

# Патогенез и лечение акне при синдроме гиперандрогении у женщин

Е.Э. Гродницкая, М.А. Курцер

Pathogenesis and treatment of acne at women's hyperandrogenism syndrome

E.E. GRODNITSKAYA, M.A. KURTSEY

об авторах:

Е.Э. Гродницкая — к.м.н., врач акушер-гинеколог Центра планирования семьи и репродукции Департамента здравоохранения Москвы

М.А. Курцер — д.м.н., проф., главный врач Центра планирования семьи и репродукции Департамента здравоохранения Москвы

Акне является одним из самых распространенных заболеваний человека и характеризуется поражением пилосебоцейного комплекса. Патогенез акне является мультифакторным, а гиперандрогения способствует развитию заболевания. В статье освещается патогенез акне, обсуждаются методы эндокринологического обследования и лечения женщин с синдромом гиперандрогении.

Ключевые слова: **акне, гиперандрогения, женщины, гормональная терапия, системные ретиноиды.**

Acne is one of most spread people's disease and is characterized by the pilosebaceous complex affection. Acne pathogenesis is a multifactor one, and the hyperandrogenism favors the disease development. The article highlights the acne pathogenesis, discusses methods of the endocrinologic examination and treatment of women's hyperandrogenism.

Key words: **acne, hyperandrogenism, women, hormonal therapy, systemic retinoids.**

Сальные железы характеризуются голокриновым типом секреции, располагаются по всему кожному покрову, за исключением ладоней, подошв, тыльной поверхности стоп и наиболее многочисленны на коже лица и волосистой части головы. Функция сальных желез заключается в продукции и выделении кожного сала (себума), состоящего в основном из триглицеридов, которые под воздействием гидролаз *Propionibacterium asnes* на поверхности кожи превращаются в свободные жирные кислоты, моноглицериды, липоглицериды и глицерин. Оставшуюся часть кожного сала (около 40%) в основном составляют восковые липиды, холестерин, его эфиры, а также сквален [1, 2]. Большинство желез выделяет кожное сало на поверхность кожи через корневое влагалище волоса (пилосебоцейный комплекс), а железы, расположенные на границе кожи и слизистой оболочки ротовой полости, аногенитальной области, вокруг соска молочной железы, на веках, — непосредственно из собственного выводного протока. Секрет сальных желез придает эластичность волосу, смягчает эпидермис, обеспечивает его водоотталкивающие свойства, регулирует испарение воды, препятствует проникновению в кожу некоторых веществ из

окружающей среды, участвует в терморегуляции, защищает эпидермис от воздействия УФ-лучей, а также дает противогрибковый и антибактериальный эффекты. Если ранее кожное сало считали скорее инертным продуктом метаболизма железистых клеток, то в настоящее время его роль оценивается значительно шире.

Акне является одним из самых распространенных заболеваний человека и характеризуется поражением пилосебоцейного комплекса. Манифестация процесса, как правило, сопровождается себореей. В последующем быстро формируются открытые и закрытые комедоны, а также воспалительные элементы в виде папул, пустул, узлов. Как активная фаза кожного процесса, так и косметически значимый исход высыпаний с образованием рубцов могут сопровождаться психологическим стрессом и снижением качества жизни больных акне, степень которого не коррелирует с объективным состоянием пациентов. Даже легкое течение акне может обуславливать выраженную дисморфофобию, депрессию, а в некоторых случаях быть причиной более тяжелых психических расстройств. Негативное влияние акне на качество жизни сравнимо с таковым при бронхиальной астме и эпилепсии [3].

Патогенез акне определяется взаимодействием таких факторов, как увеличение продукции кожного сала, гиперколонизация *Propionibacterium acnes*, гиперпролиферация/гиперкератоз устья (воронки) пилосебоцейного комплекса и воспаление. Гиперпродукция кожного сала, нарушение его липидного состава, а также нарушение соотношения оксиданты/антиоксиданты в липидах поверхности кожи являются основными звеньями патогенеза акне, которые обуславливают превалирование процессов пролиферации и дискератоза над десквамацией эпителия. Это приводит к закрытию устья пилосебоцейного комплекса и образованию комедона, что создает благоприятные анаэробные условия для размножения факультативных анаэробов, в частности *Propionibacterium acnes*. В последние годы появились данные, свидетельствующие о том, что воспалительные явления предшествуют развитию гиперкератинизации волосяного фолликула. В экспериментах было показано, что интерлейкин-1 $\alpha$  стимулирует образование комедонов вне зависимости от колонизации *Propionibacterium acnes*. Наследственные факторы, избыток андрогенов, липиды пищи, курение могут влиять на функцию себоцитов и стимулировать подобное пре-клиническое стерильное воспаление [4].

Биологическая функция себоцитов регулируется рядом факторов, включая лиганды экспрессирующихся в них рецепторов, таких как андрогены, эстрогены, нейропептиды (кортикотропин-рилизинг-гормон, меланокортин,  $\beta$ -эндорфин, вазоактивный интестинальный пептид, нейропептид Y, пептид, связанный с геном кальцитонина), печеночный X-рецептор (LXR), гистамины, ретиноиды, витамин D, а также лиганды рецепторов, активируемых пролифераторами пероксисом (peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR). Комплексы лиганд-рецептор активируют различные звенья патогенеза, в том числе пролиферацию и дифференцировку клеток, липогенез, метаболизм гормонов, а также высвобождение цитокинов и хемокинов [5].

В пилосебоцейном комплексе есть все необходимые ферменты как для синтеза андрогенов *de novo*, так и для периферической конверсии 17-кетостероидов, таких как дегидроэпиандростерон (ДГЭА), дегидроэпиандростерона сульфат (ДГЭА-С) и андростендион, при участии ферментов 3 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы (3 $\beta$ -ГСД) и 17 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы (17 $\beta$ -ГСД) в тестостерон, 50 % которого у женщин образуется именно этим путем. Чувствительность дериватов кожи к андрогенам обусловлена не только наличием в них андрогеновых рецепторов (AR), но и активностью фермента 5 $\alpha$ -редуктазы (5 $\alpha$ -РА), которая обеспечивает периферическую конверсию тестостерона в его более активный метаболит дигидротестостерон (ДГТ) [6].

В нескольких исследованиях была продемонстрирована взаимосвязь гиперпродукции активных андрогенов в коже и акне. У пациентов с акне отмечал-

ся более высокий уровень продукции тестостерона и 5 $\alpha$ -ДГТ в коже в сравнении со здоровыми пациентами группы контроля [7]. Высокий уровень тестостерона был связан с увеличением активности сальных желез и, следовательно, с заболеваниями, характеризующимися гиперсебореей, такими как акне [8, 9].

В исследованиях *in vitro* влияние тестостерона на пролиферацию себоцитов человека было дозозависимым [10, 11], в то время как продукция липидов в результате его воздействия не изменялась [12, 13]. Это противоречие позволило предположить, что для полноты развития эффекта андрогенов в отношении сальной железы необходимы некие кофакторы. Современные исследования указывают на PPAR и его лиганды в качестве наиболее вероятных кандидатов на их роль [12, 13]. В культуре клеток себоцитов было показано, что тестостерон увеличивает продукцию 5 $\alpha$ -ДГТ, а лиганд PPAR линолевая кислота — липогенную активность. Комбинация же тестостерона и линолевой кислоты обеспечивала синергетическое действие и на синтез 5 $\alpha$ -ДГТ и на продукцию липидов [14].

При обследовании пациенток с акне в сочетании с другими симптомами избытка уровня/активности андрогенов (таких как гирсутизм, алопеция, нарушение менструального цикла, ановуляция) необходим диагностический поиск заболеваний, входящих в синдром гиперандрогении, таких как синдром поликистозных яичников (СПКЯ), неклассическая форма врожденной дисфункции коры надпочечников (ВДКН), синдром HAIRAN, андрогенпродуцирующие опухоли [15]. Большинство циркулирующего в крови общего тестостерона (ОТ) образует прочную высокоаффинную связь с глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ). Тестостерон, циркулирующий в свободной форме, и тестостерон, образующий легко диссоциирующую связь с альбумином, формируют биодоступный тестостерон. Таким образом, циркулирующий ГСПГ способен модулировать биодоступность тестостерона и определять клиническую манифестацию избытка андрогенов. Определение биохимической гиперандрогении должно быть основано на исследовании уровня ОТ, ГСПГ и ДГЭА-С. Биодоступный тестостерон может быть рассчитан, исходя из значений ОТ, ГСПГ и альбумина и констант ассоциации тестостерона с альбумином и ГСПГ по формуле, предложенной A.Vermeulen [16]. На практике биодоступный тестостерон может быть рассчитан, исходя из значений ОТ и ГСПГ (концентрация альбумина при этом считается нормальной), при помощи онлайн-калькулятора: <http://issam.ch/freetesto.htm>. Утренняя концентрация 17-гидроксипрогестерона в сыворотке крови должна определяться с целью исключения неклассической формы ВДКН.

К основным группам препаратов для лечения акне относятся: сестатические, антибактериальные, противовоспалительные и кератолитические. Наружная терапия назначается большим независимо от степени

тяжести заболевания, в том числе в комбинации с системной терапией с целью воздействия на как можно большее число патогенетических факторов его развития. Для системной терапии акне применяют системные антибиотики, ретиноиды и гормональные препараты, и именно две последние группы обеспечивают снижение продукции кожного сала. У женщин с акне и другими симптомами гиперандрогении и/или гиперандрогемией патогенетически обоснованным представляется назначение гормональной терапии.

Комбинированные оральные контрацептивы (КОК) снижают овариальную продукцию андрогенов за счет подавления продукции ЛГ. Кроме того, эти препараты увеличивают продукцию ГСПГ печенью, снижают продукцию андрогенов надпочечниками, препятствуют связыванию андрогенов с их рецепторами. Большинство прогестинов, входящих в состав КОК, являются дериватами тестостерона и обладают андрогенной активностью. Некоторые прогестины, в том числе ципротерона ацетат (ЦПА) и дроспиренон, не являются производными тестостерона и действуют как антагонисты АР. В систематическом обзоре А. Агowejolu и соавт. показано, что КОК эффективны в отношении как воспалительных, так и невоспалительных форм акне, на фоне их приема уменьшается число высыпаний и степень их выраженности. Различия в сравнительной эффективности КОК, содержащих различные типы и дозы прогестинов, не столь очевидны. Однако препараты, содержащие ЦПА, были более эффективны в небольшом числе исследований при сравнении с контрацептивами, содержащими левоноргестрел и дезогестрел [17]. В пилотном исследовании, включившем 17 женщин с СПКЯ, прием КОК, содержащего 30 мкг этинилэстрадиола и 3 мг дроспиренона, в течение 6 мес. сопровождался достоверно значимым снижением выраженности акне в сравнении с исходными значениями [18].

К антиандрогенам, применяемым для лечения акне, относятся ЦПА, спиронолактон, флутамид и финастерид. ЦПА ингибирует АР и в меньшей степени активность  $5\alpha$ -РА и  $3\beta$ -ГСД. Препарат может назначаться в суточной дозе 2 мг в составе КОК, содержащего 35 мкг этинилэстрадиола, а также в более высоких дозах (10—100 мг) в обратном циклическом режиме (с 5-го по 15-й день цикла) на фоне терапии эстрогенами в дозе 20—50 мг в сутки с 5-го по 25-й день цикла или КОК. Финастерид ингибирует активность  $5\alpha$ -РА и применяется в суточных дозах 2,5—5 мг. Флутамид является «чистым» антиандрогеном и обеспечивает дозозависимое ингибирование АР, назначается в суточных дозах 250—500 мг. Ввиду гепатотоксичности не рекомендуется в качестве первой линии терапии, а в случае его назначения рекомендуется назначение наименьшей эффективной суточной дозы. В рандомизированном исследовании препараты, содержащие 2 мг ЦПА и 35 мкг этинилэстрадиола, 50 мг ЦПА и 25 мкг этинилэстрадиола, а также флутамид в суточной

дозе 250 мг продемонстрировали сходную эффективность в отношении акне у женщин с гиперандрогенией, в то время как прием финастерида в суточной дозе 5 мг приводил к достоверно значимому уменьшению выраженности акне, но в меньшей степени, чем вышеупомянутые препараты [19]. Спинонолактон является антагонистом альдостерона, обеспечивает дозозависимое ингибирование АР, а также активности ферментов  $5\alpha$ -РА и  $17\beta$ -ГСД, увеличивает уровень ГСПГ. Спинонолактон используется для лечения акне в суточной дозе 100—200 мг, его эффективность была изучена в трех 12-недельных рандомизированных контролируемых исследованиях.

В первом исследовании прием препарата в суточной дозе 200 мг сопровождался достоверно значимым улучшением клинической картины заболевания. В другом исследовании отмечалось дозозависимое улучшение, которое было максимальным на фоне приема спиронолактона в суточной дозе 100—200 мг. В третьем же исследовании прием препарата в суточной дозе 50 мг был эффективен у 24 из 34 участников. Несмотря на это, учитывая небольшие объемы выборки и количество исследований, эффективность спиронолактона в отношении акне остается неопределенной, согласно систематическому обзору *Cochrane* [20].

При лечении тяжелых форм акне, в случае отсутствия клинически выраженного эффекта от других видов терапии, а также при склонности к образованию рубцов, локализации высыпаний на коже в области спины, при психосоматических расстройствах, связанных с акне, препаратами выбора являются системные ретиноиды. Механизм их действия заключается в подавлении дифференцировки клеток салыных желез, что приводит к уменьшению их размеров и снижению активности, нормализации эпителиальной десквамации, что в совокупности с комедонолитическим действием препятствует закупорке устья пилосебоцейного комплекса и угнетению хемотаксиса нейтрофилов, что обеспечивает уменьшение воспалительных проявлений. Терапевтическая активность изотретиноина и его побочные эффекты зависят от дозы и варьируют у разных больных, что диктует необходимость индивидуального подбора дозы препарата в процессе лечения. Стартовая доза составляет 0,5 мг/кг в сутки. Частота ремиссии и профилактика рецидивов оптимальны при использовании курсовой дозы 120—150 мг/кг, а продолжительность терапии варьирует в зависимости от суточной дозы. В настоящее время на фармацевтическом рынке доступна инновационная форма изотретиноина — Акнекутан, обладающая экстрабодоступностью, которая позволяет, сохранив высокую эффективность препарата, снизить как его суточную (до 0,4—0,8 мг/кг), так и курсовую (до 100—120 мг/кг) дозу, а также риск развития побочных эффектов и стоимость лечения. Кроме того, усвояемость Акнекутана значительно менее зависима от приема пищи, что не влияет на его

биодоступность даже при неполном соблюдении пациентом рекомендаций по приему препарата. А меньшая вариабельность метаболизма изотретиноина при приеме Акнекутана позволяет достичь прогнозируемого эффекта терапии у конкретного пациента [21]. Изотретиноин является тератогеном, поэтому при его назначении женщинам детородного возраста необходимо использование эффективных методов контрацепции, проведение теста на беременность двукратно до начала терапии, ежемесячно во время лечения и через 5 нед. после его окончания [22]. К основным побочным эффектам системных ретиноидов относятся сухость кожи, видимых слизистых, глаз, носовые кровотечения, нарушение сумеречного зрения, головная боль. Прием изотретиноина также может быть ассоциирован с повышением активности печеночных трансаминаз, уровня липидов крови (триглицеридов и холестерина), что обуславливает необходимость проведения биохимического анализа крови исходно, через 1 мес., а в дальнейшем через каждые 3 мес. после начала терапии [23]. В случае незначительного увеличения уровня печеночных ферментов необходимо повторить исследование, а в случае выраженного повышения их активности необходимо уменьшить дозу препарата или отменить его. В связи с тем что в литературе были сообще-

ния о развитии депрессии и суицидального поведения на фоне терапии изотретиноином, пациенты должны быть предупреждены об этих рисках. Перед назначением изотретиноина необходимо оценивать психиатрический анамнез пациента, а также его психологический статус, который должен мониторироваться и в процессе терапии. Тем не менее в настоящий момент, по данным литературы, причинно-следственная связь между приемом изотретиноина и депрессией не установлена, необходимы дальнейшие исследования, которые позволили бы оценить когнитивные, психологические, психиатрические эффекты данного препарата [22, 23].

Итак, у женщин с андрогензависимыми акне патогенетически обоснованным является назначение гормональной терапии, которая, однако, не может являться самостоятельным методом лечения. Учитывая многофакторность заболевания, сочетание нескольких методов зачастую приводит к оптимальному результату вследствие воздействия на большее количество патогенетических механизмов его развития. В процессе терапии акне может возникать необходимость ее коррекции в зависимости от эффективности и переносимости. По достижении желаемого эффекта у женщин детородного возраста и не планирующих беременность КОК оптимальны в качестве поддерживающей терапии. ■

## Литература

- Downing D. T., Strauss J. S., Pochi P. E. Variability in the chemical composition of human skin surface lipids. *J Invest Dermatol* 1969; 53: 322—7.
- Leyden J. J. New understandings of the pathogenesis of acne. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32: 15—25.
- Thomas D. R. Psychosocial effects of acne. *J Cutan Med Surg* 2004; 8: (4): 3—5.
- Zouboulis C. C., Eady A., Philpott M., et al. What is the pathogenesis of acne? *Exp Dermatol* 2005; 14: (2): 143—52.
- Makrantonaki E., Ganceviciene R., Zouboulis C. An update on the role of the sebaceous gland in the pathogenesis of acne. *Dermatoendocrinol* 2011; 3: (1): 41—9.
- Ebiede T. L., Arch E. L., Berson D. Hormonal treatment of acne in women. *J Clin Aesthet Dermatol* 2009; 2: (12): 16—22.
- Sansone G., Reisner R. M. Differential rates of conversion of testosterone to dihydrotestosterone in acne and in normal human skin—a possible pathogenic factor in acne. *J Invest Dermatol* 1971; 56: (5): 366—72.
- Giltay E. J., Gooren L. J. Effects of sex steroid deprivation/administration on hair growth and skin sebum production in transsexual males and females. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: (8): 2913—21.
- Pochi P. E., Strauss J. S. Sebaceous gland response in man to the administration of testosterone, delta-4-androstenedione, and dehydroisoandrosterone. *J Invest Dermatol* 1969; 52: (1): 32—6.
- Akamatsu H., Zouboulis C. C., Orfanos C. E. Control of human sebocyte proliferation in vitro by testosterone and 5-alpha-dihydrotestosterone is dependent on the localization of the sebaceous glands. *J Invest Dermatol* 1992; 99: (4): 509—11.
- Zouboulis C. C., Seltmann H., Neitzel H. et al. Establishment and characterization of an immortalized human sebaceous gland cell line (SZ95). *J Invest Dermatol* 1999; 113: (6): 1011—20.
- Chen W., Yang C. C., Sheu H. M. et al. Expression of peroxisome proliferator-activated receptor and CCAAT/enhancer binding protein transcription factors in cultured human sebocytes. *J Invest Dermatol* 2003; 121: (3): 441—7.
- Rosenfield R. L., Deplewski D., Kentsis A. et al. Mechanisms of androgen induction of sebocyte differentiation. *Dermatology* 1998; 196(1): 43—6.
- Makrantonaki E., Zouboulis C. C. Testosterone metabolism to 5alpha-dihydrotestosterone and synthesis of sebaceous lipids is regulated by the peroxisome proliferator-activated receptor ligand linoleic acid in human sebocytes. *Br J Dermatol* 2007; 156: (3): 428—32.
- Strauss J. S., Krowchuk D. P., Leyden J. J. et al. American Academy of Dermatology/American Academy of Dermatology Association. Guidelines of care for acne vulgaris management. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: (4): 651—63.
- Vermeulen A., Verdonck L., Kaufman J. M. A Critical Evaluation of Simple Methods for the Estimation of Free Testosterone in Serum *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3666—3672.
- Arowojolu A. O., Gallo M. F., Lopez L. M. et al. Combined oral contraceptive pills for treatment of acne. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (3): CD004425.
- Palep-Singh M., Mook K., Barth J. et al. An observational study of Yasmin in the management of women with polycystic ovary syndrome. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2004; 30: (3): 163—5.
- Carmina E., Lobo R. A. A comparison of the relative efficacy of antiandrogens for the treatment of acne in hyperandrogenic women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; 57: (2): 231—4.
- Brown J., Farquhar C., Lee O. et al. Spironolactone versus placebo or in combination with steroids for hirsutism and/or acne. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (2): CD000194.
- Волкова Е. Н., Есимбиева М. Л., Ландышева К. А. et al. Инновация ведения больных с акне: предварительные результаты лечения. *Клин дерматол и венерол* 2011; (1): 59—63.
- Goodfield M. J., Cox N. H., Bowser A. et al. Advice on the safe introduction and continued use of isotretinoin in acne in the U.K. 2010. *Br J Dermatol* 2010; 162: 1172—9.
- Nast A., Dréno B., Bettoli V. et al. European evidence-based (S3) guidelines for the treatment of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26: (1): 1—29.