

РОЛЬ КОРРЕКЦИИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ АКНЕ У ЖЕНЩИН

Ю.Н. ПЕРЛАМУТРОВ, В.Э. ГОФМАН, К.Б. ОЛЬХОВСКАЯ

Role of correction of metabolic disorders in the complex therapy of acne in women

YU.N. PERLAMUTROV, V.E. GOFMAN, K.B. OLKHOVSKAYA

Об авторах:

Ю.Н. Перламутров — заведующий кафедрой кожных и венерических болезней МГМСУ, г. Москва, профессор, д.м.н.

В.Э. Гофман — кафедра кожных и венерических болезней МГМСУ, г. Москва

К.Б. Ольховская — ассистент кафедры кожных и венерических болезней МГМСУ, г. Москва, к.м.н.

Распространенность акне и генетическая детерминированность заболевания обуславливают актуальность поиска новых методов лечения дерматоза. Появление акне у женщин обусловлено гиперандрогенными состояниями, что нередко сопровождается инсулинорезистентностью. Использование препарата метформин в комплексной терапии акне у женщин с инсулинорезистентностью способствует значительному улучшению клинического течения дерматоза и достижению ремиссии у большего числа больных.

Ключевые слова: акне, женщины, инсулинорезистентность, метформин, клиническая эффективность, метаболические показатели, признаки гиперандрогении.

The prevalence and genetic origin of acne explain the urgency of searching for new dermatosis treatment methods. The occurrence of acne in women is stipulated by hyperandrogenous conditions and is often accompanied with insulin resistance. The administration of Metformin in the complex therapy of acne in women with insulin resistance contributes to considerable improvement of the clinical course of dermatosis and achievement of remission for a greater number of patients.

Key words: acne, women, insulin resistance, Metformin, clinical efficacy, metabolic indices, signs of hyperandrogenicity.

Распространенность акне среди населения в возрасте до 25 лет составляет от 80 до 90% [1].

Генетическая детерминированность при акне определяет изменения в гормональном статусе, которые проявляются признаками гиперандрогении. Под гиперандрогенией (ГА) подразумевают комплекс нарушений специфических и метаболических эффектов андрогенов в женском организме, обусловленный патологией биосинтеза, транспорта и метаболизма андрогенных гормонов. Клинически ГА проявляется себореей, акне, гирсутизмом и андрогензависимой алопецией [2, 3].

Взаимосвязь ГА и нарушений углеводного обмена была выявлена достаточно давно. Еще Achard и Thiers в 1921 г. описали симптомокомплекс, названный «диабетом бородатых женщин», позднее Kierland и соавт. в 1947 г. обнаружили acanthosis nigricans у женщин, страдающих сахарным диабетом в сочетании с ГА. В настоящее время общепризнана ведущая роль инсулинорезистентности в развитии как метаболического синдрома, так и синдрома ГА [4].

Всемирная организация здравоохранения рассматривает синдром ГА как один из компонентов метаболического синдрома [5].

Точные данные о частоте встречаемости инсулинорезистентности у женщин с явлениями ГА в настоящее время не установлены, что связано с различиями в методиках определения и отсутствием четких критериев диагностики [6]. Так, Copway и соавт. (1988) выявили гиперинсулинемию у 30% женщин с овариальной формой ГА без ожирения и у 80% женщин с ожирением. Falcone и соавт. (1989), используя у женщин с проявлениями ГА внутривенный тест на определение толерантности к глюкозе с вычислением инсулинорезистентности, обнаружили гиперинсулинемию в 65% случаев [7].

Усиление тканевого действия андрогенов за счет увеличения содержания их свободных форм в циркулирующей крови происходит при участии инсулина, влияющего на продукцию глобулина, связывающего половые гормоны, обуславливая гиперандрогенные состояния, одним из симптомов которых является формирование себореи и акне [8].

У пациентов с клиническими проявлениями ГА отмечается базальная и глюкозостимулированная гиперинсулинемия, что предполагает наличие инсулинорезистентности. В многочисленных исследо-

ваниях была выявлена прямая зависимость между уровнем инсулина и концентрацией андрогенов, на основании чего сделан вывод о том, что причиной ГА может являться гиперинсулинемия [9, 10].

На сегодняшний день существует большое количество лекарственных препаратов, предназначенных для лечения акне, которые отвечают современным требованиям и воздействуют на все факторы патогенеза заболевания. Однако единственным методом лечения, влияющим на основной этиологический фактор развития себореи и акне — гиперандрогению, остается гормональная антиандрогенная терапия. Прием гормональных контрацептивов в комплексной терапии угрей приводит к хорошим стойким результатам, но их использование ограничено, поскольку повышает склонность к тромбообразованию и возникновению гиперпролиферативных процессов. Установлено, что коррекция метаболических нарушений приводит к снижению ГА у женщин [11]. Опыт опосредованной коррекции гормональных отклонений путем нормализации углеводного обмена определяет актуальность разработки подобных методов лечения и в комплексной терапии акне.

Целью настоящего исследования являлось изучение эффективности применения препарата метформин в комплексном лечении акне у женщин с инсулинорезистентностью.

Под наблюдением находились 56 женщин в возрасте от 18 до 43 лет, у которых клинически регистрировались акне, а также была выявлена инсулинорезистентность. Обострение угрей возникало под воздействием различных факторов: менструация или овуляция — 66,07% (37 больных), смена климата — 10,71% (6 больных), пищевые продукты и алкогольные напитки — 16,07% (9 больных), стресс — 3,57% (2 больных), лекарственные и косметические средства — 3,57% (2 больных). Длительность заболевания у обследуемых больных составляла от 1 года до 11 лет, причем у большей части пациенток (76,82%) она варьировала от 4 до 11 лет.

При генеалогическом анализе установлено, что наследственность была отягощена у 52 (92,86%) обследованных женщин. Наиболее часто в семейном анамнезе встречались акне, ожирение и сахарный диабет II типа по линии матери. Наличие патологии по линии отца и по обеим линиям встречалось реже. Подробный анализ наследственного анамнеза также показал, что у родственников пациенток встречались узловой зоб, нарушение менструального цикла и бесплодие у матери, сахарный диабет I типа.

В зависимости от проводимой терапии все больные были разделены на две группы. В 1-ю группу включены 24 пациентки с акне, которым помимо традиционной наружной терапии (очищение кожи специальными отшелушивающими средствами, комбинированное применение геля адапален с препаратами, содержащими азелаиновую кислоту или

бензоилпероксид) была назначена диета с ограничением животных жиров и углеводов.

Во 2-ю группу вошли 32 женщины, больные акне, которым в комплексе с традиционной наружной терапией был назначен препарат метформин по 1000 мг в сутки, относящийся к пероральным противодиабетическим средствам из группы бигуанидов. У больных сахарным диабетом метформин снижает концентрацию глюкозы в крови путем угнетения глюконеогенеза в печени, уменьшения всасывания глюкозы из желудочно-кишечного тракта и повышения ее утилизации в тканях, кроме того, он уменьшает в сыворотке крови концентрацию триглицеридов, холестерина и липопротеидов низкой плотности, стабилизирует или снижает массу тела, улучшает фибринолитические свойства крови за счет подавления ингибитора активатора профибринолизина (плазминогена) тканевого типа. При отсутствии в крови инсулина терапевтический эффект метформина не проявляется, гипогликемических реакций препарат не вызывает.

Курс терапии во всех группах составил 6 мес.

Всем больным было проведено комплексное клинико-лабораторное обследование с определением дерматологического индекса акне (ДИА) и отклонений в гормонально-метаболическом статусе.

При подсчете элементов и определении индекса ДИА у большинства наблюдавшихся женщин — у 37 (66,07%) установлена средняя степень тяжести дерматоза (среднее значение ДИА 9,56 балла), при которой преимущественно наблюдались воспалительные элементы (папулы и пустулы). У остальных пациенток — у 19 (33,92%) отмечалось легкое течение заболевания с преобладанием невоспалительных элементов сыпи — комедонов и средним значением ДИА 5,72 балла.

Для оценки степени нарушений углеводного обмена всем больным перед началом лечения проводился стандартный глюкозотолерантный тест с определением уровня иммунореактивного инсулина (ИРИ) и индекса НОМА-IR.

Представленные в табл. 1 данные исследования гормонально-биохимических маркеров, характеризующих инсулинорезистентность, свидетельствуют о том, что исходные значения содержания глюкозы в основной группе не отличались достоверно от таковых в группе здоровых женщин. В свою очередь показатели постпрандиального содержания глюкозы в группах через 1,5 ч. исследования достоверно различались ($8,2 \pm 2,8$ ммоль/л), однако в конечной точке исследования различия в содержании глюкозы вновь оказались недостоверными. Индекс инсулинорезистентности НОМА-IR у женщин с акне достоверно превышал значения индекса у здоровых женщин более чем в 2 раза за счет повышения уровня базального инсулина до $19,4 \pm 1,3$ мкЕД/мл.

При изучении корреляционных зависимостей в группе больных выявлены умеренные корреля-

Таблица 1

Результаты глюкозотолерантного теста

Параметр	Основная группа (n = 56)	Группа здоровых женщин (n = 26)
Исходное содержание глюкозы, ммоль/л	4,8 ± 0,9	4,5 ± 0,4
Исходное содержание инсулина, мкЕД/мл	19,4 ± 1,3*	7,9 ± 1,2
Содержание глюкозы через 1,5 ч. от начала исследования, ммоль/л	8,2 ± 2,8*	5,8 ± 0,3
Содержание инсулина через 1,5 ч. от начала исследования, мкЕД/мл	81,1 ± 1,9*	21,6 ± 0,9
Содержание глюкозы в конечной точке исследования, ммоль/л	5,3 ± 0,8	4,4 ± 0,6
Содержание инсулина в конечной точке исследования, мкЕД/мл	36,9 ± 2,1	12,7 ± 1,8
НОМА-IR	4,7 ± 0,5*	1,7 ± 0,3

Примечание. * Различия между группами статистически достоверны ($p < 0,05$).

ционные связи между содержанием ИРИ натошак и индексом НОМА-IR ($r = +0,51$; $p < 0,01$), а также между индексом массы тела и базальным уровнем ИРИ ($r = +0,34$; $p < 0,05$).

В рамках исследования был проведен анализ зависимости степени тяжести акне от уровня проявлений инсулинорезистентности.

При сопоставлении индекса ДИА и результатов глюкозотолерантного теста достоверных различий между группами не выявлено, однако уровень глюкозы и ИРИ как до нагрузки, так и после нее, а также в конечной точке у больных с более выраженными проявлениями акне был более высоким, что отразилось на показателях индекса НОМА-IR, которые достоверно различались между группами ($p < 0,05$; табл. 2).

Всем женщинам с акне и инсулинорезистентностью на протяжении 6 мес. проводился регулярный дерматологический осмотр (каждые 2 нед.) с определением индекса тяжести акне (ДИА) один раз в месяц.

При сравнительной оценке динамики ДИА (рис. 1) установлено, что первые признаки улучшения

дерматоза в обеих группах наблюдались не ранее чем через 1,5—2 мес. от начала терапии. В результате лечения у всех больных констатировано выраженное улучшение с уменьшением индекса ДИА на 62,38—88,97%. В 1-й группе больных, которым помимо наружной терапии рекомендовалось соблюдение гипогликемической диеты, величина индекса ДИА снизилась через 3 мес. на 53,27% (с 7,64 до 3,57 балла), через полгода — на 64,92% (до 2,68 балла). Во 2-й группе больных, применявших в комплексе с наружной терапией препарат метформин, динамика индекса ДИА была более выраженной: через 3 мес. он снизился на 62,84% (с 6,89 до 2,56 балла), что соответствовало результатам 6-месячного лечения в 1-й группе. Через 6 мес. снижение индекса тяжести акне у больных, применявших метформин, составило 88,97% (до 0,76 балла).

Результаты лечения больных представлены на рис. 2.

В связи с тем что в обеих группах у всех больных наблюдался положительный эффект от терапии, нами был проведен анализ количества случаев с улучшением (снижение индекса ДИА на 25 — 50%),

Таблица 2

Показатели глюкозотолерантного теста у больных в зависимости от величины индекса ДИА

Параметр	ДИА < 5 (n = 19)	ДИА 5—10 (n = 37)
Исходное содержание: глюкозы, ммоль/л	4,6 ± 0,5	4,9 ± 0,4
Исходное содержание: инсулина, мкЕД/мл	17,5 ± 0,9	21,1 ± 2,0
Содержание глюкозы через 1,5 ч. от начала исследования, ммоль/л	8,6 ± 2,7	8,4 ± 3,1
Содержание инсулина через 1,5 ч. от начала исследования, мкЕД/мл	74,2 ± 0,9	86,5 ± 2,3
Содержание глюкозы в конечной точке исследования, ммоль/л	4,8 ± 1,2	5,4 ± 0,6
Содержание инсулина в конечной точке исследования, мкЕД/мл	32,9 ± 1,8	42,4 ± 2,4
НОМА-IR	4,5 ± 0,3	5,1 ± 0,2*

Примечание. * Различия между группами статистически достоверны ($p < 0,05$).

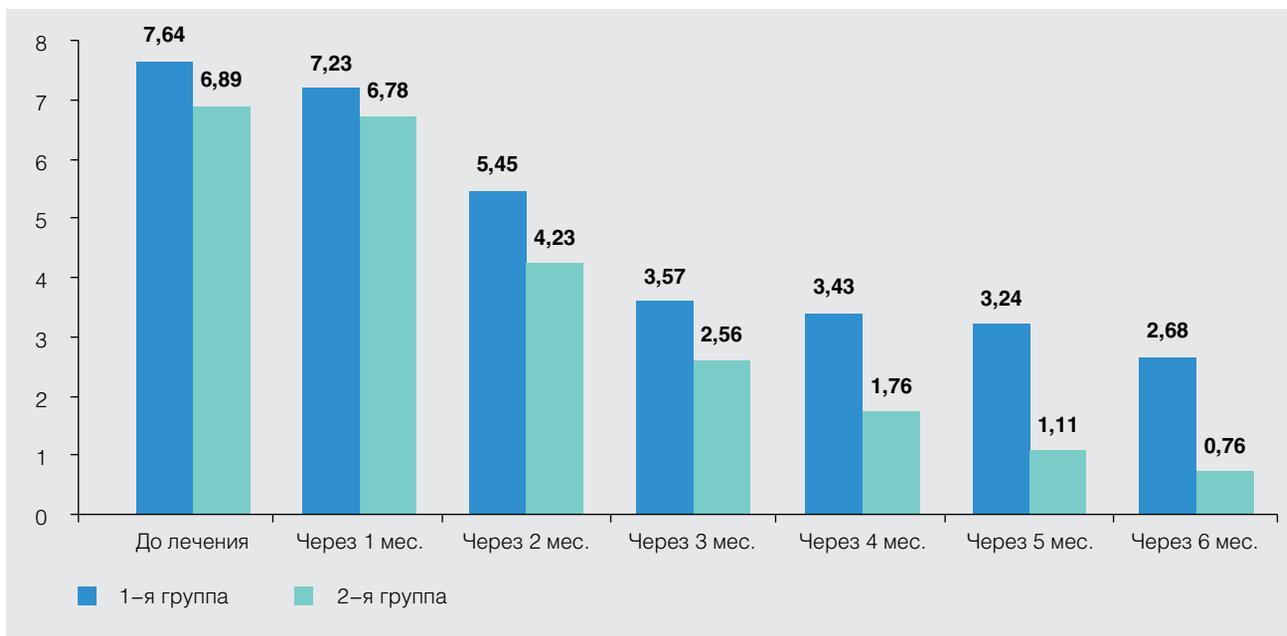


Рис. 1. Динамика средних значений ДИА в процессе лечения



Рис. 2. Сравнительная оценка результатов лечения у больных

с выраженным улучшением (снижение индекса ДИА более 50%) и числа пациенток, у которых через 6 мес. терапии была достигнута клиническая ремиссия. Наилучшие результаты наблюдались во 2-й группе больных, применявших метформин, в которой клиническая ремиссия была констатирована у 19 человек (59,4%), в 1-й группе ремиссия наблюдалась у 41,7% больных.

Через 6 мес. после лечения всем больным проведена повторная оценка углеводного обмена с проведением глюкозотолерантного теста и определением индекса НОМА-IR.

Из табл. 3 следует, что в группе, в которой проводилась стандартная наружная терапия в сочетании с гипогликемической и гипохолестериновой диетой, динамики показателей глюкозотолерантного теста не наблюдалось. С учетом множества субъективных и объективных причин диета при длительной терапии заболевания не может быть реализованной, так как ее соблюдение затруднено в связи с образом жизни пациентов. В группе, получавшей на фоне наружной терапии лечение препаратом метформин, при проведении глюкозотолерантного теста констатировано достоверное снижение как базального уровня инсулина (с $22,0 \pm 1,6$ до $13,3 \pm 0,8$ мкЕД/мл; $p < 0,05$), так и уровня инсулина после нагрузки (с $79,5 \pm 4,2$ до $44,5 \pm 2,3$ мкЕД/мл; $p < 0,05$), а также в конечной точке (с $38,2 \pm 3,4$ до $27,9 \pm 2,4$ мкЕД/мл; $p < 0,05$). У больных 2-й группы в результате 6-месячной терапии за счет устранения явлений гиперинсулинемии достоверно снизилась величина индекса инсулинорезистентности НОМА-IR (с $5,1 \pm 0,3$ до $2,7 \pm 0,1$; $p < 0,05$).

Учитывая, что у женщин с акне и инсулинорезистентностью были выявлены признаки дислипидемии, нами был проведен анализ динамики в процессе терапии показателей липидного обмена (табл. 4).

В группе женщин, к которым было рекомендовано соблюдение диеты, отмечалась тенденция к нормализации показателей липидного обмена преимущественно за счет достоверного повыше-

Таблица 3

Результаты глюкозотолерантного теста до и после лечения больных

Показатель	1-я группа (n = 24)		2-я группа (n = 32)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Исходное содержание: глюкозы, ммоль/л	4,8 ± 0,2	4,6 ± 0,2	4,6 ± 0,1	4,4 ± 0,3
Исходное содержание: инсулина, мкЕД/мл	17,5 ± 1,5	18,4 ± 1,2	22,0 ± 1,6	13,3 ± 0,8*
Содержание глюкозы через 1,5 ч. от начала исследования, ммоль/л	8,5 ± 1,2	8,4 ± 1,1	7,8 ± 1,1	6,1 ± 1,4
Содержание инсулина через 1,5 ч. от начала исследования, мкЕД/мл	84,6 ± 4,5	74,3 ± 4,3	79,5 ± 4,2	44,5 ± 2,3*
Содержание глюкозы в конечной точке исследования, ммоль/л	5,7 ± 1,2	5,2 ± 0,6	5,0 ± 0,7	4,7 ± 1,2
Содержание инсулина в конечной точке исследования, мкЕД/мл	34,8 ± 4,0	33,5 ± 2,1	38,2 ± 3,4	27,9 ± 2,4*
НОМА-IR	4,4 ± 0,2	4,2 ± 0,2	5,1 ± 0,3	2,7 ± 0,1*

Примечание. * Различия показателей до и после лечения статистически достоверны ($p < 0,05$).

Таблица 4

Показатели липидного обмена в сыворотке крови больных до и после лечения (в ммоль/л)

Показатель	1-я группа (n = 24)		2-я группа (n = 32)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Холестерин	5,95 ± 0,86	5,87 ± 0,75	6,1 ± 1,10	5,56 ± 0,36*
ЛПВП	0,96 ± 0,23	1,29 ± 0,05*	1,34 ± 0,15	1,46 ± 0,26
ЛПНП	3,46 ± 0,36	3,15 ± 0,34	3,25 ± 1,06	2,59 ± 1,04*
ЛПОНП	0,91 ± 0,06	0,88 ± 0,09	0,83 ± 0,07	0,80 ± 0,08
ТГ	1,87 ± 0,34	1,84 ± 0,37	2,4 ± 0,36	2,03 ± 0,02*

Примечание. * Различия показателей до и после лечения статистически достоверны ($p < 0,05$). ЛПВП — липопротеиды высокой плотности; ЛПНП — липопротеиды низкой плотности; ЛПОНП — липопротеиды очень низкой плотности; ТГ — триглицериды.

ния содержания липопротеидов высокой плотности (с $0,96 \pm 0,23$ до $1,29 \pm 0,05$ ммоль/л; $p < 0,05$) и снижения содержания липопротеидов низкой плотности. Во 2-й группе пациентов в результате приема препарата метформин зарегистрировано устранение явлений дислипидемии, что выражалось в достоверном снижении уровня холестерина (с $6,1 \pm 1,10$ до $5,56 \pm 0,36$ ммоль/л; $p < 0,05$), липопротеидов низкой плотности (с $3,25 \pm 1,06$ до $2,59 \pm 1,04$ ммоль/л; $p < 0,05$) и количества триглицеридов (с $2,4 \pm 0,36$ до $2,03 \pm 0,02$ ммоль/л; $p < 0,05$), а также недостоверном повышении содержания липопротеидов высокой плотности (с $1,34 \pm 0,15$ до $1,46 \pm 0,26$ ммоль/л). Таким образом, метформин оказывал положительное действие на липидный обмен, что способствовало достижению более высоких клинических результатов.

Согласно данным литературы нормализация углеводного и липидного обмена способствует

устранению гиперандрогении [12]. В этой связи нами проведен анализ динамики показателей гормонального статуса женщин с акне и инсулинорезистентностью.

Из табл. 5 следует, что выраженные изменения в гормональном профиле больных в процессе лечения отмечались только во 2-й группе, в которой проводилась комплексная терапия с использованием топических противоиугревых средств и препарата метформин. Улучшение клинической картины заболевания у этих больных сопровождалось достоверным снижением содержания лютеинизирующего гормона с $6,7 \pm 0,78$ до $5,7 \pm 0,34$ мМЕ/мл ($p < 0,05$) с нормализацией величины глюкозотолерантного индекса ($1,21 \pm 0,16$), уровня тестостерона — с $2,4 \pm 0,09$ до $2,0 \pm 0,03$ нг/мл ($p < 0,05$) и 17-оксипрогестерона — с $2,2 \pm 0,05$ до $1,9 \pm 0,01$ нг/мл ($p < 0,05$). Тот факт, что в 1-й группе больных, которым была рекомендована диета с исключением углеводов и жи-

Таблица 5

Динамика показателей гормонального статуса больных под действием проведенного лечения

Показатель	1-я группа (n = 24)		2-я группа (n = 32)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ЛГ, мМЕ/мл	7,1 ± 0,67	6,8 ± 0,87	6,7 ± 0,78	5,7 ± 0,34*
ФСГ, мМЕ/мл	7,5 ± 0,56	7,8 ± 0,73	7,2 ± 0,67	7,4 ± 0,68
Тестостерон, нг/мл	2,5 ± 0,07	2,2 ± 0,02*	2,4 ± 0,09	2,0 ± 0,03*
Эстрадиол, пкг/мл	128,7 ± 25,78	132,7 ± 57,38	136,2 ± 47,68	127,3 ± 26,58
17-оксипрогестерон, нг/мл	2,6 ± 0,07	2,4 ± 0,05	2,2 ± 0,05	1,9 ± 0,01*
Пролактин, МЕ/мл	375,1 ± 49,76	369,5 ± 23,93	421,6 ± 54,37	413,5 ± 23,92

Примечание. * Различия показателей до и после лечения статистически достоверны (p < 0,05).

вотных жиров, после лечения достоверно снизился уровень тестостерона, свидетельствует о значимой ее роли в терапии акне.

Таким образом, использование препарата метформин в комплексном лечении акне у женщин с инсулинорезистентностью способствует нормализации гормонально-метаболического статуса, что сопровождается положительной динамикой клинических симптомов дерматоза.

Литература

1. Аравийская Е. Р. Современный взгляд на лечение акне: стоящие проблемы и новые возможности. Лечащий врач. 2003; 4: 4–6.
2. Богданова Е. А., Телунц А. В. Гирсутизм у девочек и молодых женщин. М.: МЕДпресс-информ, 2002; 96.
3. Katz H. I. Effect of a desogestrel-containing oral contraceptive on the skin. Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care. 2000; 5: 4: 83–110.
4. Бурлев В. А. Инсулинорезистентность у пациенток с СПКЯ / В. А. Бурлев, Н. С. Аванесян, А. С. Гаспаров, Т. Нессен, Р. Хенриксен, Д. Кириловас. Пробл. репрод. 2000; 2: 5–10.
5. Андреева Е. Н. Влияние инсулина на функцию яичников / Е. Н. Андреева, Е. А. Карпова, О. О. Шмелева, Т. А. Пономарева, А. Ф. Веснина, Д. А. Деркач. Пробл. репрод. 2005; 4: 27–34.
6. Беляков Н. А. Инсулинорезистентность и синдром поликистозных яичников / Н. А. Беляков, С. Ю. Чубриева, Н. В. Глухов. Эфферентная терапия. 2002; 2: 3–11.
7. Fuldhesu A. M. The impact of insulin secretion on the ovarion response to exogenous gonadotropins in polycystic ovary syndrome / A. M. Fughesu, P. Villa, V. Pavone. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1997; 82: 644–648.
8. Plewig G., Kligman A. M., Jansen J. J. Acne and Rosacea. 3 rd. edition. Berlin, Heidelberg, New York: Springer — Verlag. 2000; 744.
9. Пищулин А. А., Карпова Е. А. Овариальная гиперандрогения и метаболический синдром. Рус. мед. журн. 2001; 9: 2: 93–98.
10. Larsen T. H., Jemec G. B. Acne: comparing hormonal approaches to antibiotics and isotretinoin. Expert. Opin. Pharmacother. 2003; 4: 1097–1103.
11. Franks S. Insulin action in the normal and polycystic ovary/ S. Franks, C. Gilling-Smith, H. Watson, D. Willis. Endocrinol. Med. Clin. Noth. 1999; 28: 361–378.
12. Kolodziejczyk B. Metformin therapy of conducts to reduction of displays hyperandrogenia and hyperinsulinemia in women with polycystic ovary syndrome/ B. Kolodziejczyk, A. J. Duleba? R. Z. Spaczynski et al. J. Fertil. Steril. 2000; 73: 6: 1149–1154.