

Андрогенетическое поредение волос по женскому типу: обзор клинической картины, патофизиологии и зарубежного опыта лечения

В. С. Новоселов, д.м-т.н., доцент кафедры¹, член-корреспондент РАЕН, председатель Московского общества дерматовенерологов и косметологов имени А.И. Пospelова

А. А. Ковалева, клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии²

¹Кафедра кожных и венерических болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, г. Москва

²ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

Female hair loss: review of clinical picture, pathophysiology and foreign experience of treatment

V. S. Novosyolov, A. A. Kovalyova

First Moscow State Medical University n.a. I.M. Sechenov, Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov; Moscow, Russia

Резюме

Женский тип потери волос или женская андрогенная алопеция является основной причиной выпадения волос у взрослых женщин и оказывает значительное влияние на качество жизни пациенток. Она представляет собой безрубцовую алопецию с мультифакториальной этиологией, поражающую в большинстве случаев женщин в постменопаузе и характеризуется постепенной миниатюризацией фолликулов, приводя к последующему снижению количества волос. Несмотря на высокую частоту заболевания и значимость ее психологического влияния, патогенез данного процесса еще не до конца изучен, поскольку включает как генетические и гормональные, так и экологические факторы. Кроме того, ответ пациентов на лечение довольно variabelен. Цель лечения: уменьшение выпадения волос и стимуляция роста новых волос. В настоящее время имеются множество методов терапии, однако остается открытым вопрос, какой из них является наиболее эффективным. Раннее начало терапии и комбинация различных способов лечения дают наилучший результат.

Ключевые слова: алопеция, андрогены, женский тип потери волос, миноксидил, финастерид.

Summary

Female type of hair loss or female androgenic alopecia is the main cause of hair loss in adult women. It has a significant impact on the quality of life of these patients. It is a non-scarified alopecia with a multifactorial etiology, affecting in most cases postmenopausal women and is characterized by a gradual miniaturization of the follicles, leading to the subsequent increase in the amount of hair. Despite the high frequency of the disease and the importance of its psychological impact, the pathogenesis of this process has not yet been fully understood, since it includes both genetic and hormonal, and environmental factors. In addition, patients' response to treatment is quite variable. The goal of the treatment is to reduce hair loss and stimulate growth of new hair. Currently, there are many therapies, however, the question remains open, which of them is the most effective. Early start of therapy and combining different treatments give the best result.

Key words: alopecia, androgens, female hair loss type, minoxidil, finasteride.

Введение

Этимологически слово «алопеция» происходит от греческого ἀλώπηξ (*alōpēx*), что означает «лиса». Это аллюзия на постоянную потерю волос, которой страдают эти животные на протяжении жизни. Согласно бразильско-португальскому орфографическому словарю слово «алопеция» не должно быть с акцентом (ударение на предпоследнем слоге) в связи с влиянием латинского (*alopecia*) [1–3].

У мужчин описание классической клинической картины облысения известно с древности. В качестве примера можно назвать наблюдения Гипократа (400-й год до н.э.) о том, что у евнухов не развивалось облысения. Позже Джозеф Пленк (Joseph Plenck) в своей книге *Doctrina de Morbis Cutaneis* (Вена, 1776) выявил, что

в этих случаях происходит миниатюризация волосных фолликулов, которые он назвал алопециями. Он также разграничивал болезнь в двух направлениях в соответствии с ее развитием — *universalem* (повсеместная), *epartialem* (частичная) и в десяти направлениях согласно причине — *febrisequa* (лихорадочная), *puerperarum* (послеродовая), *morborum exantematicorum* (сыпная болезнь), *acrimoniosa* (желчная), *phthisicorum* (туберкулезная или чахоточная), *a debilitate nervosa* (нервная), *fenum* (сенная), *hereditaria* (наследственная), *a mercurii vapore* и *caufa externa* (жаркая среда или наружный жар) [4]. Однако процесс диффузного облысения (касающийся в основном женщин) на сегодняшний день до сих пор вызывает путаницу в номенклатуре [5].

Первоначально термин «диффузная алопеция у женщин» широко использовался для характеристики заболевания [6, 7]. После 1942 года, когда Гамильтон (Hamilton) продемонстрировал участие мужских гормонов в развитии классической облысения у мужчин, термин «андрогенетическая алопеция» был создан, чтобы подчеркнуть гормональные и генетические факторы, связанные с развитием этой болезни [8, 9]. Так как предполагалось, что диффузная алопеция (которой чаще всего страдают женщины) имеет то же происхождение, начали использовать термин «женская андрогенная алопеция», или «женское облысение» [7].

Несмотря на то что изменения в фолликулах, которые приводят к алопеции, схожи между мужчинами

и женщинами, клинические проявления и ответ на антиандрогенную терапию бывают разными. Кроме того, участие андрогенов в развитии женского облысения еще не выяснено. Учитывая эти различия в отношении мужского типа облысения, термин «женский тип потери волос» (*female pattern hair loss*, FPHL) был предпочтительнее, чем «женская андрогенная алопеция» [5]. В данной работе мы принимаем термин FPHL для обозначения облысения у женщин и мужской тип алопеции (*male pattern alopecia*, МРА) для обозначения облысения у мужчин. Несмотря на такое разделение, у женщин может быть облысение, похожее на мужской тип, и наоборот.

FPHL характеризуется как не оставляющая рубцов диффузная алопеция, развивающаяся из-за постепенной миниатюризации волосных фолликулов и последующего сокращения количества волос, особенно в центральной, лобной и теменной областях волосистой части головы [10].

FPHL является состоянием, которое наиболее часто приводит к выпадению волос у взрослых женщин. Его распространенность увеличивается с возрастом, а заболевание демонстрирует непостоянный ответ на лечение [11]. Эти проявления изменяют внешний вид и сильно влияют на самооценку, негативно сказываясь на качестве жизни пациенток.

Эпидемиология

Выпадение волос и жалобы на их поредение часто встречаются в дерматологической практике. По данным переписи населения, проведенной бразильским обществом дерматологии в 2006 году среди 36253 пациенток, безрубцовая алопеция (неуточненная) была одним из десяти самых распространенных диагнозов [12].

Частота FPHL варьирует между различными группами населения и увеличивается с возрастом. Однако сравнение исследований распространенности затруднено из-за отсутствия общепринятых критериев диагностики для определения заболевания [10].

В целом FPHL начинается в репродуктивном возрасте. Более тяжелые случаи заболевания уже заметны

в период полового созревания. Однако имеется большой спрос на лечение среди пациентов в возрасте 25–40 лет. Второй пик заболеваемости приходится на период менопаузы, т.е. между 50 и 60 годами [10, 13, 14].

Поскольку болезнь имеет медленное прогрессирующее течение, исследования, учитывающие только клинические критерии, обычно выявляют случаи с заметным снижением объема волос и небольшой распространенностью среди молодежи. Тем не менее, если бы начали использовать более чувствительную диагностику, такую как дермоскопическая идентификация миниатюризации волос, распространенность FPHL могла бы увеличиться во всех возрастных группах [15].

В 2001 году в США провели исследование 1008 европеоидных женщин, которое выявило заболеваемость 3% на третьем десятилетии жизни. Распространенность постепенно увеличивалась с возрастом, достигая 32% на девятом десятилетии жизни. Общий показатель распространенности составил 19% [16].

В 2001 году исследование, проведенное в Англии на 377 пациентах, показало 6% преобладания среди женщин в возрасте до 50 лет. Самый высокий уровень распространенности был среди женщин старше 70 лет (38%) [17].

В 2005 году австралийское исследование, проведенное на 717 женщинах, выявило распространенность в 13% на третьем десятилетии жизни и распространенность в 54% на восьмом десятилетии жизни. Общий показатель распространенности составил 32% [18].

Исследование, проведенное на 4601 корейской женщине в 2001 году, предоставило общий показатель распространенности в 5,6% и прогрессивно более высокую распространенность с увеличением возраста [19].

В 2010 году исследование населения с участием 8446 китайских женщин обнаружило аналогичные показатели распространенности с теми, что были найдены в корейском исследовании [20].

Недавнее исследование, проведенное на Тайване на 26226 женщинах, показало снижение общей распростра-

ненности FPHL у европеоидов. Тем не менее распространенность FPHL у европеоидных женщин по-прежнему выше, чем у корейских или китайских женщин [21]. В дополнение к распространенности исследования также была осуществлена попытка определения возможных факторов риска, связанных с FPHL. Авторы обнаружили положительную связь между FPHL и индексом массы тела выше 26 кг/м (OR = 1,1), гликемией натощак выше 110 мг% (OR = 1,1), подростковым возрастом до 16 лет (OR = 1,2), низким (≤ 3) числом родов (OR = 1,2), использованием оральных контрацептивов в течение более одного года (OR = 1,2) и пребыванием на солнце в течение более чем 16 часов в неделю (OR = 1,2). Однако женщины, которые были на грудном вскармливании (OR = 0,9), избегали солнечного воздействия (OR = 0,8) или имели менструальный цикл короче 35 дней (OR = 0,9), были менее склонны к развитию заболевания. Эти данные свидетельствуют о том, что высокие уровни эстрогена могут положительно коррелировать с FPHL, что предполагает потенциальный эпигенетический контроль над FPHL [21].

На сегодняшний день нет исследований о распространенности FPHL среди африканских и бразильских женщин.

Хотя большинство пациентов с FPHL не имеют других признаков гиперандрогении, FPHL связана с гиперандрогенными состояниями, наиболее распространенным из которых является синдром поликистозных яичников (СПКЯ) [22]. В исследовании, проведенном в Англии в 2003 году, оценивали 89 женщин с FPHL по сравнению с контрольной группой. Среди этих пациентов с FPHL у 67% был диагностирован СПКЯ по сравнению с 27% в контрольной группе.

Было установлено, что FPHL чаще проявляется в зрелом возрасте, однако может возникать в детском и подростковом. В 2004 году Tosti и коллеги сообщили о 20 случаях заболевания детей диффузным типом андрогенетической алопеции в возрасте 6–10 лет (12 из которых девочки). Никто из них не имел отклонений в лабораторных исследованиях, однако все имели отягощенный семейный анамнез [23]. Се-

рия случаев, включающая 43 ребенка (из которых 8 девочек) в возрасте от 12 до 18 лет, также описывала сильное значение семейного анамнеза. Только один испытуемый имел гормональные изменения [24].

Существуют доказательства того, что FPHL имеет фенотип, независимо ассоциированный с инсулинорезистентностью и атеросклерозом. Причина этих обнаружений пока не установлена, но это может быть связано с гиперандрогенным состоянием, вызванным инсулинорезистентностью, что также способствует развитию атеросклероза [25–27].

Исследование «случай — контроль», проведенное в Испании в 2011 году, оценивает 240 пациентов (60 мужчин и 60 женщин с потерей волос и 120 человек без алопеции в контрольной группе). Авторы обнаружили связь между ранним началом облысения (до 35 лет), гипергликемией, диабетом и низким уровнем ГСПГ. Также было показано, что ГСПГ является независимым предиктором развития гипергликемии у пациентов с алопецией даже после коррекции обхвата талии, пола и уровня тестостерона (OR = 3,35). Не было обнаружено связи между низким уровнем ГСПГ и гипергликемией в контрольной группе [28].

Для того чтобы изучить взаимосвязь между облысением и метаболическим синдромом, в Корее в 2012 году было проведено эпидемиологическое исследование. Были оценены 1 701 женщина и 1 707 мужчин. Женщины с метаболическим синдромом имели более высокую распространенность FPHL по сравнению с женщинами без FPHL (OR = 1,7). Однако такая связь не наблюдалась у мужской популяции, что подразумевает тот факт, что миниатюризация фолликулов при FPHL и при MPA возникает по разным причинам [29]. С другой стороны, у пациентов без метаболического синдрома не было обнаружено связи между FPHL и инсулинорезистентностью [30].

Эпидемиологическое исследование, проведенное в 2013 году на Тайване с участием 7252 испытуемых обоих полов, показало, что FPHL и MPA являются независимыми факторами риска смертности от заболеваний сердечно-сосудистой системы (HR = 2,3) и сахарного диабета (HR = 3,0) [31].

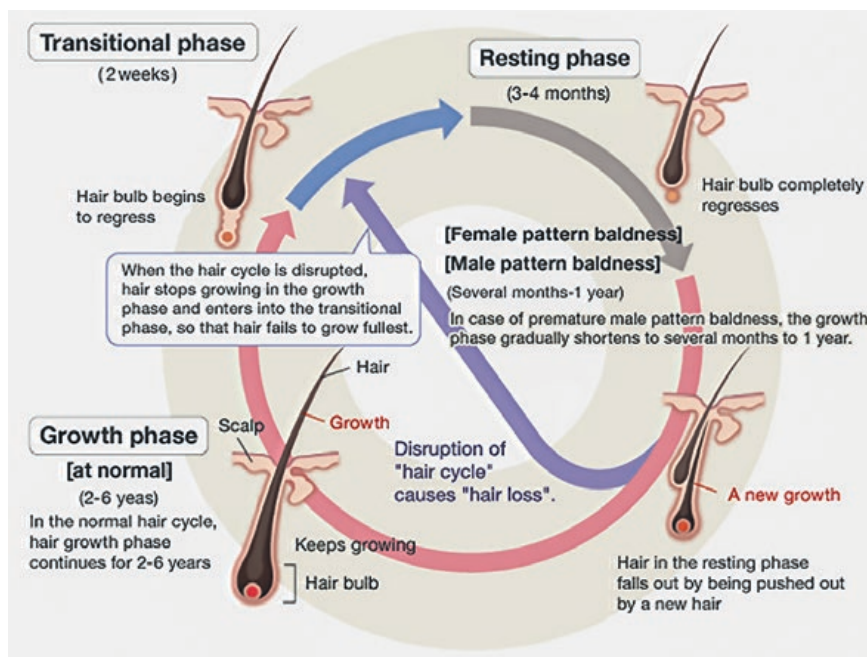


Рисунок 1. Когда цикл волос нарушается, фаза роста (анаген) останавливается и укорачивается, переходит в переходную фазу (катаген), так что волосы растут не в полной мере. Эти изменения могут возникать вместе или по отдельности как при FPHL, так и при MPA

Аналогичное исследование было проведено в 2005 году в Иране на 51 женщине с ишемической болезнью сердца (ИБС), 55 человек в группе контроля, которым провели коронарную ангиографию и выявили связь между FPHL и ИБС (RR = 1,26) [32].

Другое исследование «случай — контроль», проведенное в Испании на 37 пациентах с FPHL (37 человек в группе контроля), выявило более высокую распространенность атеросклероза сонной артерии (OR = 4,2) и метаболического синдрома (OR = 10,7) в исследуемой группе, чем в группе контроля [33].

Патофизиология

Патофизиология FPHL еще не полностью ясна. Есть доказательства того, что задействованы генетические, гормональные, а возможно, и экологические факторы [34].

Биологический цикл волосных фолликулов не синхронизирован между собой, что предполагает мозаичную картину кожи головы. Цикл разделяется на три фазы: анаген (фаза роста), катаген (регрессия) и телоген (фаза покоя). По окончании фазы телогена волос выпадает (экзогенная фаза) и заменяется новым волосом на ранней стадии роста. Как правило, фаза анагена длится от 2 до 8 лет; катаген длится от 2 до 3 недель, и фаза телогена длится около 3 месяцев [35].

На волосистой части головы взрослого человека, не имеющего патологических изменений, около 80–90% волос находятся в фазе анагена, 10–20% в фазе телогена и 1–2% — в катагене. Это можно подтвердить трихограммой или анатомо-патологической экспертизой [15].

При FPHL происходят сокращение продолжительности фазы анагена и миниатюризация дермального сосочка (истончение волос). Толстые пигментированные волосы постепенно сменяются миниатюрными волосками (рис. 1).

Кроме того, имеется задержка между концом фазы телогена и началом новой фазы анагена [36]. Эта фаза покоя, во время которой волосной фолликул остается пустым, известна как фаза кеногена (при FPHL и MPA наблюдается удлинение латентного периода этой фазы и миниатюризация фолликулов) [37]. Происходит постепенное уменьшение количества капилляров в пораженных областях. Хотя FPHL и MPA имеют клинические проявления с различными типами, такие изменения также происходят при MPA.

Волосной фолликул представляет собой сложную структуру, находящуюся в постоянной активности. Дисбаланс между различными факторами роста и цитокинами, которые

поддерживают фазу анагена (bFGF, FGF7, HGF, IGF-1, PGE2, VEGF, Wnt) и стимулируют апоптоз (FGF5, IL-1 α , PGD₂, TGF- β 1, TNF- α), может определить начало фазы катагена [38–45].

Диффузный апоптоз фолликулярных кератиноцитов приводит к регрессии фолликулов, наблюдаемой в фазе катагена. Преждевременное окончание фазы анагена — ключевой этап в развитии FPHL [36].

Апоптоз может быть инициирован двумя способами: через внешний путь с помощью специфической связи с группой мембранных рецепторов из надсемейства рецепторов фактора некроза или внутренний путь, который может привести к потере адгезии между кератиноцитами и снижению уровня факторов роста [46].

В волосяном фолликуле апоптоз начинается в меланогенной зоне (поздний анаген), распространяется на всю область (преждевременный катаген), а затем на внутреннюю и внешнюю корневые оболочки [47, 48].

Апоптоз в различных участках волосяного фолликула демонстрирует различные виды регулирования. До сих пор полностью не установлена прямая роль цитокинов и факторов роста в регуляции апоптоза фолликулярных кератиноцитов в этом процессе [47, 48].

Диаметр фолликулов напрямую зависит от размеров дермального сосочка [49]. Таким образом, процесс миниатюризации зависит от уменьшения объема сосочков. Поскольку волосы сохраняют одинаковую толщину от кончика до проксимальной части, пришли к выводу, что истончение происходит во время фазы анагена. Таким образом, понятно, что миниатюризация происходит где-то между фазой катагена и формированием новых волос [50, 51]. Факторы, которые непосредственно приводят к снижению объема сосочков, пока не известны и должны стать первоочередной целью в развитии методов лечения и профилактики FPHL.

Миниатюризованные волосы очень похожи на пушковые, но не являются ими. Хотя волос тонкий, он имеет развитую мышцу, поднимающую волос, в отличие от пушковых, в которых мышца не развита.

Возможный механизм миниатюризации фолликула — уменьшение

количества сосочковых клеток за счет апоптоза [52]. Хотя апоптоз может быть вызван в сосочковых фибробластах в экспериментальных условиях, сосочек является единственным компонентом фолликула, который постоянно экспрессирует высокий уровень антиапоптотических белков bcl-2, которые в теории придают устойчивость против проапоптотических стимулов [47, 48, 52, 53]. Срывы антиапоптотических механизмов должны быть исследованы в качестве ключевого элемента в патофизиологии FPHL.

Несмотря на значение гормональных факторов в развитии облысения, механизмы действия, через которые они приводят к укорочению фазы анагена и миниатюризации фолликулов, еще не выяснены.

Гормональные факторы

Общеизвестна со времен Гиппократа и Гамильтона (Hamilton) роль андрогенов в развитии облысения у мужчин. Однако наличие тестостерона (Т) вызывало алопецию у лиц с семейным анамнезом облысения [8]. Эти наблюдения в совокупности свидетельствуют о том, что Т или один из его метаболитов вовлечены в развитие МРА у лиц с генетической предрасположенностью.

Андрогены проходят через цитоплазматическую мембрану и соединяются со специфическими внутриклеточными рецепторами. Этот комплекс «гормон — рецептор» способствует транскрипции генов, которые отвечают за их воздействие на ткани [54].

Наличие того факта, что люди с генетической недостаточностью 5 α -редуктазы (5 α R) второго типа не становились лысыми, подразумевает, что дигидротестостерон (ДГТ) является основным андрогеном, участвующим в развитии МРА [55].

5 α R — это фермент, который преобразует Т в метаболит ДГТ. Существуют два типа 5 α R: тип 1 и тип 2. Тип-1 5 α R присутствует в сальных железах, тип-2 5 α R присутствует в мочеполовом тракте и в волосяных фолликулах [56].

Миниатюризация волосяного фолликула, вызываемая андрогенами, происходит в основном благодаря действию ДГТ, который имеет в пять раз

большую аффинность к рецептору андрогенов (AR), чем тестостерон [56]. Андроген, связываясь с AR, приводит к транскрипции генов, ответственных за его биологическое действие на клетки-мишени.

Кроме того, ДГТ может влиять на цикл фолликула путем взаимодействия с Wnt-сигнальным путем. Wnt-сигнальный путь индуцирует клетки дермального сосочка к поддержанию фазы анагена [42]. В дополнение к ДГТ, опосредуемому Wnt-3 α , подавляет рост кератиноцитов в культуре клеток, полученных из дермального сосочка от пациента с облысением [57]. Взаимодействие этих путей может быть важной мишенью для лечения облысения. Недавняя I фаза клинических испытаний показала улучшение плотности и густоты волос у мужчин с МРА при инфильтрации комплекса, содержащего активность Wnt-сигнального пути [58].

Несмотря на то что доказательства, свидетельствующие об участии андрогенов в облысении, возникли из исследований мужчин, было предположено, что андрогены играют такую же роль в облысении женщин из-за идеи того, что, несмотря на клинические отличия, мужское и женское облысение являются одним и тем же.

Блокирование 5 α R второго типа доказало свою эффективность в лечении МРА, подтверждая значимость ДГТ в патофизиологии заболевания. Однако финастерид и дутастерид (даже в высоких дозах) показали менее стабильные результаты в лечении FPHL [59–65].

Ароматаза — это фермент, который конвертирует андростендион в эстрон и тестостерон в эстрадиол, оказывая антиандрогенное действие. В 1997 году в исследовании Sawaya с участием 12 мужчин и 12 женщин, страдающих от облысения, уровень ароматазы фолликулах лобной зоны у женщин с FPHL был вдвое меньше, чем в затылочной области. Сравнение с фолликулами лобной области мужчин показало, что эти уровни были в шесть раз больше, что может объяснять не такую сильную степень тяжести и относительно небольшое прореживание передней линии волос при FPHL [67]. Данные свидетельствуют о том, что ароматаза может

оказывать защитное действие против облысения путем преобразования андрогенов в эстрогены.

Роль эстрогенов в патогенезе FPHL также до сих пор не ясна. Эстрогены могут помочь при потере волос, ингибируя 5 α -редуктазу [68]. Стимулирующий эффект эстрогенов был продемонстрирован за счет большей встречаемости этого состояния у женщин в постменопаузе и выпадения волос, что происходило при снижении уровня эстрогенов после терапии ингибитором ароматазы [66, 69, 70]. Продление анагена во время беременности объясняется повышением эстрогенов, а повышенное выпадение волос после родов, как полагают, вызвано внезапной потерей эстрогенов [71]. Топические лосьоны с эстрогеном широко используются в качестве стимулятора роста волос с противоречивыми результатами [72]. И наоборот, было показано, что вариант гена ароматазы, CYP19A1, связанный с более высоким уровнем циркулирующих эстрогенов, приводит к развитию FPHL [73]. Другие предлагаемые параметры, которые могут повлиять на FPHL, включают резистентность к инсулину, микрососудистую недостаточность и воспалительные нарушения [74].

Микровоспаление

При облысении процесс миниатюризации может сопровождаться от легкой до умеренной лимфогистиоцитарной воспалительной инфильтрацией в перифолликулярной области. Термин «микровоспаление» был использован для того, чтобы отличать его от воспаления, которое развивается при рубцовой алопеции [75, 76].

Частота этого процесса различна. В 1993 году Уитинг (Whiting) оценил наличие воспалительного инфильтрата у 106 мужчин с МРА, 22 в контрольной группе (13 мужчин и 9 женщин). Легкий воспалительный инфильтрат был найден в 30 % случаев и контроле. Однако умеренный воспалительный инфильтрат был обнаружен в 36 % случаев по сравнению с только 9,1 % в группе контроля [77].

Тот факт, что воспалительный процесс происходит в верхней части фолликула, говорит о том, что причинный фактор может влиять на этот регион. Внешние факторы,

такие как ультрафиолетовое излучение, загрязнение окружающей среды, микробиота кожи и фолликула (например, *Propionibacterium spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Malassezia spp.*), в частности, могут быть задействованы в индукции процесса микровоспаления [75].

Значение этого микровоспалительного процесса в развитии FPHL, а также его возможная причастность к процессу миниатюризации и гормональные элементы, участвующие в FPHL, пока не установлены.

Генетика

Пациенты с FPHL часто сообщают о членах своей семьи, у которых тоже имеется данное заболевание (40–54 %), особенно в случаях ранней клинической манифестации (до 40 лет) [21]. Сравнительное исследование, в котором оценивали облысение у мужчин-близнецов, выявило в два раза более высокий уровень соответствия у монозиготных близнецов, чем у дизиготных близнецов [78].

Семейная сегрегация еще не полностью понятна, однако высокая распространенность FPHL и тот факт, что FPHL проявляется с разной степенью интенсивности и начинается в разном возрасте, предполагают полигенный тип с неполной пенетрантностью [79, 80]. Кроме того, влияние семейного анамнеза на развитие облысения может отличаться у мужчин и женщин по форме (классическая или диффузная) [81].

Несмотря на важное значение ДГТ в развитии МРА, не обнаружено корреляции между генами SRD 5A1 и SRD 5A2 (отвечающими за выработку первого и второго типов фермента 5 α -редуктазы), а также за развитие облысения [82].

Самое сильное доказательство участия генов в развитии облысения получено из исследований гена AR у мужчин. Однонуклеотидный полиморфизм в первом экзоне, известный как STUL, связан с облысением. Хотя это изменение встречается у 98 % мужчин с преждевременным облысением и у 92 % мужчин с поздним облысением, его также обнаружили у 77 % мужчин без облысения [83–85].

Эти данные предполагают наличие других изменений, необходимых

для развития МРА, что поддерживает гипотезу о полигенном происхождении и эпигенетическом контроле этого состояния, таких как гормональные изменения, лекарства и влияние среды.

Количество CAG-повторов в первом экзоне гена AR варьирует среди людей. Наблюдались обратная зависимость между числом CAG-повторов в amino-концевой части и активация AR. Это означает, что лица с меньшим количеством повторений имеют повышенный риск облысения [80].

Однако, так как ген AR находится на X-хромосоме, это не подтверждает соответствия фенотипов отцов и сыновей. Таким образом, существует либо прямая передача материнской, либо полигенное наследование (аутосомное). Другая гипотеза состоит в том, что в дополнение к этому гену другие элементы окружающей среды участвуют в развитии облысения.

Существует меньше доказательств участия гена AR в патофизиологии в FPHL, чем в МРА. Не было обнаружено никакой связи между наличием Stul-фрагмента и FPHL [86]. Однако как и у мужчин, количество CAG-повторов в первом экзоне гена AR обратно коррелирует с FPHL [87, 88]. Это наблюдение позволило разработать генетический тест, в котором обнаружение небольшого числа CAG-повторов связано с повышенным риском развития FPHL, в то время как большее количество повторов связано с более низким риском (www.hairdx.com).

У женщин с FPHL (особенно у молодых) был выявлен нефункционирующий однонуклеотидный полиморфизм (rs4646) в гене, который кодирует ароматазу (CYP19A1) [73].

Мета-анализ семи геном-ассоциированных исследований выявил шесть восприимчивых локусов, ассоциированных с МРА: 1p36.22, 2q37.3, 7p21.1, 7q11.22, 17q21.31 и 18q21.1 [89]. Однако исследование, проведенное Редлером (Redler) в 2013 году с участием 405 женщин, страдающих от облысения, 469 женщин в группе контроля, не обнаружило никакой связи между этими локусами и FPHL [90].

В последующих исследованиях четырех новых локусов, ассоциированных с МРА (2q35, 3q25.1, 5q33.3 и 12p12.1), не было выявлено связи

с FPHL [91, 92]. Все эти данные вместе предполагают, что МРА и FPHL имеют различные этиопатогенетические факторы.

Помимо генетики, для развития FPHL также могут быть важны внешние факторы. Американское исследование, проведенное в 2012 году на 98 женщинах — однойцевых близнецах, выявило ряд экологических факторов, возможно, связанных с FPHL. К ним относятся уровень тестостерона, психологический стресс, гипертония, сахарный диабет, курение, множественные браки, отсутствие защиты от солнца, более высокий доход и низкая физическая активность [93]. Однако роль этих факторов в причинно-следственной модели FPHL еще нужно определить.

Клиническая картина и классификация

Уменьшение толщины волос и плотности приводит к уменьшению объема волос (в среднем: толщина волоса × количество волос) [17, 83].

Это явление может быть замечено пациентом различными способами. Разделив волосы посередине, разделительная линия становится все более очевидной (линия входа), и когда волосы завязаны вместе (хвост), держатель хвоста разбалтывается или приходится чаще стягивать волосы резинкой [15]. По мере развития клинической картины кожа головы становится более заметной и может быть полностью видна в более запущенных случаях.

Клинически FPHL может проявляться тремя способами [94].

1. Диффузное поредение верхней бипариетальной и теменной областей с сохранением передней линии имплантации волос. Этот тип может быть классифицирован с использованием двух шкал. Шкала Людвиг (Ludwig) [7], которая подразделяет его на три степени от легкого истончения при первой степени до полного отсутствия волосков в зоне поражения при третьей. Хотя она широко используется, эта шкала имеет ряд ограничений, поскольку не позволяет классифицировать промежуточные стадии более точно. Кроме того, это не самый подходящий способ терапевтической оценки,

так как лечение — даже пересадка фолликулов — вряд ли поможет вернуться к полному восстановлению. Классификация Синклера (Sinclair) похожа, но в ней болезнь подразделяется на четыре уровня интенсивности на основе нормальной кожи головы, что делает ее более приспособляемой под каждого пациента [95].

2. Истончение верхней битемпоральной области и темени с фронтальной акцентуацией (тип «рождественская елка»). При этом типе, который был описан Олсеном (Olsen) в 1999 году [96, 97], в дополнение к процессу диффузного истончения имеется акцентуация на центральной линии, превращающая ее в треугольник с основанием на передней линии имплантации волос.

3. Истончение с битемпоральными выемками. Это считается классической клинической картиной. Этот тип был предложен Гамильтоном (Hamilton) в 1951 году и видоизменен Норвудом (Norwood) в 1975-м [9, 98]. Эта система главным образом используется для классификации мужского облысения, однако такой тип может иногда встречаться и у женщин.

В 2011 году Ли (Lee) разработал новую классификацию, известную как BASP (базовый и специфический). Целью Ли было разработать единую шкалу, которую легко запомнить, применять и использовать при различных видах облысения как у мужчин, так и у женщин [99–101].

Основные формы представляются по типу передней линии имплантации волос (L, M, C и U). К специфическим особенностям относятся плотность волос в разных областях (лобной и теменной). Данная классификация зависит от сочетания основных и специфических форм [101].

На медицинском осмотре тест натяжения (Sabouraud's sign) может выявить увеличение выпадения телогенных волос. Количество волос, которые выпадают, зависит от количества вытягиваемых волосков. Учитывая, что от 10 до 20 % волос находятся в стадии телогена, и многие из них до сих пор прочно удерживаются

в эпителиальном мешке, ожидается, что до 10 % от вытягиваемых волос могут выпасть [15].

Когда тест положительный при FPHL, он ограничен в зонах, пораженных этим заболеванием. Диффузно положительный тест указывает на выпадение волос в стадии телогена или диффузную очаговую алопецию [100]. Наличие телогенных волос короче 3 см представляет фазу телогена в миниатюризированных фолликулах и достоверно свидетельствует о диагнозе FPHL [13]. Тест показывает большую вариабельность и отсутствие стандартизации. Мытье волос перед тестом смывает телогенные волосы, что может повлиять на результаты теста.

Как правило, FPHL не сопровождается системными симптомами или клиническими находками, выходящими за пределы волосистой части головы.

Лабораторные исследования

FPHL не связано с характерными лабораторными изменениями. Исследование причин выпадения волос в стадии телогена (*telogen effluvium*) может принести терапевтическую пользу пациентам с сопутствующими состояниями.

Связь между возможным изменением уровня ферритина и FPHL является спорной. Некоторые исследования показали более низкий уровень ферритина у пациентов с FPHL по сравнению с контрольной группой и лучшую реакцию на антиандрогенную терапию у пациентов с уровнем ферритина более 40 мкг/л [102, 103].

Однако анализ, проведенный Тростом (Trost) и его коллегами в 2006 году, заключил, что нет никаких доказательств для рутинного определения уровня ферритина при исследовании выпадения волос, так же как нет никаких доказательств для применения препаратов железа у пациентов без анемии. Решения о выполнении или невыполнении лабораторных исследований и приеме препарата должны приниматься в индивидуальном порядке [104].

Трост (Trost) также отмечает, что, несмотря на отсутствие доказательств, он выполняет рутинные лабораторные тесты и пролечивает дефицит железа у пациентов независимо от наличия или отсутствия у них анемии. По его

мнению, больные показывают лучший терапевтический эффект, когда уровень ферритина в сыворотке крови превышает 20 мкг/мл [104].

У большинства женщин с PFA гиперандрогения не наблюдается. Наличие других признаков и симптомов, которые указывают на наличие гиперандрогении, такие как изменения менструального цикла, бесплодие, гипертрофия клитора, изменения либидо, гирсутизм, акне, жирная кожа и изменения тембра голоса, должны быть клинически оценены и представляют собой предупреждающий знак [105].

Европейский консенсус, состоявшийся в 2011 году, рекомендует индекс свободного андрогена (ИСА, FAI) и дозу пролактина в качестве скрининговых тестов. ИСА — это отношение между общим тестостероном и глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ) (общий тестостерон [нмоль/Л] / ГСПГ [нмоль/Л] × 100). В зависимости от результатов и клинического контекста может быть выполнена дополнительная эндокринологическая оценка. ИСА ≥ 5 свидетельствует о синдроме поликистозных яичников. Использование гормональных контрацептивов приводит к изменениям уровня ГСПГ. Следовательно, лабораторные исследования должны выполняться только после отмены гормональной контрацепции не менее чем два месяца назад [94].

Кроме того, необходимо контролировать уровень ТТГ, так как дисфункция щитовидной железы может способствовать выпадению волос, связанному с FPHL [106].

Важность витамина D в дополнение к метаболизму кальция широко обсуждается в последние годы. Недавнее исследование с участием 80 женщин, больных выпадением волос в стадию телогена или FPHL, 40 в группе контроля, показало более низкие уровни витамина D при заболевании, чем в группе контроля [107]. Тем не менее его роль в цикле развития волоса и в развитии алопеции до сих пор не выяснена [108, 109].

Лечение

Несмотря на то что эта болезнь представляется лишь косметическим дефектом, она является хроническим процессом, оказывающим существен-

ное негативное психологическое воздействие на пациента. Поэтому крайне важны консультации о реалистичных ожиданиях и необходимости многолетнего лечения для сохранения ранее достигнутого результата. Лечение FPHL предполагает уменьшение выпадения волос и стимуляцию роста новых волос. Сегодня доступны различные методы лечения FPHL, но остается неясным, какие являются наиболее эффективными. В целом раннее начало лечения и сочетание различных форм представляется более эффективным, чем монотерапия.

Фармакологическое лечение

Топический миноксидил. Топический раствор миноксидила при ежедневном двухкратном применении 1 мл 2-процентного раствора является единственным методом лечения, которое в настоящее время одобрено Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (US Food and Drug Administration, FDA) при FPHL и рекомендуется для улучшения или предотвращения прогрессирования данного состояния у женщин старше 18 лет [110]. Миноксидил является единственным препаратом, который имеет показатель эффективности по результатам Кокрановского систематического обзора [111], однако его стимулирующее действие не изучено. Известно, что миноксидил стимулирует рост волос, утолщает диаметр волосяного фолликула и продлевает фазу анагена, при этом сокращая фазу телогена в цикле роста волос через дополнительное сосудорасширяющее, пролиферативное, антиандрогенное и противовоспалительное действия [112, 113]. Другие считают, что миноксидил действует как неспецифический биологический модификатор через преобразование тестостерона в менее активные андрогены [114]. Топические растворы или пены 2 или 5 % разрешены для лечения AGA и FPHL.

Ряд рандомизированных плацебо-контролируемых исследований доказывают эффективность и хороший профиль безопасности миноксидила при выпадении волос [115–118]. При ежедневном двухкратном применении более высокие концентрации (5 %), похоже, превосходят 2-процентные

препараты, но имеют больше связанных с лечением местных побочных эффектов, таких как гипертрихоз лица и контактный дерматит с зудом кожи головы и раздражением [119]. Пятипроцентную пену применяют один раз в день, что, как было показано, имеет такую же клиническую эффективность, но с меньшим количеством нежелательных побочных эффектов [120].

Антиандрогенная терапия (системная). Виды антиандрогенной терапии делятся на два типа: периферические антиандрогены и антагонисты AR.

А. Периферические антиандрогены — финастерид. Финастерид является специфическим ингибитором 5α-редуктазы второго типа и блокирует превращение тестостерона в ДГТ. Этот препарат одобрен FDA в дозе 1 мг в сутки для лечения МАГА и рекомендуется для улучшения или предотвращения прогрессирования слабой или умеренной степени заболевания у мужчин старше 18 лет [110, 120]. Однако финастерид не так эффективен для женщин; он не предоставил никаких преимуществ по сравнению с плацебо у женщин в постменопаузе в течение однолетнего периода лечения [121]. Кроме того, препарат противопоказан женщинам репродуктивного возраста из-за риска феминизации плодов мужского пола и поражения печени. Однако исследования по применению финастерид у женщин в пременопаузе показали противоречивые результаты [122–124], для которых более высокие дозы (2,5–5,0 мг в день) могут быть необходимы для лечения FPHL. Финастерид 0,05 % в виде геля был использован для лечения облысения и показал многообещающие результаты [125].

Дутастерид является более мощным ингибитором 5α-редуктазы типов I и II, который в настоящее время не одобрен для лечения облысения. Дутастерид может снизить уровни сывороточного ДГТ более чем на 90 %. Кроме того, он с успехом был использован в дозе 2,5 мг в сутки у мужчин с МАГА, и, как сообщается, он успешно лечит FPHL без побочных эффектов в дозах от 0,25 до 0,5 мг в сутки [126, 127]. Кроме того, было отмечено, что мезотерапия с дутастеридсодержащими препаратами увеличивает рост волос у женщин после

18 недель лечения [128]. Дугастерид не следует применять женщинам детородного возраста или с нарушенной функцией печени.

Б. Антагонисты андрогеновых рецепторов — спиронолактон. Спиронолактон понижает уровень общего тестостерона и блокирует AR в тканях-мишенях. Хотя он не одобрен FDA, его часто используют *off-label* для лечения гирсутизма и акне, а также FPHL [129]. Стандартная доза составляет 100–200 мг в сутки, которая делится на две части, но лечение следует начинать с дозы 50 мг в день. Сочетание спиронолактона и миноксидила 5 % также было опробовано с хорошими результатами [130]. Спиронолактон находится в категории D при беременности, а его общие побочные эффекты включают гипотензию, тошноту и меноррагии.

Ципротерона ацетат оказывает антиандрогенное свойство, конкурируя с ДГТ за связывание с AR и путем ингибирования гонадотропин-рилизинг-гормона; он одобрен к применению только в Европе и Канаде для лечения гирсутизма и акне и лучше всего используется в сочетании с оральными контрацептивами. Существующие данные поддерживают действие ципротерона ацетата при FPHL в одиночку (25–50 мг в день на 1–10-й дни менструального цикла) или в комбинации (2 мг в день) с этинилэстрадиолом или спиронолактоном, особенно в случаях гиперандрогении [131, 132].

Флутамид блокирует связывание андрогенов с их рецепторами и, как было найдено, эффективен для лечения FPHL со снижением дозы в течение года 250, 125 и 62,5 мг в сутки; максимальный результат от терапии и длительное сохранение эффекта от лечения — через два года приема [133]. Есть риск дозозависимого нарушения функции печени.

Топические эстрогены (Фулвострант, Альфатрадиол): нет достаточных доказательств для оценки использования топических эстрогенов при FPHL [134, 135].

Топические аналоги простагландина. Латанопрол, травопрол и биматопрост применяются местно для лечения глаукомы, способствуют росту ресниц, и биматопрост одобрен FDA

для лечения гипотрихоза ресниц [136]. Предварительные результаты по использованию этих препаратов для лечения MAGA и FPHL показали, что их благотворное влияние до сих пор остается неясным [137]. Необходимы дальнейшие исследования для уточнения их вклада в способствование роста новых волос.

Топический кетоконазол. Использование шампуня с кетоконазолом привело к стимуляции роста волос особенно в сочетании с финастеридом и, возможно, через андрогензависимые пути [138, 139]. Также возможно хирургическое лечение (пересадка волос).

CG210TM является новым топическим растительным лосьоном для волос, безопасность и эффективность которого были продемонстрированы на более чем 400 мужчинах и женщинах добровольцах с MAGA и FPHL соответственно [140]. Оценка фототрихограммы показала эффективность этого продукта в нормализации доли волос в фазе катагена, которая, как известно, может быть следствием преждевременного апоптоза фолликулярных клеток. Предлагаемый трехуровневый механизм действия включает регуляцию апоптоза за счет нормализации уровня внутриклеточного антиапоптотического белка bcl-2, уменьшения воспаления и увеличения содержания коллагена и, возможно, представляет собой прорыв в лечении чрезмерного выпадения волос.

Stemoxydine®. Индукция сигнального пути гипоксии может иметь важную роль в поддержании функции стволовых клеток волосных фолликулов и способности стволовых клеток реагировать на внешние сигналы и генерировать новые волосы [141]. Новое соединение — пиридин-2,4-дикарбоновой кислоты диэтиловый эфир (Stemoxydine) был определен как конкурентный ингибитор гипоксия-индуцированного транскрипционного фактора (HIF1) и функционально способен вызывать гипоксия-подобный сигнальный путь *in vitro*, таким образом, укорачивая фазу кеногена волос и приводя к увеличению плотности волос. Stemoxydine 5 % в форме водно-спиртового лосьона для ежедневного применения представляется первой молекулой с биомиметическим дей-

ствием, которая имитирует эффект гипоксической среды, являющейся оптимальной для правильного функционирования стволовых клеток.

Пищевые добавки. Есть несколько витаминов, минералов и антиоксидантов, которые способствуют росту волос [142, 143]. Сюда входят биотин, цинк, железо, витамины группы B, витамины C, E и A, экстракты пальмы сереноа, экстракт зеленого чая и многое другое. Тем не менее имеется недостаточное количество рандомизированных контролируемых исследований, которые подтверждают их благотворное влияние при лечении MAGA и FPHL.

Терапия будущего

Существует необходимость в больших клинических исследованиях, чтобы подтвердить увеличение эффективности различных комбинированных схем. С целью лечения FPHL [144] в настоящее время ведутся научные исследования по изучению влияния ботулотоксина (150 единиц) для улучшения притока крови к луковице волоса.

Список литературы

1. Jmrezende.com.br [Internet]. Rezende JM. Linguagem médica: Alopecia, alopecia. 2011. [acesso 11 nov 2013]. Disponível em: <http://www.jmrezende.com.br/alopecia.htm>.
2. Academia.org.br [Internet]. Busca no vocabulário. Academia Brasileira de Letras, 2009. [acesso 11 nov 2013]. Disponível em: <http://www.academia.org.br/abl/cgi/cgilua.exe/sys/start.htm?sid=23>.
3. Decs.bvs.br [Internet]. Descritores em ciências da saúde. Biblioteca Virtual em Saúde, 2013. [acesso 11 nov 2013]. Disponível em: <http://decs.bvs.br/cgi-bin/wxis1660.exe/decsserver/>.
4. Plenck JJ. Doctrina de Morbis Cutaneis. Qua hi morbi in suas classes, genera et species redingitur. Vienna: Van Overbeke; 1776.
5. Sinclair R. Winding the clock back on female androgenetic alopecia. Br J Dermatol. 2012; 166: 1157–8.
6. Sulzberger MB, Witten VH, Kopf AW. Diffuse alopecia in women. Its unexplained apparent increase in incidence. Arch Dermatol. 1960; 81:556–60.
7. Ludwig E. Classification of the types of androgenetic alopecia (common baldness) occurring in the female sex. Br J Dermatol. 1977; 97: 247–54.
8. Hamilton JB. Male hormone stimulation is prerequisite and an incitant in common baldness. Am J Anat. 1942; 71: 451–80.
9. Norwood OT. Male pattern baldness: classification and incidence. South Med J. 1975; 68: 1359–65.
10. Olsen EA. Female pattern hair loss. J Am Acad Dermatol. 2002; 45: S70–80.
11. Shapiro J. Clinical practice. Hair loss in women. N Engl J Med. 2007; 357:1620–30.
12. Sociedade Brasileira de Dermatologia SBD. Perfil nosológico das consultas dermatológicas no Brasil. An Bras Dermatol 2006; 81: 545–54.
13. Tosti A, Piraccini BM. Androgenetic alopecia. In: Tosti A, Piraccini BM, editors. Diagnosis and treatment of hair disorders: An evidence based atlas London: Taylor and Francis; 2006. P. 45–56.

14. Pereira JM. Propedêutica das doenças dos cabelos e do couro cabeludo. Rio de Janeiro: Atheneu; 2001.
15. Pereira JM. Alopecia Androgenética (Calvície) na Mulher. 2. São Paulo: Di Livros; 2007.
16. Norwood OT. Incidence of female androgenetic alopecia (female pattern alopecia). *Dermatol Surg.* 2001; 27: 53–4.
17. Birch MP, Messenger JF, Messenger AG. Hair density, hair diameter and the prevalence of female pattern hair loss. *Br J Dermatol.* 2001; 144: 297–304.
18. Gan DC, Sinclair RD. Prevalence of male and female pattern hair loss in Maryborough. *J Investig Dermatol Symp Proc.* 2005; 10: 184–9.
19. Paik JH, Yoon JB, Sim WY, Kim BS, Kim NI. The prevalence and types of androgenetic alopecia in Korean men and women. *Br J Dermatol.* 2001; 145: 95–9.
20. Wang TL, Zhou C, Shen YW, Wang XY, Ding XL, Tian S, et al. Prevalence of androgenetic alopecia in China: a community-based study in six cities. *Br J Dermatol.* 2010; 162: 843–7.
21. Su LH, Chen LS, Chen HH. Factors associated with female pattern hair loss and its prevalence in Taiwanese women: a community-based survey. *J Am Acad Dermatol.* 2013; 69: 556–77.
22. Lee AT, Zane LT. Dermatologic manifestations of polycystic ovary syndrome. *Am J Clin Dermatol.* 2007; 8: 201–19.
23. Tosti A, Pazzaglia M, Soli M, Rossi A, Rebora A, Atzori L, et al. Evaluation of sexual function with an international index of erectile function in subjects taking finasteride for androgenetic alopecia. *Arch Dermatol.* 2004; 140: 857–8.
24. Kim BJ, Kim JY, Eun HC, Kwon OS, Kim MN, Ro BI. Androgenetic alopecia in adolescents: a report of 43 cases. *J Dermatol.* 2006; 33: 696–9.
25. Madhani N, Khan K, Chauhan P, Parmar G. Polycystic ovarian syndrome. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2013; 79: 310–21.
26. Dalamaga M, Papadavid E, Basios G, Vagopoulou V, Rigopoulos D, Kassanos D, et al. Ovarian SAHA syndrome is associated with a more insulin-resistant profile and represents an independent risk factor for glucose abnormalities in women with polycystic ovary syndrome: A prospective controlled study. *J Am Acad Dermatol.* 2013; 69: 922–30.
27. Ding EL, Song Y, Manson JE, Hunter DJ, Lee CC, Rifai N, et al. Sex hormone-binding globulin and risk of type 2 diabetes in women and men. *N Engl J Med.* 2009; 361: 1152–63.
28. Arias-Santiago S, Gutiérrez-Salmerón MT, Buendía-Eisman A, Girón-Prieto MS, Naranjo-Sintes R. Sex hormone-binding globulin and risk of hyperglycemia in patients with androgenetic alopecia. *J Am Acad Dermatol.* 2011; 65: 48–53.
29. Yi SM, Son SW, Lee KG, Kim SH, Lee SK, Cho ER, et al. Gender-specific association of androgenetic alopecia with metabolic syndrome in a middle-aged Korean population. *Br J Dermatol.* 2012; 167: 306–13.
30. Abdel Fattah NS, Darwish YW. Androgenetic alopecia and insulin resistance: are they truly associated? *Int J Dermatol.* 2011; 50: 417–22.
31. Su LH, Chen LS, Lin SC, Chen HH. Association of androgenetic alopecia with mortality from diabetes mellitus and heart disease. *JAMA Dermatol.* 2013; 149: 601–6.
32. Mansouri P, Mortazavi M, Eslami M, Mazinani M. Androgenetic alopecia and coronary artery disease in women. *Dermatol Online J.* 2005; 11:2.
33. Arias-Santiago S, Gutiérrez-Salmerón MT, Castellote-Caballero L, Buendía-Eisman A, Naranjo-Sintes R. Androgenetic alopecia and cardiovascular risk factors in men and women: a comparative study. *J Am Acad Dermatol.* 2010; 63: 420–9.
34. Messenger AG. Hair through the female life cycle. *Br J Dermatol.* 2011; 165: 2–6.
35. Paus R, Cotsarelis G. The biology of hair follicles. *N Engl J Med.* 1999; 341: 491–7.
36. Cotsarelis G, Millar SE. Towards a molecular understanding of hair loss and its treatment. *Trends Mol Med.* 2001; 7: 293–301.
37. Rebora A, Guarrera M. Kenogen. A new phase of the hair cycle? *Dermatology.* 2002; 205: 108–10.
38. Garza LA, Liu Y, Yang Z, Alagesan B, Lawson JA, Norberg SM, et al. Prostaglandin D2 inhibits hair growth and is elevated in bald scalp of men with androgenetic alopecia. *Sci Transl Med.* 2012; 4: 126ra34.
39. Trueb RM. Molecular mechanisms of androgenetic alopecia. *Exp Gerontol.* 2002; 37: 981–90.
40. Milner Y, Sudnik J, Filippi M, Kizoulis M, Kashgarian M, Stenn K. Exogen, shedding phase of the hair growth cycle: characterization of a mouse model. *J Invest Dermatol.* 2002; 119: 639–44.
41. Kishimoto J, Ehama R, Ge Y, Kobayashi T, Nishiyama T, Detmar M, Burgeson RE. In vivo detection of human vascular endothelial growth factor promoter activity in transgenic mouse skin. *Am J Pathol.* 2000; 157: 103–10.
42. Kishimoto J, Burgeson RE, Morgan BA. Wnt signaling maintains the hair-inducing activity of the dermal papilla. *Genes Dev.* 2000; 14: 1181–5.
43. Stenn KS, Paus R. Controls of hair follicle cycling. *Physiol Rev.* 2001; 81: 449–94.
44. Randall VA, Jenner TJ, Hibberts NA, De Oliveira IO, Vafaee T. Stem cell factor/cKit signalling in normal and androgenetic alopecia hair follicles. *J Endocrinol.* 2008; 197: 11–23.
45. Hébert JM, Rosenquist T, Götz J, Martin GR. FGF5 as a regulator of the hair growth cycle: evidence from targeted and spontaneous mutations. *Cell.* 1994; 78: 1017–25.
46. Sawaya ME, Blume-Peytavi U, Mullins DL, Nusbbaum BP, Whiting D, Nicholson DW, et al. Effects of finasteride on apoptosis and regulation of the human hair cycle. *J Cutan Med Surg.* 2002; 6: 1–9.
47. Botchkareva NV, Kahn M, Ahluwalia G, Shander D. Survival in the human hair follicle. *J Invest Dermatol.* 2007; 127: 479–82.
48. Botchkareva NV, Ahluwalia G, Shander D. Apoptosis in the hair follicle. *J Invest Dermatol.* 2007; 127: 479–82.
49. van Scott EJ, Ekel TM. Geometric Relationships Between the Matrix of the Hair Bulb and its Dermal Papilla in Normal and Alopecic Scalp. *J Invest Dermatol.* 1958; 31: 281–7.
50. Whiting DA. Possible mechanisms of miniaturization during androgenetic alopecia or pattern hair loss. *J Am Acad Dermatol.* 2001; 45: S81–6.
51. Whiting DA. Advances in the treatment of male androgenetic alopecia: a brief review of finasteride studies. *Eur J Dermatol.* 2001; 11: 332–4.
52. Jahoda CA. Cellular and developmental aspects of androgenetic alopecia. *Exp Dermatol.* 1998; 7: 235–48.
53. Seiberg M, Wisniewski S, Cauwenbergh G, Shapiro SS. Trypsin-induced follicular papilla apoptosis results in delayed hair growth and pigmentation. *Dev Dyn.* 1997; 208: 553–64.
54. Randall VA. Androgens and hair growth. *Dermatol Ther.* 2008; 21: 314–28.
55. Imperato-McGinley J, Guerrero L, Gautier T, Peterson RE. Steroid 5 α -reductase deficiency in man: an inherited form of male pseudohermaphroditism. *Science.* 1974; 186: 1213–5.
56. Kaufman KD. Androgens and alopecia. *Mol Cell Endocrinol.* 2002; 198: 89–95.
57. Kitagawa T, Matsuda K, Inui S, Takenaka H, Katoh N, Itami S, et al. Keratinocyte growth inhibition through the modification of Wnt signaling by androgen in balding dermal papilla cells. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94: 1288–94.
58. Zimmer MP1, Ziering C, Zeigler F, Hubka M, Mansbridge JN, Baumgartner M, et al. Hair regrowth following a Wnt- and follistatin containing treatment: safety and efficacy in a first-in-man phase I clinical trial. *J Drugs Dermatol.* 2011; 10: 1308–12.
59. Kaufman KD, Olsen EA, Whiting D, Savin R, DeVillez R, Bergfeld W, et al. Finasteride in the treatment of men with androgenetic alopecia. Finasteride Male Pattern Hair Loss Study Group. *J Am Acad Dermatol.* 1998; 39: 578–89.
60. Finasteride Male Pattern Hair Loss Study Group. Long-term (5-year) multinational experience with finasteride 1 mg in the treatment of men with androgenetic alopecia. *Eur J Dermatol.* 2002; 12: 38–49.
61. Yeon JH, Jung JY, Choi JW, Kim BJ, Youn SW, Park KC. 5 mg/day finasteride treatment for normoandrogenic Asian women with female pattern hair loss. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011; 25: 211–4.
62. Iorizzo M, Vincenzi C, Voudouris S, Piraccini BM, Tosti A. Finasteride treatment of female pattern hair loss. *Arch Dermatol.* 2006; 142: 298–302.
63. Gupta AK, Charette A. The efficacy and safety of 5 α -reductase inhibitors in androgenetic alopecia: a network meta-analysis and benefit-risk assessment of finasteride and dutasteride. *J Dermatol Treat.* 2014; 25: 156–61.
64. Eun HC, Kwon OS, Yeon JH, Shin HS, Kim BY, Ro BI, et al. Efficacy, safety, and tolerability of dutasteride 0.5 mg once daily in male patients with male pattern hair loss: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study. *J Am Acad Dermatol.* 2010; 63: 252–8.
65. Olszewska M, Rudnicka L. Effective treatment of female androgenic alopecia with dutasteride. *J Drugs Dermatol.* 2005; 4: 637–40.
66. Yip L, Rufaut N, Sinclair R. Role of genetics and sex steroid hormones in male androgenetic alopecia and female pattern hair loss: an update of what we now know. *Australas J Dermatol.* 2011; 52: 81–88.
67. Sawaya ME, Price VH. Different levels of 5 α -reductase type I and II, aromatase, and androgen receptor in hair follicles of women and men with androgenetic alopecia. *J Invest Dermatol.* 1997; 109: 296–300.
68. Nijima S, Happle R, Hoffmann R. Influence of estrogens on the androgen metabolism in different subunits of human hair follicles. *Eur J Dermatol.* 2001; 11: 195–198.
69. Conrad F, Paus R. Estrogens and the hair follicle. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2004; 2: 412–423.
70. Mirmirani P. Hormonal changes in menopause: do they contribute to a 'midlife hair crisis' in women? *Br J Dermatol.* 2011; 165 (suppl. 3): 7–11.
71. Muallem MM, Rubeiz NG. Physiological and biological skin changes in pregnancy. *Clin Dermatol.* 2006; 24: 80–83.
72. Georgala S, Katoulis AC, Georgala C, Moussatou V, Bozi E, Stavrianas NG. Topical estrogen therapy for androgenetic alopecia in menopausal females. *Dermatology.* 2004; 208: 178–189.
73. Yip L, Zaloumis S, Irwin D, Severi G, Hopper J, Giles G, Harrap S, Sinclair R, Ellis J. Gene-wide association study between the aromatase gene (CYP19A1) and female pattern hair loss. *Br J Dermatol.* 2009; 161: 289–294.
74. Atanaskova Mesinkovska N, Bergfeld WF. Hair: what is new in diagnosis and management? Female pattern hair loss update: diagnosis and treatment. *Dermatol Clin.* 2013; 31: 119–127.
75. Mahé YF, Michelet JF, Billoni N, Jarrousse F, Buan B, Commo S, et al. Androgenetic alopecia and microinflammation. *Int J Dermatol.* 2000; 39: 576–84.
76. Stefanato CM. Histopathology of alopecia: a clinicopathological approach to diagnosis. *Histopathology.* 2010; 56: 24–38.
77. Whiting DA. Diagnostic and predictive value of horizontal sections of scalp biopsy specimens in male pattern androgenetic alopecia. *J Am Acad Dermatol.* 1993; 28: 755–63.
78. Nyholt DR, Gillespie NA, Heath AC, Martin NG. Genetic basis of male pattern baldness. *J Invest Dermatol.* 2003; 121: 1561–4.
79. Bergfeld WF. Androgenetic alopecia: an autosomal dominant disorder. *Am J Med.* 1995; 98: 95S–98S.
80. Yazdan P. Update on the genetics of androgenetic alopecia, female pattern hair loss, and alopecia areata: implications for molecular diagnostic testing. *Semin Cutan Med Surg.* 2012; 31: 258–66.
81. Lee R, Chang SY, Trinh H, Tu Y, White AC, Davies BS, et al. Genetic studies on the functional relevance of the protein prenyltransferases in skin keratinocytes. *Hum Mol Genet.* 2010; 19: 1603–17.
82. Ellis JA, Stebbing M, Harrap SB. Genetic analysis of male pattern baldness and the 5 α -reductase genes. *J Invest Dermatol.* 1998; 110: 849–53.
83. Birch MP, Messenger AG. Genetic factors predispose to balding and non-balding in men. *Eur J Dermatol.* 2001; 11: 309–14.

84. Ellis JA, Harrap SB. The genetics of androgenetic alopecia. *Clin Dermatol Clin Dermatol*. 2001; 19: 149–54.
85. Ellis JA, Stebbing M, Harrap SB. Polymorphism of the androgen receptor gene is associated with male pattern baldness. *J Invest Dermatol*. 2001; 116: 452–5.
86. el-Samahy MH, Shaheen MA, Saddik DE, Abdel-Fattah NS, el-Sawi MA, Mahrar MZ, et al. Evaluation of androgen receptor gene as a candidate gene in female androgenetic alopecia. *Int J Dermatol*. 2009; 48: 584–7.
87. Sawaya ME, Shalita AR. Androgen receptor polymorphisms (CAG repeat lengths) in androgenetic alopecia, hirsutism, and acne. *J Cutan Med Surg*. 1998; 3: 9–15.
88. Calvo RM, Asunción M, Sancho J, San Millán JL, Escobar-Morreale HF. The role of the CAG repeat polymorphism in the androgen receptor gene and of skewed X-chromosome inactivation, in the pathogenesis of hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85: 1735–40.
89. Li R, Brockschmidt FF, Kiefer AK, Stefansson H, Nyholt DR, Song K, et al. Six novel susceptibility loci for early-onset androgenetic alopecia and their unexpected association with common diseases. *PLoS Genet*. 2012; 8: e1002746.
90. Redler S, Dobson K, Drichel D, Heilmann S, Wolf S, Brockschmidt FF, et al. Investigation of six novel susceptibility loci for male androgenetic alopecia in women with female pattern hair loss. *J Dermatol Sci*. 2013; 72: 186–8.
91. Heilmann S, Kiefer AK, Fricker N, Drichel D, Hillmer AM, Herold C, et al. Androgenetic alopecia: identification of four genetic risk loci and evidence for the contribution of WNT signaling to its etiology. *J Invest Dermatol*. 2013; 133: 1489–96.
92. Nuwaihry R, Redler S, Heilmann S, Drichel D, Wolf S, Birch P, et al. Investigation of four novel male androgenetic alopecia susceptibility loci: no association with female pattern hair loss. *Arch Dermatol Res*. 2014; 306: 413–8.
93. Gatherwright J, Liu MT, Gliniak C, Totonchi A, Guyuron B. The contribution of endogenous and exogenous factors to female alopecia: a study of identical twins. *Plast Reconstr Surg*. 2012; 130: 1219–26.
94. Blume-Peytavi U, Blumeyer A, Tosti A, Finner A, Marmol V, Trakatelli M, et al. S1 guideline for diagnostic evaluation in androgenetic alopecia in men, women and adolescents. *Br J Dermatol*. 2011; 164: 5–15.
95. Sinclair R, Wewerinke M, Jolley D. Treatment of female pattern hair loss with oral antiandrogens. *Br J Dermatol*. 2005; 152: 466–73.
96. Olsen EA. The midline part: an important physical clue to the clinical diagnosis of androgenetic alopecia in women. *J Am Acad Dermatol*. 1999; 40: 106–9.
97. Olsen EA. Current and novel methods for assessing efficacy of hair growth promoters in pattern hair loss. *J Am Acad Dermatol*. 2003; 48: 253–62.
98. Hamilton JB. Patterned loss of hair in man: types and incidence. *Ann NY Acad Sci*. 1951; 53: 708–28.
99. Lee WS, Oh Y, Ji JH, Park JK, Kim do W, Sim WY, et al. Analysis of familial factors using the basic and specific (BASP) classification in Korean patients with androgenetic alopecia. *J Am Acad Dermatol*. 2011; 65: 40–7.
100. Lee WS, Lee HJ, Choi GS, Cheong WK, Chow SK, Gabriel MT, et al. Guidelines for management of androgenetic alopecia based on BASP classification — the Asian Consensus Committee guideline. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013; 27: 1026–34.
101. Lee WS, Ro BI, Hong SP, Bak H, Sim WY, Kim do W, et al. A new classification of pattern hair loss that is universal for men and women: basic and specific (BASP) classification. *J Am Acad Dermatol*. 2007; 57: 37–46.
102. Kantor J, Kessler LJ, Brooks DG, Cotsarelis G. Decreased serum ferritin is associated with alopecia in women. *J Invest Dermatol*. 2003; 121: 985–8.
103. Rushon DH, Ramsay ID. The importance of adequate serum ferritin levels during oral cyproterone acetate and ethinyl oestradiol treatment of diffuse androgen-dependent alopecia in women. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1992; 36: 421–7.
104. Trost LB, Bergfeld WF, Calogeras E. The diagnosis and treatment of iron deficiency and its potential relationship to hair loss. *J Am Acad Dermatol*. 2006; 54: 824–44.
105. Futterweit W, Dunaif A, Yeh HC, Kingsley P. The prevalence of hyperandrogenism in 109 consecutive female patients with diffuse alopecia. *J Am Acad Dermatol*. 1988; 19: 831–6.
106. Freinkel RK, Freinkel N. Hair growth and alopecia in hypothyroidism. *Arch Dermatol*. 1972; 106: 349–52.
107. Rasheed H, Mahgoub D, Hegazy R, El-Komy M, Abdel Hay R, Hamid MA, et al. Serum ferritin and vitamin D in female hair loss: do they play a role? *Skin Pharmacol Physiol*. 2013; 26: 101–7.
108. Amor KT, Rashid RM, Mirmirani P. Does D matter? The role of vitamin D in hair disorders and hair follicle cycling. *Dermatol Online J*. 2010; 16: 3.
109. Malloy PJ, Feldman D. The role of vitamin D receptor mutations in the development of alopecia. *Mol Cell Endocrinol*. 2011; 347: 90–6.
110. Blumeyer A, Tosti A, Messenger A, Reygagne P, del Marmol V, Spuls PI, Trakatelli M, Finner A, Kiesewetter F, Trüeb R, Rzyany B, Blume-Peytavi U; European Dermatology Forum (EDF). Evidence-based (S3) guideline for the treatment of androgenetic alopecia in women and men. *J Dtsch Dermatol Ges* 2011; 9 (suppl 6): S1–S57.
111. Rogers NE, Avram MR. Medical treatments for male and female pattern hair loss. *J Am Acad Dermatol*. 2008; 59: 547–566.
112. Messenger AG, Rundegren J. Minoxidil: mechanisms of action on hair growth. *Br J Dermatol*. 2004; 150: 186–194.
113. Haber RS. Pharmacologic management of pattern hair loss. *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2004; 12: 181–189.
114. Whiting DA, Jacobson C. Treatment of female androgenetic alopecia with minoxidil 2%. *Int J Dermatol*. 1992; 31: 800–804.
115. Jacobs JP, Szpunar CA, Warner ML. Use of topical minoxidil therapy for androgenetic alopecia in women. *Int J Dermatol*. 1993; 32: 758–762.
116. Tsuboi R, Tanaka T, Nishikawa T, Ueki R, Yamada H, Katsukawa K, Ogawa H, Takeda K. A randomized, placebo-controlled trial of 1% topical minoxidil solution in the treatment of androgenetic alopecia in Japanese women. *Eur J Dermatol*. 2007; 17: 37–44.
117. Olsen E, Whiting D, Bergfeld W, Miller J, Hordinsky M, Wanser R, Zhang P, Kohut B. 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. *J Am Acad Dermatol*. 2007; 57: 767–774.
118. Lucky AW, Picquadio DJ, Ditre CM, Dunlap F, Kantor I, Pandya AG, Savin RC, Tharp MD. A randomized, placebo-controlled trial of 5 and 2% topical minoxidil solutions in the treatment of female pattern hair loss. *J Am Acad Dermatol*. 2004; 50: 541–553.
119. Blume-Peytavi U, Hillmann K, Dietz E, Canfield D, Garcia Bartels N. A randomized, single-blind trial of 5% minoxidil foam once daily versus 2% minoxidil solution twice daily in the treatment of androgenetic alopecia in women. *J Am Acad Dermatol*. 2011; 65: 1126–1134.
120. Leyden J, Dunlap F, Miller B, Winters P, Lebowitz M, Hecker D, Kraus S, Baldwin H, Shalita A, Draelos Z, Markou M, Thiboutot D, Rapaport M, Kang S, Kelly T, Parisse D, Webster G, Hordinsky M, Rietschel R, Katz HI, Terranova L, Best S, Round E, Waldstreicher J. Finasteride in the treatment of men with frontal male pattern hair loss. *J Am Acad Dermatol*. 1999; 40: 930–937.
121. Price VH, Roberts JL, Hordinsky M, Olsen EA, Savin R, Bergfeld W, Fiedler V, Lucky A, Whiting DA, Pappas F, Culbertson J, Kotey P, Meehan A, Waldstreicher J. Lack of efficacy of finasteride in postmenopausal women with androgenetic alopecia. *J Am Acad Dermatol*. 2000; 43: 768–776.
122. Shum K, Cullen D, Messenger A. Hair loss in women with hyperandrogenism: four cases responding to finasteride. *J Am Acad Dermatol*. 2002; 47: 733–739.
123. Yeon JH, Jung JY, Choi JW, Kim BJ, Youn SW, Park KC, Huh CH. 5 mg/day finasteride treatment for normoandrogenic Asian women with female pattern hair loss. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011; 25: 211–214.
124. Iorizzo M, Vincenzi C, Voudouris S, Piraccini BM, Tosti A. Finasteride treatment of female pattern hair loss. *Arch Dermatol*. 2006; 142: 298–302.
125. Hajheydari Z, Akbari J, Saeedi M, Shokohi L. Comparing the therapeutic effects of finasteride gel and tablet in treatment of the androgenetic alopecia. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2009; 75: 47–51.
126. Olsen EA, Hordinsky M, Whiting D, Stough D, Hobbs S, Ellis ML, Wilson T, Rittmaster RS; Dutasteride Alopecia Research Team. The importance of dual 5 α -reductase inhibition in the treatment of male pattern hair loss: results of a randomized placebo-controlled study of dutasteride versus finasteride. *J Am Acad Dermatol*. 2006; 55: 1014–1023.
127. Olszewska M, Rudnicka L. Effective treatment of female androgenic alopecia with dutasteride. *J Drugs Dermatol*. 2005; 4: 637–640.
128. Mofatt N, Mofatt N, Abd-Elaziz G, Ahmed N, Hamed Y, Ghannam B, Ibrahim M. Mesotherapy using dutasteride-containing preparation in treatment of female pattern hair loss: photographic, morphometric and ultrastructural evaluation. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013; 27: 686–693.
129. Camacho-Martinez FM. Hair loss in women. *Semin Cutan Med Surg*. 2009; 28: 19–32.
130. Hoedemakers C, van Egmond S, Sinclair R. Treatment of female pattern hair loss with a combination of spironolactone and minoxidil. *Australas J Dermatol*. 2007; 48: 43–45.
131. Sinclair R, Wewerinke M, Jolley D. Treatment of female pattern hair loss with oral antiandrogens. *Br J Dermatol*. 2005; 152: 466–473.
132. Rogers NE, Avram MR. Medical treatments for male and female pattern hair loss. *J Am Acad Dermatol*. 2008; 59: 547–566.
133. Paradisi R, Porcu E, Fabbri R, Seracchioli R, Battaglia C, Venturoli S. Prospective cohort study on the effects and tolerability of flutamide in patients with female pattern hair loss. *Ann Pharmacother*. 2011; 45: 469–575.
134. Gassmueler J, Hoffmann R, Webster A. Topical flutestrant solution has no effect on male and postmenopausal female androgenetic alopecia: results from two randomized, proof-of-concept studies. *Br J Dermatol*. 2008; 158: 109–115.
135. Levy LL, Emer JJ. Female pattern alopecia: current perspectives. *Int J Womens Health*. 2013; 5: 541–556.
136. Cohen JL. Enhancing the growth of natural eyelashes: the mechanism of bimatoprost-induced eyelash growth. *Dermatol Surg*. 2010; 36: 1361–1371.
137. Blume-Peytavi U, Lönnfors S, Hillmann K, Garcia Bartels N. A randomized double-blind placebo-controlled pilot study to assess the efficacy of a 24-week topical treatment by latanoprost 0.1% on hair growth and pigmentation in healthy volunteers with androgenetic alopecia. *J Am Acad Dermatol*. 2012; 66: 794–800.
138. Hugo Perez BS. Ketoconazole as an adjunct to finasteride in the treatment of androgenetic alopecia in men. *Med Hypotheses*. 2004; 62: 112–115.
139. McElwee KJ, Shapiro JS. Promising therapies for treating and/or preventing androgenic alopecia. *Skin Therapy Lett*. 2012; 17: 1–4.
140. Cucé L, Consuelo JR, Régia CRP. Cellium® GC: evaluation of a new natural active ingredient in 210 mg/ml topical solution, through scalp biopsy. *Surg Cosmet Dermatol*. 2011; 3: 123–128.
141. Bernard BA. The human hair follicle, a bistable organ? *Exp Dermatol*. 2012; 21: 401–403.
142. Finner AM. Nutrition and hair: deficiencies and supplements. *Dermatol Clin*. 2013; 31: 167–172.
143. Rajput RJ. Controversy: is there a role for adjuvants in the management of male pattern hair loss? *J Cutan Aesthet Surg*. 2010; 3: 82–86.
144. Freund B, Schwartz M. Treatment of male pattern baldness with botulinum toxin: a pilot study. *Plast Reconstr Surg*. 2010; 126: 246e–248e.

