

Акне у женщин с надпочечниковой гиперандрогенией

И.Ю. Голоусенко, Ю.Н. Перламутров

Acne in women with adrenergic hyperandrogenism

I.Y. GOLOUSENKO, Y.N. PERLAMUTROV

об авторах:

И.Ю. Голоусенко — к.м.н., доцент кафедры кожных и венерических болезней ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздравсоцразвития России

Ю.Н. Перламутров — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кожных и венерических болезней ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздравсоцразвития России

Цель. Изучение клинико-лабораторных признаков надпочечниковой гиперандрогении у женщин с акне.

Материал и методы. Обследованы 303 женщины с акне в возрасте от 20 до 40 лет. Изучали анамнез, проводили тестирование для определения качества жизни, дерматологический и гинекологический осмотр с оценкой оволосения по шкале Ферримана — Галлвея, антропометрическим и общеклиническим обследованием, исследованием гормонального фона, стероидного профиля мочи, биохимического состава крови, а также ультразвуковым исследованием органов малого таза и себуметрией.

Результаты. Выделена группа женщин ($n = 31$) с ранним началом акне, гирсутизмом, ожирением по андроидному типу, преобладанием невоспалительных высыпаний на коже, себореей, нарушениями гормонального фона по результатам анализа крови и определения стероидного профиля мочи, метаболическими отклонениями, увеличением надпочечников, отсутствием эффекта от лечения оральными контрацептивами.

Заключение. Выявлены специфические клинико-лабораторные признаки, которые могут быть отнесены к диагностическим критериям надпочечниковой гиперандрогении у женщин с акне, что позволит в дальнейшем подбирать этой категории больных рациональное лечение.

Ключевые слова: **акне у женщин, клинико-лабораторная характеристика, надпочечниковая гиперандрогения.**

Goal. Study of clinical and laboratory signs of adrenal hyperandrogenism in women with acne.

Materials and methods. 303 women with acne have been examined at the age of 20—40 years. The anamnesis has been studied and tests have been performed in order to determine the life quality as well as dermatologic and gynecologic examination with pilosis evaluation based on the Ferriman-Gallwey score, anthropometric and general clinical examination, endocrine profile studies, urine steroid profile, biochemical blood composition, as well as pelvic ultrasound and sebumetry.

Results. The authors identified a group of women ($n = 31$) with the early onset of acne, hirsutism, android adiposity, prevalence of non-inflammatory skin eruptions, seborrhea, endocrine profile diseases according to blood test results and determination of the urine steroid profile, metabolic deviations, ineffective treatment with oral contraceptives.

Conclusion. The authors revealed specific clinical and laboratory signs that can be referred to diagnostic criteria of adrenal hyperandrogenism in women with acne, which will make it possible to select the rational treatment for this category of patients in future.

Key words: **acne in women, clinical and laboratory signs, adrenal hyperandrogenism.**

■ Акне является самым распространенным заболеванием сальных желез. Манифестация наблюдается обычно в подростковом возрасте, этим расстройством страдает примерно 80% населения. Поражаются представители всех рас и обоих полов. Физиологическое акне длится в течение 4—5 лет, но течение других вариантов заболевания может продолжаться до 10—12 лет, а иногда 40—50 лет [1, 2].

Несмотря на отсутствие статистических данных, дерматологи, гинекологи и эндокринологи отмечают рост обращаемости женщин старше 20 лет с проблемой кожи (угрями, себореей, гипертрихозом и гирсутизмом). То есть проблема акне взрослых (acne adultorum) становится такой же актуальной, как подростковые акне. Причем причиной такого явления в большинстве случаев служит гиперандрогения [3, 4].

Цель работы — изучение клинико-лабораторных признаков надпочечниковой гиперандрогении (НГА) у женщин с акне.

Материал и методы

Обследованы 303 женщины в возрасте от 20 до 40 лет, страдающие акне. Клинические методы обследования включали сбор анамнеза, тестирование для определения качества жизни, дерматологический, гинекологический осмотры с оценкой оволосения по шкале Ферримана — Галлвея, антропометрическое обследование, общеклиническое обследование.

Лабораторные методы обследования включали: исследование уровня гормонов в крови иммуноферментным методом; определение стероидного профиля мочи методом быстрой газовой хроматографии; оценку метаболического статуса больных с помощью теста толерантности к глюкозе; определение содержания холестерина и триглицеридов в крови ферментативным колориметрическим тестом; биохимическое исследование крови.

Также всем пациенткам проводилось инструментальное обследование: ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза, себуметрия с помощью себуметра SM (810) (Германия).

Результаты

При исследовании содержания гормонов в крови и оценке стероидного профиля мочи была выявлена НГА у 31 женщины с различной степенью тяжести акне. Возраст пациенток колебался от 20 до 30 лет. Большинство из них — 28 (90,32%) находились в возрасте от 20 до 25 лет (медиана возраста составила 19,2 года).

Перед началом лечения у пациенток собрали подробный анамнез заболевания. При этом было выявлено раннее начало акне и признаков гирсутизма — средний возраст первых клинических проявлений составил $10,5 \pm 1,2$ года. Однако средний возраст наступления менархе в этой группе составил $12,8 \pm 1,8$ года.

Обострение возникало под воздействием различных факторов: менструация — у 5 (16,12%), смена климата — у 4 (12,91%), пищевые продукты и алкогольные напитки — у 2 (6,45%), стресс — у 19 (61,29%), лекарственные и косметические средства — у 1 (3,23%).

Учитывая раннее начало акне и относительно молодой возраст пациенток, в этой группе не было женщин с длительностью заболевания менее 5 лет. Продолжительность заболевания варьировала от 6 до 11 лет и в среднем составила $8,97 \pm 1,1$ года. При этом у большей части пациенток длительность акне составляла от 7 до 10 лет.

При сборе анамнеза выявлено, что пациентки неоднократно получали стандартное лечение в амбулаторных условиях: наружные ретиноиды, азелаиновая кислота, системные и наружные антибиотики, гель бензоилпероксида и др. При этом адапален гель или крем получали 27 (87,10%) человек, системные антибиотики — 31 (100%), наружные антибиотики — 5 (16,13%), азелаиновую кислоту — 13 (41,94%), бензоил пероксида гель — 31 (100%), комбинированные оральные контрацептивы (КОК) — 7 (22,58%), другие препараты — 24 (77,42%).

Гормональное обследование проведено только у 11 женщин, при этом не было выявлено достоверных признаков НГА.

Среди обследованных женщин 22,58% использовали КОК, содержащий ципротеронацетат, при этом пациентки отметили отсутствие выраженного эффекта.

При подробном сборе семейного анамнеза наличие акне у родителей отмечалось у 100% больных этой группы, а у матерей 17 (54,84%) женщин имелся гирсутизм, что свидетельствовало о явной генетической предрасположенности к возникновению акне у пациенток с НГА.

Наличие акне у отца отметили 11 (35,48%) женщин, у матери — 15 (48,39%), акне у обоих родителей — 5 (16,13%). При этом необходимо подчеркнуть, что среди матерей наблюдавших пациенток осложненное течение беременности и родов отмечалось у 16 (51,61%) женщин, возраст матерей старше 30 лет при рождении девочек констатирован у 10 (32,26%) женщин, а гирсутизм у матери или ближайших родственников — у 23 (74,19%).

При обследовании у гинеколога гормонпродуцирующих опухолей, гинекологических заболеваний выявлено не было. Половое развитие пациенток не отличалось от нормальных показателей. Из 31 женщины у 3 были роды в анамнезе, у 11 имелось бесплодие.

Менструальный цикл был регулярным у 31 (100%) больной с НГА, из них для 8 (25,81%) были характерны такие проявления менструальной функции, как удлиненные циклы — от 32 до 35 дней. Средняя продолжительность менструального цикла в этой группе составила $31,2 \pm 4,1$ дня, менструального кровотечения — $4,2 \pm 1,5$ дня.

Клиническая характеристика

При оценке воспалительных и невоспалительных элементов сыпи были отмечены особенности локализации высыпаний. Необходимо подчеркнуть, что комедональная форма акне регистрировалась у 14 (45,16%) и при этом высыпания были чрезвычайно распространенными. У большинства женщин с НГА преобладали закрытые комедоны, которые локализовались на коже лица и туловища. У 9 (29,03%) женщин элементы сыпи располагались только на коже лица, а сочетанное расположение (кожа лица и туловища) регистрировалось у 22 (70,97%) человек.

Исходные значения дерматологического индекса акне (ДИА), которые были оценены до лечения у всех женщин с акне и НГА, колебались от 3 до 9 (средний $4,78 \pm 1,24$). При этом у 19 (61,29%) больных ДИА был менее 5 (легкая степень тяжести), у 12 (38,71%) — индекс колебался от 6 до 10 (средняя степень тяжести). Тяжелой степени акне в этой группе зарегистрировано не было.

Средние значения ДИА при акне легкой степени тяжести у женщин с НГА составили $4,74 \pm 1,26$ балла, при средней степени — $6,85 \pm 2,18$ балла.

Многофакторный анализ зависимости возраста, наследственности с величиной ДИА показал отсутствие такой связи.

При гинекологическом обследовании у пациенток с акне определяли гирсутное число. Чаще всего пигментированные волосы у женщин этой группы имелись в нижней трети лица и над верхней губой, на стеральной линии груди, вокруг околососковых ареол, по белой линии живота, в паху с переходом на ноги, на спине и разгибательной поверхности верхних конечностей. Гирсутное число в этой группе колебалось от 15 до 28 баллов по шкале Ферримана — Галлвея, медиана $19,68 \pm 1,51$ (III степень гирсутизма).

При осмотре молочных желез в большинстве случаев — у 25 (80,65%) — они имели коническую форму, небольшие размеры и слабосформированный сосок. У 6 (19,35%) пациенток молочная железа имела округлую форму, отмечалось набухание околососко-

вого кружка, увеличение его диаметра и слабовыраженная пигментация.

Антропометрические измерения оценивали в соответствии с возрастом больных женщин в сравнении с группой здоровых соответствующего возраста (табл. 1).

Индекс массы тела варьировал от 17,38 до 29,63 кг/м² (в среднем $25,1 \pm 8,07$ кг/м²) и достоверно отличался от такового у здоровых обследованных соответствующего возраста ($19,04 \pm 1,23$ кг/м²). Было констатировано увеличение объема талии, отношения объема талии к объему бедер и висцеральной жировой ткани. Хотя не было повышения индекса массы тела, но имелись признаки начального ожирения по андроидному типу.

Результаты лабораторного обследования

При исследовании гормонального фона было установлено достоверное повышение уровня лютеинизирующего гормона — до $7,22 \pm 1,51$ мМЕ/мл, что определило величину гонадотропного индекса — $1,44 \pm 0,30$. Характерным для этой группы являлось достоверное снижение содержания эстрадиола до $144,18 \pm 8,41$ пмоль/л и повышение содержания общего тестостерона до $4,72 \pm 0,21$ нмоль/л, дегидроэпиандростерона сульфата до $4,94 \pm 0,63$ ммоль/л и высокодостоверное повышение уровня 17-гидроксипрогестерона — до $4,83 \pm 0,01$ нмоль/л ($p < 0,001$) (табл. 2).

Для уточнения наличия НГА определяли стероидный профиль мочи. У больных с НГА исследование стероидного профиля мочи выявило повышение уровня андростерона до $19,43 \pm 2,11$ мкмоль/сут., этиохоланолон до $17,4 \pm 2,15$ мкмоль/сут., дегидроэпиандростерона до $4,1 \pm 0,58$ мкмоль/сут., 11-кетоандростерона до $2,87 \pm 0,02$ мкмоль/сут., 11-кетозтиохоланолон до $2,93 \pm 0,04$ мкмоль/сут., суммы 17-кетостероидов $54,01 \pm 9,43$ мкмоль/сут., что отражало повышенную секрецию гормонов надпочечников (табл. 3).

Зафиксированные отклонения в гормональном статусе и стероидном профиле мочи позволили подтвердить НГА у 31 женщины.

ТАБЛИЦА 1

Показатели антропометрического обследования у женщин с акне и НГА

Показатель	Больные (n = 31)	Здоровые (n = 36)
Индекс массы тела, кг/м ²	$25,12 \pm 8,07$	$19,04 \pm 1,23$
Объем талии, см	$71,28 \pm 1,58^*$	$62,31 \pm 2,12$
Объем талии/ объем бедер	$0,83 \pm 0,01^*$	$0,69 \pm 0,02$
Висцеральная жировая ткань, л	$3,57 \pm 0,09^*$	$1,49 \pm 0,13$
% жира в организме	$30,69 \pm 7,65$	$26,01 \pm 0,47$

* Достоверные различия по сравнению с группой здоровых ($p < 0,05$).

ТАБЛИЦА 2

Гормональный статус женщин с акне и НГА

Гормоны	Здоровые (n = 100)	Больные (n = 31)
ФСГ, мМЕ/мл	4,66 ± 0,88	5,01 ± 0,45
ЛГ, мМЕ/мл	3,91 ± 0,33	7,22 ± 1,51*
Эстрадиол, пмоль/л	185,03 ± 25,56	144,18 ± 8,41*
Тестостерон, нмоль/л	1,21 ± 0,11	4,72 ± 0,21*
Дегидроэпиандростерона сульфат, ммоль/л	2,97 ± 0,21	4,94 ± 0,63*
Кортизол, нмоль/л	396,51 ± 35,28	389,64 ± 32,35
Стероидсвязывающий глобулин, нмоль/л	66,05 ± 6,64	65,06 ± 6,21
Пролактин, МЕ/мл	237,12 ± 18,53	360,53 ± 25,68
17-гидроксипрогестерон, нмоль/л	1,21 ± 0,15	4,83 ± 0,001**
Инсулиноподобный фактор роста 1, нг/мл	276 ± 4,38	289,38 ± 7,39
Иммунорегуляторный индекс	7,93 ± 1,21	7,38 ± 1,39
Тиреотропный гормон, мМЕ/л	1,33 ± 0,21	1,25 ± 0,12
Трийодтиронин, нмоль/л	1,42 ± 0,31	1,59 ± 0,14
Тироксин, нмоль/л	111,45 ± 4,53	112,49 ± 6,46

Примечание. Различия достоверны по отношению к группе здоровых: * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$.

ТАБЛИЦА 3

Показатели стероидного профиля мочи у женщин с акне и НГА

Показатель	Интервал нормальных значений	Больные с НГА
Сумма 17-КС, мкмоль/сут.	9,9—30,6	54,01 ± 9,43
Дискриминанта ван де Калсейде	< 3,0	3,7 ± 0,73
Андростерон/этиохоланолон (активность 5 α -редуктазы)	0,5—2,5	1,12 ± 0,8

Всем пациенткам с акне и НГА проводилось биохимическое исследование крови. При этом было выявлено отклонений в функции печени и белковом обмене. При исследовании липидного профиля было установлено, что НГА сопровождается понижением показателей общего холестерина до $3,11 \pm 0,02$ ммоль/л ($p < 0,05$), липопротеидов низкой плотности до $1,02 \pm 0,01$ ммоль/л ($p < 0,05$), липопротеидов очень низкой плотности до $0,24 \pm 0,003$ ммоль/л ($p < 0,05$) и триглицеридов до $1,05 \pm 0,02$ ммоль/л ($p < 0,05$) и относительным повышением уровня липопротеидов высокой плотности. Достоверных различий в уровне инсулина и глюкозы отмечено не было, но снижение индекса НОМА-IR было достоверным ($p < 0,05$) (табл. 4).

Результаты инструментального обследования

При УЗИ органов малого таза у женщин с акне и НГА не было выявлено никаких органических отклоне-

ний, размеры матки и яичников соответствовали показателям у здоровых женщин. При УЗИ надпочечников отмечалось их равномерное увеличение. Опухолевых образований обнаружено не было.

Продукция кожного сала была достоверно увеличена во всех точках измерения равномерно и превышала показатели у здоровых женщин от 30 до 50% (см. рисунок).

Обсуждение

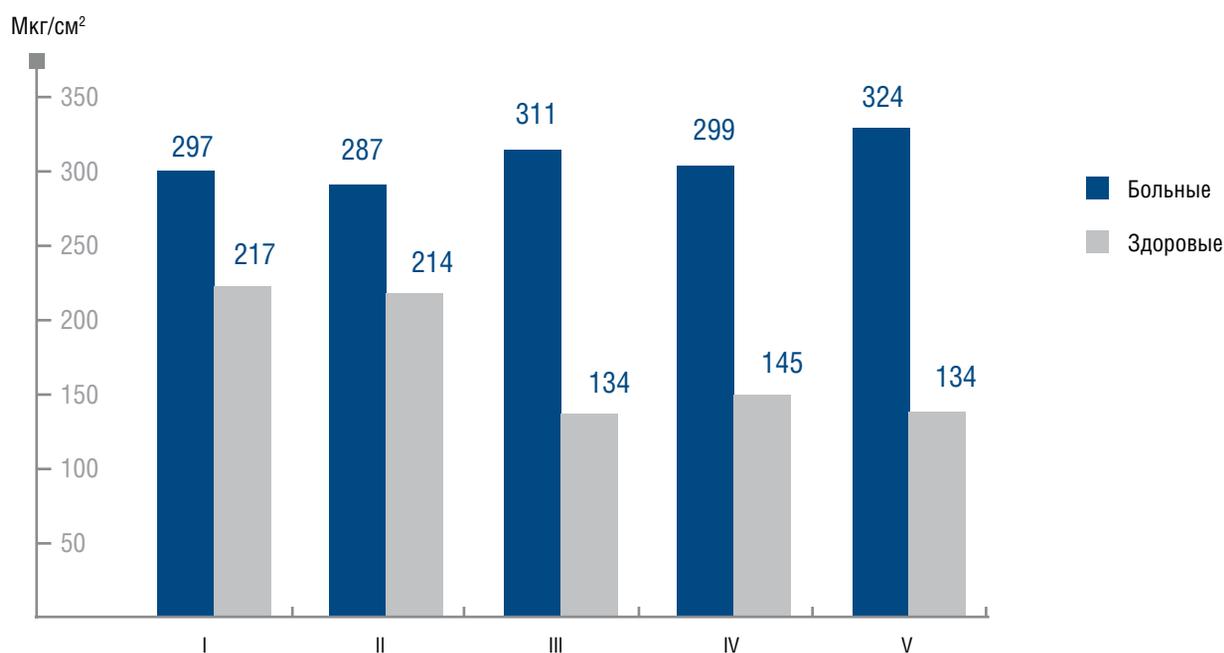
Проведенное исследование позволило выявить специфические клинико-лабораторные показатели у женщин с акне и НГА. В их число входят:

- 1) раннее начало проявлений акне и признаков гирсутизма до наступления менархе;
- 2) связь обострений со стрессом;
- 3) отсутствие эффективности от применения КОК;
- 4) абсолютная наследственная предрасположенность;

ТАБЛИЦА 4
Биохимические показатели крови у женщин с акне и НГА

Показатель	Здоровые (n = 100)	Больные (n = 31)
Общий белок, г/л	75,52 ± 8,51	72,14 ± 8,24
Альбумины, %	67,23 ± 5,14	75,47 ± 9,33
Аспаратаминотрансфераза, ЕД/л	31,55 ± 6,01	25,47 ± 3,57
Аланинаминотрансфераза, ЕД/л	33,14 ± 6,34	26,38 ± 4,68
Билирубин, мкмоль/л	10,50 ± 3,96	9,47 ± 2,01
Щелочная фосфатаза, ЕД/л	320,00 ± 14,18	332,39 ± 19,03
Сывороточное железо, мкмоль/л	27,67 ± 8,86	24,53 ± 2,58
Холестерин, ммоль/л	4,32 ± 0,89	3,11 ± 0,02*
Липопротеиды высокой плотности, ммоль/л	1,59 ± 0,33	1,57 ± 0,21
Липопротеиды низкой плотности, ммоль/л	1,87 ± 0,16	1,02 ± 0,01*
Липопротеиды очень низкой плотности, ммоль/л	0,63 ± 0,11	0,24 ± 0,003*
Триглицериды, ммоль/л	1,42 ± 0,03	1,05 ± 0,02*
Глюкоза, ммоль/л	4,51 ± 0,41	3,99 ± 0,34
Инсулин, мкЕД/мл	8,11 ± 1,12	6,36 ± 0,42
Индекс инсулинорезистентности HOMA-IR	1,63 ± 0,02	1,13 ± 0,006*

* Различия достоверны по отношению к группе здоровых ($p < 0,05$).


Рис. Результаты себуметрии у женщин с акне и НГА.

I — кожа лба справа, II — кожа лба слева, III — кожа правой щеки, IV — кожа левой щеки, V — кожа подбородка

5) отсутствие нарушений менструальной функции и увеличение периода между менструациями;

6) преобладание в клинической картине комедонов над воспалительными элементами;

7) рост волос в андрогензависимых областях и III степень гирсутизма;

8) ожирение по андройдному типу;

9) повышенные значения концентрации лютеинизирующего гормона, дегидроэпиандростерона сульфата, 17-гидроксипрогестерона и свободного тестостерона и снижение уровня эстрадиола;

10) отклонения в стероидном профиле мочи с повышением содержания андростерона, этиохоланолон, дегидроэпиандростерона, 17-кето-11-оксистероидов, а также повышением суммы 17-кетостероидов, а также повышением дискриминанты ван де Калсейде;

11) метаболические отклонения, характеризующиеся снижением уровня холестерина, триглицеридов, липопротеидов очень низкой плотности, липопр-

теидов низкой плотности и повышением содержания липопротеидов высокой плотности;

12) отсутствие увеличения матки и яичников и увеличение надпочечников;

13) выраженная и равномерная себорея.

Заключение

Отсутствие терапевтического эффекта как от местной, так и от общей терапии оральными контрацептивами у части женщин с акне в возрасте 20—30 лет сигнализирует о неправильном этиотропном и патогенетическом лечении. Обследование значительной группы больных (303) выявило НГА у 31 (10%) женщины, что является показанием к назначению небольших доз кортикостероидов, а не эстроген-гестагенсодержащих препаратов. Такой подход позволит своевременно назначить адекватную терапию и избежать косметических дефектов и психосоциальных осложнений у данной категории больных. ■

Литература

1. Cunliffe W.J. Acne. In book: European handbook of dermatological treatments. Ed. A.D. Katsambas, T.M. Lotti. Second edition. Springer 2003; 736.
2. Strauss J., Krowchuk D., Leyden J. et al. Guidelines of care for acne vulgaris management. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 651—63.
3. Манухин И.Б., Тумилович Л.Г., Геворкян М.А. Клинические лекции по гинекологической эндокринологии. М: МИА 2001; 247.
4. Дедов И.И., Андреева Е.Н., Пищулин А.А. Синдром гиперандрогении у женщин. Методическое пособие для врачей. М: 2006; 3—40.