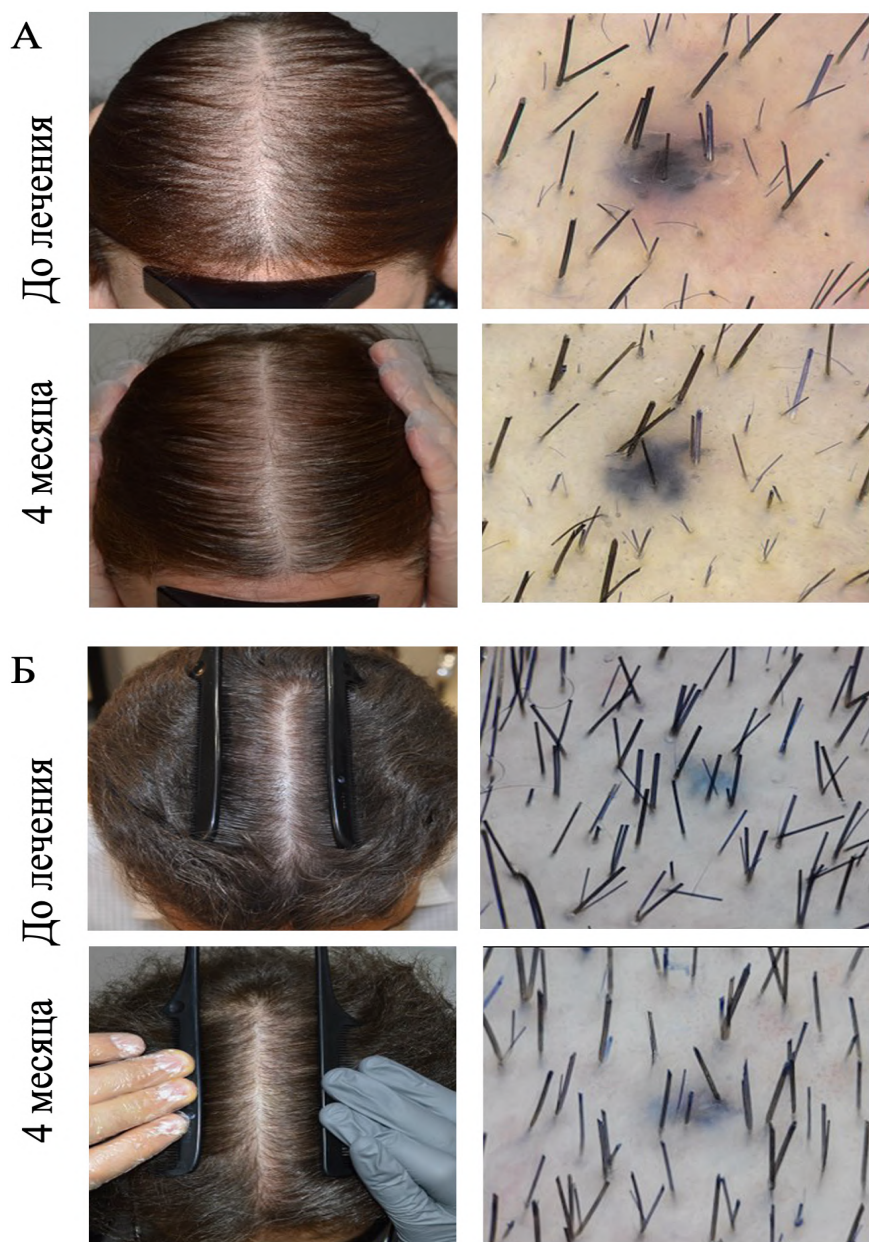


Рисунок 12 – Обзорные фотографии и фототрихограммы пациентов с АГА исходно и через 4 месяца в группе лечения II (А - наличие эффекта от лечения, Б – отсутствие эффекта)

4.3. Оценка результативности терапии у пациентов группы III через 4 месяца

У пациентов группы III, получавших комбинированное лечение микронидлингом и миноксидилом, отмечалось статистически достоверное изменение всех показателей роста волос. Отмечалось увеличение плотности волос на 15%, увеличение среднего диаметра волос на 8%, а также снижение доли волос в стадии телогена на 24% и доли vellusных волос на 27% ($p < 0,05$) (Таблица 11).

Таблица 11 – Показатели фототрихограммы в группе III до начала и через 4 месяца (данные представлены в виде медианных значений, в скобках указан диапазон 25-го и 75-го перцентиля)

Параметры	До начала лечения	Через 4 месяца лечения	Абс. Δ	Δ, (%)	p
Плотность волос на см ²	227 (202-266)	253 (219-311)	26	15%	0,00001
Телогеновые волосы, %	22 (18-31)	18 (12-24)	6	24%	0,0009
Веллусные волосы, %	22 (17-29)	17 (13-24)	6	27%	0,0009
Средний диаметр волос, мкм	53 (46-58)	56 (53-68)	4	8%	0,00001

При оценке результативности терапии по прямым и косвенным критериям эффективности в группе III ($n=30$), получавших комбинированное наружное лечение микронидлингом и миноксидилом в течение 4 месяцев, были выявлены 26 пациентов (87%) с положительным эффектом от терапии («+» эффект) и 4 пациента (13%), у которых эффект не отмечался («-» эффект) (Таблица 12).

Таблица 12 – Динамика морфометрических параметров волос у пациентов с АГА, показавших различный ответ на терапию (данные представлены в виде медианных значений (в скобках указан диапазон 25-го и 75-го перцентиля))

Показатели	Группа III					
	«-» эффект (подгруппа 1), $n=4$			«+» эффект (подгруппа 2), $n=26$		
	До лечения	Через 4 месяца	p	До лечения	Через 4 месяца	p
Плотность волос на см ²	178 (166-194)	173 (165-182)	0,1	234 (206-271)	262 (234-319)	0,000008
Телогеновые волосы, %	31 (24-38)	25 (21-35)	0,18	22 (18-30)	16 (12-21)	0,002

Продолжение Таблицы 12

	До лечения	Через 4 месяца	Р	До лечения	Через 4 месяца	Р
Веллусные волосы, %	18 (16-21)	20 (16-23)	0,65	24 (19-32)	16 (13-24)	0,0004
Средний диаметр волос, мкм	50 (47-53)	55 (52-56)	0,1	53 (45-58)	58 (53-68)	0,00004

Примеры достигнутых эффектов терапии в группе III представлены на Рисунке 13.

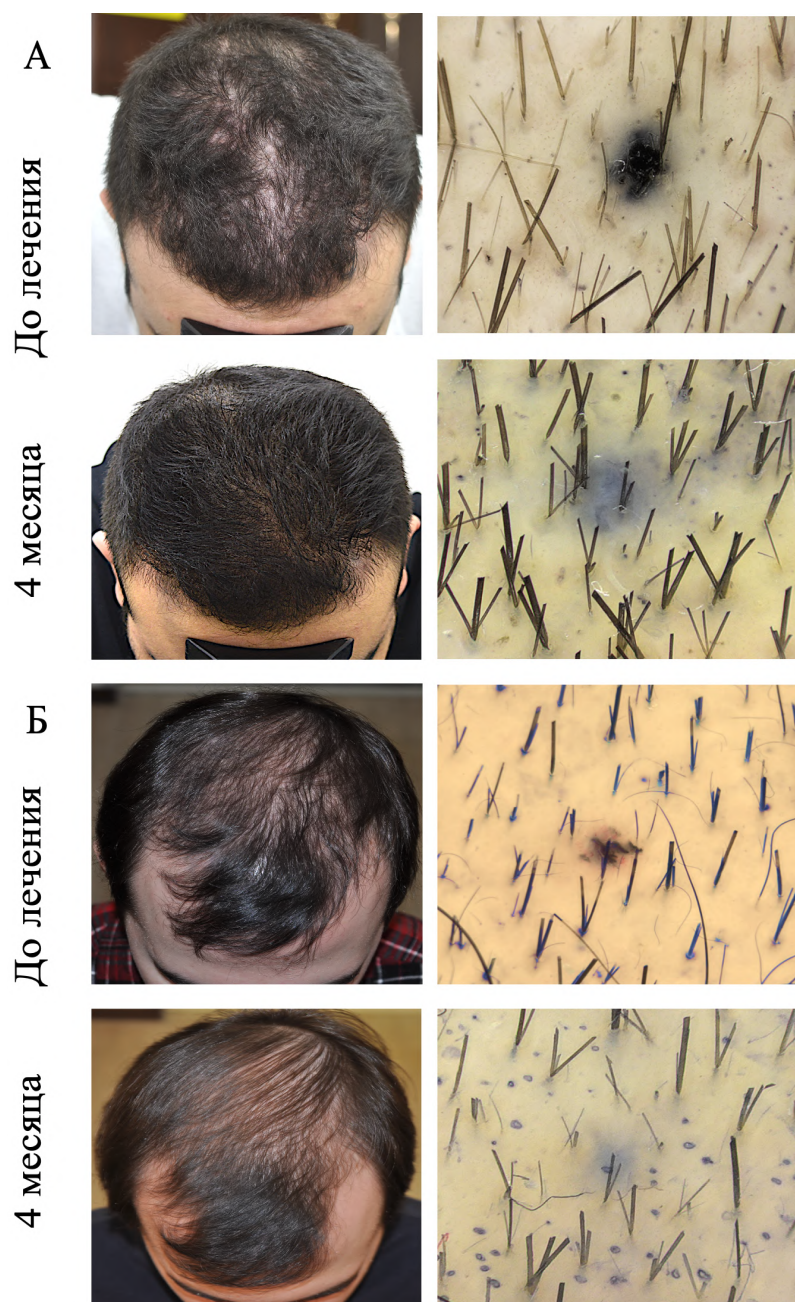


Рисунок 13 – Обзорные фотографии и фототрихограммы пациентов с АГА исходно и через 4 месяца в группе лечения III (А – наличие эффекта от лечение, Б – отсутствие эффекта)

4.4. Сравнительная характеристика эффективности терапии в группах исследования

В ходе исследования была продемонстрирована эффективность всех методов терапии. В группе I число пациентов, имевших положительный ответ на терапию, составило 23 человека (77%), в группе II - 24 (75%), в группе III – 26 (87%). В группе III отмечалось статистически достоверное изменение всех исследуемых параметров: наблюдалось снижение доли волос в стадии телогена, увеличение плотности волос, снижение доли vellusных волос, увеличение среднего диаметра волос. В группе I наблюдалось статистически значимое увеличение плотности волос, снижение доли vellusных волос, увеличение среднего диаметра волос. В группе II отмечалось увеличение плотности волос и среднего диаметра волос, а также снижение доли волос в стадии телогена (Рисунок 14).

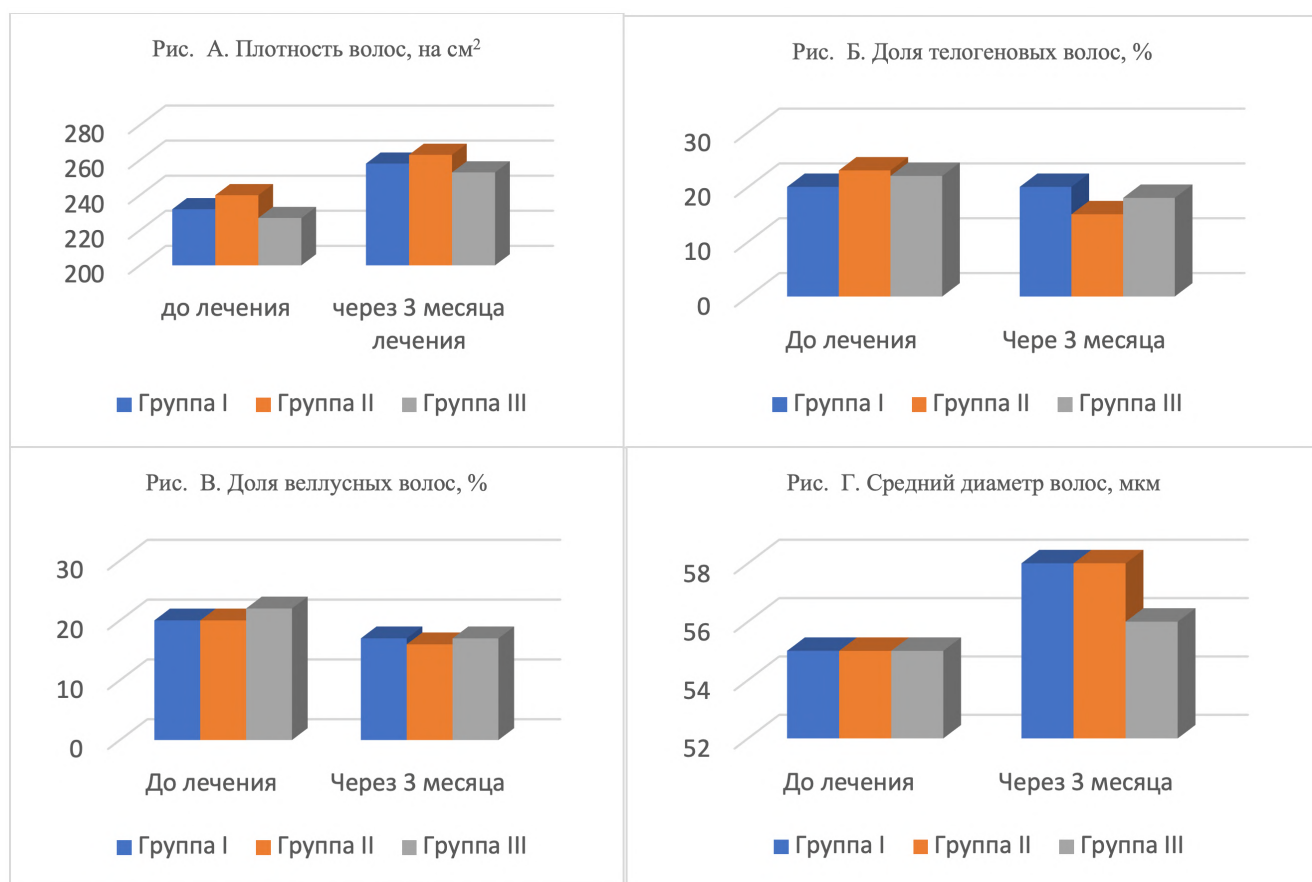


Рисунок 14 – Показатели фототрихограммы в группах исследования до и через 4 месяца - плотности волос (А), доли телогеновых волос (Б), доли vellusных волос (В), среднего диаметра волос (Г)

Пациенты во всех группах исследования показали эффективность терапии как по основному критерию (изменению плотности волос), так и по некоторым косвенным критериям (изменению доли телогеновых волос, доли веллусных волос и среднего диаметра волос), однако при межгрупповом сравнении динамики показателей достоверные различия наблюдались не всегда. Отмечалось достоверное отличие по приросту плотности волос между пациентами I и III групп лечения ($p=0,03$) (Таблица 13). Наблюдалось статистически достоверное изменение % волос в стадии телогена между пациентами I и II групп лечения ($p=0,041$), а также между пациентами I и III групп ($p=0,044$). При сравнении динамики других показателей в группах исследования достоверных отличий выявлено не было.

Таблица 13 – Динамика параметров фототрихограммы через 4 месяца в группах лечения (данные представлены в виде медианных значений, в скобках указан диапазон 25-го и 75-го перцентиля)

Динамика параметров фототрихограммы	Группа I	Группа II	Группа III
Изменение плотности волос на см ²	18 (2-26) ^b	20 (3-31)	26 (12-53) ^b
Изменение доли телогеновых волос	1 (5-9) ^{a, b}	7 (0,3-15) ^a	6 (0-10) ^b
Изменение доли веллусных волос	4 (1-9)	5 (1-9)	4 (0-13)
Изменение среднего диаметра волос, мкм	3 (1-7)	3 (1-9)	4 (2-9)
Примечание: Примечание: а – $p<0,05$ при сравнении группы I и группы II; б – $p<0,05$ при сравнении группы I и группы III			

Таким образом, межгрупповое сравнение выраженности эффекта от терапии позволило выявить преимущество комбинированной терапия микронидлингом и миноксидилом по увеличению плотности волос и снижению доли телогеновых волос по сравнению с монотерапией миноксидилом. Кроме этого, было продемонстрировано преимущество влияния мототерапии микронидлингом по сравнению с монотерапией миноксидилом в отношении снижения доли телогеновых волос.

ГЛАВА 5. ХАРАКТЕРИСТИКА МОРФОМЕТРИЧЕСКИХ И БИОХИМИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ВОЛОС У ПАЦИЕНТОВ С АНДРОГЕННОЙ АЛОПЕЦИЕЙ С РАЗЛИЧНЫМ ОТВЕТОМ НА ТЕРАПИЮ

5.1. Характеристика трихоскопических признаков у пациентов с андрогенной алопецией с различным ответом на терапию

Для оценки значимости исходных качественных трихоскопических признаков в прогнозе эффективности применяемого лечения АГА был проведен анализ встречаемости основных трихоскопических маркеров в подгруппах с «+» и «-» эффектом (Таблица 14). В группе I не было выявлено достоверных отличий между подгруппами с «+» и «-» эффектом по встречаемости всех основных трихоскопических маркеров. В группе II достоверно отличалась встречаемость одиночных фолликулярных юнитов и vellusных волос: в подгруппе пациентов, не ответивших на терапию, отмечалось повышение встречаемости одиночных фолликулярных юнитов ($p=0,004$) и уменьшение встречаемости vellуса ($p=0,0015$). В группе III у пациентов, не ответивших на терапию, отсутствовало повышение доли vellusных волос, однако определить достоверность различий значений не представилось возможным в связи с малой численностью пациентов с «-» эффектом (4 пациента).

Таблица 14 – Исходные трихоскопические признаки у пациентов с АГА, показавших различный ответ на терапию

Трихоскопический признак	Группа I (n=30)		Группа II (n=32)		Группа III (n=30)	
	«+» эффект n=23	«-» эффект n=7	«+» эффект n=24	«-» эффект n=8	«+» эффект n=26	«-» эффект n=4
«Желтые точки»	87% (20)	86% (6)	88% (21)	88% (7)	81% (21)	75% (3)
Веллус	87% (20)	71% (5)	96% (23) ^a	38% (3) ^a	92% (24)	0

Продолжение Таблицы 14

Трихоскопический признак	Группа I (n=30)		Группа II (n=32)		Группа III (n=30)	
	«+» эффект n=23	«-» эффект n=7	«+» эффект n=24	«-» эффект n=8	«+» эффект n=26	«-» эффект n=4
Анизотрихоз	91% (21)	86% (6)	83% (20)	88% (7)	81% (21)	100% (4)
Одиночные фолликулярные юниты	43% (10)	71% (5)	42% (10) ^a	100% (8) ^a	62% (16)	100% (4)
Перифолликулярная гиперпигментация	65% (15)	71% (5)	67% (16)	63% (5)	62% (16)	25% (1)
Примечание: а – $p < 0,05$ при сравнении подгруппы с «+» эффектом и подгруппы с «-» эффектом в группе II						

5.2. Характеристика параметров роста волос по данным фототрихограммы у пациентов с АГА с различным ответом на терапию

Для оценки значимости исходных параметров роста волос по данным фототрихограммы в прогнозе эффективности применяемого лечения АГА был проведен анализ количественных показателей волос в подгруппах с «+» и «-» эффектом (Таблица 15). В группах I и II были выявлены статистически значимые отличия между подгруппами с «+» и «-» эффектом по плотности: в подгруппах пациентов, не ответивших на терапию, отмечались более низкие значения исходной плотности волос ($p=0,01$, $p=0,0007$ соответственно). Анализ других морфометрических параметров волос – среднего диаметра волос, % волос в стадии телогена и % vellusных волос не выявил достоверных отличий. В группе III определить достоверность различий значений данных параметров между подгруппами пациентов с «+» и «-» эффектом не представилось возможным в связи с малой численностью пациентов, не имевших ответ на терапию (4 пациента).

Таблица 15 – Исходные морфометрические параметры волос у пациентов с АГА, показавших различный ответ на терапию (данные представлены в виде медианных значений (в скобках указан диапазон 25-го и 75-го процентиля))

	Группа I (n=30)		Группа II (n=32)		Группа III (n=30)	
Параметры	«+» эффект, n=23	«-» эффект, n=7	«+» эффект, n=24	«-» эффект, n=8	«+» эффект, n=26	«-» эффект, n=4
Плотность волос на см ²	234 (225- 269) ^a	202 (154- 228) ^a	249 (223- 269) ^b	190 (167- 196) ^b	234 (206- 271)	178 (166-194)
Телогеновы е волосы, %	20 (12-23)	22 (16-40)	24 (16-35)	24 (18-29)	22 (18-30)	31 (24-38)
Веллусные волосы, %	20 (16-29)	15 (12-46)	19 (15-25)	19 (15-37)	24 (19-32)	18 (16-21)
Средний диаметр волос, мкм	59 (46-63)	48 (31-59)	56 (51-64)	56 (41-66)	53 (45-58)	50 (47-53)
Примечание: а – $p < 0,05$ при сравнении подгруппы с «+» эффектом и подгруппы с «-» эффектом в группе I; b – $p < 0,05$ при сравнении подгруппы с «+» эффектом и подгруппы с «-» эффектом в группе II.						

5.3. Характеристика метаболической активности волосяных фолликулов у пациентов с андрогенной алопецией с различным ответом на терапию

С целью изучения влияния биохимических параметров волос на эффективность терапии различными методами было определено содержание АТФ и активности СТ в луковицах волос в подгруппах пациентов с «+» и «-» эффектом (Таблица 16). В случае наличия достоверных отличий содержания данных параметров, была определена корреляционная взаимосвязь.

В группе 1 у пациентов, не ответивших на терапию, были выявлены низкие уровни активности СТ по сравнению с подгруппой пациентов, имеющих эффект от терапии ($p=0,0006$). Также были выявлены низкие уровни АТФ у пациентов с «-» эффектом по сравнению с подгруппой пациентов «+» эффектом ($p=0,003$).

В группе II активность СТ у пациентов, не ответивших на терапию, по сравнению с пациентами, имеющих выраженный эффект от терапии достоверно не

отличалась ($p=0,2$). Также не было выявлено достоверной разницы уровня АТФ у пациентов, не ответивших на терапию, по сравнению с пациентами, имеющих эффект от терапии ($p=0,24$).

В группе III у пациентов с отсутствием эффекта были выявлены низкие уровни активности СТ и концентрации АТФ по сравнению с подгруппой пациентов, имеющих эффект от терапии, однако определить достоверность различий значений не представилось возможным в связи с малой численностью пациентов, не имевших ответ на терапию (4 пациента).

Таблица 16 – Исходные биохимические показатели волос у пациентов с АГА, показавших различный ответ на терапию (данные представлены в виде медианных значений (в скобках указан диапазон 25-го и 75-го перцентиля))

	Группа I (n=30)		Группа II (n=32)		Группа III (n=30)	
Биохимические показатели	«+» эффект n=23	«-» эффект n=7	«+» эффект n=24	«-» эффект n=8	«+» эффект n=26	«-» эффект n=4
АТФ (нг/лук)	20 (14-35) ^a	7 (6-7) ^a	10 (6-24)	14 (8-30)	16 (11-28)	4 (4-5)
СТ (ед/лук)	27 (12-36) ^a	5 (4-11) ^a	13 (7-26)	28 (9-40)	20 (12-36)	3 (2-8)
Примечание: а – $p<0,05$ при сравнении подгруппы с «+» эффектом и подгруппы с «-» эффектом в группе I						

В 2014 было продемонстрировано, что тест для определения активности СТ может использоваться как предикторный тест эффективности миноксидила с чувствительностью 95% и специфичностью 73% [79].

Считается, что экспрессия СТ в коже головы является индивидуальной особенностью, разница в экспрессии объясняет различный клинический ответ на местное лечение миноксидилом [80] и в настоящем исследовании было подтверждено наличие низких значений активности СТ в подгруппах пациентов с отсутствием эффекта от лечения миноксидилом.

Наряду с данным маркером у пациентов определялось содержание АТФ в луковицах эпилированных волос с целью выявления альтернативного

биохимического показателя для прогнозирования чувствительности к миноксидилу и было обнаружено достоверное снижение содержания АТФ у пациентов с «-» эффектом от лечения. Сопоставление различий содержания обоих анализируемых биохимических маркеров у пациентов группы II, проходивших лечение микронидлингом, и изменений параметров фототрихограммы позволило определить отсутствие значимых отличий.

Анализ корреляционных взаимосвязей в группе I позволил установить сильную положительную связь между активностью СТ и увеличением плотности волос ($r = 0,7$, при $p = 0,00002$), что свидетельствует о влиянии активности СТ на выраженность терапевтического эффекта. Аналогичными по направлению и умеренными по силе зарегистрированы взаимодействия между содержанием АТФ и увеличением плотности волос ($r = 0,6$ при $p = 0,0004$) (Рисунок 15).

В группе III установлена слабая положительная связь между активностью СТ и увеличением плотности волос ($r = 0,4$, при $p = 0,02$). Аналогичными по направлению и силе зарегистрированы взаимодействия между содержанием АТФ и увеличением плотности волос ($r = 0,4$ при $p = 0,03$).

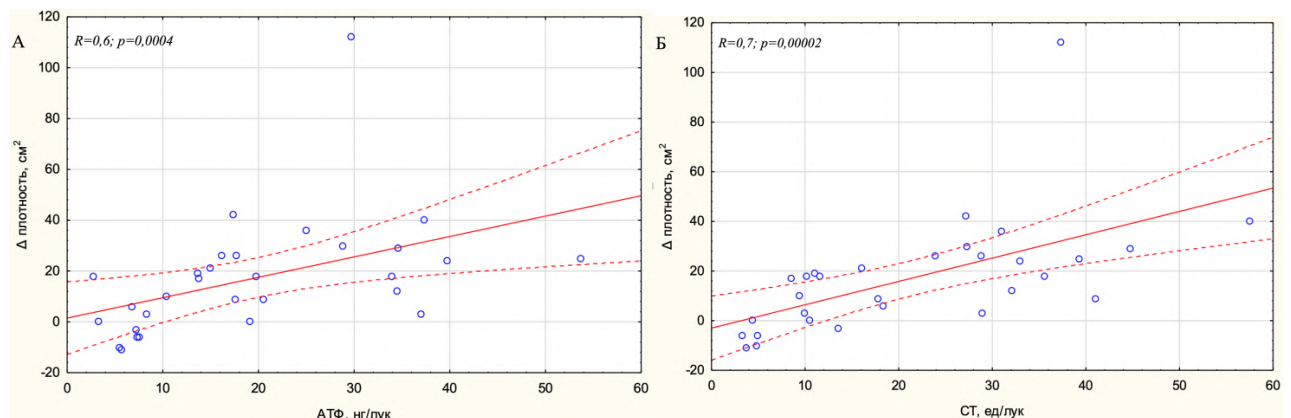


Рисунок 15 – Корреляционные взаимосвязи между уровнем АТФ (А), активностью СТ (Б) в луковицах волос и изменением плотности волос после проведения терапии в группе I

Таким образом, определяемые биохимические показатели вносили наиболее выраженный вклад в восстановление роста волос в группе лечения миноксидилом ($r = 0,7$, $p = 0,00002$). В группе лечения микронидлингом значения АТФ и СТ не

влияли на вероятность наступления терапевтического эффекта. В группе комбинированной терапии миноксидилом и микронидлингом данная взаимосвязь имела меньшее значение ($r = 0,4$, при $p = 0,02$). Выявление низкой активности СТ и содержания АТФ в луковицах эпилированных волос является неблагоприятным прогностическим фактором лечения АГА миноксидилом. Эффективность лечения микронидлингом не различается у пациентов с различным содержанием АТФ и СТ, при этом одновременное применение микронидлинга может увеличивать эффективность терапии миноксидилом у пациентов со сниженными уровнями данных показателей.

ГЛАВА 6. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ АНДРОГЕННОЙ АЛОПЕЦИИ

Эффективность терапии АГА миноксидилом зависит от многих факторов, в том числе от активности фермента СТ, причем считается, что рост волос прямо пропорционален его активности [171]. Предполагается, что эта изменчивость является результатом генетических и эпигенетических факторов, способствующих переменной активности ферментов в фолликулах, что затрудняет достижение универсального подхода. Препараты, повышающие концентрацию СТ, такие как третиноин, усиливают эффект миноксидила при местном применении, в то время как средства, снижающие концентрацию СТ, такие как аспирин, снижают эффективность миноксидила. Только у 40 % пациентов наблюдается косметически значимое улучшение, и, таким образом, определение количества фермента СТ для исключения нечувствительных к терапии пациентов имеет клиническую значимость [77]. Таким образом, определение концентрации СТ в луковицах волос, возможно, могло бы быть использовано для прогнозирования эффективности терапии миноксидилом АГА.

В исследовании De Villez и др. было продемонстрировано, что наибольшая эффективность при лечении миноксидилом отмечается у пациентов с небольшой продолжительностью АГА (длительность до 10 лет), в случаях формирования ограниченных зон поредения (до 10 см в диаметре), сохранного роста миниатюризированных волос длиной 1 см и более [51].

В исследовании D. Whiting продемонстрировано отсутствие эффекта от лечения 2% миноксидилом у мужчин с АГА, в гистологических образцах которых выявлялось снижение плотности фолликулярных структур до 2 единиц на мм². Кроме этого, выявление в биоптатах значительного перифолликулярного воспаления и фиброза также приводило к снижению ответа на миноксидил [217].

Описан способ прогнозирования реакции пациента на лекарственное средство для лечения андроген-индуцированных заболеваний кожи, таких как

алопеция, акне и гирсутизм. Вероятный ответ на применение лекарственного средства, а именно антиандрогенов и ингибиторов 5-альфа-редуктазы может быть определен путем создания генетического профиля пациента и сравнения его со стандартизированными значениями, каждое из которых представляет либо высокий, либо низкий ожидаемый эффект от применения антиандрогенных препаратов [149].

Известен способ прогнозирования лечения миноксидилом пациентов с АГА, включающий локальное измерение кровотока на коже головы до и после нанесения препарата 5% миноксидила, заключающийся в том, что при изменении кровотока ниже порогового значения результат идентифицируется как маловероятный ответ на препарат 5% миноксидила, в случае если изменение кровотока является положительным, пациенту рекомендован препарат миноксидила [148].

Одним из возможных подходов к прогнозированию различных исходов терапии АГА может являться математический подход, осуществляемый с использованием многофакторного (множественного или многомерного) дискриминантного анализа (МДА).

Сущность МДА заключается в поиске новых признаков, называемых дискриминантными функциями (ДФ), на основе использования совокупности исходных показателей [11]. При этом полученные новые признаки (переменные) обладают свойством максимально хорошо (с высокой точностью) разделять друг от друга группы пациентов с разными диагнозами или, например, с разными исходами терапии, по отношению к которым решается задача дискриминации. Число ДФ при этом равно числу выборок. Каждой группе пациентов соответствует своя ДФ, имеющая следующий общий вид:

$$Y(1) = a_{11}X_1 + a_{12}X_2 + \dots + a_{1m}X_m + C_1$$

$$Y(2) = a_{21}X_1 + a_{22}X_2 + \dots + a_{2m}X_m + C_2,$$

где $Y(1)$ и $Y(2)$ – новые переменные, называемые ДФ;

$a_{11}, a_{12}, \dots, a_{1m}$ – это коэффициенты 1-ой ДФ на каждый из признаков (1, 2, ..., m);

$a_{21}, a_{22}, \dots, a_{2m}$ – это коэффициенты 2-ой ДФ на каждый из признаков (1, 2, ..., m).

При этом отнесение пациента к той или иной группе выполняется по максимальному значению ДФ после расчета значений ДФ для каждой группы по набору переменных ($X_1, X_2, \dots, X_{12}$). Набор ДФ позволяет отнести любого пациента по значению его исходных показателей к той или иной группе [6, 8].

В дерматологии методология МДА применялась, в частности, для дифференциации клинико-иммунологических особенностей аллергических заболеваний кожи [3], а также в сифилидологии [15, 16].

Для прогнозирования эффективности терапии АГА методология МДА до настоящего времени не использовалась.

Для персонализированной оценки прогноза эффективности лечения АГА у каждого пациента был определен не только комплекс общепринятых показателей (пол, возраст, стадия заболевания, длительность заболевания), но и ряд дополнительных информативных лабораторных тестов (концентрация АТФ, активность СТ в луковицах волос), а также ряд морфометрических показателей роста волос и трихоскопических признаков.

Для осуществления прогнозирования эффективности терапии АГА различными методами с использованием совокупности наиболее информативных показателей и расчетом ДФ был проведен МДА. МДА весьма чувствителен к соотношению размера выборки и количества переменных-предикторов. Во многих исследованиях предлагается соотношение 20 наблюдений для каждой переменной-предиктора. Минимальный рекомендуемый размер составляет пять наблюдений на независимую переменную [135, 186, 224].

Расчет показателей МДА проводился с использованием пакета программ «Statistica 14.0». Проверка точности отнесения пациентов к той или иной группе с помощью МДА (чувствительность решающих правил) проводилась с помощью линейных классификационных функций; проверка различимости групп - путем подсчета D^2 -квадрата расстояния Махаланобиса. Оценка достоверности разделения пациентов на 2 группы и информативности признаков оценивалась по F-критерию Фишера (критический уровень значимости при проверке статистических гипотез $p=0,05$).

6.1. Прогнозирование эффективности лечения андрогенной алопеции МИНОКСИДИЛОМ

В результате проведения исследования было установлено, что в группе I (n=30) из всех применявшихся показателей (концентрация АТФ и активность СТ в луковице волоса, плотность волос на см², % волос в стадии телогена, % vellusных волос, средний диаметр волоса, трихоскопические признаки) наиболее информативными (p<0,05) для разделения пациентов с АГА на 2 подгруппы (с отсутствием эффекта от лечения миноксидилом и с эффективностью лечения миноксидилом) явились следующие 3 показателя: концентрация АТФ и активность СТ в луковице волоса, плотность волос (Таблица 17). Выявленные факторы были использованы для МДА, с помощью которого были рассчитаны значения двух линейных ДФ (ДФ1 и ДФ2) для показателей двух подгрупп пациентов (1-я – пациенты, у которых эффект лечения АГА миноксидилом отсутствует, 2-я – пациенты, у которых терапия АГА миноксидилом оказывается эффективной), и при значении ДФ1 больше ДФ2 пациенту прогнозируют отсутствие эффекта терапии миноксидилом, а при ДФ2 больше ДФ1 прогнозируют эффективность терапии и целесообразность проведения терапии миноксидилом.

Таблица 17 – Показатели пациентов с АГА с различной эффективностью лечения миноксидилом до назначения терапии (данные представлены в виде медианных значений, в скобках указан диапазон 25-го и 75-го процентиля)

Показатели	Группа I, n=30		
	«-» эффект (подгруппа 1) n=7	«+» эффект (подгруппа 2) n=23	p
Биохимические параметры, Ме (Q1:Q3)			
АТФ (нг/лук)	7 (6-7)	20 (14-35)	0,004
СТ (ед/лук)	5 (4-11)	27 (12-36)	0,0008
Показатели фототрихограммы, Ме (Q1:Q3)			
Плотность волос на см ²	202 (154-228)	234 (225-269)	0,01

Результаты применения МДА

В ходе выполнения МДА для двух подгрупп пациентов (1-я - пациенты, у которых эффект лечения АГА миноксидилом отсутствует, 2-я - пациенты, у которых терапия АГА миноксидилом оказывается эффективной), были определены коэффициенты линейных классификационных функций для каждого из трех использованных показателей (Таблица 18).

Таблица 18 – Коэффициенты линейных классификационных функций для двух подгрупп пациентов

№	Показатели	Классификационная функция	
		«-» эффект (подгруппа 1)	«+» эффект (подгруппа 2)
X1	АТФ (нг/лук)	0,1089	0,1426
X2	СТ (ед/лук)	0,1933	0,3865
X3	Плотность волос (на см ²)	0,1869	0,2510
	Постоянная	-20,8346	-37,3643

При этом были получены следующие значения ДФ:

$$\text{ДФ1} = 0,1089 \times \text{АТФ} + 0,1933 \times \text{СТ} + 0,1869 \times \text{плотность волос} - 20,8346$$

$$\text{ДФ2} = 0,1426 \times \text{АТФ} + 0,3865 \times \text{СТ} + 0,2510 \times \text{плотность волос} - 37,3643.$$

Оценка чувствительности решающих правил в двух подгруппах пациентов показала, что при проверке линейными классифицирующими функциями правильное отнесение к подгруппе 2 (пациенты, у которых лечение оказалось эффективным) классифицировалось в 100 % случаев, также как и правильное отнесение к подгруппе 1 (пациенты, у которых лечение оказалось неэффективным) – в 100 % случаев. Таким образом, точность дифференциации пациентов на предмет наличия/отсутствия эффекта от лечения в целом составила 100% (Таблица 19).

Таблица 19 – Оценка чувствительности решающих правил в подгруппах исследования

Подгруппа	Процент	G 1:1 («-» эффект, подгруппа 1)	G 2:2 («+» эффект, подгруппа 2)
G 1:1 («-» эффект, подгруппа 1)	100	7	0
G 2:2 («+» эффект, подгруппа 2)	100	0	23
Итого:	100	7	23

Расчет квадрата расстояний Махаланобиса показал наличие существенных различий между подгруппами (Таблица 20).

Таблица 20 – Квадрат расстояний Махаланобиса между подгруппами исследования

Код объединения	Квадрат расстояний	
	«-» эффект (подгруппа 1)	«+» эффект (подгруппа 2)
«-» эффект (подгруппа 1)	0,00000	7,272740
«+» эффект (подгруппа 2)	7,272740	0,00000

Оценка различий между подгруппами по F-критерию показала высокую достоверность (F-критерий между 1 и 2 подгруппами составил 12,081; $p=0,00004$). Оценка информативности каждого из признаков в двух подгруппах показала, что наиболее информативными признаками для диагностики эффекта/отсутствие эффекта лечения является показатель количества волос (на см^2) ($F=14,66$; $p=0,0007$) и активность СТ ($F=5,39$; $p=0,028$) (Таблица 21).

Таблица 21 – Оценка информативности признаков при дифференциации двух подгрупп по F-критерию

№	Показатели	F-критерий	Достоверность различий, p
X2	АТФ (нг/лук)	0,13474	0,716539
X3	СТ (ед/лук)	5,38670	0,028398
X4	Плотность волос (на см^2)	14,66406	0,000728

Таким образом, для определения принадлежности пациента к одной из подгрупп по отсутствию/наличию эффекта лечения на основании проведения МДА рассчитываются значения двух ДФ по индивидуальным данным для трех показателей. При этом пациент относится к той подгруппе, для которой получена наибольшая величина ДФ. При значении $ДФ_1 > ДФ_2$ прогнозируют отсутствие эффекта от лечения миноксидилом, а при значении $ДФ_2 > ДФ_1$ – наличие эффекта лечения этим препаратом. Значения ДФ и дискриминантных коэффициентов, полученные на основании обработки результатов исследования пациентов с АГА методом МДА, могут рассматриваться в качестве математической модели прогнозирования персонализации эффективности терапии АГА.

При проведении МДА были определены пороговые значения активности СТ (7 ед/лук) и содержания АТФ (5 нг/лук), которые были использованы для построения алгоритма выбора терапии у пациента с АГА.

Примеры осуществления модели

Пример 1.

Пациент №59, мужчина, 36 лет. Длительность потери волос 5 лет. При первичном приеме на основе наружного осмотра и анализа фототрихограммы диагностирована II стадия АГА по классификации Норвуда-Гамильтона. По результатам фототрихограммы в теменной зоне определены плотность волос – 206,0 на $см^2$. Определены биохимические показатели волос: содержание АТФ 20,5 нг/лук, активность СТ - 41 ед/лук.

Полученные данные использованы для вычисления значения ДФ по формулам, полученным в ходе проведения МДА, а именно:

$$ДФ_1 = 0,1089 \times 20,5 + 0,1933 \times 41 + 0,1869 \times 206 - 20,8346 = 28,398;$$

$$ДФ_2 = 0,1426 \times 20,5 + 0,3865 \times 41 + 0,2510 \times 206 - 37,3643 = 33,11.$$

Полученное значение $ДФ_2 > ДФ_1$ прогнозировало эффективность терапии миноксидилом.

Пациенту была проведена терапия миноксидилом 5% наружно, путем нанесения 1 мл раствора на область алопеции 2 раза в день. На 2-м визите (через 4

месяца терапии) пациент продемонстрировал значимое улучшение: наблюдалось увеличение плотности волос до 225 на 1 см², увеличение среднего диаметра волос до 72 мкм. По обзорным фотографиям отмечалось клиническое улучшение – увеличение густоты волос и уменьшение выраженности поредения волос.

Таким образом, у данного пациента на основании определения обозначенных выше трех показателей до лечения и применения метода МДА по сравнению значений двух ДФ была спрогнозирована эффективность терапии миноксидилом, и данная терапия действительно оказала положительный эффект при его лечении.

Пример 2.

Пациентка №48, женщина, 34 года. Длительность потери волос 5 лет. При первичном приеме на основе наружного осмотра и анализа фототрихограммы диагностирована II стадия АГА по классификации Людвига. По результатам фототрихограммы в теменной зоне определены плотность волос – 202,0 на см² и средний диаметр волос - 59 мкм. Определены биохимические показатели волос: содержание АТФ - 3,3 нг/лук, активность СТ - 4,3 ед/лук.

Полученные данные использованы для вычисления значения ДФ по формулам, полученным в ходе проведения МДА, а именно:

$$\text{ДФ}_1 = 0,1089 \times 3,3 + 0,1933 \times 4,3 + 0,1869 \times 202 - 20,8346 = 64,44;$$

$$\text{ДФ}_2 = 0,1426 \times 3,3 + 0,3865 \times 4,3 + 0,2510 \times 202 - 37,3643 = 62,58.$$

Полученное значение $\text{ДФ}_1 > \text{ДФ}_2$ у пациентки прогнозировало отсутствие эффекта терапии миноксидилом.

Пациентке была проведена терапия миноксидилом 5% наружно, путем нанесения 1 мл раствора на область алопеции 2 раза в день. На 2-м визите (через 4 месяца терапии) у пациентки было отмечено отсутствие эффекта терапии: плотность волос не увеличилась и осталась равной 202 на 1 см², диаметр волос снизился и составил 55 мкм. По обзорным фотографиям отмечалось сохранение поредения волос II ст. АГА по классификации Людвига.

Таким образом, у данной пациентки на основании определения обозначенных выше трех показателей до лечения и применения метода МДА по

сравнению значений двух ДФ было спрогнозировано отсутствие эффективности терапии миноксидилом, и данная терапия действительно оказалась неэффективной.

6.2. Прогнозирование эффективности лечения андрогенной алопеции микронидлингом

В результате проведения исследования было установлено, что в группе II (n=32) из всех применявшихся показателей (длительность заболевания, концентрация АТФ и активность СТ в луковице волоса, плотность волос на см², % волос в стадии телогена, % vellusных волос, средний диаметр волоса, трихоскопические признаки) наиболее информативными для разделения пациентов с АГА на 2 подгруппы (с эффективностью лечения микронидлингом и с отсутствием эффекта от лечения) явились следующие 3 показателя: плотность волос, наличие vellusных волос и наличие одиночных фолликулярных юнитов (Таблица 22). Выявленные факторы были использованы для МДА, с помощью которого были рассчитаны значения двух линейных ДФ (ДФ1 и ДФ2) для показателей двух подгрупп пациентов (1-я – пациенты, у которых эффект лечения АГА микронидлингом отсутствует, 2-я – пациенты, у которых терапия АГА микронидлингом оказывается эффективной), и при значении ДФ1 больше ДФ2 пациенту прогнозируют отсутствие эффекта терапии, а при ДФ2 больше ДФ1 прогнозируют эффективность терапии и целесообразность проведения терапии микронидлингом.

Таблица 22 – Показатели фототрихограммы и наличие трихоскопических признаков у пациентов с АГА с различной эффективностью лечения микронидлингом до назначения терапии

Показатели	Группа II, n=32		
	«-» эффект (подгруппа 1), n=8	«+» эффект (подгруппа 2), n=24	Достоверность различий, p
Показатели фототрихограммы, Me (Q1:Q3)			
Плотность волос на см ²	190 (167-196)	234 (225-269)	0,0007
Веллус более 10%	38% (3)	96% (23)	0,0015

Продолжение Таблицы 22

Трихоскопические признаки, % (n)			
Одиночные фолликулярные юниты	100% (8)	42% (10)	0,0042

Результаты применения МДА

В ходе выполнения МДА для двух подгрупп пациентов (1-я - пациенты, у которых эффект лечения АГА микронидлингом отсутствует, 2-я - пациенты, у которых терапия АГА микронидлингом оказывается эффективной), были определены коэффициенты линейных классификационных функций для каждого из трех использованных показателей (Таблица 23).

Таблица 23 – Коэффициенты линейных классификационных функций для двух подгрупп пациентов

№	Показатели	Классификационная функция	
		«-» эффект (подгруппа 1)	«+» эффект (подгруппа 2)
X1	Плотность волос на см ²	0,1957	0,2279
X2	Одиночные фолликулярные юниты	13,6796	12,5667
X3	Веллус более 10%	4,8531	10,4823
	Постоянная	-27,3357	-36,1855

При этом были получены следующие значения ДФ:

$$\text{ДФ1} = \text{Всего волос, на кв.см} \times 0,1957 + \text{одиночные фолликулярные юниты} \times 13,6796 + \text{веллус более 10\%} \times 4,8531 - 27,3357;$$

$$\text{ДФ2} = \text{Всего волос, на кв.см} \times 0,2279 + \text{одиночные фолликулярные юниты} \times 12,5667 + \text{веллус более 10\%} \times 10,4823 - 36,1855.$$

Оценка чувствительности решающих правил в двух подгруппах пациентов показала, что при проверке линейными классифицирующими функциями к подгруппе 2 было неверно отнесено 3 пациента, к подгруппе 1 – 1 пациента. При

этом правильное отнесение к подгруппе 2 (пациенты, у которых лечение оказалось эффективным) классифицировалось в 95,8% случаев, а правильное отнесение к подгруппе 1 (пациенты, у которых лечение оказалось неэффективным) – в 62,5% случаев. Точность дифференциации пациентов на предмет наличия/отсутствия эффекта от лечения в целом составила 87,5% (Таблица 24).

Таблица 24 – Оценка чувствительности решающих правил в подгруппах исследования

Подгруппа	Процент	G 1:1 («-» эффект, подгруппа 1)	G 2:2 («+» эффект, подгруппа 2)
G 1:1 («-» эффект, подгруппа 1)	62,5	5	3
G 2:2 («+» эффект, подгруппа 2)	95,8	1	23
Итого:	87,5	6	26

Расчет квадрата расстояний Махаланобиса показал наличие существенных различий между подгруппами (Таблица 25).

Таблица 25 – Квадрат расстояний Махаланобиса между подгруппами исследования

Код объединения	Квадрат расстояний	
	«-» эффект (подгруппа 1)	«+» эффект (подгруппа 2)
«-» эффект (подгруппа 1)	0,00000	5,92837
«+» эффект (подгруппа 2)	5,92837	0,00000

Оценка различий между подгруппами по F-критерию показала высокую достоверность (F-критерий между 1 и 2 подгруппами составил 11,06628; $p=0,00006$). Оценка информативности каждого из признаков в двух подгруппах показала, что наиболее информативными признаком для диагностики эффекта/отсутствия эффекта лечения является наличие vellus-волос (на см^2) ($F=10,26$; $p=0,003$) и исходная плотность волос (Таблица 26).

Таблица 26 – Оценка информативности признаков при дифференциации двух подгрупп по F-критерию

№	Показатели	F	p
X1	Плотность волос на см ²	3,449408	0,07382
X2	Одиночные фолликулярные юниты	0,4815497	0,49344
X3	Веллус более 10%	10,26059	0,00338
Общий показатель (F-критерий)		11,06628	0,00006

Таким образом, для определения принадлежности пациента к одной из подгрупп по отсутствию/наличию эффекта лечения на основании проведения МДА рассчитываются значения двух ДФ по индивидуальным данным для трех показателей. При этом пациент относится к той подгруппе, для которой получена наибольшая величина ДФ. При значении ДФ1 > ДФ2 прогнозируют отсутствие эффекта от лечения микронидлингом, а при значении ДФ2 > ДФ1 – наличие эффекта лечения этим способом.

Значения ДФ и дискриминантных коэффициентов, полученные на основании обработки результатов исследования пациентов с АГА методом МДА, могут рассматриваться в качестве математической модели прогнозирования персонализации эффективности терапии АГА микронидлингом.

При проведении МДА также было определено пороговое значение плотности волос в теменной зоне (190 на см²), которое было использовано для построения алгоритма выбора терапии у пациента с АГА.

Примеры осуществления модели

Пример 1.

Пациент №87, мужчина, 41 лет. Длительность потери волос 5 лет. При первичном приеме на основе наружного осмотра и анализа фототрихограммы диагностирована III стадия АГА по классификации Норвуда-Гамильтона. По результатам трихоскопического обследования у пациента обнаружены трихоскопические признаки: «желтые точки» более 4 в 4 полях зрения,

анизотрихоз, одиночные фолликулярные юниты, vellus-волосы более 10%. По данным фототрихограммы определена плотность волос 181 на см², телогеновые волосы 57%, средний диаметр волос составил 42 мкм.

Полученные данные использованы для вычисления значения ДФ по формулам, полученным в ходе проведения МДА, а именно:

$$\text{ДФ}_1 = 181 \times 0,1957 + 1 \times 13,6796 + 1 \times 4,8531 - 27,3357 = 26,6278;$$

$$\text{ДФ}_2 = 181 \times 0,2279 + 1 \times 12,5667 + 1 \times 10,4823 - 36,1855 = 28,10961.$$

Полученное значение $\text{ДФ}_2 > \text{ДФ}_1$ прогнозировало эффективность терапии микронидлингом.

Пациенту была проведена терапия микронидлингом 1 раз в неделю, на курс 10 процедур. На 2-м визите (через 4 месяца терапии) отмечался положительный эффект терапии: плотность волос увеличилась до 237 на см², % телогена уменьшился до 35, диаметр волос составил 55 мкм. По обзорным фотографиям отмечалось уменьшение стадии поредения волос до II ст. АГА по классификации Норвуда-Гамильтона.

Таким образом, у данного пациента на основании определения обозначенных выше трех показателей до лечения и применения метода МДА по сравнению значений двух ДФ была спрогнозирована эффективность терапии микронидлингом, и данная терапия действительно оказала положительный эффект при его лечении.

Пример 2.

Пациентка №30, женщина, 42 года. Длительность потери волос 13 лет. При первичном приеме на основе наружного осмотра и анализа фототрихограммы диагностирована II стадия АГА по классификации Людвига. По результатам трихоскопического обследования у пациентки обнаружены трихоскопические признаки: «желтые точки» более 4 в 4 полях зрения, анизотрихоз, одиночные фолликулярные юниты, vellus-волосы отсутствовали. По данным фототрихограммы определена плотность волос 160,0 на см², телогеновые волосы 21%, средний диаметр волос составил 67 мкм.

Полученные данные использованы для вычисления значения ДФ по формулам, полученным в ходе проведения МДА, а именно:

$$\text{ДФ1} = 160 \times 0,1957 + 1 \times 13,6796 + 0 \times 4,8531 - 27,3357 = 17,65515;$$

$$\text{ДФ2} = 160 \times 0,2279 + 1 \times 12,5667 + 0 \times 10,4823 - 36,1855 = 12,84181.$$

Полученное значение $\text{ДФ1} > \text{ДФ2}$ у пациентки прогнозировало отсутствие эффекта терапии микронидлингом.

Пациентке была проведена терапия микронидлингом 1 раз в неделю, на курс 10 процедур. На 2-м визите (через 4 месяца терапии) у пациентки было отмечено отсутствие эффекта терапии: плотность волос уменьшилась до 156 на 1 см², % волос в стадии телогена составил 24%, диаметр волос не изменился. По обзорным фотографиям отмечалось сохранение поредения волос II ст. АГА по классификации Людвига.

Таким образом, у данной пациентки на основании определения обозначенных выше трех показателей до лечения и применения метода МДА по сравнению значений двух ДФ было спрогнозировано отсутствие эффективности терапии микронидлингом, и данная терапия действительно оказалась неэффективной.

6.3. Прогнозирование эффективности комбинированного лечения андрогенной алопеции микронидлингом и миноксидилом

Комбинированная терапия АГА микронидлингом и миноксидилом показала высокую эффективность в виде 87% пациентов (26 человек) пациентов с успешной терапией. В связи с малой выборкой подгруппы пациентов, не имевших результат от терапии (n=4), построение математической модели для прогнозирования не представляется возможным [135, 186, 224].

ГЛАВА 7. АЛГОРИТМ ВЫБОРА ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С АНДРОГЕННОЙ АЛОПЕЦИЕЙ

Выделенные в результате исследования неблагоприятные морфометрические и биохимические факторы прогнозирования ответа на терапию АГА определили необходимость разработки алгоритма персонализированной терапии. Для выбора тактики лечения первичным этапом обследования является проведение трихоскопии и фототрихограммы для определения плотности волос на см^2 и основных трихоскопических признаков.

1. При отсутствии выраженной потери волос (плотность волос более 190 на см^2 с одновременным сохранением vellusных волос и отсутствием повышения одиночных фолликулярных юнитов) пациенту может быть предложена монотерапия микронидлингом, которая не требует дополнительных биохимических исследований волос.

2. При нежелании пациента проводить лечение микронидлингом или при отсутствии эффекта от микронидлинга рекомендуется провести биохимическое исследование луковиц волос с определением активности СТ и содержания АТФ: при значениях СТ 5 ед/лук и более, АТФ 7 нг/лук и более рекомендуется применение миноксидила. При выявлении более низких значений АТФ и СТ прогнозируется отсутствие ответа на монотерапию миноксидилом и предлагается комбинированное лечение данными методами.

3. При выявлении снижения плотности волос менее 190 на см^2 , при отсутствии vellusных волос и наличии повышения одиночных фолликулярных юнитов необходимо проведение биохимических тестов с определением активности СТ и концентрации АТФ. При выявлении активности СТ более 5 ед/лук и АТФ более 7 нг/лук пациенту предлагается монотерапия миноксидилом. При выявлении сниженного уровня АТФ и СТ пациенту рекомендуется комбинированная терапия миноксидилом и микронидлингом.

4. При отсутствии эффекта от монотерапии миноксидилом или микронидлингом, рекомендуется комбинированное лечение данными методами (Рисунок 16).

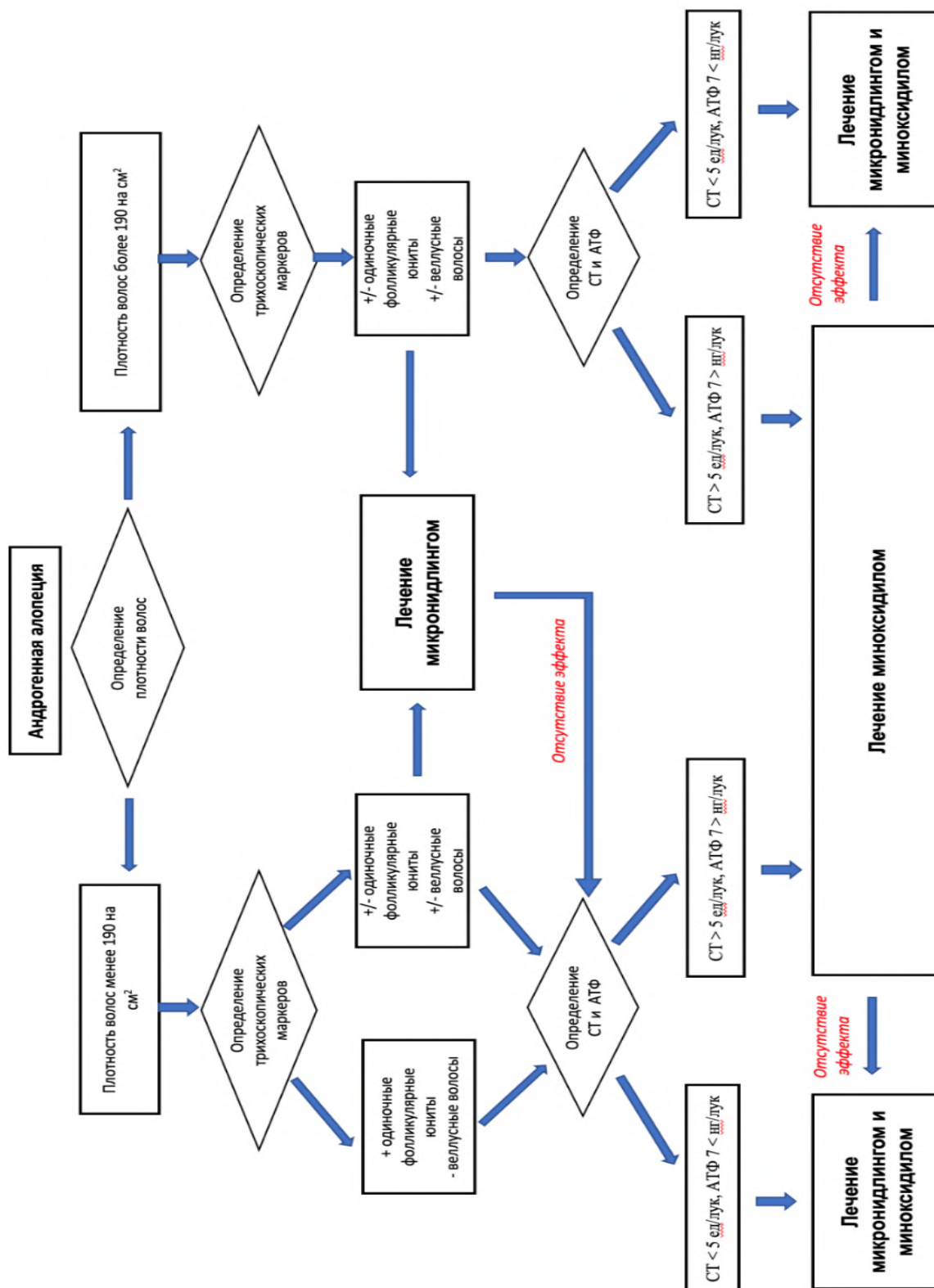


Рисунок 16 – Алгоритм выбора тактики лечения пациента с АГА

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

АГА является естественным процессом прогрессирующего уменьшения плотности и толщины волос, различные степени андрогенного поредения волос переживают около 50% мужчин и женщин старше 40 лет [106, 170]. Длительное прогрессирующее течение АГА, усиленное выпадение волос, поредение волосяного покрова в косметически важных зонах, особенно в молодом возрасте, могут вызвать глубокую озабоченность, психосоциальный дискомфорт и значительно снижают качество жизни пациентов [40, 74].

Продолжающаяся в течение нескольких лет миниатюризация ВФ приводит к уменьшению размеров самих фолликулов, к нарушению цикла роста волоса и постепенно формирует на голове облысение разной степени выраженности.

Трихоскопическая диагностика сегодня является основным инструментом для выявления различных форм потери волос, в особенности, в случаях, когда клинический диагноз при осмотре не очевиден. Отсутствие чётких диагностических маркёров диагностики на ранних этапах развития АГА вызывает сложности в постановке диагноза и лишает пациентов возможности получить своевременную патогенетическую терапию. Трихоскопия позволяет дифференцировать рубцовые и нерубцовые формы потери волос, является незаменимым инструментом для дифференциальной диагностики начальных форм АГА, телогенового выпадения волос, а также фронтальной фиброзирующей алопеции. На более поздних стадиях трихоскопическая диагностика может быть полезна для дифференциальной диагностики АГА и рубцовых форм потери волос, например фиброзирующей алопеции типовой локализации (Fibrosing Alopecia in Pattern Distribution). Проведенное исследование подтвердило значимость использования трихоскопии как основного инструмента диагностики АГА как на ранних, так и выраженных стадиях. Несмотря на существование гендерных различий в этиологии АГА, которые отражены в названии формы облысения, - потеря волос по женскому типу и потеря волос по мужскому типу, - происходящие в ВФ изменения универсальны. Трихоскопические признаки, выявляемые при

АГА, являются отражением патогенетических и патоморфологических изменений в ВФ, и наше исследование продемонстрировало отсутствие гендерных различий по распространенности основных трихоскопических маркеров у этих пациентов, но подтвердило различия их встречаемости в зависимости от стадии АГА.

Вследствие андрогенопосредованной трансформации фолликулов терминальных волос происходит уменьшение ВФ до миниатюризованных, которые продуцируют истончённый волос, соответствующий размерам vellusных (пушковых) волос с диаметром менее 0,03 мм. Эта трансформация прогрессирует с каждым циклом волоса, при этом длительность фазы анагена с каждым новым циклом уменьшается и волосы становятся все тоньше и короче. Кроме этого, увеличивается интервал между выпадением волос в поздней стадии телогена (экзогене) и возобновлением их роста с началом фазы анагена, что приводит к увеличению числа пустующих фолликулов (фолликулов в стадии кеногена) и к видимому уменьшению густоты волос на голове [73, 198]. Исследуемые трихоскопические признаки - анизотрихоз и увеличение доли vellusных волос - отражают постепенную миниатюризацию, а «желтые точки» - наличие «пустующих» ВФ. Именно эти признаки являются наиболее патогномоничными для АГА и выявляются в том или ином сочетании в преобладающем количестве случаев, что подтверждается результатами нашего исследования. Эти признаки являются также основными на ранних стадиях патологии и сочетание 2 из 3 признаков обеспечивает постановку диагноза АГА с чувствительностью 73%.

Однако при дальнейшем развитии процесса миниатюризации наблюдается постепенная атрофия ВФ, что приводит к увеличению доли юнитов с одиночным волосом. В нашем исследовании мы продемонстрировали, что увеличение доли одиночных фолликулярных юнитов преобладает в поздних стадиях алопеции. Кроме этого, с прогрессированием процесса миниатюризации ВФ начинает выявляться перифолликулярный фиброз, снижается количество функционирующих фолликулов, в результате чего на поздних стадиях АГА уменьшается процент vellusных волос и его значение может соответствовать нормальным показателям. Таким образом, можно утверждать, что повышенная

доля vellus имеет большее значение на ранних этапах развития АГА, а не на её исходе. Наше исследование демонстрирует, что на выраженных стадиях потери волос основными трихоскопическими признаками являются анизотрихоз, «желтые точки» и увеличение одиночных фолликулярных юнитов, сочетание 2 из 3 признаков обеспечивает постановку диагноза АГА с чувствительностью 78%.

Увеличение доли одиночных фолликулярных юнитов с одновременным снижением доли сохранных vellus волос на выраженных стадиях патологии может свидетельствовать о присоединении перифолликулярного фиброза, наличие которого при длительном течении АГА подтверждается данными гистологических исследований [52, 154, 217] и прогнозировать неблагоприятный ответ на терапию, что демонстрирует наше исследование.

Основной целью лечения АГА является стабилизация процесса прогрессирующего истончения волос и/или стимуляция их роста. В настоящее время единственным терапевтически эффективным наружным лечением АГА с высокой степенью достоверности является препарат миноксидил, продемонстрировавший результативность при нанесении на лобно-теменную зоны [30] и включенный в руководство по лечению АГА [4, 106]. Первые результаты терапии миноксидилом оцениваются с применением инструментальных методов исследования через 12 недель [156], при этом только у 40 % пациентов наблюдается косметически значимое улучшение [134, 201, 183]. В клинической практике эффективность терапии АГА основана на динамическом наблюдении за выраженностью клинических симптомов заболевания - рост волос начинается в течение четырех-восьми месяцев и стабилизируется через 12-18 месяцев; таким образом, рекомендуется год лечения, прежде чем оценивать его эффективность [147], тогда при отсутствии положительного лечебного эффекта лекарственного средства или незначительном улучшении состояния пациента лечащий врач меняет терапевтическую тактику. В связи с этим чрезвычайно актуальным в настоящее время является направление индивидуального прогнозирования эффективности терапии заболеваний вообще и АГА в частности и оптимизация лечения путем применения персонифицированного подхода, позволяющего снизить как

потенциальные риски применяемой терапии, так и экономические затраты на лечение. Считается, что неэффективность миноксидила обусловлена индивидуальной низкой биохимической активностью ВФ, в частности, низкой активностью ферментов СТ [33], а изменчивость ответа на данную терапию является результатом влияния генетических и эпигенетических факторов, способствующих переменной активности СТ в фолликулах. Таким образом, определение активности фермента СТ для исключения нечувствительных к терапии миноксидилом пациентов имеет клиническую значимость для оптимизации их лечения [4, 77].

Наше исследование подтверждает, что низкая активность СТ прогнозирует отсутствие ответа на терапию миноксидилом, при этом выявлена сильная положительная корреляционная взаимосвязь между уровнем активности данного фермента и выраженностью прироста плотности волос. При анализе уровня активности СТ в луковицах волос в зависимости от стадии АГА не выявлено различий как у пациенток женского пола ($p=0,26$), так и у мужчин ($p=0,43$), что может свидетельствовать об индивидуальных уровнях активности данного фермента и, соответственно, индивидуальной вариабельности фармакокинетики миноксидила.

На сегодняшний день измерение активности СТ в луковицах эпилированных анагеновых волос является единственным способом прогнозирования чувствительности к миноксидилу, однако данный метод запатентован и авторы пока не предполагают использовать его в здравоохранении [79]. Наше исследование демонстрирует, что наряду с низкой активностью СТ, в прогнозе неблагоприятного ответа на терапию имеет значение низкая метаболическая активность волосяных фолликулов, определяемая по содержанию АТФ в луковицах эпилированных волос. Методика оценки метаболической активности ВФ по содержанию АТФ была разработана отечественными учёными, которые продемонстрировали ее снижение у пациентов с АГА в андрогензависимой зоне волосистой части головы [7]. Было установлено, что концентрация АТФ и активность СТ показывают корреляционную взаимосвязь высокой силы ($r=0,72$

при $p < 0,05$), кроме этого низкое содержание АТФ наблюдается у пациентов, у которых не отмечается ответ на терапию миноксидилом, и данный диагностический тест также может рассматриваться как предикторный.

Наше исследование демонстрирует, что помимо биохимических показателей, другими факторами, способными иметь значение для прогнозирования эффективности лечения АГА миноксидилом, являются морфометрические характеристики роста волос, отражающие тяжесть поражения волосяного покрова, среди которых наибольшую значимость демонстрирует плотность волос на см^2 . Было установлено, что у пациентов с отсутствием эффекта от терапии миноксидилом определяются достоверно низкие значения плотности волос по сравнению с пациентами, имевшими эффект от лечения.

Выявленные биохимические и морфометрические факторы были использованы для МДА и был разработан математический калькулятор, который позволяет оценить вероятность наступления ответа на лечение миноксидилом с чувствительностью 100%.

При проведении МДА были определены пороговые значения активности СТ (7 ед/лук) и содержания АТФ (5 нг/лук), при которых эффект от терапии миноксидилом не наблюдался и которые были использованы для построения алгоритма выбора терапии у пациента с АГА.

Поиск путей преодоления нечувствительности к миноксидилу является одним из направлений проводимых на данный момент исследований. Одним из вариантов увеличения клинического ответа на миноксидил является возврат к его системному приему, что приводит биоактивации перорального миноксидила печеночными SULT1A1 даже при низком уровне фолликулярных СТ [159]. По данным мета-анализа 17 исследований по изучению эффективности терапии системного миноксидила в качестве основного метода лечения с участием 634 пациентов было установлено, что пероральный миноксидил является эффективной и хорошо переносимой альтернативой лечению для здоровых пациентов, испытывающих трудности с местными препаратами [161]. При этом у пациентов с АГА системный миноксидил оказывает дозозависимый эффект. Альтернативным

способом преодоления механизмов толерантности к миноксидилу является достижение синергизма с другими видами терапии. Известно, что активность СТ может модулироваться различными соединениями, например, пероральный аспирин ингибирует активность СТ в волосяных фолликулах, потенциально влияя на реакцию миноксидила у пациентов с АГА [78]. Напротив, в исследовании Sharma A. и др. продемонстрировали усиление реакции миноксидила на ретиноиды: местное применение третиноина влияет на экспрессию фолликулярной СТ [187]. Также для усиления эффективности наружной терапии миноксидилом используется микронидлинг.

Микронидлинг является относительно новым, безопасным и эффективным методом лечения АГА. Наше исследование демонстрирует эффективность монотерапии микронидлингом, на фоне которого значимым изменениям подвергаются основные параметры роста волос – наблюдается увеличение плотности волос на 8%, снижение доли телогеновых волос на 30%, а также увеличение их толщины на 5%. Отсутствие эффекта при лечении микронидлингом наблюдалось у 25% пациентов. При анализе биохимических, морфометрических и трихоскопических параметров у пациентов, не ответивших на терапию микронидлингом, были выявлены следующие прогностические факторы: исходно низкая плотность волос (менее 190 на см^2), повышение доли одиночных фолликулярных юнитов и отсутствие vellusных волос при трихоскопии. На основании выявления этих факторов с использованием МДА был также разработан математический калькулятор для прогнозирования эффективности терапии микронидлингом, который позволяет оценить вероятность наступления ответа на лечение с чувствительностью 87%. Было показано, что эффективность микронидлинга не зависит биохимических показателей волос (АТФ, СТ), поэтому данный метод может быть альтернативным способом лечения АГА у пациентов с низкой чувствительностью к миноксидилу. Микронидлинг также может быть использован как метод выбора при лечении пациентов с начальными признаками АГА без определения чувствительности к миноксидилу, в особенности при наличии активного выпадения волос - данный способ демонстрирует

преимущество по сравнению с миноксидилом в отношении снижения доли телогеновых волос.

Наше исследование подтверждает преимущество комбинированной терапии микронидлингом и миноксидилом по сравнению с монотерапией миноксидилом - доля пациентов, ответивших на терапию, составила 87%. При проведении данного лечения у пациентов отмечалось статистически достоверное изменение всех показателей роста волос: увеличение плотности волос на 15%, среднего диаметра волос на 8%, снижение доли волос в стадии телогена на 24%, снижение доли vellusных волос на 27% [4]. Комбинированное лечение указанными методами является предпочтительным для пациентов с АГА с низкими показателями: плотностью волос, активностью СТ и содержанием АТФ.

Наряду с разработкой математических калькуляторов для прогнозирования эффекта терапии миноксидилом и микронидлингом был разработан алгоритм выбора терапии у пациентов с данной патологией, который имеет большое практическое значение.

ВЫВОДЫ

1. Встречаемость трихоскопических признаков при АГА не зависит от пола; наиболее характерными признаками АГА являются анизотрихоз, «желтые точки», увеличение доли веллусных волос, которые являются маркерами ранних стадий патологии, наблюдаясь более, чем у 80% пациентов с I ст. по Людвигу и I-II ст. по Гамильтону-Норвуду. Наличие 2 из 3 признаков обеспечивает постановку диагноза АГА на ранних стадиях с чувствительностью 73%. Основными маркерами выраженных стадий АГА (II ст. АГА по Людвигу у женщин и III ст. АГА по Гамильтону-Норвуду у мужчин) являются анизотрихоз, «желтые точки» и увеличение доли фолликулярных юнитов с ростом одиночных волос; наличие 2 из 3 признаков обеспечивает постановку диагноза АГА на выраженных стадиях с чувствительностью 78%.

2. Обнаружена прямая корреляционная взаимосвязь высокой силы между содержанием АТФ и активностью СТ в луковицах эпилированных волос. Содержание АТФ может являться альтернативным биохимическим маркером определения чувствительности ВФ к миноксидилу.

3. Клиническая эффективность терапии микронидлингом не зависит от активности СТ и содержания АТФ в луковицах волос, в то время как клиническая эффективность терапии миноксидилом отличается у пациентов с разным уровнем данных биохимических показателей. Выявлена прямая корреляционная взаимосвязь между активностью СТ, содержанием АТФ в луковицах эпилированных волос и эффективностью терапии миноксидилом.

4. В прогнозе ответа на терапию необходимо учитывать комплекс биохимических и морфометрических параметров. Неблагоприятными прогностическими факторами эффективности лечения миноксидилом являются низкая метаболическая активность волосяных фолликулов, определяемая уровнем АТФ и активностью СТ, а также исходно низкая плотность волос. Неблагоприятными прогностическими факторами ответа на терапию

микронидлингом являются исходно низкая плотность волос, повышение доли одиночных фолликулярных юнитов и отсутствие веллусных волос.

5. На основании выявленных прогностически значимых факторов разработан алгоритм выбора терапии у пациентов с АГА. При резистентных к монотерапии миноксидилом или микронидлингом формах АГА рекомендовано проведение комбинированного лечения данными методами, при котором достижение клинической эффективности наблюдается в 87% случаев.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Обследование пациента с потерей волос должно включать трихоскопию — это позволит выявить АГА на ранних стадиях, и своевременно начать терапию.

1. Лечение микронидлингом является эффективным методом лечения пациентов с начальными стадиями АГА, не зависит от индивидуальных биохимических характеристик волосяных фолликулов и может быть рекомендовано пациентам в качестве терапии первой линии.

2. Выявление снижения активности СТ менее 5 ед/лук и концентрации АТФ менее 7 нг/лук прогнозирует нечувствительность к монотерапии наружным миноксидилом и обуславливает необходимость применения альтернативных или комбинированных методов лечения.

3. Пациентам, демонстрирующим морфометрические и трихоскопические признаки АГА большей тяжести (одиночные фолликулярные юниты, отсутствие vellusных волос, снижение плотности волос менее 190 на см^2) рекомендовано проведение комбинированной терапии миноксидилом и микронидлингом.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Закljučаются в дальнейшем изучении прогностических факторов терапии АГА различными методами на больших выборках пациентов с целью создания программы *«искусственного интеллекта»*, позволяющей на основании проведенных лабораторных и инструментальных исследований осуществлять персонализированный подход при лечении данной патологии. Практический интерес представляет широкое применение анализа луковиц эпилированных волос для определения содержания АТФ как простого, неинвазивного и дешевого способа оценки биохимической активности ВФ.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

FDA – Food and Drug Administration

FGF – fibroblast growth factors (фактор роста фибробластов)

Me – медиана

HGF – Hepatocyte Growth Factor (фактор роста гепатоцитов)

PDGF – Platelet-derived growth factor (тромбоцитарный фактор роста)

PDAF – Platelet-derived angios growth factor (тромбоцитарный фактор роста кровеносных сосудов)

PRP – Platelet-rich plasma (богатая тромбоцитами плазма)

SD – стандартное отклонение

TGF – transforming growth factor (трансформирующий фактор роста)

VDR – vitamin D receptor (рецептор витамина Д)

VEGF – Vascular endothelial growth factor (сосудистый эндотелиальный фактор роста)

АГА – андрогенная алопеция

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АР – андрогеновый рецептор

АСТ – аспартатаминотрансфераза

АТФ – аденозинтрифосфорная кислота

ВФ – волосяной фолликул

ГСПГ – глобулин, связывающий половые гормоны

ДГТ – дигидротестостерон

ДГЭА-С – дегидроэпиандростерон сульфат

ДФ – дискриминантная функция

ИЛ – интерлейкин

КОК – комбинированные пероральные контрацептивы

ЛГ – лютеинизирующий гормон

МДА – многомерный дискриминантный анализ

мРНК – матричная рибонуклеиновая кислота

ОЖСС – общая железосвязывающая способность сыворотки

СК – стволовые клетки

СПКЯ – синдром поликистозных яичников

СТ – сульфотрансферазы

ТТГ – тиреотропный гормон

ФР – фактор роста

ФСГ – фолликулостимулирующий гормон

17-ОН прогестерон – 17 - гидроксипрогестерон

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аравийская, Е.Р. Облысение. Дифференциальный диагноз. Методы терапии. / Е.Р. Аравийская, Г.Н. Михеев, И.А. Мошkalова, Е. В. Соколовский. – СПб.: СОТИС, 2003. – 176 с.
2. Рудницкая, Л. Атлас трихоскопии. Дерматоскопия заболеваний волос и кожи головы / Л. Рудницкая, М. Ольшевская, А. Раковская; пер. с англ. под ред. Ю. Овчаренко. – Харьков: Издательский дом «Харизма плюс», 2019. – 507 с.
3. Бибарсова, Г.И. Клинико-иммунологические особенности аллергических заболеваний кожи: автореф. дисс. ... канд. мед. наук: 14.01.10 – Кожные и венерические болезни / Бибарсова Гульнара Ильясовна; ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, – Москва, 2017. – 21 с.
4. Гаджигороева, А.Г. Разработка и внедрение в московское здравоохранение методов диагностики и патогенетически обоснованных методов лечения андрогенной алопеции. Диагностика, лечение, тактика ведения пациентов с заболеваниями кожи и подкожно-жировой клетчатки, новообразованиями кожи: [презентация] / А.Г. Гаджигороева, О.В. Доля, Т.В. Цимбаленко [и др.] Премия города Москвы в области медицины // НИИ организации здравоохранения и медицинского менеджмента. Ведущий научный институт столичного здравоохранения [Электронный ресурс] – URL: <https://niioz.ru/upload/iblock/07f/07fd28e18fcf0e94792604056d78d911.pdf> (дата обращения 16.04.2024).
5. Гаджигороева, А.Г. Результаты многоцентрового открытого рандомизированного сравнительного исследования по изучению преимуществ, эффективности и переносимости лечения выпадения волос у женщин с использованием моно- и комбинированной терапии препаратами для роста волос / А.Г. Гаджигороева, Н.Н. Потеев, Т.В. Цимбаленко [и др.] // Клиническая дерматология и венерология. – 2020. – №19(4). – С. 570-576.

6. Кузнецов, Е.А. Математическая модель диагностики ишемической болезни сердца методом многофакторного дискриминантного анализа. / Е.А. Кузнецов, М.А. Негашева, В.Н. Анохин [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2001. – № 5 – С. 60-65.
7. Лечение пациентов с андрогенной алопецией микронидлингом: методические рекомендации №51 / Сост. А. Г. Гаджигороева и др. – М.: ГБУЗ «Московский Центр дерматовенерологии и косметологии», 2022. – 23 с.
8. Михалевич И.М. Основы прикладной статистики: методические рекомендации / И.М. Михалевич, Н.Ю. Рожкова. – Иркутск: ИГИУВ. – 2006. – 90 с.
9. Михальчик Е.В. Анализ цитокинов и АТФ в эпилированных волосяных фолликулах / Михальчик Е.В., Морозова О.В., Цимбаленко Т.В. [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2020. – Т. 170. – №9. – С. 286-289.
10. Михальчик, Е.В. Комплекс показателей для оценки состояния волоса человека: методические рекомендации / Е.В. Михальчик, Н.В. Смолина, А. Г. Гаджигороева [и др.] – М: ФГБУ ФМБА «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины Федерального медико-биологического агентства России», 2015 г. – 35 с.
11. Негашева Е. С. Новые подходы и алгоритмы в лабораторной диагностике нейросифилиса: дисс. ... кандидата медицинских наук : 14.01.10 – Кожные и венерические болезни / Негашева Екатерина Сергеевна; ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» – Москва, 2019. – 147 с.
12. Самцов А.В., Божченко А.А. Патогенез андрогенетической алопеции: современное состояние проблемы // Русский медицинский журнал. - 2006. - Т. 14. - №15(267). - С. 1141–1144.
13. Самцов, А.В. Андрогенетическая алопеция: некоторые аспекты нарушений тканевого метаболизма сально-волосного аппарата и современные подходы к их коррекции / А.В. Самцов, А.А. Божченко // Клиническая дерматология и венерология. – 2007. – №4. – С. 4–8.

14. Самцов, А.В., Кожные и венерические болезни. Учебник для студентов медицинских ВУЗов / А.В. Самцов, В.В. Барбинов // СПб.: ЭЛБИ – 2002. – 314 с.

15. Соколовский, Е. В. Серологическая резистентность после лечения сифилиса (Причины и факторы развития, профилактика и лечение) : автореф. дисс. ... канд. мед. наук: 14.00.11 – Кожные и венерические болезни / Соколовский Евгений Владиславович; Военно-медицинская академия – Санкт-Петербург, 1995. – 40 с.

16. Фриго, Н.В. Современные критерии дифференциальной диагностики раннего скрытого сифилиса и ложноположительных результатов стандартных серологических реакций на сифилис : автореф. дисс. ... доктора мед. наук: 14.00.11 – Кожные и венерические болезни / Фриго Наталья Владиславовна; Москва, 2001.

17. Цимбаленко, Т. В. Прогностические факторы лечения андрогенной алопеции миноксидилом / Т.В. Цимбаленко, А.Г. Гаджигороева, Н.Н. Потеекаев, и др. // Медицинский Совет. – 2023. - № 2. – С. 89-96.

18. Цимбаленко, Т. В. Современные представления о диагностике андрогенетической алопеции / Т.В. Цимбаленко, А.Г. Гаджигороева // Вестник последипломного медицинского образования. – 2021. – № 4. – С. 20-29.

19. Цимбаленко Т. В. Трихоскопические признаки при андрогенетической алопеции / Т.В. Цимбаленко, А.Г. Гаджигороева // Клиническая дерматология и венерология. – 2022. – Т. 21. – № 5. – С. 708–714.

20. Патент на изобретение № 2751214 С1, Российская Федерация, А61Н 39/00. Способ лечения андрогенетической алопеции / Потеекаев Н.Н., Гаджигороева А.Г., Цимбаленко Т.В., Фриго Н.В. // патентообладатель: ГБУЗ «Московский научно-практический Центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения города Москвы» – 2020131120, заявл. 22.09.2020, опубл. 12.07.2021.

21. Патент на изобретение № 2774617 С1, Российская Федерация, G01N 33/48, А61Р 17/14, А61Q 7/00. Способ прогнозирования эффективности лечения андрогенетической алопеции миноксидилом / Потеекаев Н. Н., Гаджигороева А. Г., Цимбаленко Т. В, Фриго Н. В., Негашева М. А, Михальчик Е. В. //

патентообладатель: ГБУЗ «Московский научно-практический Центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения города Москвы» – 2021139616, заявл. 2021.12.29, опубл. 21.06.2022.

22. Ahmed, A.A. Immunohistochemical studies of proinflammatory cytokines and their receptors in hair follicles of normal human skin / A.A. Ahmed, K. Nordlind, M. Schultzberg [et al.] // *Acta Derm Venereol.* – 1996. – Vol. 76. - №5. – P. 348-52.

23. Alfonso, M. The psychosocial impact of hair loss among men: a multinational European study / M. Alfonso, H. Richter-Appelt, A. Tosti [et al.] // *Curr Med Res Opin.* – 2005. – Vol. 21. - №11. – P. 1829-36.

24. Barr, T.P. Air-stimulated ATP release from keratinocytes occurs through connexin hemichannels / T.P. Barr, P.J. Albrecht, Q. Hou [et al.] // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8. - №2. – P. e56744.

25. Batista, R.L. Heterozygous Nonsense Mutation in the Androgen Receptor Gene Associated with Partial Androgen Insensitivity Syndrome in an Individual with 47, XXY Karyotype / R.L. Batista, A.S. Rodrigues, M.Y. Nishi [et al.] // *Sex Dev.* – 2017. – Vol. 11. - №2. – P. 78-81.

26. Birch, M.P. Genetic factors predispose to balding and non-balding in men / M.P. Birch, A.G. Messenger // *Eur J Dermatol.* – 2001. – Vol. 11. - №4. – P. 309-314.

27. Birch, M.P. Hair density, hair diameter and the prevalence of female pattern hair loss / M.P. Birch, J.F. Messenger, A.G. Messenger // *Br J Dermatol.* – 2001. – Vol. 144. - №2. – P. 297-304.

28. Blume-Peytavi, U. Comparison of the efficacy and safety of topical minoxidil and topical alfatradiol in the treatment of androgenetic alopecia in women / U. Blume-Peytavi, C. Kunte, A. Krisp [et al.] // *J Dtsch Dermatol Ges.* – 2007. – Vol. 5. - №5. – P. 391-395.

29. Blume-Peytavi, U. European Consensus Group. S1 guideline for diagnostic evaluation in androgenetic alopecia in men, women and adolescents / U. Blume-Peytavi, A. Blumeyer, A. Tosti [et al.] // *Br J Dermatol.* – 2011. – Vol. 164. - №1. – P. 5-15.

30. Blumeyer, A. Evidence-based (S3) guideline for the treatment of androgenetic alopecia in women and in men / A. Blumeyer, A. Tosti, A. Messenger [et al.] // J Dtsch Dermatol Ges. – 2011. – Vol. 9. - №6. – P. 1-57.
31. Boersma, I.H. The effectiveness of finasteride and dutasteride used for 3 years in women with androgenetic alopecia / I.H. Boersma, A.P. Oranje, R. Grimalt [et al.] // Indian J Dermatol Venereol Leprol. – 2014. – Vol. 80. - №6. – P. 521-525.
32. Bowman, C.J. Effects of in utero exposure to finasteride on androgen-dependent reproductive development in the male rat / C.J. Bowman, N.J. Barlow, K.J. Turner [et al.] // Toxicol Sci. – 2003. – Vol. 74. - №2. – P. 393-406.
33. Buhl, A.E. Minoxidil sulfate is the active metabolite that stimulates hair follicles / A.E. Buhl, D.J. Waldon, C.A. Baker, [et al.] // J Invest Dermatol. – 1990. – Vol. 95. - №5. – P. 553-7.
34. Buhl, A.E. Minoxidil sulfotransferase activity influences the efficiency of Rogaine® topical solutions (ts) – enzyme studies using scalp and platelets / A.E. Buhl, C.A. Baker, A.J. Dietz [et al.] // J Invest Dermatol. – 1994. – №. 102. – P. 534.
35. Burrell, H.E. Human keratinocytes release ATP and utilize three mechanisms for nucleotide interconversion at the cell surface / H.E. Burrell, B. Wlodarski, B.J. Foster [et al.] // J Biol Chem. 2005. – Vol.280. - №33. – P. 29667-76.
36. Camacho, F. Tratamiento médico de las alopecias femeninas / F. Camacho, A. Tosti // Monogr Dermatol. – 2005. – Vol. 18. – P. 92–117.
37. Camacho-Martínez, F.M. Hair loss in women / F.M. Camacho-Martínez // Semin Cutan Med Surg. – 2009. – Vol. 28. - №1. – P. 19-32.
38. Carmina, E. Female Pattern Hair Loss and Androgen Excess: A Report From the Multidisciplinary Androgen Excess and PCOS Committee / E. Carmina, R. Azziz, W. Bergfeld [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. – 2019. – Vol. 104. -№7. – P. 2875-9281.
39. Carmina, E. Treatment of hyperandrogenic alopecia in women / E. Carmina, R.A. Lobo // Fertil Steril. – 2003. – Vol. 79. - №1. – P. 91-5.
40. Cash, T.F. The psychological effects of androgenetic alopecia in men. T.F. Cash // J Am Acad Dermatol. – 1992. – Vol. 26. - №6. – P. 926-931.

41. Cela, E. Prevalence of polycystic ovaries in women with androgenic alopecia. / E. Cela, C. Robertson, K. Rush [et al.] // *Eur J Endocrinol.* – 2003. – Vol. 149. - №5. – P. 439-442.
42. Cervantes, J. Effectiveness of Platelet-Rich Plasma for Androgenetic Alopecia: A Review of the Literature / J. Cervantes, M. Perper, L.L.Wong [et al.] // *Skin Appendage Disord.* – 2018. – Vol. 4. - №1. – P. 1-11.
43. Chaikittisilpa, S. Prevalence of female pattern hair loss in postmenopausal women: a cross-sectional study / S. Chaikittisilpa, N. Rattanasirisin, R. Panchaprateep [et al.] // *Menopause.* – 2022. – Vol. 29. - №4. – P. 415-420.
44. Chang, C. Androgens and Androgen Receptor: Mechanisms, Functions, and Clinical Applications / C. Chang // *Springer Science & Business Media.* – 2012.
45. Chang, H.J. Determination of sample size in using central limit theorem for Weibull distribution / H.J. Chang, K. Huang, C. Wu // *International Journal of Information and Management Sciences.* – 2006. – Vol. 17. - №3. – P. 153-174.
46. Chumlea, W.C. Family history and risk of hair loss / W.C. Chumlea, T. Rhodes, C.J. Girman [et al.] // *Dermatology.* – 2004. – № 209. – P. 33–9.
47. Cohen, Y.C. Detection bias due to the effect of finasteride on prostate volume: a modeling approach for analysis of the Prostate Cancer Prevention Trial / Y.C. Cohen, K.S. Liu, N.L. Heyden [et al.] // *J Natl Cancer Inst.* – 2007. – Vol. 99. – №18. – P. 1366-74.
48. Cousen, P. Female pattern hair loss in complete androgen insensitivity syndrome / P. Cousen, A.G. Messenger // *Br J Dermatol.* – 2010. – Vol. 162. – №5. – P. 1135–1137.
49. Dawber, R.P. Oral antiandrogen treatment of common baldness in women / R.P. Dawber, T. Sonnex, I. Ralfs // *Br J Dermatol.* – 1982. – Vol. 107. – P. 20–21.
50. De Lacharrière, O. Hair diameter diversity: a clinical sign reflecting the follicle miniaturization / O. de Lacharrière, C. Deloche, C. Misciali [et al.] // *Arch Dermatol.* – 2001. – Vol. 137. – №5. – P. 641-646.
51. De Villegz, R.L. Topical minoxidil therapy in hereditary androgenetic alopecia / R.L. De Villegz // *Arch Dermatol.* – 1985. – Vol. 121. – №2. – P. 197-202.

52. Deloche, C. Histological features of peripilar signs associated with androgenetic alopecia / C. Deloche, O. de Lacharrière, C. Misciali [et al.] // Arch Dermatol. – 2004. – Vol. 295. – №10. – P. 422-428.
53. Dhurat, R. A randomized evaluator blinded study of effect of microneedling in androgenetic alopecia: a pilot study / R. Dhurat, M. Sukesh, G. Avhad [et al.] // Int J Trichology. – 2013. – Vol. 5. – №1. – P. 6-11.
54. Dhurat, R. Principles and Methods of Preparation of Platelet-Rich Plasma: A Review and Author's Perspective / R. Dhurat, M. Sukesh // J Cutan Aesthet Surg. – 2014. Vol. 7. – №4. – P. 189-197.
55. Dinh, Q.Q. Female pattern hair loss: current treatment concepts / Q.Q. Dinh, R. Sinclair // Clin. Interv. Aging. – 2007. – Vol. 2. – №2. – P. 189–199.
56. Duanmu, Z. Induction of rat hepatic aryl sulfotransferase (SULT1A1) gene expression by triamcinolone acetonide: impact on minoxidil-mediated hypotension / Z. Duanmu, J. Dunbar, C.N. Falany [et al.] // Toxicol Appl Pharmacol. – 2000. – Vol. 164. – №3. – P. 312-320.
57. Duanmu, Z. Transcriptional regulation of rat hepatic aryl sulfotransferase (SULT1A1) gene expression by glucocorticoids / Z. Duanmu, T.A. Kocarek, M. Runge-Morris // Drug Metab Dispos. – 2001. – Vol. 29. – №8. – P. 1130-1135.
58. Eicheler, W. Immunohistochemical evidence for differential distribution of 5 alpha-reductase isoenzymes in human skin / W. Eicheler, M. Dreher, R. Hoffmann [et al.] // Br J Dermatol. – 1995. – Vol. 133. – №3. – P. 371-376.
59. Ellis, J.A. Genetic Analysis of Male Pattern Baldness and the 5 α -Reductase Genes / J. A. Ellis, M. Stebbing, B. Harrap St. // Journal of Investigative Dermatology. – 1998. – Vol. 110. – №6. – P. 849-853.
60. Fabbrocini, G. Acne scarring treatment using skin needling / G. Fabbrocini, N. Fardella, A. Monfrecola [et al.] // Clin Exp Dermatol. – 2009. – Vol. 34. – №8. – P. 874-879.
61. Fabi, S. The potential of topical and injectable growth factors and cytokines for skin rejuvenation / S. Fabi, H. Sundaram // Facial Plast Surg. – 2014. – Vol. 30. – №2. – P. 157-71.

62. Falabella, A.F. Wound healing. In: *The Biology of the Skin* / A.F. Falabella, V. Falanga, editors R.K. Freinkel, D.T. Woodley. – New York: Parthenon – 2001. – P. 281-299.
63. Falany, C.N. Sulfation of minoxidil by human liver phenol sulfotransferase / C.N. Falany, E.A. Kerl // *Biochem Pharmacol.* – 1990. – Vol. 40. – №5. – P. 1027-1032.
64. Faydaci, G. Baldness, benign prostate hyperplasia, prostate cancer and androgen levels / G. Faydaci, E. Bilal, P. Necmettin [et al.] // *Aging Male.* – 2008. – Vol. 11. – №4. – P. 189-192.
65. Fertig, R.M. Microneedling for the treatment of hair loss? / R.M. Fertig, A.C. Gamret, J. Cervantes // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2018. – Vol. 32. – №4. – P. 564-569.
66. Fields, J.R. Topical ketoconazole for the treatment of androgenetic alopecia: A systematic review / J.R. Fields, P.M. Vonu, R.L. Monir [et al.] // *Dermatol Ther.* – 2020. – Vol. 33. – №1. – P. e13202.
67. Frame, L.T. A simple colorimetric assay for phenotyping the major human thermostable phenol sulfotransferase (SULT1A1) using platelet cytosols / L.T. Frame, S. Ozawa, S.A. Nowell [et al.] // *Drug Metab Dispos.* – 2000. – Vol. 28. – №9. – P. 1063-1068.
68. Futterweit, W. The prevalence of hyperandrogenism in 109 consecutive female patients with diffuse alopecia / W. Futterweit, A. Dunaif, H.C. Yeh [et al.] // *J Am Acad Dermatol.* – 1988. – Vol. 19. – P. 831.
69. Gan, D.C. Prevalence of male and female pattern hair loss in Maryborough / D.C. Gan, R.D. Sinclair // *J Investig Dermatol Symp Proc.* – 2005. – Vol. 10(3). – P.184-89.
70. Garza, L.A. Prostaglandin D2 inhibits hair growth and is elevated in bald scalp of men with androgenetic alopecia / L.A. Garza, Y. Liu, Z. Yang [et al.] // *Sci Transl Med.* – 2012. – Vol. 4. – №126. – P. 126-134.
71. Gelmann, E.P. Molecular biology of the androgen receptor / E.P. Gelmann // *J. Clin. Oncol.* – 2002. – Vol. 20. – №13. – P. 3001-3015.
72. Gentile, P. Systematic Review of Platelet-Rich Plasma Use in Androgenetic Alopecia Compared with Minoxidil®, Finasteride®, and Adult Stem Cell-Based Therapy

/ P. Gentile, S. Garcovich // International Journal of Molecular Sciences. – 2020. – Vol. 21. – №8. – P. 2702.

73. Gewirtzman, A.J. An evaluation of dermoscopy fluids and application techniques / A.J. Gewirtzman, J.H. Saurat, R.P. Braun // Br J Dermatol. – 2003. – Vol. 149. – №1. – P. 59-63.

74. Girman, C. Effects of self-perceived hair loss in a community sample of men / C. Girman, T. Rhodes, F. Lilly [et al.] // Dermatology. – 1998. – Vol. 197. - №3. – P. 223-229.

75. Goh, C. Androgenetic alopecia: update on epidemiology, pathophysiology, and treatment / C. Goh, Y. Kabir // J. Egypt. Women's Dermatologic Soc. – 2013. – Vol. 10. – №3. – P. 107–116.

76. Gonzalez, M.E. Androgenetic alopecia in the paediatric population: a retrospective review of 57 patients / M.E. Gonzalez, J. Cantatore-Francis, S.J. Orlow // Br. J. Dermatol. – 2010. – Vol. 163. – №2. – P. 378-385.

77. Goren, A. Clinical utility and validity of minoxidil response testing in androgenetic alopecia / A. Goren, J. Shapiro, J. Roberts [et al.] // Dermatol Ther. – 2015. – Vol. 28. - №1. – P. 13–16.

78. Goren, A. Low-dose daily aspirin reduces topical minoxidil efficacy in androgenetic alopecia patients / A. Goren, A. Sharma, R. Dhurat, J. Shapiro [et al.] // Dermatol Ther. – 2018. – Vol. 31. – №6. – P. e12741.

79. Goren, A. Novel enzymatic assay predicts minoxidil response in the treatment of androgenetic alopecia / A. Goren, J.A. Castano, J. McCoy [et al.] // Dermatol Ther. – 2014. – Vol. 27. – №3. – P. 171-173.

80. Goren, A. The effect of topical minoxidil treatment on follicular sulfotransferase enzymatic activity / A. Goren, J. McCoy, M. Kovacevic [et al.] // J Biol Regul Homeost Agents. – 2018. – Vol. 32. – №4. – P. 937-940.

81. Grandjean-Laquerriere, A. Differential regulation of TNF-alpha, IL-6 and IL-10 in UVB-irradiated human keratinocytes via cyclic AMP/protein kinase A pathway / A. Grandjean-Laquerriere, R. Le Naour, S.C. Gangloff [et al.] // Cytokine. – 2003. – Vol. 23. – №4-5. – P. 138-149.

82. Grino, P.B. Testosterone at high concentrations interacts with the human androgen receptor similarly to dihydrotestosterone / P.B. Grino, J.E. Griffin, J.D. Wilson // *Endocrinology*. – 1990. – Vol. 126. - №2. – P. 1165-1172.

83. Gupta, M. Classifications of Patterned Hair Loss: A Review / M. Gupta, V. Mysore // *J Cutan Aesthet Surg*. – 2016. – Vol. 9. – №1. – P. 3-12.

84. Gupta A.K. The efficacy and safety of 5 α -reductase inhibitors in androgenetic alopecia: a network meta-analysis and benefit–risk assessment of finasteride and dutasteride / A.K. Gupta, A. Charrette // *J Dermatological Treat*. – 2014. – Vol. 25. – P. 156-161.

85. Gupta, A.K. Topical finasteride for male and female pattern hair loss: Is it a safe and effective alternative? / A.K. Gupta, M. Talukder // *J Cosmet Dermatol*. – 2022. – Vol. 21. – №5. – P. 1841-48.

86. Hamilton, J.B. Male Hormone Stimulation is a Prerequisite and Incitant in Common Baldness¹ / J.B. Hamilton // *J. Invest. Dermatol*. – 1942. - Vol. 5. – №6. – P. 473–74.

87. Harcha, W.G. A randomized, active-and placebo-controlled study of the efficacy and safety of different doses of dutasteride versus placebo and finasteride in the treatment of male subjects with androgenetic alopecia / W.G. Harcha, J.B. Martínez, T-F. Tsai [et al.] // *J Am Acad Dermatol*. – 2014. – Vol. 70. – № 3. – P. 489-498e3.

88. Heilmann-Heimbach, S. Hunting the genes in male-pattern alopecia: how important are they, how close are we and what will they tell us? / S. Heilmann-Heimbach, L.M. Hochfeld, R. Paus [et al.] // *Exp Dermatol*. – 2016. – Vol. 25. – №4. – P. 251-257.

89. Hillmann, K. A Single-Centre, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial to Investigate the Efficacy and Safety of Minoxidil Topical Foam in Frontotemporal and Vertex Androgenetic Alopecia in Men / K. Hillmann, N. Garcia Bartels, J. Kottner [et al.] // *Skin Pharmacol Physiol*. – 2015. – Vol. 28. – №5. – P. 236-44.

90. Hodgins, M.B. A search for variation in hair follicle androgen metabolism which might be linked to male pattern baldness (abstract) / M.B. Hodgins, S. Murad, N.B. Simpson // *Br. J. Dermatol*. – 1985. – Vol. 113. – P. 794.

91. Imperato-McGinley, J. Hormonal evaluation of a large kindred with complete androgen insensitivity: evidence for secondary 5 alpha-reductase deficiency / J. Imperato-McGinley, R.E. Peterson, T. Gautier [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. – 1982. – Vol. 54. – №5. – P. 931–941.
92. Inoue, K. Extracellular ATP has stimulatory effects on the expression and release of IL-6 via purinergic receptors in normal human epidermal keratinocytes / K. Inoue, J. Hosoi, M. Denda // J. Invest. Dermatol. – 2007. – Vol. 127. – №2. – P. 362-371.
93. Inui, S. Scalp dermoscopy of androgenetic alopecia in Asian people / S. Inui, T. Nakajima, S. Itami // J Dermatol. – 2009. – Vol. 36. – №2. – P. 82-85.
94. Ioannides, D. Alopecias - Practical Evaluation and Management/ D. Ioannides, A. Tosti // Karger Medical and Scientific Publishers. – 2015. – 164 p.
95. Iorizzo, M. Finasteride treatment of female pattern hair loss / M. Iorizzo, C. Vincenzi, S. Voudouris [et al.] // Arch Dermatol. – 2006. – Vol. 142. – №3. – P. 298-302.
96. Irwig, M.S. Depressive symptoms and suicidal thoughts among former users of finasteride with persistent sexual side effects / M.S. Irwig // J Clin Psychiatry. – 2012. – Vol. 73. – №9. – P. 1220-1223.
97. Irwig, M.S. Persistent sexual side effects of finasteride for male pattern hair loss / M.S. Irwig, S. Kolukula // J Sex Med. – 2011. – Vol. 8. – P. 1747–53;
98. Irwig, M.S. Persistent sexual side effects of finasteride: could they be permanent? / M.S. Irwig // J Sex Med. – 2012. – Vol. 9. – P. 2927-32.
99. Jahangir, A. KATP channel therapeutics at the bedside / A. Jahangir, A. Terzic // J Mol Cell Cardiol. – 2005. – Vol. 39. – P. 99-112.
100. Jaworsky, C. Characterization of inflammatory infiltrates in male pattern alopecia: implications for pathogenesis / C. Jaworsky, A.M. Kligman, G.F. Murphy // Br J Dermatol. – 1992. – Vol. 127. – №3. – P. 239-46.
101. Jimenez, J.J. Efficacy and safety of a low-level laser device in the treatment of male and female pattern hair loss: A multicenter, randomized, sham device-controlled, double-blind Study / J.J. Jimenez, T.C. Wikramanayake, W. Bergfeld [et al.] // Am J Clin Dermatol. – 2014. – Vol. 15. – P. 115–27.

102. Jung, J.Y. Effect of dutasteride 0.5 mg/d in men with androgenetic alopecia recalcitrant to finasteride / J.Y. Jung, J.H. Yeon, J.W. Choi [et al.] // *Int J Dermatol.* – 2014. – Vol. 53. – P. 1351–57.
103. Kabashima, K. The immunological anatomy of the skin / K. Kabashima, T. Honda, F. Ginhoux [et al.] // *Nat. Rev. Immunol.* – 2019. – Vol. 19. – №1. – P. 19-30.
104. Kaliyadan, F. Androgenetic alopecia: an update / F. Kaliyadan, A. Nambiar, S. Vijayaraghavan // *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* – 2013. – Vol. 79. – №5. – P. 613-25.
105. Kanti, V. Effect of minoxidil topical foam on frontotemporal and vertex androgenetic alopecia in men: a 104-week open-label clinical trial / V. Kanti, K. Hillmann, J. Kottner [et al.] // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2016. – Vol. 30. – №7. – P. 1183-89.
106. Kanti, V. Evidence-based (S3) guideline for the treatment of androgenetic alopecia in women and in men - short version / V. Kanti, A. Messenger, G. Dobos [et al.] // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2018. – Vol. 32. – №1. – P. 11-22.
107. Karrer-Voegeli, S. Androgen dependence of hirsutism, acne, and alopecia in women: retrospective analysis of 228 patients investigated for hyperandrogenism / S. Karrer-Voegeli, F. Rey, M.J. Reymond [et al.] // *Medicine (Baltimore).* – 2009. – Vol. 88. – №1. – P. 32-45.
108. Katzer, T. Physiopathology and current treatments of androgenetic alopecia: Going beyond androgens and antiandrogens / T. Katzer, A. Leite Junior, R. Beck [et al.] // *Dermatologic Therapy.* – 2019. – P. e13059.
109. Kaufman, K.D. Androgen metabolism as it affects hair growth in androgenetic alopecia / K.D. Kaufman // *Dermatol Clin.* – 1996. – Vol. 14. – №4. – P. 697-711.
110. Kaufman, K.D. Finasteride in the treatment of men with androgenetic alopecia / K.D. Kaufman, E.A. Olsen, D. Whiting [et al.] // *J Am Acad Dermatol.* – 1998. – Vol. 39. – P. 578-89.

111. Kaufman, K.D. Long-term (5-year) multinational experience with finasteride 1 mg in the treatment of men with androgenetic alopecia / K.D. Kaufman // *Eur J Dermatol.* – 2002. – Vol. 12. – P. 38-49.
112. Kim, B.J. Androgenetic alopecia in adolescents: a report of 43 cases / B.J. Kim, J.Y. Kim, H.C. Eun [et al.] // *J Dermatol.* – 2006. – Vol. 33. – №10. – P. 696-699.
113. Kim, Y.S. Repeated micro- needle stimulation induces enhanced hair growth in a murine model / Y.S. Kim, K.H. Jeong, J.E. Kim [et al.] // *Ann Dermatol.* – 2016. – Vol. 28. – P. 586-592.
114. Kloth, L.C. Electrical stimulation for wound healing: A review of evidence from in vitro studies, animal experiments, and clinical trials / L.C. Kloth // *Int J Low Extrem Wounds.* – 2005. – Vol. 4. – P. 23-44.
115. Kohler, C. Effect of finasteride 5 mg (Proscar) on acne and alopecia in female patients with normal serum levels of free testosterone / C. Kohler, K. Tschumi, C. Bodmer [et al.] // *Gynecol Endocrinol.* – 2007. – Vol. 23. – №3. – P. 142-145.
116. Kwack, M.H. Dihydrotestosterone-inducible IL-6 inhibits elongation of human hair shafts by suppressing matrix cell proliferation and promotes regression of hair follicles in mice / M.H. Kwack, J.S. Ahn, M.K. Kim [et al.] // *J. Invest. Dermatol.* – 2012. – Vol. 132. – №1. – P. 43-49.
117. Küster, W. The inheritance of common baldness: two B or not two B? / W. Küster, R. Happle // *J Am Acad Dermatol.* – 1984. – Vol. 11. – №5. – P. 921-926.
118. Lacarrubba, F. Videodermatoscopy enhances diagnostic capability in some forms of hair loss / F. Lacarrubba, F. Dall'Oglio, M. Rita Nasca, G. Micali // *Am J Clin Dermatol.* – 2004. – Vol. 5(3). – P. 205-208.
119. Leavitt, M. HairMax LaserComb laser phototherapy device in the treatment of male androgenetic alopecia: A randomized, double- blind, sham device-controlled, multicentre trial / M. Leavitt, G. Charles, E. Heyman, D. Michaels // *Clin Drug Investig.* – 2009. – Vol. 29. – P. 283-292.

120. Lee, S.H. Therapeutic efficacy of autologous platelet-rich plasma and polydeoxyribonucleotide on female pattern hair loss / S.H. Lee, Z. Zheng, J.S. Kang [et al.] // *Wound Repair Regen.* - 2015. – Vol. 23. – P. 30-36.
121. Legro, R.S. Alterations in androgen conjugate levels in women and men with alopecia / R.S. Legro, E. Carmina, F.Z. Stanczyk [et al.] // *Fertil Steril.* – 1994. – Vol. 62. – №4. – P. 744-50.
122. Leirós, G.J. Hair follicle stem cell differentiation is inhibited through cross-talk between Wnt/ β -catenin and androgen signalling in dermal papilla cells from patients with androgenetic alopecia / G.J. Leirós, A.I. Attorresi, M.E. Balañá // *Br J Dermatol.* – 2012. – Vol. 166. – №5. – P. 1035-42.
123. Leyden, J. Finasteride in the treatment of men with frontal male pattern hair loss / J. Leyden, F. Dunlap, B. Miller [et al.] // *J Am Acad Dermatol.* – 1999. – Vol. 40. – P. 930-37.
124. Liebl, H. Skin cell proliferation stimulated by microneedles / H. Liebl, L.C. Kloth // *J Am Coll Clin Wound Spec.* – 2012. – Vol. 4. – P. 2-6.
125. Lowenstein, E.J. Diagnosis and management of the dermatologic manifestations of the polycystic ovary syndrome / E.J. Lowenstein // *Dermatol Ther.* – 2006. – Vol. 19. – №4 – P. 210-223.
126. Lu, N.Z. International Union of Pharmacology. LXV. The pharmacology and classification of the nuclear receptor superfamily: glucocorticoid, mineralocorticoid, progesterone, and androgen receptors / N.Z. Lu, S.E. Wardell, K.L. Burnstein [et al.] // *Pharmacological reviews.* – 2006. – Vol. 58. – №4. – P. 782-797.
127. Ludwig, E. Classification of the types of androgenetic alopecia (common baldness) occurring in the female sex / E. Ludwig // *Br J Dermatol.* – 1977. – Vol. 97. – P. 247-54.
128. Lynfield Y.L. Effect of pregnancy on the human hair cycle / Y.L. Lynfield // *J Investig Dermatol.* – 1960. – Vol. 35. – P. 323.
129. Mahé, Y.F. Androgenetic alopecia and microinflammation / Y.F. Mahé, J.F. Michelet, N. Billoni [et al.] // *Int J Dermatol.* – 2000. – Vol. 39. – №8. – P. 576-584.

130. Majid, I. Microneedling and its applications in dermatology / I. Majid, G. Sheikh, P.I. September // InPrime. – 2014. – Vol. 4. – №7. – P. 44-94.
131. Marcińska, M. Evaluation of DNA variants associated with androgenetic alopecia and their potential to predict male pattern baldness / M. Marcińska, E. Pośpiech, S. Abidi [et al.] // PloS One. – 2015. – Vol. 10. – P. e0127852.
132. Marubayashi, A. Minoxidil-induced hair growth is mediated by adenosine in cultured dermal papilla cells: possible involvement of sulfonyleurea receptor 2B as a target of minoxidil / A. Marubayashi, Y. Nakaya, K. Fukui [et al.] // J Invest Dermatol. – 2001. – Vol. 117. – P. 1594-600.
133. McDonough, P.H. Adolescent androgenic alopecia / P.H. McDonough, R.A. Schwartz // Cutis. – 2011. – Vol. 88. – №4. – P. 165-168.
134. Mella, J.M. Efficacy and safety of finasteride therapy for androgenetic alopecia: a systematic review / J.M. Mella, M.C. Perret, M. Manzotti [et al.] // Arch Dermatol. – 2010. – Vol. 146. – №10 – P. 1141-1150.
135. Meloun M. Statistical data analysis: A practical guide. / M. Meloun, J. Militký – New Delhi, India: Woodhead Publishing India Pvt. Ltd. – 2011 – P.151-403.
136. Miao, Y. Promotional effect of platelet-rich plasma on hair follicle reconstitution in vivo / Y. Miao, Y.B. Sun, X.J. Sun [et al.] // Dermatol Surg. – 2013. – Vol. 39. – P. 1868-76.
137. Moll, I. Proliferative potential of different keratinocytes of plucked human hair follicles / I. Moll // J Invest Dermatol. – 1995. – Vol. 105. – №1. – P. 14-21.
138. Nieschlag E. Andrology: Male Reproductive Health and Dysfunction. / E. Nieschlag, H. Behre, S. Kliesch, S. Nieschlag– Springer Cham, 2023 - P. 852.
139. Norwood, O.T. Incidence of female androgenetic alopecia (female pattern alopecia) / O.T. Norwood // Dermatol Surg. – 2001. – Vol. 27. – №1. – P. 53-54.
140. Norwood, O.T. Male pattern baldness: classification and incidence. / O.T. Norwood // South Med J. – 1975. – Vol. 68. – №11. – P. 1359-1365.
141. Nyholt, D.R. Genetic basis of male pattern baldness / D.R. Nyholt, N.A. Gillespie, A.C. Heath, N.G. Martin // J Invest Dermatol. – 2003. – Vol. 121. – №6. – P. 1561-1564.

142. Olsen, E.A. A multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of a novel formulation of 5% minoxidil topical foam versus placebo in the treatment of androgenetic alopecia in men / E.A. Olsen, D. Whiting, W. Bergfeld [et al.] // J Am Acad Dermatol. – 2007. – Vol. 57. – №5. – P. 767-774.
143. Olsen, E.A. A randomized clinical trial of 5% topical minoxidil versus 2% topical minoxidil and placebo in the treatment of androgenetic alopecia in men / E.A. Olsen, F.E. Dunlap, T. Funicell [et al.] // J Am Acad Dermatol. – 2002. – Vol. 47. – №3. – P. 377-385.
144. Olsen, E.A. Dutasteride Alopecia Research Team. The importance of dual 5alpha-reductase inhibition in the treatment of male pattern hair loss: results of a randomized placebo-controlled study of dutasteride versus finasteride / E.A. Olsen, M. Hordinsky, D. Whiting [et al.] // J Am Acad Dermatol. – 2006. – Vol. 55. – P. 1014-1023.
145. Olsen, E.A. Evaluation and treatment of male and female pattern hair loss / E.A. Olsen, A.G. Messenger, J. Shapiro [et al.] // J Am Acad Dermatol. – 2005. – Vol. 52. – №2. – P. 301-311.
146. Olsen, E.A. Female pattern hair loss / E.A. Olsen // J Am Acad Dermatol. – 2001. – Vol. 45. – №3. – P. 70-80.
147. Olsen, E.A. Topical minoxidil in male pattern baldness: effects of discontinuation of treatment / E.A. Olsen, M.S. Weiner // J Am Acad Dermatol. – 1987. – Vol. 17. – P. 97-101.
148. Patent WO2017007921A2. Systems and methods for treatment of androgenetic alopecia with minoxidil based on non-invasive predictive response testing. / A. O. Goren, J. McCoy. – опубли. 12.01.2017.
149. Patent US20120232045A1. Methods and systems for prognosis of a patient's response to treatment of androgenetic skin disorders. / A. O. Goren, S. Keene. – опубли. 13.09.2012.
150. Paradisi, R. Prospective cohort study on the effects and tolerability of flutamide in patients with female pattern hair loss / R. Paradisi, E. Porcu, R. Fabbri [et al.] // Ann Pharmacother. – 2011. – Vol. 45. – №4. – P. 469–75.

151. Pastore, S. Stimulation of purinergic receptors modulates chemokine expression in human keratinocytes / S. Pastore, F. Mascia, S. Gulinelli [et al.] // *J. Invest. Dermatol.* – 2007. – Vol. 127. – №3. – P. 660-7.
152. Paus, R. Immunology of the hair follicle: a short journey into terra incognita / R. Paus, T. Christoph, S. Müller-Röver // *J. Investig. Dermatol. Symp. Proc.* – 1999. – Vol. 4. – №3. – P. 226-234.
153. Pietrauszka, K. Sulfotransferase SULT1A1 activity in hair follicle, a prognostic marker of response to the minoxidil treatment in patients with androgenetic alopecia: a review / K. Pietrauszka, B. Bergler-Czop // *Postepy Dermatol Alergol.* – 2022. – Vol. 39. – №3. – P. 472-478.
154. Piraccini, B.M. Androgenetic alopecia / B.M. Piraccini, A. Alessandrini // *G Ital Dermatol Venereol.* – 2014. – Vol. 149. – №1. – P. 15-24.
155. Price, V.H. Androgenetic alopecia in adolescents / V.H. Price // *Cutis.* – 2003. – Vol. 71. – №2. – P. 115-121.
156. Price, V.H. Changes in hair weight and hair count in men with androgenetic alopecia, after application of 5% and 2% topical minoxidil, placebo, or no treatment / V.H. Price, E. Menefee, P.C. Strauss // *J Am Acad Dermatol.* – 1999. – Vol. 41. – №5 Pt 1). – P. 717-721.
157. Price, V.H. Lack of efficacy of finasteride in postmenopausal women with androgenetic alopecia / V.H. Price, J.L. Roberts, M. Hordinsky [et al.] // *J Am Acad Dermatol.* – 2000. – Vol. 43. – P. 768-776.
158. Price, V.H. Treatment of hair loss / V.H. Price // *N Engl J Med.* – 1999. – Vol. 341. – P. 964-973.
159. Ramos, P.M. Female pattern hair loss: a clinical and pathophysiological review / P.M. Ramos, H.A. Miot // *An Bras Dermatol.* – 2015. – P. 90. – №4. – P. 529-543.
160. Randall, V.A. Mechanism of androgen action in cultured dermal papilla cells derived from human hair follicles with varying responses to androgens in vivo / V.A. Randall, M.J. Thornton, K. Hamada, A.G. Messenger // *J Invest Dermatol.* – 1992. – Vol. 98. – №6. – P. 86-91.

161. Randolph, M. Oral minoxidil treatment for hair loss: A review of efficacy and safety / M. Randolph, A. Tosti // *J Am Acad Dermatol.* – 2021. – Vol. 84. – №3. – P. 737-46.
162. Rahimi-Ardabili, B. Finasteride induced depression: a prospective study / B. Rahimi-Ardabili, R. Pourandarjani, P. Habibollahi [et al.] // *BMC Clin Pharmacol.* – 2006. – Vol. 6. – P. 7.
163. Rakowska, A. Dermoscopy in female androgenic alopecia: method standardization and diagnostic criteria / A. Rakowska, M. Slowinska, E. Kowalska-Oledzka [et al.] // *Int J Trichology.* – 2009. – Vol. 1. – №2. – P. 123-130.
164. Rangwala, S. Alopecia: A review of laser and light therapies / S. Rangwala, R.M. Rashid // *Dermatol Online J.* – 2012. – Vol. 18. – №2. - P.3.
165. Rathnayake, D. Male androgenetic alopecia / D. Rathnayake, R. Sinclair // *Expert Opin. Pharmacother.* – 2010. – Vol. 11. – №8. – P. 1295-1304.
166. Redler, S. Genetics and other factors in the aetiology of female pattern hair loss / S. Redler, A.G. Messenger, R.C. Betz // *Exp Dermatol.* – 2017. – Vol. 26. – №6. – P. 510-517.
167. Redler, S. Investigation of the male pattern baldness major genetic susceptibility loci AR/EDA2R and 20p11 in female pattern hair loss. / S. Redler, F.F. Brockschmidt, R. Tazi-Ahnini [et al.] // *Br J Dermatol.* – 2012. – Vol. 166. – №6. – P. 1314-18.
168. Redler, S. The oestrogen receptor 2 (ESR2) gene in female-pattern hair loss: replication of association with rs10137185 in German patients / S. Redler, P. Birch, D. Drichel [et al.] // *Br J Dermatol.* – 2014. – Vol. 170. – №4. – P. 982-985.
169. Rexbye, H. Hair loss among elderly men: etiology and impact on perceived age / H. Rexbye, I. Petersen, M. Iachina [et al.] // *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* – 2005. – Vol. 60. – №8. – P. 1077-1082.
170. Rhodes T. Prevalence of male pattern hair loss in 18–49 year old men / T. Rhodes, C.J. Girman, R.C. Savin [et al.] // *Dermatol Surg.* – 1998. – Vol. 24. – P. 1330-32.

171. Roberts, J. Sulfotransferase activity in plucked hair follicles predicts response to topical minoxidil in the treatment of female androgenetic alopecia / J. Roberts, N. Desai, J. McCoy, A. Goren // *Dermatol Ther.* – 2014. – Vol. 27. – №4. – P. 252-254.
172. Rogers, N.E. Hair transplantation update / N.E. Rogers // *Semin Cutan Med Surg.* – 2015. – Vol. 34. – №2. – P. 89-94.
173. Rogers, N.E. Medical treatments for male and female pattern hair loss / N.E. Rogers, M.R. Avram // *J Am Acad Dermatol.* – 2008. – Vol. 59. – №4. – P. 547-566.
174. Rose, P.T. The latest innovations in hair transplantation / P.T. Rose // *Facial Plast Surg* – 2011. – Vol. 27. – P. 366-377.
175. Ross, E.K. Videodermoscopy in the evaluation of hair and scalp disorders / E.K. Ross, C. Vincenzi, A. Tosti // *J Am Acad Dermatol.* – 2006. – Vol. 55. – №5. – P. 799-806.
176. Rossi, A. Finasteride, 1 mg daily administration on male androgenetic alopecia in different age groups: 10-year follow-up / A. Rossi, C. Cantisani, M. Scarnò [et al.] // *Dermatol Ther.* – 2011. – Vol. 24. – №4. – P. 455-461.
177. Roussouw, J.E. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial / J.E. Roussouw, G.L. Anderson, R.L. Prentice [et al.] // *JAMA.* – 2002. – Vol. 288. – P. 321-333.
178. Sagggar, V. Alopecia with endocrine therapies in patients with cancer / V. Sagggar, S. Wu, M.N. Dickler, M.E. Lacouture // *Oncologist.* – 2013. – Vol. 18. – P. 1126-1134.
179. Sánchez, L.A. Determining the time androgens and sex hormone-binding globulin take to return to baseline after discontinuation of oral contraceptives in women with polycystic ovary syndrome: a prospective study / L.A. Sánchez, M. Pérez, I. Centeno [et al.] // *Fertil Steril.* – 2007. – Vol. 87. – №3. – P. 712-714.

180. Sawaya, M.E. Different levels of 5alpha-reductase type I and II, aromatase, and androgen receptor in hair follicles of women and men with androgenetic alopecia / M.E. Sawaya, V.H. Price // J. Invest. Dermatol. – 1997. – Vol. 109. – №3. – P. 296-300.
181. Scheede, S. Qualification of a new and precise automatic tool for the assessment of hair diameters in phototrichograms / S. Scheede [et al.] // Ski. Res. Technol. – 2011. – Vol. 17. – №2. – P.186-195.
182. Schembri, K. Plucked human hair shafts and biomolecular medical research / Schembri K, Scerri C, Ayers D. // Scientific World Journal. – 2013 – Vol. 2013. – P. 620531.
183. Schweiger, E.S. Update on the pathogenesis, genetics and medical treatment of patterned hair loss / E.S. Schweiger, O. Boychenko, R.M. Bernstein // J Drugs Dermatol. – 2010. – Vol. 9. – P. 1412-1419.
184. Shanshanwal, S.J. Superiority of dutasteride over finasteride in hair regrowth and reversal of miniaturization in men with androgenetic alopecia: A randomized controlled open-label, evaluator-blinded study / S.J. Shanshanwal, R.S. Dhurat // Indian J Dermatol Venereol Leprol. – 2017. – Vol. 83. – №1. – P. 47-54.
185. Shapiro, J. Clinical practice: Hair loss in women. / J. Shapiro // N Engl J Med. – 2007. – Vol. 357. – №16. – P. 1620-1630.
186. Sharma, A. Linear discriminant analysis for the small sample size problem: an overview / Sharma, A, K.K. Paliwal // Int. J. Mach. Learn. & Cyber. – 2015. – Vol. 6. – P. 443-454.
187. Sharma, A. Tretinoin enhances minoxidil response in androgenetic alopecia patients by upregulating follicular sulfotransferase enzymes / A. Sharma, A. Goren, R. Dhurat [et al.] // Dermatol Ther. – 2019. – Vol. 32. – №3. – P. e12915.
188. Sinclair, R. Female pattern hair loss: A pilot study investigating combination therapy with low-dose oral minoxidil and spironolactone / R. Sinclair // Int J Dermatol. – 2018. – Vol. 57. – P. 104-109.
189. Sinclair, R. The reliability of horizontally sectioned scalp biopsies in the diagnosis of chronic diffuse telogen hair loss in women / R. Sinclair // J. Am. Acad. Dermatol. – 2004. – Vol. 51. – №2. – P. 189-199.

190. Sinclair, R. Treatment of female pattern hair loss with oral antiandrogens / R. Sinclair, M. Wewerinke, D. Jolley // *Br J Dermatol.* – 2005. – Vol. 152. – P. 466-473.
191. Singh, A. Microneedling: Advances and widening horizons / A. Singh, S. Yadav // *Indian Dermatol Online J.* – 2016. – Vol. 7. – P. 244-254.
192. Smith, M.A. Wells RS. Male-type alopecia, alopecia areata, and normal hair in women / M.A. Smith, R.S. Wells // *Archives of Dermatology.* – 1964. – Vol. 89. – P. 155-158.
193. Sperling, L.C. Histopathology of non-scarring alopecia / L.C. Sperling, G.P. Lupton // *J Cutan Pathol.* – 1995. – Vol. 22. – №2. – P. 97-114.
194. Starace, M. Female Androgenetic Alopecia: An Update on Diagnosis and Management / M. Starace, G. Orlando, A. Alessandrini, B.M. Piraccini // *Am J Clin Dermatol.* – 2020. – Vol. 21. – №1. – P. 69-84.
195. Stout, S.M. Finasteride treatment of hair loss in women / S.M. Stout, J.L. Stumpf // *Ann Pharmacother.* – 2010. – Vol. 44. – №6. – P. 1090-1097.
196. Swerdloff, R.S. Dihydrotestosterone: biochemistry, physiology, and clinical implications of elevated blood levels / R.S. Swerdloff, R.E. Dudley, S.T. Page [et al.] // *Endocr. Rev.* – 2017. – Vol. 38. – №3. – P. 220-254.
197. Takikawa, M. Enhanced effect of platelet-rich plasma containing a new carrier on hair growth / M. Takikawa, S. Nakamura, S. Nakamura [et al.] // *Dermatol Surg.* – 2011. – Vol. 37. – P. 1721-1729.
198. Tasli, L. The role of various immersion liquids at digital dermoscopy in structural analysis / L. Tasli, O. Oguz // *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* – 2011. – Vol. 77. – №1. – P. 110.
199. Thompson, I.M. Jr. Long-term survival of participants in the prostate cancer prevention trial / I.M. Jr. Thompson, P.J. Goodman, C.M. Tangen [et al.] // *N Engl J Med.* – 2013. – Vol. 369. – P. 603-610.
200. Tosti, A. Androgenetic alopecia in children: report of 20 cases / A. Tosti, M. Iorizzo, B.M. Piraccini // *Br. J. Dermatol.* – 2005. – Vol. 152. – №3. – P. 556-559.
201. Tosti, A. Hair loss in women / A. Tosti, B.M. Piraccini, A. Sisti, B. Duque-Estrada // *Minerva Ginecol.* – 2009. – Vol. 61. – №5. – P. 445-452.

202. Trueb, R.M. Alopecia: Guide to Successful Management / R.M. Trueb, W.S. Lee // Springer International Publishing AG. – 2014.
203. Trüeb, R.M. Molecular mechanisms of androgenetic alopecia / R.M. Trüeb // Exp Gerontol. – 2002. – Vol. 37. – №8-9. – P. 981-990.
204. Trueb, R.M. Swiss Trichology Study Group. Finasteride treatment of patterned hair loss in normoandrogenic postmenopausal women / R.M. Trueb // Dermatology. – 2004. – Vol. 209. – №3. – P. 202-207.
205. Trüeb, R.M. Systematic approach to hair loss in women / R.M. Trüeb // J Dtsch Dermatol Ges. – 2010. – Vol. 8. – №4. – P.284-298.
206. Tsunemi, Y. Long-term safety and efficacy of dutasteride in the treatment of male patients with androgenetic alopecia / Y. Tsunemi, R. Irisawa, H. Yoshiie [et al.] // J Dermatol. – 2016. – Vol. 43. – P. 1051-1058.
207. Unger, W.P. Hair transplanting: an important but often forgotten treatment for female pattern hair loss / W.P. Unger, R.H. Unger // J Am Acad Dermatol. – 2003. – Vol. 49. – №5. – P. 853-860.
208. Uno, H. Action of topical minoxidil in the bald stump-tailed macaque / H. Uno, A. Cappas, P.J. Brigham // Am Acad Dermatol. – 1987. – Vol. 16. – P. 657-668.
209. Van Neste, D. Critical study of hair growth analysis with computer-assisted methods / D. Van Neste, R.M. Trüeb // J Eur Acad Dermatol Venereol. – 2006. – Vol. 20. – №5. – P. 578-583.
210. Van Neste, D. Female patients complaining about hair loss: documentation of defective scalp hair dynamics with contrast-enhanced phototrichogram / D. Van Neste // Skin Res Technol. – 2006. – Vol. 12. – №2. – P. 83-88.
211. Van Zuuren, E.J. Evidence-based treatments for female pattern hair loss: a summary of a Cochrane systematic review / E.J. Van Zuuren, Z. Fedorowicz, B. Carter // Br J Dermatol. – 2012. – Vol. 167. – P. 995-1010.
212. Vexiau, P. Effects of minoxidil 2% vs. cyproterone acetate treatment on female androgenetic alopecia: A controlled, 12-month randomized trial / P. Vexiau, C. Chaspoux, P. Boudou [et al.] // Br J Dermatol. – 2002. – Vol. 146. – P. 992-999.

213. Vexiau, P. Role of androgens in female-pattern androgenetic alopecia, either alone or associated with other symptoms of hyperandrogenism / P. Vexiau, C. Chaspoux, P. Boudou [et al.] // Arch Dermatol Res. – 2000. – Vol. 292. – №12. – P. 598-604.
214. Vujovic, A. The female pattern hair loss: review of etiopathogenesis and diagnosis / A. Vujovic, V. Del Marmol // Biomed Res Int. – 2014. – Vol. 2014. – P. 767628
215. Wallace, M.P. Hair diagnoses and signs: the use of dermatoscopy / M.P. Wallace, D.A. de Berker // Clin Exp Dermatol. – 2010. – Vol. 35. – №1. – P. 41-46.
216. Wang, T.L. Prevalence of androgenetic alopecia in China: A community-based study in six cities / T.L. Wang, C. Zhou, Y.W. Shen [et al.] // Br J Dermatol. – 2010. – Vol. 162. – P. 843-847.
217. Whiting, D.A. Diagnostic and predictive value of horizontal sections of scalp biopsy specimens in male pattern androgenetic alopecia / D.A. Whiting // J Am Acad Dermatol. – 1993. – Vol. 28. – №5. – P. 755-763.
218. Whiting, D.A. Measuring reversal of hair miniaturization in androgenetic alopecia by follicular counts in horizontal sections of serial scalp biopsies: results of finasteride 1 mg treatment of men and postmenopausal women / D.A. Whiting, J. Waldstreicher, M. Sanchez, K.D. Kaufman // J Investig Dermatol Symp Proc. – 1999. – Vol. 4. – P. 282-284.
219. Yazdabadi, A. Treatment of female pattern hair loss with the androgen receptor antagonist flutamide / A. Yazdabadi, R. Sinclair // Australas J Dermatol. – 2011. – Vol. 52. – №2. – P. 132-134.
220. Yeon, J.H. 5 mg/day finasteride treatment for normoandrogenic Asian women with female pattern hair loss / J.H. Yeon, J.Y. Jung, B.J. Kim [et al.] // J Eur Acad Dermatol Venereol. – 2011. – Vol. 25. – №2. – P. 211-214.
221. Yip, L. Association analysis of oestrogen receptor beta gene (ESR2) polymorphisms with female pattern hair loss / L. Yip, S. Zaloumis, D. Irwin [et al.] // Br J Dermatol. – 2012. – Vol. 166. – №5. – P. 1131-1134.

222. Yip, L. Role of genetics and sex steroid hormones in male androgenetic alopecia and female pattern hair loss: an update of what we now know / L. Yip, N. Rufaut, R. Sinclair R // *Australas. J. Dermatol.* – 2011. – Vol. 52. – №2. – P. 81-88.

223. York, K. A review of the treatment of male pattern hair loss / K. York, N. Meah, B. Bhoyrul, R. Sinclair // *Expert Opin Pharmacother.* – 2020. – Vol. 21. – №5. – P. 603-612.

224. Zavorka, S. Minimum Sample Size Considerations for Two-Group Linear and Quadratic Discriminant Analysis with Rare Populations / S. Zavorka, J. Perrett // *Communications in Statistics - Simulation and Computation.* – 2014. – Vol. 43. – №7. – P. 1726-1739.