

## ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИЙ АСПЕКТ ЗНАЧЕНИЯ ГИПЕРАНДРОГЕНИИ ПРИ СИНДРОМЕ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

Заславский Д.В.<sup>1</sup>, Прокопенко А.Д.<sup>1</sup>, Даниелян Д.А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, e-mail: venerology@gmail.com;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, e-mail: dafkintrue@gmail.ru

В статье проведен анализ значения симптомов гиперандрогении при синдроме поликистозных яичников (СПКЯ) как актуальная проблема в практике дерматолога. Рассматривается необходимость изучения данного синдрома как диагноза трех наук: дерматологии, эндокринологии и гинекологии. Цель исследования состоит в дифференцировании действительно диагностически значимых от ложных симптомов для выявления изучаемого заболевания. В ходе исследования было выявлено, что себорея, андрогенная алопеция не доказали большой значимости в диагностике синдрома поликистозных яичников. Акне в большинстве случаев является физиологическим проявлением, транзиторным состоянием или просто не несет значения в диагностике. Обработка данных исследований показала, что при разных когортах степень распространенности указанных заболеваний не зависела от наличия синдрома у пациенток. Тогда как гирсутизм и черный акантоз можно считать основополагающими симптомами данного заболевания. Актуальность исследования связана прежде всего с тем, что синдром поликистозных яичников – это важный в диагностике симптомокомплекс, так как он напрямую влияет на репродуктивную функцию женщин, а значит и в целом на процент рождаемости, и важно понимать, что успех в эффективной борьбе с синдромом поликистозных яичников состоит в совместной работе дерматолога, эндокринолога и гинеколога.

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников, гиперандрогения, гирсутизм, черный акантоз, акне, андрогенная алопеция, себорея.

## DERMATOLOGICAL ASPECTS OF SIGNIFICANCE OF HYPERANDROGENISM FOR POLYCYSTIC OVARY SYNDROME

Zaslavsky D.V.<sup>1</sup>, Prokopenko A.D.<sup>2</sup>, Danielyan D.A.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, e-mail: venerology@gmail.com;

<sup>2</sup>North-western State Medical University named after I.I.Mechnikov, Saint Petersburg, e-mail: dafkintrue@gmail.ru

The article analyzes the significance of the symptoms of hyperandrogenia in the syndrome of polycystic ovaries (PCOS) as the actual problem in the practice of dermatologist. The necessity of studying this syndrome as a diagnosis of three sciences - dermatology, endocrinology and gynecology - is considered. The purpose of the study is to differentiate the real diagnostic symptoms from the false one in order to identify the disease being studied. The study revealed that seborrhea, androgenetic alopecia did not prove much significance for the diagnosis of polycystic ovary syndrome. In most cases acne is a physiological issue, a transient state or simply does not carry any significance for diagnosis. The analyses of the studies shows that for different cohorts the prevalence of these diseases did not depend on the presence of the syndrome in patients. While hirsutism and acanthosis nigricans can be considered as key symptoms of this disease. The relevance of the study is primarily concerned with the fact that the polycystic ovary syndrome is the important factor for the diagnosis of a symptom, since it directly affects the reproductive function of women, and thus the birth rate. It is important to understand that the success of an effective fight against PCOS Ovary is a joint work of a dermatologist, endocrinologist and gynecologist.

Keywords: polycystic ovary syndrome, hyperandrogenism, hirsutism, acanthosis nigricans, acne, androgenic alopecia, seborrhea.

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) является одним из наиболее часто встречаемых заболеваний эндокринной этиологии среди женщин репродуктивного возраста. Этот синдром можно обнаружить почти у каждой десятой женщины данной категории (7–10%) [1] в популяции, а по некоторым данным - у каждой пятой (20%) [2]. Процентное

соотношение увеличивается при следующих рисках: в когорте пациенток с расстройствами менструации СПКЯ может быть диагностирован с частотой 17–46%; гиперандрогении - 72–82%; ановуляторном бесплодии - 55–91% [3]. Важно отметить, что СПКЯ неправильно считать только гинекологическим синдромом, так как впоследствии он может стать предпосылкой для развития таких заболеваний, как сахарный диабет, тромбоз, гиперпластические процессы в эндометрии, а также психосоматические расстройства.

Патогенез данного заболевания еще недостаточно изучен, но в настоящее время СПКЯ считается сложным полиэтиологическим расстройством, включающим в себя anomalies гипоталамо-гипофизарной системы, стероидогенез и инсулинорезистентность [4].

К основным клиническим проявлениям СПКЯ относят: гиперандрогенизм, хроническую овуляторную дисфункцию и поликистозную морфологию яичников, подтвержденную данными УЗИ малого таза [5].

При исследовании повышения андрогенного синтеза следует учитывать следующие факторы. Во-первых, инсулин совместно с ЛГ непосредственно влияет на яичники, сверхчувствительные к данным гормонам, и вследствие этого ускоряется синтез яичниковых андрогенов [6]. Во-вторых, инсулин действует угнетающе на синтез белков, связывающих инсулиноподобные факторы роста, кроме того, понижает уровень глобулина, связывающего половые стероиды. В результате содержание инсулиноподобных факторов роста увеличивается, в то же время происходит стимуляция выработки андрогенов в яичниках, а концентрации глобулина, связывающего половые стероиды, который должен их инактивировать, не хватает. Таким образом, возникает абсолютная и относительная гиперандрогения [7].

Гиперандрогенизм является патологическим симптомокомплексом, характеризующимся избыточным действием андрогенов на органы и ткани-мишени у женщин. Для абсолютного гиперандрогенизма характерна повышенная продукция андрогенов в яичниках, надпочечниках и периферических тканях.

Абсолютный гиперандрогенизм функционального генеза может быть различного происхождения: яичникового (синдром поликистозных яичников), надпочечникового (врожденная дисфункция коры надпочечников) или смешанного генеза [8].

Так как к основным симптомам гиперандрогенизма относят гирсутизм, себорею, акне, а также андрогенную алопецию, пациенты часто обращаются именно к дерматологам для оценки и лечения данных заболеваний. Поэтому данные специалисты играют значимую роль в ранней диагностике и лечении синдрома поликистозных яичников.

Еще несколько лет назад считалось, что гиперандрогенизм в целом является одним из базовых симптомов синдрома поликистозных яичников. В настоящее время проведены

исследования, которые указывают на то, что основную значимость в диагностике СПКЯ несет только гирсутизм и черный акантоз, тогда как акне может быть всего лишь сомнительной предпосылкой.

В данной статье мы провели обзор статей и литературы и рассмотрели, какие именно симптомы гиперандрогенизма в действительности влияют на диагностику синдрома поликистозных яичников, а какие из них являются ложными. Для более точного заключения мы отобрали исследования нескольких когорт, куда входили женщины репродуктивного возраста, принадлежащие к разным расовым и возрастным группам.

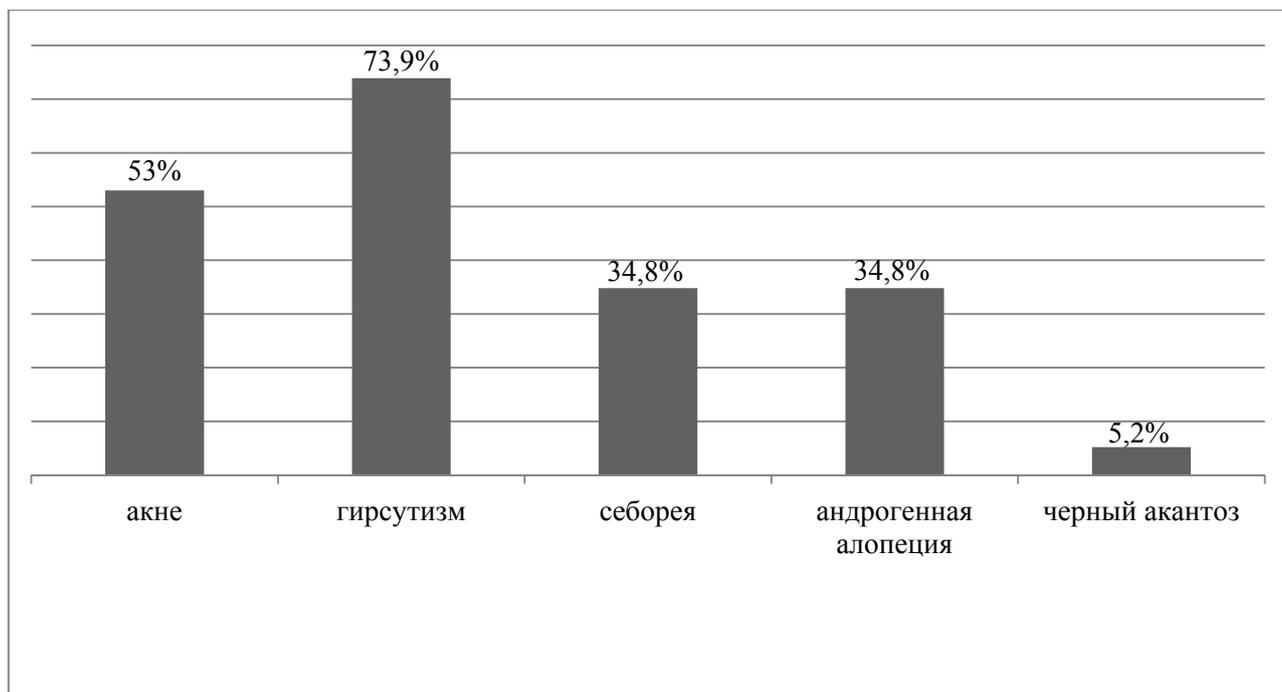
Группа ученых университета Калифорнии (Сан-Франциско) провели исследование среди 401 женщины с подозрением на синдром поликистозных яичников. Средний возраст обследуемых составлял 28 лет. По сравнению с женщинами, которые не соответствовали диагностическим критериям для СПКЯ, пациентки, которые соответствовали критериям, имели более высокие показатели гирсутизма (53,3% [144 из 270] против 31,2% [15 из 48],  $P = 0,005$ ), акне (61,2% [164 из 268] против 40,4% [19 из 47],  $P = 0,004$ ) и черного акантоза (36,9% [89 из 241] против 20,0% [9 из 45],  $P = 0,03$ ). Кожные показатели также варьировались. Женщины с диагностическими критериями СПКЯ продемонстрировали более тяжелый гирсутизм и более высокий уровень подмышечного черного акантоза. Среди обследуемых с СПКЯ наличие гирсутизма (43,9% [54 из 123] против 30,9% [34 из 110],  $P = 0,04$ ) и черного акантоза (53,3% [40 из 75] против 27,0% [40 из 148],  $P < 0,001$ ) было связано с более высокими показателями повышенного уровня свободного тестостерона, а также с несколькими нарушениями метаболизма, включая инсулинорезистентность, дислипидемию и увеличение индекса массы тела. Хотя распространенность акне была увеличена среди женщин с СПКЯ, были минимальные различия в типах акне и распределении между женщинами с диагностическими критериями СПКЯ и женщинами, не подходящими под эти критерии [9].

В нескольких исследованиях описывается широкий спектр заболеваний гиперандрогенизма, многие из которых трудно отличить друг от друга. Для лучшего понимания заболеваний гиперандрогенизма авторы провели ретроспективное исследование кожных изменений у женщин с гиперандрогенизмом. Проведен ретроспективный анализ диаграмм, составленный тремя дерматологами как в академических, так и в частных условиях, включая пациентов с показаниями двух или более проявлений гиперандрогенизма. Были рассмотрены соответствующие дерматологические и связанные с ними проявления, результаты лабораторных исследований и исследований изображений. Наиболее распространенным проявлением было умеренное и тяжелое акне. Другими распространенными проявлениями, которые впервые были представлены, являются гирсутизм, черный акантоз, андрогенная алопеция. Олигоменоррея была наиболее

распространенным системным представляющим клиническим симптомом. Статистический анализ различных клинических маркеров выявил корреляции с гиперандрогемией. Было обнаружено, что черный акантоз и гирсутизм являются полезными клиническими маркерами для гиперандрогенизма, тогда как андрогенная алопеция не подтвердила своей диагностической значимости [10].

Исследователи из Сеульского национального университета изучили роль дерматологических проявлений у корейских пациенток с СПКЯ, классифицированных по трем критериям ASRM / ESHERE, на базе Лаборатории акне и розацеи в Национальной университетской больнице Сеула. Было обследовано 40 пациенток с синдромом поликистозных яичников, которым недавно был поставлен диагноз в Отделе акушерства и гинекологии больницы Сеульского национального университета. Пациенты были классифицированы в зависимости от наличия нерегулярных менструаций, морфологии поликистозных яичников и гиперандрогении. В результате исследования чаще всего был выявлен гирсутизм, распространенность других кожных проявлений существенно не различалась. Вследствие этого ученые пришли к выводу о том, что кожные проявления могут быть первыми признаками СПКЯ, поэтому дерматологи должны акцентировать внимание на кожные проявления у различных этнических групп [11].

Турецкие исследователи провели перспективный описательный анализ, в котором было обследовано 115 женщин с диагнозом СПКЯ. Каждая женщина была обследована по состоянию акне, гирсутизма, себореи, андрогенной алопеции и черного акантоза. Взаимосвязи между кожными особенностями и гормональными метаболическими параметрами были проанализированы с помощью многомерных моделей логистической регрессии. В результате чего была выявлена распространенность акне, гирсутизма, себореи, андрогенной алопеции и черного акантоза - 53; 73,9; 34,8; 34,8 и 5,2% (рис. 1) соответственно. Акне не было связано с гормональными, метаболическими и антропометрическими переменными. Гирсутизм имел положительные ассоциации с общим тестостероном, глюкозой натощак и общим холестерином, но отрицательную ассоциацию с возрастом. Было обнаружено, что себорея связана со свободным тестостероном, глюкозой натощак и инсулином. Отрицательные ассоциации наблюдались среди андрогенной алопеции, свободного тестостерона, липопротеинов низкой плотности и инсулина [12].



*Рис. 1. Распространенность акне, гирсутизма, себореи, андрогенетической алопеции и черного акантоза*

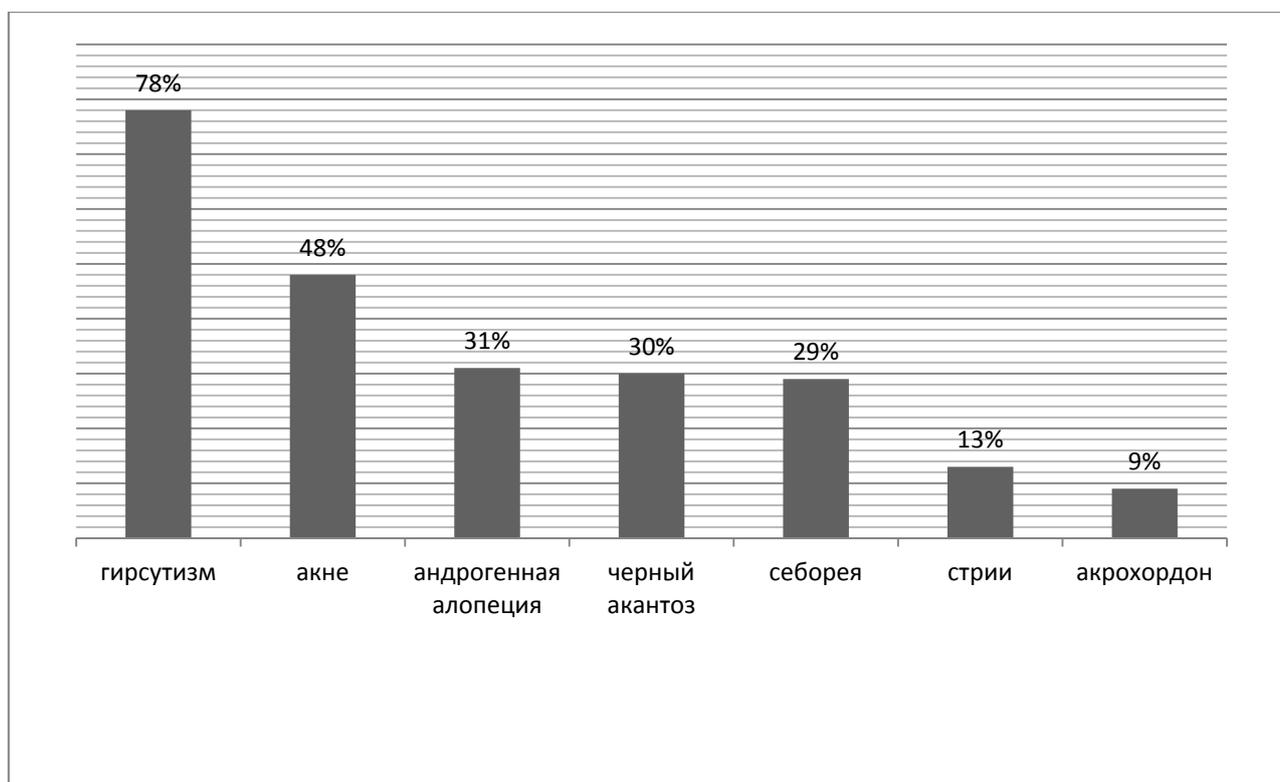
Другие исследователи считают, что женское акне часто связано с клиническими признаками гиперандрогении, в том числе с синдромом поликистозных яичников, или метаболического синдрома. Различные гормональные и биохимические факторы, а также дефицит витамина D играют определенную роль в этиопатогенезе акне, и важно иметь возможность диагностировать маркеры, указывающие на определенные аномалии, чтобы полноценно подходить к лечению. Однако интерпретация этих маркеров может быть затруднена, поскольку существует двусмысленность относительно того, что считается «нормальным» или «ненормальным». При частном центре дерматологии в Западной Индии было проведено исследование, в котором участвовало 36 женщин в возрасте от 16 до 39 лет. 33 пациенткам было выполнено ультразвуковое исследование малого таза, в результате чего 14 из них (45%) был поставлен диагноз СПКЯ. Также исследовали распространенность показателей повышенных биохимических маркеров резистентности к инсулину и дисфункции гормонов. 35 из 36 пациентов (97,22%) показали по крайней мере один измененный маркер. Исследования автора показывают очень высокую распространенность аномальных метаболических и гормональных статусов у женщин с акне, что указывает на необходимость поддержания дерматологами высокого индекса подозрения на другие нарушения, особенно нарушения обмена веществ, и в частности на синдром поликистозных яичников, при лечении женщин-пациенток с акне. Но мы считаем, что на фоне вышеуказанных исследований 45% является не таким значимым показателем, так как

исследовалась небольшая когорта женщин. Следовательно, важность акне для диагностики синдрома поликистозных яичников остается сомнительной [13].

Также в Индии был проведен статистический анализ с целью изучения частоты различных кожных проявлений у пациенток с СПКЯ. В течение года были обследованы 100 женщин на базе дерматологического центра. Возрастной показатель пациенток был от 20 до 40 лет. Диагноз СПКЯ был поставлен на основании Роттердамских критериев 2003 года, а именно:

- 1) олигоменорея или/и аменорея;
- 2) гиперандрогения (клинические и лабораторные проявления);
- 3) поликистозные изменения яичников.

В результате исследования распространенность гирсутизма, акне, андрогенной алопеции у женщин, черного акантоза, себореи, стрии и акрохордонов составила 78, 48, 31, 30, 29, 13 и 9% соответственно (рис. 2) [14].



*Рис. 2. Распространенность гирсутизма, акне, андрогенной алопеции у женщин, черного акантоза, себореи, стрии и акрохордонов*

В ходе обзора выше представленных источников было выявлено, что не все симптомы гиперандрогении можно считать ключевыми.

Себорея и андрогенная алопеция не доказали своей большой значимости в диагностике синдрома поликистозных яичников. Акне, зачастую воспринимающееся как «звонок», для того чтобы обратить внимание на возможно необследованный СПКЯ, на

самом деле чаще является у подростков физиологическим, транзиторным или просто не несёт значения в диагностике.

Тогда как гирсутизм и черный акантоз можно смело считать основополагающими симптомами для того, чтобы обратить на них внимание на приеме у дерматолога, особенно если до этого пациентка не наблюдалась по поводу СПКЯ.

Косметический дефект на лице у подростков, обусловленный наличием акне, является частой причиной неуверенности в себе и неудовлетворенностью собой как личностью [15]. Е.В. Сибирская, Л.В. Адамян, И.Е. Колтунов, А.А. Плоскина говорят о том, что степень распространения акне среди данной группы пациентов достаточно велика, но в большинстве случаев угревую болезнь следует воспринимать как транзиторное явление. Больше внимания следует уделять гирсутизму [16]. У подростков особенно внимательно следует проводить дифференциальную диагностику разных форм гиперандрогении, так как сопутствующие формы влияют на изменение лабораторных данных и клинические проявления синдрома [17].

В связи с тем что гирсутизм является диагностически важным критерием для постановки диагноза СПКЯ для пациенток от подросткового возраста до периода перименопаузы, предлагаем ознакомиться с методом оценки симптома по шкале Ферримана-Галвея (рис. 3), который был впервые описан Д. Ферриманом и Дж.Д. Геллвеем в *Journal of Clinical Endocrinology*. Данная шкала в её новой интерпретации оценивает распространенность терминальных волос в 9 андрогенозависимых зонах по пятибалльной шкале (от 1 до 4 баллов).

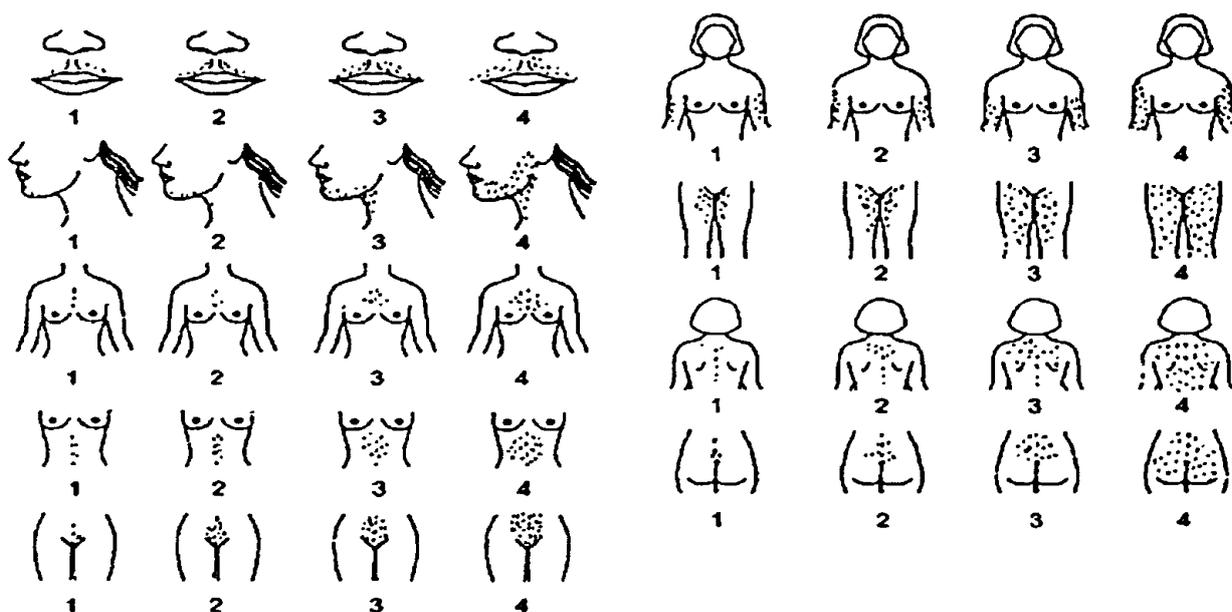


Рис. 3. Методы оценки симптома по шкале Ферримана-Галвея

В результате общая сумма может варьироваться от 0 до 36 баллов. При оценке степени оволосения следует обязательно учитывать конституционально-наследственные факторы. Показатель по шкале Ферримана-Голлвея 8 баллов и выше свидетельствует о наличии гирсутизма, 8-15 баллов – об умеренном, 15 и более – о выраженном.

### **Заключение**

Важно понимать, что СПКЯ – это диагноз трех наук: дерматологии, эндокринологии и гинекологии.

Пациентки с проявлениями гирсутизма и черного акантоза зачастую обращаются именно к дерматологу и дерматокосметологу для решения данной проблемы, поэтому врач на приеме должен помочь пациентке не только с эстетической стороны, но и тщательно собрать анамнез, осмотреть кожные покровы и при необходимости направить на консультацию к соответствующим специалистам для дальнейшей диагностики, потому что успех в эффективной борьбе с синдромом поликистозных яичников - это совместная работа дерматолога, эндокринолога и гинеколога.

Синдром поликистозных яичников – это очень важный в диагностике симптомокомплекс, так как он напрямую влияет на репродуктивную функцию женщин, а значит и в целом на процент рождаемости.

### **Список литературы**

1. Joseph S. et al. PCOSKB: A KnowledgeBase on genes, diseases, ontology terms and biochemical pathways associated with PolyCystic Ovary Syndrome // *Nucleic. Acids. Res.* 2015. Vol. 44 (D1). P. d1032–d1035.
2. Joham A.E. et al. Prevalence of infertility and use of fertility treatment in women with polycystic ovary syndrome: data from a large community-based cohort study // *J. Womens Health.* 2015. Vol. 24. № 4. P. 299–307.
3. Azziz R. et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report // *Fertil. Steril.* 2009. Vol. 91. № 2. P. 456–488.
4. Housman E., Reynolds R.V. Polycystic ovary syndrome: a review for dermatologists: Part I. Diagnosis and manifestations // *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2014-11-01. Vol. 71. № 5. P. 847.e1-847.e10.
5. Moura H., Costa D., Bagatin E. et al. Polycystic ovary syndrome: a dermatologic approach // *An. Bras. Dermatol.* 2011. Vol. 86. № 1. Rio de Janeiro Jan./Feb.
6. Burt Solorzano C.M. et al. Neuroendocrine dysfunction in polycystic ovary syndrome // *Steroids.* 2012. Vol. 77. № 4. P. 332–337.

7. Mukherjee S., Maitra A. Molecular and genetic factors contributing to insulin resistance in polycystic ovary syndrome // *Indian J. Med. Res.* 2010. Vol. 131. P. 743–760.
8. Унанян А.Л., Руднева О.Д. Синдром гиперандрогенизма в практике гинеколога. - М.: Редакция журнала StatusPaesens, 2014. - 20 с.
9. Schmidt T.H., Khanijow K., Cedars M.I. et al. Cutaneous Findings and Systemic Associations in Women With Polycystic Ovary Syndrome // *JAMA Dermatol.* 2016. Apr. 152 (4):391-8. doi: 10.1001/jamadermatol.2015.4498.
10. Clark C.M., Rudolph J., Gerber D.A. et al. Dermatologic manifestation of hyperandrogenism: a retrospective chart review // *Skinmed.* 2014. Mar-Apr. 12 (2):84-8.
11. Hong J.S.<sup>1</sup>, Kwon H.H., Park S.Y. et al. Cutaneous manifestations of the subtypes of polycystic ovary syndrome in Korean patients // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2015. Jan. 29 (1):42-7. doi: 10.1111/jdv.12432. Epub 2014 Mar 14.
12. Ozdemir S., Ozdemir M., Gökemli H. et al. Specific dermatologic features of the polycystic ovary syndrome and its association with biochemical markers of the metabolic syndrome and hyperandrogenism // *Acta. Obstet. Gynecol. Scand.* 2010. 89 (2):199-204. doi: 10.3109/00016340903353284.
13. Sujata M. Clinical, Biochemical, and Hormonal Associations in Female Patients with Acne: A Study and Literature Review // *J. Clin. Aesthet. Dermatol.* 2017. Oct. 10 (10): 18–24. Published online 2017 Oct 1.
14. Mohammad A., Iffat H., Gousia S. Cutaneous Manifestations of Polycystic Ovary Syndrome: A Cross-Sectional Clinical Study // *Indian Dermatol Online J.* 2017. Mar-Apr. 8 (2): P. 104–110.
15. Яурова А.С. Взаимосвязь жизнестойкости и самооотношения у подростков с акне (угревой болезнью) // *Педиатр.* – 2017. - Т. 8. - Вып. 5. - С. 110.
16. Сибирская Е.В., Адамян Л.В., Колтунов И.Е., Плошкина А.А. Синдром поликистозных яичников у юных пациенток (обзор литературы) // *Лечащий врач.* – 2017. - № 12. – С. 8-10.
17. Богатырёва Е.М., Кутушева Г.Ф., Гоготадзе И.Н., Зернюк А.Д. Гиперандрогения. Случаи сочетания различных вариантов гиперандрогенных состояний у девочек-подростков с периферической формой гиперандрогении // *Педиатр.* – 2015. - Т. VI. - № 1. - С. 62-67.