

Андрогензависимые синдромы кожи у женщин: роль антиандрогенной терапии на современном этапе

Я.А. ЮЦКОВСКАЯ^{2,3}, Т.А. МАЛОВА², И.Е. ЕРЁМЕНКО¹

¹Владивостокский государственный медицинский университет; ²Профессорская клиника Юцковских, Владивосток; ³РГМУ, Москва

Androgen-dependent cutaneous syndromes in women: the role of anti-androgen therapy in the modern period

YA.A. YUTSKOVSKAYA, T.A. MALOVA, I.E. EREMENKO

¹Vladivostok State Medical University; ²Yutskovskys Professional Clinic, Vladivostok; ³Russian State Medical University, Moscow

Ключевые слова: андрогензависимые синдромы кожи (акне, себорея, гирсутизм, алопеция), комбинированные оральные контрацептивы, Джес.

Key words: androgen-dependent cutaneous syndromes (acne, seborrhea, hirsutism, alopecia), combined oral contraceptives, Yaz.

Одной из сложных задач современной дерматологии и косметологии остается лечение андрогензависимых синдромов кожи. Синдромы гиперандрогении (ГА) часто служат причиной психологического дискомфорта и отрицательно влияют на качество жизни женщин. Синдромы ГА у женщин являются частыми причинами психологического дистресса. Внешние проявления избытка андрогенов отмечаются у 10–30% женщин в популяции и становятся существенным косметическим дефектом, отражающимся на нервно-психическом статусе женщины, приводя к раздражительности, депрессивным состояниям, снижая качество жизни и обуславливая социальные проблемы в виде ограничений в выборе профессии и сложностей в трудоустройстве, снижая чувство достоинства женщин. В патогенезе этих процессов большое значение уделяется роли гормонов. Под влиянием избытка андрогенов у женщин развивается синдром ГА, что клинически проявляется себореей, гирсутизмом, андрогензависимой алопецией.

Заболевания, при которых имеются признаки повышенной продукции андрогенов, относятся к междисциплинарной патологии и требуют пристального внимания и знаний не только гинеколога, но и в равной степени затрагивают сферу интересов эндокринологов, дерматологов, косметологов.

Кожа человека является комплексом андрогенчувствительных структур (сальные и потовые железы, волосяные фолликулы). Под влиянием андрогенов находятся многие важные функции кожи: митотическая активность клеток, активность сальных

желез, рост волос, выраженность пигментации. Являясь тканью-мишенью для половых стероидных гормонов, например андрогенов, кожа принимает активное участие в метаболизме стероидных половых гормонов, в частности, в экстрагландулярном образовании из стероидов-предшественников.

Источником андрогенов в организме женщины являются яичники и кора надпочечников. Их синтез происходит под стимулирующим действием лютеинизирующего гормона (ЛГ) и адренокортикотропного гормона (АКТГ). Основной андроген надпочечников — дигидроэпиандростерон (ДГЭА) и его сульфат (ДГЭАС), яичников — тестостерон (Т) и андростендион (А). Действие половых гормонов на кожу осуществляется через специфические андрогенные рецепторы (АР) сосочкового слоя дермы, фибробласты, кератиноциты, эпителиальные клетки просвета апокриновых желез и секреторный отдел эккринных сальных желез, а также в себоцитах и волосяных фолликулах.

Мишенями для половых стероидов в коже являются эпидермис, волосяные фолликулы, сальные железы, меланоциты и фибробласты. Под воздействием андрогенов усиливаются дифференцировка и митотическая активность клеток эпидермиса, увеличивается синтез межклеточных липидов, увеличивается толщина эпидермиса, стимулируется рост и пигментация волос, усиливается продукция кожного сала, снижается синтез глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС) в печени. В то же время под воздействием эстрогенов тормозится рост волос в андрогензависимых зонах,

угнетается продукция кожного сала, усиливается синтез ГСПС.

Важным патогенетическим звеном при ГА является нарушение связывания андрогенов со специфическим ГСПС. Связанные с ГСПС стероиды недоступны для соединения с рецепторами в тканях-мишенях и оказания биологического эффекта. Биологический эффект в клетках-мишенях оказывает лишь свободная фракция половых стероидов. Она же ответственна за клинические проявления андрогенного эффекта.

Таким образом, ГА в организме женщины сопровождается избыточной секрецией мужских половых гормонов или повышенной чувствительностью тканей к неизменному уровню андрогенов. Совокупность признаков поражения кожи и ее придатков, возникающих в результате избытка андрогенов в женском организме (себорея, гирсутизм, андрогензависимая алопеция), можно обозначить термином «гиперандрогенная дермопатия».

ГА может проявляться в виде абсолютного увеличения количества гормонов (абсолютная ГА) или повышенной чувствительностью рецепторов к нормальному или сниженному содержанию андрогенов в организме (относительная ГА).

Акне. В клетках сальных желез — себоцитах тестостерон под действием фермента $\alpha 5$ -редуктазы 1-го типа переходит в самый активный метаболит — дигидротестостерон, который служит непосредственным стимулятором роста и созревания себоцитов, образования кожного сала. Основными причинами относительной ГА являются повышенная активность фермента $\alpha 5$ -редуктазы 1-го типа, повышенная плотность ядерных дигидротестостероновых рецепторов, увеличение свободной фракции тестостерона в крови. Таким образом, в патогенезе акне ведущая роль принадлежит гормональному фактору, приводящему к гипертрофии и повышенному функционированию сальных желез, фолликулярному гиперкератозу в протоке сально-волосяного фолликула (СВФ), активизации микроорганизмов с последующим воспалением.

Себорея. Себорея — патологическое состояние кожи, обусловленное нарушением функции сальных желез, изменением состава их секрета. Возникновение синдрома ГА — себореи, связано с избытком андрогенов. Проявляется в местах, богатых сальными железами, — на лице, волосистой части головы, верхней части груди, в межлопаточной области. Развитию себореи способствуют нарушения функции половых желез (в частности, нормального соотношения между эстрогенами и андрогенами), надпочечников, щитовидной железы, а также иммунной, пищеварительной, центральной и вегетативной систем. Различают сухую и жирную себорею. У некоторых больных может быть смешанная себо-

рея: на одних участках имеются симптомы сухой, а на других — жирной себореи.

Огромная роль в патогенезе себореи отводится наследственности. Генотип — врожденные качества, заложенные в генах. Структура кожного покрова является врожденной и неизменной на протяжении всей жизни, несмотря на то что поверхность кожи может постоянно меняться — трескаться, шелушиться, менять цвет (тускнеть), стать более грубой, тем не менее структура ее всегда индивидуальная, не меняющаяся.

При повышенном уровне мужских половых гормонов может изменяться тип кожи. Она становится жирной, поры на лице и себорейных участках расширяются, pH достигает 6, появляется склонность к дисхромиям.

Жирную себорею подразделяют на жидкую и густую, в зависимости от консистенции кожного сала, что определяется его физико-химическим составом. Участвуя в формировании водно-липидной мантии, кожное сало оказывает выраженное бактерио- и фунгицидное действие на большинство микроорганизмов. Компоненты липидной пленки на поверхности кожи являются производными сальных желез и эпидермиса и на 60% представлены триглицеридами, на 20—25% — эфирами воска, на 10—15% — скваленом, на 1—3% — эстерифицированными стеролами и на 0,5—2% — свободным стеролом. В увеличенном объеме кожного сала снижается концентрация незаменимой α -линолевой кислоты, которая подавляет экспрессию фермента трансглутаминазы. α -Линолевая кислота является основным регулятором дифференцировки кератиноцитов. Трансглутаминаза участвует в синтезе кератина 1-й и 10-й фракций, белков инволюкрина, лорикрина и филлагрина — основных компонентов цементирующего межклеточного вещества. Уменьшение количества линолевой кислоты приводит к повышению pH кожного сала, в итоге значительно нарушается барьерная функция эпителия и создаются условия для роста микроорганизмов на поверхности кожи и внутри сально-волосяных фолликулов.

Основными критериями оценки типов кожи на приеме у врача-косметолога являются характеристика салообразования — повышенное, пониженное, умеренное; степень расширения пор — расширенные, умеренно-расширенные, точечные; состояние липидной субстанции эпидермиса после умывания — чувство стянутости, дискомфорт, шелушение, покраснение.

Сравнивая различные состояния кожи здоровых пациентов и пациентов с себореей посредством неинвазивных методов морфофункциональной диагностики кожи (себуметрии, корнеометрии, pH-метрии) с применением аппарата SOFT PLUS, CATELLANI GROUP (Италия), мы получили следующие результаты (табл. 1).

Таблица 1. Средние значения себуметрии, корнеометрии и pH-метрии у здоровых пациентов и пациентов с себореей ($M \pm m$)

Показатель	Здоровые пациенты	Пациенты с себореей
Себуметрия	$58 \pm 6,0$	$96 \pm 4,0^*$
Корнеометрия	$74,1 \pm 2,4$	$51 \pm 5,2^*$
pH-метрия	$5,6 \pm 0,18$	$6,21 \pm 0,13^*$

Примечание. * — $p < 0,05$.

Одним из объективных методов оценки состояния кожи является ультразвуковое исследование (УЗИ). У пациента с нормальной кожей при УЗИ видны сглаженность рельефа эпидермиса, равномерное распределение эхосигнала; эпидермис четко отграничен от дермы, дерма дифференцирована на отделы, расположение волокон дермы линейное (рис. 1, а). У пациента с себореей отмечаются изменение эхоструктуры эпидермиса, нарушение его рельефа, протоки сальных желез расширены; отсутствует четкая граница между эпидермисом и дермой, эхогенность субэпидермального отдела дермы снижена (рис. 1, б).

Еще одним симптомом ГА является гирсутизм.

Гирсутизм. Под гирсутизмом (рис. 2) следует понимать увеличение у женщин количества волос на лице, груди, животе, вокруг сосков, а также на спине и бедрах. При усиленном оволосении женщин еще говорят о гипертрихозе. Между терминами «гирсутизм» и «гипертрихоз» существует разница: первый обозначает мужской тип роста волос у женщин, а второй — количественное увеличение волос на теле. Гирсутизм чаще всего является признаком некоторых эндокринных заболеваний, вызванных поражением гипоталамо-гипофизарной области, коры надпочечников и яичников. Но гирсутизм не всегда связан с нейроэндокринной патологией.

Выделяют следующие формы гирсутизма, не связанные с патологией яичников или надпочечников: конституциональный, экзогенный, идиопатический. Конституциональная форма гирсутизма носит наследственный характер. При этом виде повышенного оволосения продукция андрогенов в норме. К этой форме гирсутизма относится избыточное оволосение у женщин отдельных национальностей (жители страны Востока и Средиземноморья). Экзогенная форма гирсутизма возникает в тех случаях, когда приходится вводить андрогены в виде инъекций лекарственных препаратов. Гирсутизм может развиваться при применении таких препаратов, как кортикостероиды, стрептомицин. Предположение об идиопатическом гирсутизме возникает в тех случаях, когда не обнаруживается эндокринная патология и исключается экзогенный и конституциональный гирсутизм. Этот диагноз ставится при нормальном и повышенном содержании свободного тестостерона и невозможности установить причину заболевания. Учитывая, что достаточно часто гирсутизм служит проявлением ГА, целесообразно

применение антиандрогенных препаратов. При гирсутизме косметическое устранение волос (эпиляция) эффективно только при условии удаления или угнетения источника повышенной секреции андрогенов.

Алоpecia. В развитии андрогенной алопеции (рис. 3) основная роль принадлежит $\alpha 5$ -редуктазе — ферменту, который восстанавливает тестостерон до

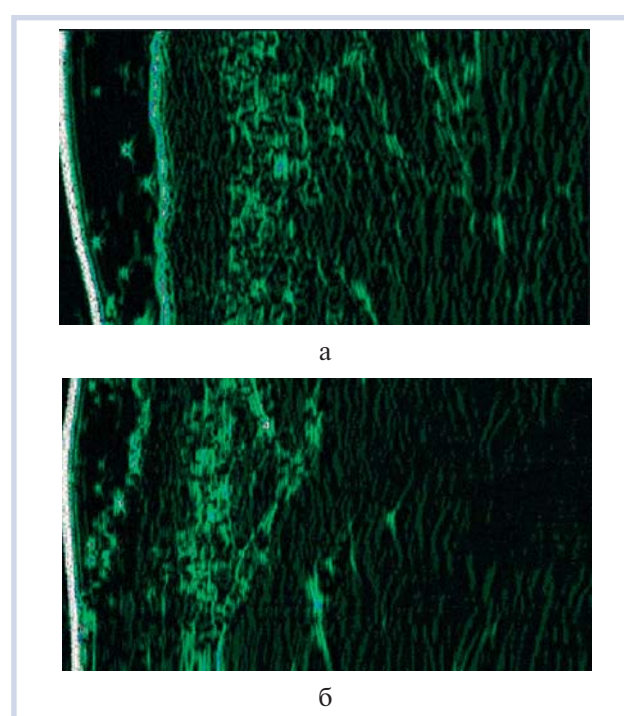


Рис. 1. Ультразвуковая картина кожи в норме (а) и у пациента с себореей (б).



Рис. 2. Гирсутизм у пациентки (из фотоархива ООО «Профессорская клиника Юшковых»).

дигидротестостерона (ДГТ). ДГТ сокращает фазу роста волоса фолликула, что приводит к его уменьшению и постепенной атрофии. Одновременно сокращается продолжительность жизненного цикла волоса, в результате чего наблюдается усиленное выпадение волос. Исследования показали, что уровень андрогенов у женщин с андрогенной алопецией часто не превышает норму. Это свидетельствует о том, что в патогенезе андрогенной алопеции основную роль играет повышенная чувствительность фолликулов к действию ДГТ. Женская андрогенная алопеция носит диффузный характер и редко приводит к облысению. При андрогенной алопеции на голове всегда остается венчик волос в затылочной и височных областях. Суть феномена состоит в том, что волосные фолликулы в этих зонах не имеют рецепторов, способных воспринимать действие андрогенов. Поэтому исключается одна из обязательных причин андрогенной алопеции — гормональная активность — и волосы в этих областях генетически «застрахованы» от выпадения.

Современные подходы к лечению различных форм ГА включают назначение системных и наружных препаратов. Выбор методов лечения ГА должен основываться на адекватной клинической оценке степени тяжести синдромов ГА. Следует всегда учитывать состояние эндокринного фона, сопутствующие заболевания и состояния.

По нашим данным, за последние 5 лет значительно увеличилась обращаемость пациентов с синдромами ГА, особенно с такими, как алопеция и гирсутизм (рис. 4).

Лечение описанных синдромов ГА предполагает комплексный подход, однако в связи с перечисленным этиопатогенетической терапией для лечения себореи, гирсутизма, андрогензависимой алопеции, связанных с ГА, являются препараты, оказывающие антиандрогенное воздействие. Препаратами первой линии для лечения акне и гирсутизма являются комбинированные пероральные контрацептивы (КОК), что подтверждено данными мета-анализов и Кохрейновских рекомендаций. За счет того что в состав некоторых КОК входят прогестагены с антиандрогенной активностью (ципротерон, диеногест, дроспиренон), эти препараты оказывают антиандрогенное действие. Перечисленные прогестагены в составе КОК блокируют связывание андрогенов со специфическими рецепторами, находящимися в сально-волосном фолликуле, что приводит к уменьшению продукции кожного сала и замедлению роста волос. В табл. 2 отображены все КОК, которые официально зарегистрированы в России для контрацепции и лечения акне у женщин.

Механизм антиандрогенного действия КОК заключается в снижении продукции гонадотропинов (ЛГ), редукции уровня циркулирующих андрогенов, увеличении связывания андрогенов, снижении се-



Рис. 3. Андрогенная алопеция у пациентки (из фотоархива ООО «Профессорская клиника Юшковских»).

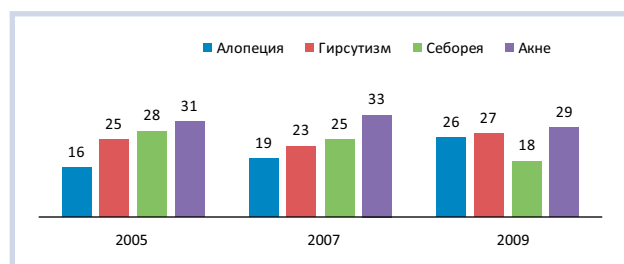


Рис. 4. Динамика обращаемости пациентов с синдромами гиперандрогении (по данным ООО «Профессорская клиника Юшковских», 2005—2009 гг.).

креции андрогенов надпочечниками, ингибирования $\alpha 5$ -редуктазы, связывании андрогенных рецепторов.

Первым КОК антиандрогенного действия был препарат диане-50, созданный на основе синтезированного в 1961 г. ципротерон-ацетата. В 1985 г. были созданы диане-35 (со снижением дозы эстрогенного компонента) и препарат андрокур (10 или 50 мг ципротерона ацетата).

Кроме зарегистрированных показаний, ряд КОК оказывают антиандрогенное действие за счет входящих в их состав гестагенов, оказывающих антиандрогенный эффект. Так, в 1995 г. появился жанин, который помимо 0,03 мг этинилэстрадиола содержит 2 мг диеногеста, обладающего свойствами группы 19-норстероидов (гестагенная активность) и производных прогестерона (антиандрогенная активность). В конце 90-х годов XX века был синтезирован гестаген дроспиренон, являющийся производным спиронолактона. Позже на основе 0,03 мг этинилэстрадиола и 2 мг дроспиренона был создан препарат ярина. Дальнейшее развитие КОК шло по пути снижения дозы эстрогена и изменения режима приема. В 2000 г. в Европе и США зарегистрирован микродозированный КОК — Джес. В России Джес — единственный КОК, зарегистрированный по следующим показаниям: контрацепция; контрацепция и лечение умеренной формы акне vulgaris; контрацепция и лечение тяжелой формы предменструаль-

Таблица 2. Комбинированные пероральные контрацептивы с зарегистрированным показанием: контрацепция и лечение акне

Торговое название	Содержание эстрогена	Содержание гестагена
Диане 35	35 мкг этинилэстрадиола	2 мг ципротерона ацетата
Джес	20 мкг этинилэстрадиола	3 мг дроспиренона

ного синдрома. *Джес* — инновационный низкодозированный КОК, содержащий 3 мг дроспиренона, 20 мкг этинилэстрадиола. Он применяется в 28-дневном режиме, включающем 24 дня приема активных таблеток и 4 дня неактивных (плацебо). При таком режиме приема 24+4 продлевается благоприятный антиандрогенный эффект для кожи еще на 3 сут по сравнению с традиционным приемом КОК — 21 день приема активных таблеток и 7 дней перерыва.

Проведенные в 40 странах Европы два плацебо-контролируемых исследования с участием 1072 женщин в возрасте 14—45 лет с проявлениями акне показали, что применение КОК *Джес* по сравнению с плацебо к концу 6-го месяца способствует выраженному регрессу как невоспалительных, так и воспалительных акне. К окончанию терапии в среднем по группе акне регрессировали на 56%; состояния клинического излечения удалось достичь у 22% пациенток. Наиболее выраженное улучшение наблюдалось у женщин в возрасте от 14 до 22 лет.

В другом исследовании, посвященном оценке косметических аспектов приема антиандрогенного КОК на основе дроспиренона, к концу 6-го месяца терапии было продемонстрировано уменьшение себореи (на 71%), акне (на 75%) и гипертрихоза (показатель Ферримана—Галлвея — на 43%). При оценке толщины эпидермиса (корнеометрия) выявлено повышение гидратации на 26%, что было обусловлено как влиянием эстрогена в составе КОК, так и снижением концентрации андрогенов и/или их активности. Патоморфологически повышение гидратации эпидермиса обусловлено стимуляцией эстрогенами синтеза гиалуроновой кислоты.

Определение снижения уровня испарения жидкости с поверхности кожи (на 35%) с помощью теваметрии (TEWL) также свидетельствовало об улучшении состояния кожи.

Важнейшим преимуществом *Джес* является хорошая переносимость, в частности, отсутствие влияния на массу тела, а иногда ее снижение. Это объясняется тем, что дроспиренон, входящий в состав препарата, дает антиминералокортикоидный эффект и препятствует задержке жидкости в организме, которая часто служит причиной увеличения массы тела при приеме КОК. *Джес* эффективно уменьшает проявления предменструального синдрома, в частности, появление акне в период, предшествующий менструации.

Таким образом, патогенетически оправдано и клинически актуально использование для лечения себореи, гирсутизма, андрогензависимой алопеции современных КОК, в частности *Джес*, которые подавляют секрецию гонадотропинов, стимулируют синтез ГСПС и снижают активность $\alpha 5$ -редуктазы. Применение КОК, оказывающих антиандрогенный эффект, может улучшить не только гормональные параметры и классические проявления ГА, но и общее состояние, а также качество кожи, повышая гидратацию и улучшая характеристики, отражающие состояние кожи.

Так как диагностика и лечение различных форм ГА находятся на стыке нескольких специальностей (гинекология, эндокринология, дерматология), то только их объединение позволит добиться высоких результатов в лечении себореи, гирсутизма и андрогензависимой алопеции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Асеева И.Л., Белоусов Ю.Б. Место Диане 35 и других оральных контрацептивов в лечении акне и себореи у женщин. Фарматека 2001;6:22—24.
2. Гунина Н.В., Масюкова С.А., Пищулин А.А. Роль половых гормонов в патогенезе акне. Экспер и клин дерматокосметол 2005;5:53—62.
3. Дедов И.И., Андреева Е.Н., Пищулин А.А. Синдром гиперандрогении у женщин. Методическое пособие для врачей. М 2006;3—40.
4. Доброхотова Ю.Э., Корсунская И.М., Джобави Э.М., Рагимова З.Э. Андрогензависимая дерматопатия как проявление синдрома гиперандрогении: методы коррекции. Гинекология 2006;5—6:11—13.
5. Комаров Е.К. Нарушение функции надпочечников и яичников у женщин с гиперандрогенией (патогенез, клиника, лечение): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Ст-Петербург 1993;35.
6. Монахов С.А., Иванов О.Л., Самгин М.А. Антиандрогенная терапия акне у женщин. Рос журн кож и вен бол 2005;3:66—70.
7. Роговская С.И., Телунц А.В., Савельева И.С. Акне как проявление синдрома гиперандрогении: методы коррекции. Provisorium 2002;8:28—30.
8. Суворова К.Н., Гомболевская С.Л., Камакина М.В. Гиперандрогенные акне у женщин. Новосибирск: Экор 2000;124.
9. Чернуха Г.Е. Гиперандрогении и принципы их терапии у женщин репродуктивного возраста. Качество жизни. М: Медицина 2004;3:17—20.
10. Джес: научная брошюра. М 2008.
11. Carmina E., Lobo R.A. Fertil Steril 2003;79:1:91—94.
12. Lello S., Primavera G., Colonna L. et al. Effects of two estroprogestins containing ethynilestradiol 30 µg and drospirenone 3 mg and ethynilestradiol 30 µg and chlormadinone 2 mg on skin and hormonal hyperandrogenic manifestations. Gynecol Endocrin 2010;24:718—723.
13. Koltun M. Efficacy and safety of 3 mg drospirenone/20 mcg ethynilestradiol oral contraceptive administered in 24/4 regimen in the treatment of acne vulgaris. Contraception 2008;77:249—256.
14. Maloney M.J. Treatment of Acne Using a 3-Milligram Drospirenone/20-Microgram Ethinyl Estradiol Oral Contraceptive Administered in a 24/4 Regimen. Obstet Gynec 2008;112:4:159—173.