

УДК 616.5-001/-002-055.2

# Сучасний погляд на патогенетичні аспекти андрогенозалежних дермопатій

Буянова І. О.

*Івано-Франківський національний медичний університет*

---

## СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ АНДРОГЕНОЗАВИСИМЫХ ДЕРМОПАТИЙ

Буянова О. И.

Рассмотрены современные взгляды на этиологию, механизмы возникновения наиболее распространенных андрогенозависимых дермопатий у женщин: угревой болезни, себореи, гирсутизма и стрий. Описаны варианты клинических форм и классификаций андрогенозависимых дермопатий.

## THE MODERN NOTION ON THE PATHOGENETIC ASPECTS OF ANDROGEN DEPENDENT DERMATOPATHIES

Buyanova O. I.

The modern notions on the etiology and mechanisms of rising the most common androgen dependent dermatopathies in females: acne vulgaris, seborrhea, hirsutism and striae are considered. The variants of the clinical forms and classifications of androgenodependent dermatopathies are described.

Андрогенозалежні дермопатії є актуальною медико-соціальною проблемою. Насамперед до них належать: вульгарні вугри, себорея, гірсутизм, стрії [7]. Зростання захворюваності на ці дерматози серед молоді, збільшення частки торпідних до терапії форм дерматозів, психо-соціальна дизадаптація пацієнтів зумовлюють доцільність більш детального вивчення патогенезу, клініки і терапії цих дермопатій [16, 31]. Проблема дермопатій, ініційованих системними розладами механізмів ендокринної регуляції, стає дедалі більш актуальною.

Причини андрогенозалежних дермопатій надзвичайно різноманітні й складні. Шкіра тісно пов'язана з діяльністю внутрішніх органів, і тому їх захворювання також може стати причиною патологічного процесу. Стан шкірних покривів нерідко пов'язаний із репродуктивною функцією. При виражених косметичних дефектах шкіри у багатьох жінок розвиваються невротичні стани, які, у свою чергу, відображаються на стані репродуктивної системи. Було доведено, що тривалий перебіг вугрів і їх нераціональне лікування у молодих жінок викликає виражені психологічні зміни, що, у свою чергу, ускладнює перебіг інших захворювань.

Стало відомо, що багато аспектів стану шкірних покривів зв'язані з метаболізмом гормонів, зокрема з нестачею вироблення естроге-

нів і підвищеною продукцією андрогенів; тому можливості терапії захворювань шкіри значно розширились. Активність сальних залоз визначається рядом факторів: статеву належністю, віком, факторами зовнішнього середовища, нервовою, репродуктивною системами. Шкіра дуже чутлива до дії жіночих статевих гормонів завдяки наявності в ній спеціалізованих рецепторів. Естрогени інгібують секреторну активність сальних залоз, але практично не впливають на апокринові залози, підвищують рівень гіалуронової кислоти в дермі, збільшуючи відповідно вміст води, беруть участь у перетворенні розчинного колагену в нерозчинну форму, а також стимулюють епідермальний меланогенез, що пояснює перехідну гіперпігментацію, яка виникає перед менструацією, особливо в ділянках очей і сосків; у цей період затримується ріст волосся. Естрогени мають протизапальні властивості і зменшують шкірну відповідь у реакції гіперчутливості сповільненого типу.

Продукція андрогенів із холестеролу здійснюється у жінок яєчниками, наднирковими залозами і, в більшій мірі, шляхом перетворень у інших органах (зокрема в печінці, шкірі, жировій і м'язовій тканинах) [6, 8]. Андрогеновий ефект реалізується в тому випадку, якщо виникає реакція «андроген – андрогеновий рецептор» і утворюється відповідний комплекс. Вза-

ємодіючи з геномом всередині ядра, цей комплекс ініціює специфічну клітинну відповідь, яка виражається в каскаді різноманітних метаболічних процесів. Наприклад, в сальній залозі шкіри в результаті впливу андроген-рецепторного комплексу виробляється шкірне сало [29]. Таким чином, важливо зазначити, що при тих чи інших патологічних станах, що призводять до андрогенізацій, виявляються не тільки кількісні зміни в синтезі гормонів, але й змінюється їх якісний склад з домінуванням тих або інших метаболітів, що мають різні якості.

Ознакою підвищеного утворення андрогенів у жінок можуть бути вульгарні вугри [9]. Акне – це хронічне генетично обумовлене захворювання сально-волосяного апарату, пов'язане з підвищеною активністю сальних залоз у відповідь на стимуляцію андрогенами, що проявляється незапальними і запальними елементами на ділянках шкіри, багатих сальними залозами [1, 17, 28]. Серед важливих патогенетичних механізмів розвитку також виділяють [2, 5, 15]:

- прийом препаратів анаболічної дії;
- дефіцит цинку;
- психоемоційні та невротичні розлади;
- захворювання печінки;
- дисбаланс ліпідів;
- зниження неспецифічної імунологічної реактивності;
- надмірне розмноження коринебактерій;
- запальний процес;
- фолікулярний гіперкератоз;
- порушення процесів кератинізації тощо.

До 85 % людей у віці від 12 до 25 років страждають на акне. У більшості пацієнтів до 18-20 років відбувається зворотній розвиток захворювання, однак у 20 % інволюція іде повільніше, у 5 % хворих захворювання залишається навіть у зрілому віці. У результаті запально-деструктивних процесів в епідермісі і дермі формуються стійкі дисхромії, глибокі деформуючі рубці, толерантні до більшості методів лікування [14].

Генетична детермінованість при акне визначає зміни в гормональному фоні, які проявляються гіперандрогенією різноманітного генезу [22]. Під гіперандрогенією розуміють симптомокомплекс порушень у сфері специфічних і метаболічних ефектів андрогенів у жіночому організмі, обумовлений патологією біосинтезу, транспорту і метаболізму андрогенних гормонів [3, 4]. Гіперандрогенія клінічно проявляється себореею, акне, гірсутизмом і андрогенозалежною алопецією [30].

На початку 80-х років минулого сторіччя вчені виявили, що гіперандрогенія, зокрема синдром полікістозу яєчників, пов'язані з гіперінсулінемією; синдрому властиві не тільки по-

рушення репродуктивної функції, але й метаболічних процесів [10]. Посилення тканинної дії андрогенів за рахунок збільшення в циркулюючій крові їх вільних форм опосередковується впливом інсуліну на продукцію глобуліну, що зв'язує статеві гормони, обумовлюючи гіперандрогенні стани, одним із симптомів яких є формування себореї і акне [11, 18].

Психологічний дискомфорт, що виникає у хворих на акне, є головною причиною їх звернення до лікаря. Такі пацієнти скаржаться на відчуття неповноцінності, депресію. У студентів з тяжкими формами акне відмічається низька академічна успішність [12].

Термін «себорея» походить від латинського *sebum* (сало) і грецького *ghea* (течу). Себорея представляє собою зміну функціонального стану шкіри, в основі якої лежить порушення секреторної функції сальних залоз. Виражається це в підвищеному виділенні і кількісній зміні шкірного сала. Основна маса сальних залоз пов'язана із волосяними фолікулами. Протока сальної залози відкривається в устя фолікулів довгих, щетинистих і пушкових волосин. Частина сальних залоз розміщується ізольовано в ділянці носо-губного трикутника, чола, червоної облямівки губ, кутиків очей, сосків грудних залоз. Кількість сальних залоз на різних ділянках шкіри неоднакова. Місця найбільшого скупчення сальних залоз (центральна частина обличчя, чоло, волосиста частина голови, вушні раковини, груди, плечі, міжлопаткова ділянка) називають себорейними зонами, оскільки вони найбільше уражаються при порушенні секреції шкірного сала.

Сальні залози розміщуються на межі сітчастого і сосочкового шарів дерми і мають альвеолярну будову з кінцевими відділами і вивідними протоками. Альвеоли вистелені багатошаровим епітелієм, в якому є клітини двох типів: базальні клітини і себоцити. Себоцити виконують секреторну функцію, накопичують ліпіди у вигляді крупних включень. Переміщуючись назовні, у напрямку протоки залози, себоцити руйнуються і перетворюються в секрет – шкірне сало. Кількість і величина сальних залоз залежать від віку, нейрогенних та ендокринних факторів. У дитячому віці сальні залози знаходяться у стані спокою. Розміри сальних залоз змінюються у різні вікові періоди. Так, вони мають відносно велику величину зразу після народження і в перші місяці життя дитини, потім зменшуються. Різке збільшення їх розмірів проходить в період статевого розвитку. У старшому віці сальні залози значно зменшуються і знижують секреторну активність.

Згідно з даними *M. Roh et al* (2006), у жінок саловиділення корелює з менструальним циклом і значно збільшується у фазі овуляції, ніж

у фолікулярній або лютеїновій. Як правило, себорея починається в період статевого дозрівання, але може розвинути у будь-який період життя людини. Існує таке поняття, як «фізіологічна себорея», коли ознаки захворювання вперше з'являються в період статевого дозрівання в результаті збільшення секреції сальних залоз на фоні вікової гормональної перебудови організму. Після закінчення статевого дозрівання секреція сальних залоз при фізіологічній себорей нормалізується, і ознаки дерматозу зникають.

На даний час доведена роль гормональних порушень у хворих на себорею, що виражається порушенням нормального співвідношення андрогенів і естрогенів [21]. Підвищена продукція андрогенів в організмі посилює утворення шкірного сала [23]. Виникнення себорей у жінок пов'язане із порушенням співвідношення в організмі між андрогенами і прогестероном [13]. У таких пацієнток частіше виявляється гіперандрогенемія у поєднанні з гіпоестрогенією або гіперпрогестеронемією.

На клінічний перебіг себорей суттєво впливають порушення функції вегетативної нервової системи, ШКТ і наявність вогнищ фокальної інфекції. Нейрогенна регуляція секреції в основному здійснюється за рахунок вегетативної системи. Посилення саловиділення виникає у ваготоніків поряд з іншими ознаками підвищення тону вагуса – різко підвищеною пітливістю, стійким червоним дермографізмом, акроціанозом. У сальних залозах є рецептори для нейромедіаторів, що виділяються з нервових закінчень у відповідь на подразнення, що пояснює роль психогенного стресу у порушенні секреції шкірного сала.

Себорея характеризується тенденцією до хронічного перебігу з частими загостреннями. Виділяють декілька клінічних різновидів: жирну, суху і змішану себорею.

Один з найбільш відомих дерматологів Ж. Дар'є (1889) описав себорею, назвав це захворювання «керозом», під чим розумів ознаки надмірно розвинених і активних сальних залоз у вигляді пористої та дещо потовщеної шкіри обличчя, що нагадує апельсинову шкірку, сірувато-жовтого відтінку, що постійно блистить. Залежно від фізико-хімічного складу шкірного сала, розрізняють рідку і густу форми жирної себорей:

- при рідкій себорей сальний секрет має консистенцію рослинної олії за рахунок збільшення в ньому кількості вільних жирних кислот;
- у хворих на густу себорею секрет сальних залоз тістоподібної консистенції.

Другою патогномонічною ознакою жирної себорей є значні крупнопластинчаті луски на волосистій частині голови. Волосся у таких хво-

рих сальне, блистить, злипається і швидко брудниться. При тяжкій фізичній і розумовій праці, хвилюванні, підвищенні температури повітря навколишнього середовища саловиділення посилюється ще більше.

Функціональне значення шкірного сала досить велике. Виділяючись із секреторного відділу сальних залоз, заповнюючи вивідні протоки і устя волосяних фолікулів, секрет розподіляється по борознах шкіри і нерівномірно вкриває практично всю її поверхню шаром 7-10 мкм. За один тиждень у нормі у людини виділяється 100-200 г секрету сальних залоз, а при себорей – 300 г і більше. На поверхні шкіри шкірне сало змішується з секретом потових залоз і емульгується. Таким чином утворюється тонка водно-ліпідна емульсійна плівка (*sebum*). Водно-ліпідна плівка, подібно до воскового нальоту, запобігає втраті води, захищає від надмірного сонячного випромінювання, шкідливого впливу зовнішнього середовища, інфекцій.

Склад шкірного сала при себорей та у людини з нормальною шкірою значно відрізняється. При цьому дерматозі у шкірному салі зменшується концентрація лінолевої кислоти, що призводить до збільшення *pH* шкіри, зміни проникності епітелію, росту мікроорганізмів на поверхні шкіри. При себорей створюються умови для появи таких дерматозів, як піодермії, юнацькі вугри тощо. Жирна шкіра формує ідеальне середовище для розмноження коринебактерій і стафілококів, що продукують ендogenous ліпазу, яка розщепляє тригліцериди шкірного сала до вільних жирних кислот, а ті, у свою чергу, викликають подразнення шкіри. Внаслідок цього виникають такі захворювання, як себорейний дерматит і себорейна екзема. Частим ускладненням жирної себорей є вугри. При закупорці роговими масами сально-волосяного фолікула у пацієнтів з жирною себорейою виникають оптимальні умови для розмноження анаеробної мікрофлори. Ці мікроорганізми, хоч і є представниками нормальної флори шкіри, у таких умовах розмножуються і пошкоджують стінки проток і залоз; внаслідок цього на шкірі формується запальна гранулематозна реакція – вугор [32].

Суха себорея – захворювання, що виникає внаслідок гіпофункції сальних залоз. Цей дерматоз частіше виникає у дітей до статевого дозрівання, що пояснюється недостатністю розвитку сально-волосяного апарату шкіри, але може виникнути й у дорослих під впливом різних факторів. При сухій себорей саловиділення знижене, рогові луски майже повністю вкривають волосся і шкіру голови, легко відділяючись від шкірного покриву, у тій чи іншій мірі забруднюючи волосся. У деяких пацієнтів луски, нашаровуючись одна на одну, утворюють кірки

жовтувато-білого або сірувато-білого кольору. При цій формі себореї на шкірі тулуба і кінцівок можуть виникати плями рожевого кольору – себореїди. Суб'єктивно хворі відмічають відчуття стягнення шкіри, незначний свербіж. Порушення саловиділення сприяє активації дріжджеподібного гриба – *Pityrosporum ovale*, який, як сапрофіт, присутній в нормі у багатьох людей, а при наявності себореї стає патогенним і викликає посилення лущення і свербіжу на шкірі волосистої частини голови.

Змішана себорея є комбінованою формою, коли симптоми жирної себореї спостерігаються на шкірі обличчя, а сухої себореї – у ділянці волосистої частини голови.

Гірсутизм – це надмірний ріст волосся у жінок за чоловічим типом. У патогенезі провідну роль відіграє підвищена секреція андрогенів. У клітинах волосяного фолікула 5-альфаредуктаза перетворює тестостерон у дигідротестостерон, який стимулює ріст волосся. Клінічно відмічається посилений ріст волосся в жінок на обличчі, грудях, навколо сосків, у ділянці білої лінії живота, попереку, сідниць, внутрішніх поверхонь стегон, зовнішніх статевих органів; проте андрогени не впливають на ріст пушкового волосся, вій та брів [25].

Розрізняють декілька форм гірсутизму.

- ідіопатичний гірсутизм починається в період статевого дозрівання, зазвичай має сімейний характер; аномалій менструального циклу або будь-яких інших ендокринологічних порушень не спостерігається;

- аденокортикальний гірсутизм є результатом гіперплазії або пухлини кори ринкових залоз;

- оваріальний гірсутизм виникає в результаті маскулінізуючих паренхіматозних гіперплазій і пухлин яєчників.

Також гірсутизм проявляється у жінок із синдромом Штейн–Левенталя, що характеризується наявністю множинних кіст у яєчниках [20, 24, 26].

Розвиток гірсутизму можуть спричинити такі ліки:

- андрогени;
- анаболічні стероїди;
- пероральні гормональні контрацептиви.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Адашкевич В. П. Акне вульгарные и розовые / В. П. Адашкевич. – НГМА, 2003. – 160 с.
2. Адашкевич В. П. Акне у женщин (патогенез, клиника, диагностика, лечение): Практич. пособие для врачей / В. П. Адашкевич. – Минск, 2003. – 44 с.
3. Боткина Т. В. Комплексная оценка состояния репродуктивной системы у женщин с гипе-

рандрогенией: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук: спец. 14.00.11 «Кожные и венерические болезни» / [Сиб. гос. мед. ун-т]. – Томск, 2001. – 24 с.

За тяжкістю перебігу гірсутизм поділяють на легкий, помірний та тяжкий. Однією з об'єктивних методик оцінки тяжкості гірсутизму є шкала Ferriman та Gallway (1961). Згідно з цією шкалою ріст андрогенозалежних волосин оцінюється по 9 ділянках тіла у балах від 0 до 4. Якщо сума балів складає більше 8 – діагностують гірсутизм.

Стрії, або розтяжки на тілі – дефекти шкіри у вигляді смуг різної ширини, які можуть бути зафарбовані від білого до червоно-фіолетового кольору. В основному стрії проявляються у вигляді атрофічних рубців на грудях, сідницях, стегнах, животі і руках. Це рубцева тканина, яка утворюється в дермі в результаті розриву сполучної тканини. Є дві основні причини утворення стрій – зміни гормонального фону і надмірна вага. При гормональному факторі в групі ризику опиняються підлітки, вагітні, жінки в клімактеричному періоді. Гормональні зміни порушують синтез еластину і колагену і, як наслідок, сполучна тканина втрачає пружність. Спровокувати появу «гормональних» стрій може прийом кортикостероїдних препаратів і захворювання надниркових залоз (хвороба Іценка–Кушинга). Гормональний дисбаланс супроводжується збільшенням адренокортико-тропного, тиреотропного гормонів.

Стрії можуть бути одиничними або множинними; їх довжина коливатись від 1 см до 10 см, ширина – від 1-2 мм до 5-6 мм. Колір їх з часом може змінюватись з рожевого, синюшного на білий. Свіжі стрії мають рожевий або фіолетовий відтінок, оскільки сполучна тканина, яка їх заповнює, має кровоносні судини; кількість їх з часом зменшується, тому розтяжки набувають стійкого білого кольору, що не піддається засмазі – через відсутність пігменту.

Шкіра під час утворення стрій зазнає ряду змін. Головна роль у патогенезі належить порушенню утворення еластину і колагену, а також ферментів, що їх розщеплюють. У фібробластах дерми проходить зниження синтезу колагену і еластину, у той час як ферменти – колагеназа і еластаза – виробляються в звичайних об'ємах [19]. У результаті щільність шкіри знижується, і в місцях її найбільшого розтягнення виникають розриви дерми при збереженні цілісності епідермісу.

4. Вихляева Е. М. Руководство по гинекологической эндокринологии / Т. В. Вихляева. – М.: Мединформгентство, 1997. – С. 227, 241, 360.
5. Данилова А. А. Акне / А. А. Данилова, М. Н.

- Шеклакова // Русский медицинский журнал. – 2001. – Т. 9, № 11. – С. 452-456.
6. Дедов И. И. Болезни органов эндокринной системы / И. И. Дедов. - М.: Медицина, 2000.
  7. Дедов И. И. Синдром гиперандрогении у женщин: Методич. пособие для врачей / И. И. Дедов, Е. А. Андреева, А. А. Пищулин. – М., 2006.
  8. Йен С. С. Репродуктивная эндокринология / С. С. Йен, Р. Б. Джаффе. – М., 1998.
  9. Калюжная Л. Д. Современный взгляд на роль половых гормонов у больных с угревой болезнью / Л. Д. Калюжная, В. В. Шухтин // Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. - 2004. – № 1-2 (7). – С. 214-215.
  10. Кирющенко А. П. Поликистозные яичники / А. П. Кирющенко, М. Г. Совчи // **Акушерство и гинекология**. – 1994. – № 1. - С. 11-14.
  11. Кубанова А. А. Современные особенности патогенеза и терапии акне/ А. А. Кубанова, В. А. Самсонов // Вестник дерматологии и венерологии. – 2003. – № 1. – С. 9-15
  12. Майорова А. В. Угревая болезнь в практике врача дерматокосметолога / А. В. Майорова, В. С. Шаповалов, С. Н. Ахтямов. – М.: «Фирма Кавель», 2005. - 192 с.
  13. Майоров М. В. Андрогены и антиандрогены / М. В. Майоров // Провизор. – 2007. – № 7. - С. 32-36.
  14. Радионов В. Г. Особенности гормонального и психосексуального статуса женщин, больных угревой болезнью/ В. Г. Радионов, А. Л. Высоцкая // Журнал дерматології, косметології ім. М. О. Тосучева. – 2005. – № 1-2. – С. 115-118.
  15. Резніченко Н. Ю. Сучасні аспекти етіопатогенезу вугрової хвороби / Н. Ю. Резніченко, А. Д. Дюдюк // **Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология**. – 2007. – № 1-4 (10). – С. 169-174.
  16. Роговская С. И. Андрогензависимые поражения кожи и возможности их коррекции у женщин: Клинич. лекция / С. И. Роговская. – М., 2003. – 22 с.
  17. Федотов В. П. Акне: теория и практика / В. П. Федотов, Т. В. Святенко // **Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология**. – 2006. – №.1-2 (9). – С. 80-85.
  18. **AAACE Position Statement of Insulin Resistance Syndrome // ACEGuidelines for Glycemic Control. Ebdocrine Practice**. – 2003. – 9 (supple 1). – P. 7-19.
  19. Alison M., Laytan D., Cunliffe W. J. Рубцы на всю жизнь. **19 Всемирный конгресс дерматологов 1997 (Сидней)**. Цит по: Горячкина М. В. Роль эндокринно-гормональных нарушений в патогенезе рефрактерных форм угревой болезни у женщины: дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.00.11 «Кожные и венерические болезни» / [Моск. мед. акад. им. И. М. Сеченова]. - Москва, 2009. - 132 с.
  20. Azziz R. High level of androgens in a main feature of polycystic ovary syndrome // *Fertil Steril*. – 2003. – Vol. 80. – P. 323-331.
  21. Azziz R, Sanchez L. A., Knochenhauer E. S., Moran C., Lazenby J., Stephens K. C., Taylor K., Boots L. R. Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2004. – Vol. 89. – P. 453-462.
  22. Brown S. K., Shalita A. R. Acne vulgaris // *The Lancet*. – 1998. – Vol. 351. – Iss. 9119. – P. 1871-1876.
  23. Cibula D. et al. The role of androgens in determining acne severity in adult women // *Br. J. Dermatol*. – 2000. – Vol. 143, No 2. – P. 399-404.
  24. Homburg R. Polycystic ovary syndrome: consensus and controversy in polycystic ovary syndrome / Eds.: R. Homburg, M. Dunitz. - 2001. – P. 114.
  25. Keletimur F. Hirsutism of adrenal origin in adolescents: consequences in adults // *Journal of Pediatrical Endocrinology and Metabolism*. – 2001. – Vol. 14. – P. 1309-1315.
  26. Lergo R. S. Diagnostic criteria in polycystic ovary syndrome // *Semin. Reprod. Med*. – 2003. – Vol. 21, No 3. – P. 267-275.
  27. Rabe T. et al. Treatment of hyperandrogenism in women // *Gynecol. Endocrinol*. – 1996. – Vol. 10. – P. 1-44.
  28. *Plewig G, Kligman AM. Acne and Rosacea*. – 3<sup>rd</sup> edition. — Berlin, Heilderberg, New York: Springer-Verlag, 2000. — 744 p..
  29. Slayden C., Moran W. M. Jr., Sams et al. Hyperandrogenemia in patients with acne // *Feryi-Steril*. – 2001. – Vol. 75, No 5. – P. 889-892.
  30. Faure A. U. TI: Acne and hormones // *Rev-Prat*. – 2002. – Vol. 52, No 8. – P. 850-853.
  31. Vexiau P. et al. Acne in adult women: data from a national study on the relationship between type of acne and markers of clinical hyperandrogenism // *Ann. Dermatol. Venerol*. – 2002. – Vol. 129, No 2. – P. 174-178.
  32. Webster G.F. Acne vulgaris // *Br. J. Dermatol*. – 2002. – Vol. 325, No 6. – P. 475-479.