

ОСОБЕННОСТИ СТЕРОИДОГЕНЕЗА У МУЖЧИН С ОБЫЧНОЙ АЛОПЕЦИЕЙ

Е.Е. Харитонов, Л.И. Великанова, Т.Н. Королькова, Е.Г. Стрельникова

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,
Санкт-Петербург, Россия

STEROIDOGENES'S FEATURES OF MALE WITH USUAL ALOPECIA

E.E. Haritonova, L.I. Velikanova, T.N. Korolkova, E.G. Strelnikova

North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2012

Обследовано 25 мужчин с обычным облысением и 20 здоровых мужчин. Определяли в крови кортикостероиды методами ВЭЖХ и хемилюминесцентного анализа. В формирование андрогенной алопеции у мужчин (72%) существенный вклад вносят увеличение в крови уровней 5 α -дигидротестостерона, Δ 4-андростендиона, функциональный гиперкортизолизм, стертая форма ВГКН с дефектом 21-гидроксилазы. У мужчин с андрогенетической алопецией установлена гиперинсулинемия, сопровождающаяся снижением в крови уровней тестостерона, свободного тестостерона, дегидроэпиандростерона-сульфата и глобулина, связывающего половые гормоны.

Ключевые слова: обычное облысение, андрогенная алопеция, андрогенетическая алопеция, эндокринные нарушения.

25 male suffer from usual alopecia and 20 healthy male were examined. The corticosteroids of blood were measured by HPLC method. The formation of androgenic alopecia of male is mainly caused by the increasing of 5 α -dihydrotestosterone and Δ 4-androstendion levels in a blood, the functional hypercortisolism, non-classical form of congenital hyperplasia of adrenal cortex with 21-hydroxylase defect. The hyperinsulinemia accompanied by a decreasing of testosterone, free testosterone, dehydroepiandrosterone-sulfate levels was discovered for men having androgenetic alopecia and excess body weight.

Key words: usual alopecia, androgenic alopecia, androgenetic alopecia, endocrine disease.

Введение

Обычная алопеция представляет собой физиологическое явление, наблюдаемое у большинства мужчин (свыше 95%) и многих (от 20 до 90%) женщин тех фенотипов, которые содержат сцепленные с полом гены облысения [1–3]. Известно, что при умеренных степенях алопеции может отмечаться нормальный уровень андрогенов. У значительного большинства людей с менее выраженной генетической предрасположенностью признаки алопеции проявляются лишь при повышенном уровне андрогенов, и степень алопеции пропорциональна продукции андрогенов [1–3]. В связи с этим некоторые авторы при обычной алопеции различают андрогенетическую алопецию, развивающуюся на фоне генетической предрасположенности при нормальном уровне андрогенов в крови [4], и андрогенную алопецию, обусловленную не только генетической предрасположенностью, но и повышенным содержанием андрогенов в крови [5, 6].

Наиболее распространенной причиной развития андрогенетической алопеции у женщин и мужчин является периферическая форма, вызванная повышенной чувствительностью волосяных фолликулов к ДГТ или повышенной активностью фермента 5- α -редуктазы [7]. Формирование алопеции на фоне повышения уровня андрогенов сопровождается избыточной их выработкой надпочечниками, яичниками и/или кожей [8]. Вопросы о роли стероидных гормонов и, в частности, андрогенов в патогенезе обычного облысения обсуждаются довольно широко, так же как и возможные пусковые механизмы возникновения и развития эндокринных нарушений при данном типе облысения. Согласно наблюдениям многих исследователей, основное место в генезе данного заболевания отводится гормональным нарушениям, в частности нарушению функции половых желез, системе гипоталамус – гипофиз – надпочечники [9]. Избыточная продукция андрогенов является одним из распространенных гормональных

нарушений у женщин. По данным ряда авторов, у 76% женщин с андрогенной алопецией установлено повышение уровня хотя бы одного из андрогенов: уровень тестостерона был повышен у 22% женщин, уровень свободного тестостерона – у 24%, уровень 5 α -дигидротестостерона – у 24%, уровень Δ 4-андростендиона – у 26%, уровень дегидроэпиандростерон-сульфата – у 13% [10]. Гиперандрогения (ГА) может быть надпочечникового источника – неклассическая форма врожденной гиперплазии коры надпочечников (ВГКН). Транспортная форма гиперандрогении связана со снижением уровня глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ) в результате недостатка тиреоидных гормонов, избытка глюкокортикоидов, гормона роста, гиперинсулинемии [11]. Определение источника ГА представляется сложной задачей лабораторной диагностики. Гиперандрогения при системных заболеваниях встречается при гипоталамо-гипофизарных синдромах, гонадотропной дисфункции, синдроме Иценко – Кушинга, акромегалии, гиперпролактинемии, ожирении, сахарном диабете 2-го типа и др. [12, 13]. У женщин и мужчин с андрогенной алопецией повышена чувствительность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы к различным физиологическим и стрессовым факторам, что сопровождается увеличением секреции АКТГ и закономерным повышением уровней кортизола, тестостерона и андростендиона [8]. Четкого уровня заболеваемости не зафиксировано у пациентов с обычным облысением. Ряд авторов не находят эндокринных нарушений у большинства пациентов с андрогенетической алопецией как у мужчин, так и у женщин [4]. Для выяснения роли того или иного фактора в развитии андрогенетической алопеции необходимо углубленное обследование больного с использованием различных лабораторных технологий.

Материалы и методы исследования

Обследовано 25 мужчин с обычной алопецией в возрасте от 18 лет до 45 лет (средний возраст 30,2 \pm 5,3 года). Контрольную группу составили 20 здоровых мужчин в возрасте 28,2 \pm 6,5 года с нормальным ИМТ, у которых были исключены заболевания щитовидной железы и гипоталамо-надпочечниковой системы. Отбор пациентов и постановку диагноза осуществляли клинически, используя классификацию J. Hamilton. Определяли в крови уровни адренокортикотропного гормона (АКТГ),

5 α -дигидротестостерона (ДГТ), свободного тестостерона (FT), 17-гидроксипрогестерона (17-ОНП), Δ 4-андростендиона (Δ 4-А), глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ) и инсулина методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием наборов фирмы DRG INSTRUMENTS. Методом хемилюминесцентного анализа определяли в крови уровни лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), пролактина, тиреотропного гормона (ТТГ) кортизола, дегидроэпиандростерон-сульфата (ДЭА-С) и экскрецию с мочой свободного кортизола (UFF) (наборы фирмы Siemens). Методом обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии (ОФ ВЭЖХ) определяли в крови уровни кортизола (F), кортизона (E), кортикостерона (B), 11-дегидрокортикостерона (A), 11-дезоксикортикостерона (DOC) и 11-дезоксикортизола (S). Проводили пробы с дексаметазоном и синтетическим аналогом кортикотропина (синактен-депо).

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием программного пакета STATISTICA for WINDOWS (версия 5.5). Сравнение количественных показателей осуществлялось с использованием непараметрических методов (критерии Манна – Уитни, корреляции Спирмена). Статистически значимыми различия считались при уровне $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Основными гормональными нарушениями у мужчин с обычной алопецией были увеличение в крови средних уровней ДГТ (954,3 \pm 123,3 пг/мл, $p < 0,01$), Δ 4-А (3,6 \pm 0,4 нг/мл, $p < 0,5$) и инсулина (16,8 \pm 2,5 мкМЕ/мл, $p < 0,05$) в сравнении с контрольной группой.

В таблице 1 представлены данные лабораторного обследования мужчин с обычной алопецией, которые были разделены на две группы. Группа 1 состояла из мужчин с повышенными уровнями в крови андрогенов (андрогенная алопеция), группа 2 состояла из пациентов с нормальным уровнем в крови андрогенов (андрогенетическая алопеция).

У мужчин с андрогенетической алопецией уровни в крови ДГТ и андростендиона не отличались от группы контроля и были ниже, чем у мужчин с андрогенной алопецией. У мужчин с андрогенетической алопецией в отличие от мужчин с андрогенной алопецией установлено увеличение в крови уровня инсулина (21,4 \pm 4,6 мкМЕ/мл, $p < 0,01$), сопровождающееся уменьшением

уровней тестостерона ($12,2 \pm 4,1$, $p < 0,01$), ФТ ($6,4 \pm 1,8$ пг/мл, $p < 0,01$), ДЭА-С ($1,5 \pm 0,2$ мкг/мл, $p < 0,01$) и ГСПГ ($20,9 \pm 4,1$ нмоль/л, $p < 0,01$) в сравнении с контролем (табл.).

У мужчин с андрогенной алопецией были увеличены в крови уровни АКТГ, кортизола, кортикостерона, ДГТ и $\Delta 4$ -А в сравнении с контрольной группой (см. табл.). Гиперкортизолизм установлен у 5 мужчин с андрогенной алопецией. У данных пациентов кроме повышения в крови уровня кортизола ($634,6 \pm 44,6$ нмоль/л, $p < 0,01$), отмечено увеличение кортикостерона ($12,1 \pm 2,7$ нг/мл, $p < 0,01$), $\Delta 4$ -А ($4,8 \pm 0,7$ нг/мл, $p < 0,01$) и тестостерона ($27,6 \pm 0,5$ нмоль/л, $p < 0,05$) в сравнении с контролем. При проведении пробы с дексаметазоном установлено снижение в крови уровней кортизола (меньше 30,0 нмоль/л) и кортикостерона (меньше 2,0 нг/мл), экскреции с мочой UFF (меньше 10 мкг/с), что свидетель-

ствует о функциональном гиперкортизолизме [6]. У мужчин с гиперкортизолизмом отмечено увеличение в крови индексов F/E ($7,1 \pm 0,9$, $p < 0,05$) и В/А ($96,1 \pm 35,9$, $p < 0,05$) в сравнении с контролем.

Стертая форма ВГКН с дефектом 21-гидроксилазы диагностирована у 3-х мужчин с андрогенной алопецией на основании повышения базального уровня в крови 17-ОНП ($8,5 \pm 0,4$ нг/мл, $p < 0,001$), кортикостерона ($5,8 \pm 0,3$ нг/мл, $p < 0,5$) и снижения индекса F/E до $1,6 \pm 0,5$, $p < 0,01$ в сравнении с контролем. При проведении пробы с синтетическим аналогом кортикотропина отмечено увеличение уровня 17-ОНП до $16,6 \pm 1,5$ нг/мл (больше 10,0 нг/мл).

Повышение индекса ДГТ/Т отмечены у мужчин с андрогенной и андрогенетической алопецией (см. табл.).

Содержание гормонов в крови и экскреция с мочой свободного кортизола у мужчин с андрогенной и андрогенетической алопецией

Показатель	M \pm m		
	Мужчины с андрогенной алопецией, n = 18	Мужчины с андрогенетической алопецией, n = 7	Здоровые мужчины, n = 20
Адренокортикотропный гормон, пг/мл	32,5 \pm 3,3*	25,2 \pm 3,5	20,1 \pm 1,6
Лютеинизирующий гормон, МЕ/л	2,9 \pm 0,5	2,6 \pm 0,5	2,9 \pm 0,4
Фолликулостимулирующий гормон, МЕ/л	3,9 \pm 0,5	3,7 \pm 0,8	3,0 \pm 0,3
Пролактин, мМЕ/л	301,8 \pm 91,4	144,8 \pm 37,9	197,8 \pm 20,6
Тестостерон, нмоль/л	24,8 \pm 2,4	12,2 \pm 4,1**	21,9 \pm 0,9
Дигидротестостерон, пг/мл	1087,9 \pm 139,9**	589,2 \pm 44,4	609,2 \pm 25,4
Дигидротестостерон/тестостерон	51,6 \pm 8,3**	62,8 \pm 15,1*	27,3 \pm 2,0
Свободный тестостерон, пг/мл	16,1 \pm 1,9	6,4 \pm 1,8**	15,1 \pm 1,2
Дегидроэпиандростерон-сульфат, мкг/мл	2,7 \pm 0,3	1,5 \pm 0,2**	2,6 \pm 0,2
$\Delta 4$ -Андростендион, нг/мл	4,3 \pm 0,4**	1,6 \pm 0,4	1,8 \pm 0,2
Кортизол, нмоль/л	491,2 \pm 37,3*	380,2 \pm 55,4	394,6 \pm 15,3
17-гидроксипрогестерон, нг/мл	2,5 \pm 0,8	0,9 \pm 0,1*	1,6 \pm 0,1
Глобулин, связывающий половые гормоны, нмоль/л	34,9 \pm 4,0	20,9 \pm 4,1**	38,6 \pm 1,7
Инсулин, мкМЕ/мл	13,1 \pm 2,0	21,4 \pm 4,6**	8,0 \pm 0,9
Кортикостерон, нг/мл	8,2 \pm 1,8**	7,2 \pm 2,1*	2,4 \pm 0,2
Индекс кортизол/кортизон	5,9 \pm 0,9	6,2 \pm 1,5	5,1 \pm 0,2
Индекс кортикостерон/11-дегидрокортикостерон	72,9 \pm 22,4*	8,1 \pm 5,3	4,1 \pm 0,8
Экскреция с мочой свободного кортизола, мкг/24 ч	69,7 \pm 6,7	48,5 \pm 5,3	51,8 \pm 3,8

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ – достоверные различия в сравнении с контрольной группой здоровых мужчин.

Многие специалисты используют термины «андрогенетическая алопеция» и «андрогенная алопеция» как синонимы. Причиной андрогенетической алопеции является генетическая повышенная чувствительность волос к действию андрогенов, мужских половых гормонов, и в подавляющем большинстве случаев у мужчин не находят каких-либо изменений уровня половых гормонов в крови. В последнее время исследователи различают андрогенную и андрогенетическую алопеции, т.к. лечение во многом зависит от обнаруженных гормональных нарушений.

В нашем исследовании мужчины были разделены на 2 группы. Большинство мужчин (72%) были с андрогенной алопецией. Увеличение в крови 5 α -ДГТ, андростендиона, функциональный гиперкортизолизм и дефект 21-гидроксилазы были основными гормональными нарушениями, вносящими существенный вклад в формирование андрогенной алопеции. Функциональный характер гиперкортизолизма был установлен у 20% мужчин с андрогенной алопецией при проведении пробы с 2 мг дексаметазона. Уровень в крови кортизола меньше 30 нмоль/л и экскреция с мочой свободного кортизола меньше 10 мкг/с (меньше нижнего референсного значения), снижение уровня кортикостерона более чем на 50% при проведении пробы с дексаметазоном свидетельствовали о функциональном гиперкортизолизме. Повышение в крови индексов кортизол/кортизон и кортикостерон/11-дегидрокортикостерон могут указывать на снижение активности 11 β -гидроксистероиддегидрогеназы 2 типа.

У мужчин с андрогенетической алопецией (28%) основными гормональными нарушениями были увеличение в крови уровня инсулина и снижение уровней в крови Т, FT, ДЭА-С и ГСПГ. Гиперинсулинемия, сопровождающаяся снижением уровней Т и ГСПГ, связана с избыточной массой тела у данных мужчин и может являться одной из причин развития алопеции.

Таким образом, при андрогенной и андрогенетической алопеции установлены различные нарушения стероидогенеза, что может иметь определенную роль в лечении.

Выводы

1. Увеличение в крови уровней 5 α -дигидротестостерона, Δ 4-андростендиона, кортизола и кортикостерона являются основными гормональными нарушениями, вносящими существенный вклад в формирование андрогенной алопеции у мужчин.

2. Функциональный гиперкортизолизм установлен у мужчин с андрогенной алопецией на основании снижения в крови уровней кортизола (меньше 30 нмоль/л), кортикостерона (более чем на 50%) и экскреции с мочой свободного кортизола (меньше нижнего референсного значения) при проведении пробы с дексаметазоном.

3. Увеличение базальных уровней 17-гидроксипрогестерона, кортикостерона и снижения индекса кортизол/кортизон, повышение уровня 17-гидроксипрогестерона (больше 10,0 нг/мл) при проведении пробы с синтетическим аналогом кортикотропина установлены у мужчин с андрогенной алопецией со стертой формой врожденной гиперплазии коры надпочечников вследствие дефекта 21-гидроксилазы.

4. Гиперинсулинемия, сопровождающаяся снижением в крови уровней глобулина, связывающего половые гормоны, тестостерона и дегидроэпиандростерона-сульфата, отмечены у мужчин с андрогенетической алопецией.

Литература

1. *Адашкевич, В.П.* Алопеция / В.П. Адашкевич, О.Д. Мяделец, И.В. Тихоновская – Н. Новгород : НГМА, 2000. – 158 с.
2. *Norwood, O.T.* Incidence of female androgenetic alopecia (female pattern alopecia) / O.T. Norwood // *Dermatol surg.* – 2001. – V. 27. – P. 53–54.
3. *Tosti, A.* Dermatoscopy of hair and scalp disorders with clinical and pathological correlations / A. Tosti // *J. Invest. Dermatol.* – 2007 – P. 15–16.
4. *Guarrera, M.* Kenogen in female androgenetic alopecia. A longitudinal study / M. Guarrera, A. Rebora // *Dermatology.* – 2005. – V. 210. – № 1. – P. 18–20.
5. *Аравийская, Е.Р.* Облысение. Дифференциальный анализ. Методы терапии / Е.Р. Аравийская [и др.]. – СПб. : СОТИС, 2003. – 176 с.
6. *Amato, L.* Case study: fibrosing alopecia in a pattern distribution localized on alopecia androgenetica areas and unaffected scalp / L. Amato [et al.]. – *Skinmed.* – 2004. – V. 3, № 6. – P. 353–355.
7. *Ткачев, В.П.* Метаболические нарушения, как причина развития алопеции у женщин / В.П. Ткачев // *Less nouvelles Estetiques.* – 2002. – V. 6. – P. 56–60.
8. *Rebora, A.* Pathogenesis of androgenetic alopecia / A. Rebora // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2004. – № 5. – P. 777–779.

9. Божченко, А.А. Практические аспекты физиотерапевтической коррекции поражения сально-волосного аппарата при андрогенетической алопеции / А.А. Божченко // Искусство профессионалов красоты. – 2010. – № IV. – С. 17–20.
10. Moscatelli, P. Androgeni plasmatici in donne affette da alopecia androgenetica / P. Moscatelli [et. al.] // G. Ital. dermatol. e venereol. – 1996. – № 1. – Р. 9–14.
11. Беляков, Н.А. Метаболические и гормональные нарушения при синдроме поликистозных яичников у женщин репродуктивного возраста. / Н.А. Беляков, С.Ю. Чубриева, Н.В. Глухов, Л.И. Великанова, И.В. Чубкин // Российский семейный врач. – 2005. – Т. 9, № 1. – С. 27–33.
12. Великанова, Л.И. Диагностическое значение высокоэффективной жидкостной хроматографии кортикостероидов при заболеваниях гипоталамико-надпочечниковой системы / Л.И. Великанова [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2005. – Т. 51, № 6. – С. 9–12.
13. Кубачева, К.К. Функциональный и органический гиперкортицизм у юношей с различным индексом массы тела / К.К. Кубачева [и др.] // Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования. – 2010. – Т. 2, № 1. – С. 22–27.
14. Великанова, Л.И. Способ диагностики стертых форм врожденной гиперплазии коры надпочечников. / Л.И. Великанова // Приоритет изобретения № 2004127999, 22.09.2004.

Л.И. Великанова
e-mail: velikanovali@hotmail.ru