

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ЧЕРНІВЕЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ЮРІЯ ФЕДЬКОВИЧА**

**Навчально-науковий інститут біології, хімії та біоресурсів
Кафедра біохімії та біотехнології**

**ГОРМОНАЛЬНИЙ СТАТУС ЖІНОК З НАДНИРНИКОВОЮ ТА
ЯЄЧНИКОВОЮ ФОРМОЮ ГІПЕРАНДРОГЕНІЇ**

**Дипломна робота
ОКР «Бакалавр»**

Виконала: студентка IV курсу, групи
спеціальності 091-біологія
(шифр і назва спеціальності)

Діана ДАНИЛЮК

Керівник: к.б.н., доц. Волощук О.М.

До захисту допущено
на засіданні кафедри
протокол № _____ від _____ 2023 р.
Зав. кафедрою _____ проф. Копильчук Г.П.

АНОТАЦІЯ

Бакалаврська робота присвячена оцінці гормонального статусу жінок з вугровою хворобою для встановлення форми гіперандрогенії (наднирникова, яєчникова).

Показано, що для всіх пацієнток з вугровою хворобою характерне підвищення вмісту тестостерону у крові, проте у жінок з наднирковою гіперандрогенією рівень тестостерону значно перевищує верхню межу норми. Аналогічно у всіх пацієнток спостерігалось підвищення вмісту дегідроепіандростерон-сульфату, максимально виражене у жінок з наднирковою формою гіперандрогенії.

Встановлено, що у частини пацієнток співвідношення ЛГ/ФСГ значно перевищує норму, що дозволило підтвердити у них яєчникову форму гіперандрогенії. Водночас у пацієнток з наднирковою формою гіперандрогенії співвідношення ЛГ/ФСГ зберігається у межах норми.

Встановлення особливостей гормонального статусу жінок з вугровою хворобою дозволило надалі провести диференційовану антиандрогенну терапію акне.

ЗМІСТ

ВСТУП.....	4
РОЗДІЛ I ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	6
1.1. Сучасні уявлення про патогенез вугрової хвороби	6
1.2. Діагностичні критерії вугрової хвороби	11
1.3. Підходи до лікування вугрової хвороби	13
РОЗДІЛ II МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ	17
2.1. Об'єкти та методи дослідження.....	17
РОЗДІЛ III РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ	20
ВИСНОВКИ	25
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ.....	26
ДОДАТКИ.....	30

ВСТУП

Вугрова хвороба (акне) – одне з найпоширеніших хронічних захворювань шкіри, що залишається складною медико-соціальною проблемою. За поширеністю вугрова хвороба займає восьме місце серед усіх захворювань людей та третє за зверненнями до лікарів косметологів-дерматологів [1]. Вугрова хвороба активно розвивається у підлітковому віці, коли спостерігається фізіологічне підвищення рівня стероїдних гормонів («юнацькі акне»), а пізніше у більшості випадків регресує [2]. Проте у багатьох хворих ця патологія виникає вперше у пізнішому віці, після 20 років. Вугрова хвороба належить до багатофакторних патологій сальних залоз шкіри. Основою патогенезу акне є взаємодія чотирьох визначальних факторів: підвищення продуктування шкірного сала, посилення процесів кератинізації протоків сальних залоз, активна колонізація анаеробними мікроорганізмами *Propionibacterium acnes*, посилене утворення медіаторів запалення з формуванням запальних осередків у шкірі [3].

Клінічні прояви акне характеризуються широким діапазоном – від невеликих за розміром поверхневих папуло-пустульозних утворень до виражених кістозних утворень. Для вугрової хвороби характерна наявність поліморфного висипу, відкритих (чорних) та закритих (білих) комедонів, міліумів, папул, пустул та вузлів [4]. Такі утворення переважно знаходяться на ділянках шкіри, багатих на сальні залози, зокрема обличчі, верхній частині спини та грудей ший.

Ключову роль у прогресії вугрової хвороби відіграють гормони, оскільки у шкірі відбувається метаболізм стероїдів. У нормі стероїдні гормони посилюють активність біологічних процесів у епідермісі, волосяних фолікулах та сальних залозах. Визначальну роль у впливі на шкіру відіграє тестостерон та активний продукт його метаболізму – дигідротестостерон, швидкість утворення якого при вугровій хворобі зростає у понад 20 разів [5]. Окрім того, важливу роль у стимулюванні сальних залоз та в патогенезі виникнення акне відіграють стероїдні гормони наднирників. Проте поява та прогресування акне у

жінок може індукуватися не тільки надлишком стероїдних гормонів, але й дисфункцією в кератоцитах та себоцитах. Зокрема, для пацієнток характерне зростання активності ензимів метаболізму андрогенів та прогестинів, а також підвищення чутливості рецепторів до андрогенів [6]. Тому, враховуючи роль гормональних порушень у патогенезі акне, жінки із середньотяжкими формами захворювання повинні бути обстежені щодо рівнів гормонів. Рекомендовано визначати вміст вільного тестостерону, дегідроепіандростерону та глобуліну, що зв'язує статеві стероїди, а також вміст лютеїнізуючого та фолікулостимулюючого гормонів, пролактину, прогестерону [7]. Визначення гормонального статусу дозволить підібрати оптимальний оральний контрацептив з антиандрогенним ефектом у пацієнток з гормональними порушеннями.

Метою роботи був аналіз гормонального статусу жінок з наднирниковою та яєчниковою формою гіперандрогенії.

Для досягнення мети були поставлені **завдання**:

1. Проаналізувати показники вмісту тестостерону та ДГЕА-С у жінок з наднирниковою та яєчниковою формою гіперандрогенії.
2. Оцінити показники вмісту лютеїнізуючого, фолікулостимулюючого гормонів та їх співвідношення у жінок з наднирниковою та яєчниковою формою гіперандрогенії.

РОЗДІЛ I. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Сучасні уявлення про патогенез вугрової хвороби

Вугрова хвороба – це хронічне запальне захворювання шкіри, яке уражає значну кількість підлітків. Вугрова хвороба (акне) нині залишається актуальною медико-соціальною проблемою, з якою найчастіше звертаються до косметологів. Захворювання переважно проявляється у підлітковому віці, проте до 20 років у значної частини пацієнтів акне зникають [8]. При цьому приблизно у 10 % осіб це захворювання переходить у хронічну форму. Через рецидивуючий характер захворювання, ураження видимих частин шкіри, якість життя пацієнтів погіршується і навіть можуть виникати психічні порушення [9]. Значна частина хворих стикається з проблемами у професійній сфері та особистих стосунків. Литвиненко М.В. вказує, що “акне має більш виражену психотравмуючу негативну дію на психіку пацієнтів порівняно з іншими шкірними захворюваннями та станами, які зменшують зовнішню привабливість людини (ожиріння, рубці на відкритих ділянках тіла) та можуть досягати ступеня загрозливих для життя або інвалідизуючих. Стрес, пов’язаний із переживаннями через свою зовнішність, спричиняє патологічні гормональні реакції, які ще більше ускладнюють перебіг захворювання” [10]. При цьому найуразливішими є молоді жінки, для яких краса є значущим фактором.

На сьогодні виділяють кілька клінічних форм вугрової хвороби [11]:

- звичайні (комедональні, папуло-пустульозні, вузлуваті)
- особливі (акне новонароджених, акне дитячою віку, блискавичні акне, інверсні тощо)
- екзогенні (зумовлені впливом медикаментозних засобів, хімічних речовин, механічним подразненням)/

Згідно з МКХ 10-го перегляду акне має шифр L70.

Згідно класифікації за ступенем тяжкості акне виділяють:

- I ступінь (відкриті та закриті комедони)
- II ступінь (виявляють від 10-15 папул та невелику кількість пустул)

- III ступінь (спостерігаються виражені запальні елементи, вузли)
- IV ступінь (спостерігається виражений запальний процес у глибоких шарах дерми, великі вузли та кісти).

Згідно сучасних уявлень, акне – генетично детерміноване захворювання шкіри. Причиною виникнення цієї патології є мутація гена CYP17-34C, який кодує цитохром P450c17a, ензим синтезу андрогенів. Мутації у цьому гені призводять до вродженої гіперплазії кори наднирників та подальшого порушення продукування андрогенів [12].

В основі патогенезу вугрової хвороби лежать чотири процеси:

- гіперандрогенія
- порушення фолікулярної кератинізації
- активація запальних процесів
- порушення мікробіоти шкіри

Гіперсекреція андрогенів або зростання чутливості рецепторів до їх впливу призводить до гіперплазії сальних залоз, наслідком чого буде порушення кількісного та якісного складу шкірного сала [13]. В організмі жінки синтезуються андрогени у яєчниках та наднирниках, а також у адипоцитах, шкірі, м'язах. У яєчниках в клітинах внутрішньої оболонки фолікула або у стромі синтезується тестостерон і андростендіон. У наднирниках у сітчастій зоні кори синтезується дегідроепіандростерон, 17-ОН-прогестерон та андростендіон. Регулює процес синтезу андрогенів у наднирниках адренокортикотропний гормон гіпофізу. У інших тканинах із тестостерону утворюється дигідротестостерон за дії ензиму 5 α -редуктази.

Андрогени за хімічною природою – стероїдні гормони, що виявляють високу метаболічну активність. До гормонів, які посилюють секрецію шкірного сала, відносять вільний тестостерон (який утворюється у статевих залозах), андростендіон (який утворюється у наднирниках або яєчниках), дегідроепіандростерон (який утворюється у наднирниках), прогестерон. Причиною появи акне є порушення співвідношення між естрогенами і андрогенами [14].

При вугровій хворобі насамперед визначають у крові вміст дегідроепіандростерону (ДГЕА), сульфату дегідроепіандростерону (ДГЕА-с), андростендіону, тестостерону, 17-ОН-прогестерону. Стимулює виділення яєчниками андрогенів лютеїнізуючий гормон, що синтезується у гіпофізі.

У клітинах сальних залоз (себоцитах) тестостерон за дії ензиму 5 α -редуктази перетворюється у дигідротестостерон, який безпосередньо стимулює ріст і дозрівання себоцитів та утворення шкірного сала. У більшій частини жінок з вугровою хворобою спостерігається підвищення кількості висипань на шкірі під час II фази циклу (за 10-12 днів до початку кров'янистих виділень), що зумовлено мікронабряком шкіри (звуженням протоки сально-волосяного фолікула), формуванням фолікулярного гіперкератозу і порушенням відтоку шкірного сала [15]. Причиною таких змін є стимуляція естрогеном і прогестероном ренін-альдостерон-ангіотензинової системи з наступною затримкою натрію і води. Тобто ініціюючою ланкою патогенезу акне є підвищення інтенсивності утворення шкірного сала, а ключовою ланкою – фолікулярний гіперкератоз як результат переважання процесів кератинізації над процесами десквамації у протоці сально-волосяного фолікула.

Отже, наслідком підвищення активності ензимів метаболізму стероїдних гормонів буде порушення компонентного складу і синтезу ліпідів у шкірі [16]. У шкірі виділяють дві зони, де утворюються ліпіди:

- тільки Одланда в епідермісі (утворюються ліпіди, які забезпечують підтримання водного балансу шкіри та виконання бар'єрної функції)
- сальні залози, у яких за дії андрогенів спостерігається гіперпродукція шкірного сала (виявляє подразнювальні властивості, порушує відтік шкірного сала через порушення десквамації епітеліоцитів протоки залози).

Окрім того, активація поділу фолікулярних кератиноцитів та порушення їх диференціювання індукує розвиток гіперкератозу фолікул, що розглядається як ще одна ланка патогенезу вугрової хвороби. Такі зміни призводять до закупорки протоки сальної залози і появу комедонів. Тому

важливо використовувати засоби, які перешкоджають надмірній фолікулярній кератинізації [17].

На початкових етапах зміни шкіри утворюються відкриті та закриті комедони (залежать від рівня obturaції протоки сально-волосяного фолікула). Формування запальної реакції навколо комедону супроводжується його руйнуванням і формуванням спочатку папули, а потім пустули. Посилення запального процесу у дермі призводить до утворення вузлів, а при їх нагноюванні – кіст [18].

До складу сально-волосяного фолікула входить волосина, фолікулярний канал, сальна залоза та її проток. У фолікулярному каналі умовно виділяють дві частини: коротку епідермальну частину і довгу глибоку частину, які різняться за ступенем кератинізації. Відсутні сальні залози лише на поверхні стоп та долонь, а найвища їх концентрація на обличчі, волосистій частині голови, верхній частині тулуба. Розвиток вугрової хвороби супроводжується зменшенням вмісту у складі епідермальних ліпідів керамідів, ліноленової жирної кислоти, стеролів, тоді як активується виділення ліпідів у сальних залозах з накопиченням холестеролсульфату. Холестеролсульфат розглядається як ключовий фактор фолікулярного гіперкератозу, що визначає надмірну кератинізацію протоки сально-волосяного фолікула. Швидкість продукування шкірного сала визначається низкою факторів, зокрема віком, статтю, активністю андрогенів. У шкірі відбуваються перетворення статевих гормонів. Дія андрогенів реалізується через відповідні рецептори в андрогензалежних утвореннях. Насамперед мішенню впливу андрогенів є епідерміс, сальні залози та волосяні фолікули. Андрогени активують мітотичний поділ і дозрівання епідермальних клітин, ріст волосся та утворення ліпідів. Вільний тестостерон, ДЕАС і андростендіон наднирників посилюють виділення шкірного сала. Аналогічні дію виявляє прогестрон, який є попередником тестостерону і адренокортикоїдів [19]. Тобто, гіперсекрецію шкірного сала викликає прогестерон, високий рівень андрогенів. Підвищення вмісту андрогенів може бути фізіологічним (перед менструальною

кровотечею), або патологічним (при захворюваннях статеві системи). Також підвищення вмісту вільного тестостерону може бути викликане зниженням вмісту глобулінів печінки, що зв'язують його.

Показано, що у окремих жінок може бути підвищена чутливість сальних залоз до андрогенів, зокрема тестостерону [20]. Така чутливість залежить від рівня ензимів 17β -гідроксистероїддегідрогенази, 3β -гідроксистероїддегідрогенази та 5α -редуктази. Субстратом для цих ензимів є дегідроепіандростерон і андростерон. Продукт перетворення ДГЕА – дегідротестостерон – безпосередньо посилює секрецію шкірного сала. У пацієнтів з вугровою хворобою активніше синтезується дегідротестостерон у сальних залозах. За такої стимуляції неактивні сальні залози починають активно виділяти шкірне сало, що призводить до виникнення себореї.

Важлива роль у виникненні вугрової хвороби відіграє мікробна гіперколонізація. Найчастіше у розвиток акне залучені наступні групи бактерій – *Staphylococcus epidermitis*, *Malassezia furfur*, *Propionidacterium acnes*. *Propionidacterium acnes* – мікроаерофільні бактерії, які розмножуються виключно у анаеробних умовах. У закритих комедонах вміст *Propionidacterium acnes* значно вищий за вміст інших мікроорганізмів. Вони забезпечують не тільки утворення комедонів, але і сприяють розвитку запальної реакції. Ці бактерії продукують низку хемоантрактантів, які проходять через стінку фолікула і стимулюють надходження лейкоцитів, які формують інфільтрат біля фолікула. Із гранул лейкоцитів вивільняються ферменти, які порушують цілісність стінки фолікула. Окрім того, цей мікроорганізм виділяє ліпазу, яка гідролізує триацилгліцероли шкірного сала з вивільненням жирних кислоти, які ушкоджують стінку фолікула зсередини. Також *Propionidacterium acnes* вивільняють лецитиназу, фосфоліпазу та інші ферменти, які пошкоджують епітелій фолікул, наслідком чого стає безпосередній контакт вмісту комедону із оточуючими тканинами і формування осередку запалення [21]. Клінічно такі порушення можуть проявлятися від незначних поверхневих папул до виражених кістозних

утворень. *Propionidacterium acnes* посилюють продукування тканинними макрофагами низки прозапальних цитокінів – ІЛ-8, фактору некрозу пухлин, а також є джерелом антигенів, які стимулюють антитілоутворення, що також сприяє формуванню запальних форм акне.

Для вугрової хвороби характерний спадковий характер, загострення спостерігається при стресових станах [22]. Ознаками вугрової хвороби також є переважання комедонів над запальними утвореннями, гірсутизм на окремих ділянках тіла (наспереди на обличчі, грудях, низі живота), виражена себорея, ожиріння за андрогенним типом. Показано, що розвитку вугрової хвороби також сприяє споживання молока і продуктів харчування з високим глікемічним індексом, паління, нераціональне використання комедогенних косметичних засобів, натирання одягом, деякі лікарські засоби (зокрема, антидепресанти, протиепілептичні засоби, глюкокортикоїди, протитуберкульозні засоби та інші). Нині як важливий патогенетичний фактор у розвитку акне розглядається також психо-емоційний стрес, оскільки під час стресу порушується імунна та бар'єрна функція шкіри, змінюється мікробіом шкіри, що стимулює гіперсекрецію шкірного сала.

Важливу роль у прогресуванні вугрової хвороби відіграє супутня соматична патологія, оскільки зумовлює порушення адаптивних механізмів [23]. Найчастіше у пацієнтів з вугровою хворобою виявляються захворювання органів травної системи, зокрема виразкова хвороба, гастрити, гастродуоденіти тощо, а також захворювання ЛОР-органів. Тому при виборі тактики лікування вугрової хвороби слід урахувати наявність супутньої патології.

1.2. Діагностичні критерії вугрової хвороби

Для встановлення діагнозу оцінюють сукупність характерних клінічних ознак захворювання, зокрема наявності відкритих чи закритих комедонів, папул, пустул, вузлів на шиї, обличчі, спині, грудях [24]. Обов'язковим вважається огляд лікарем гінекологом-ендокринологом. На початку лікар

збирає анамнез. Для більшості жінок характерна поява проявів гіперандрогенії у підлітковому віці, оскільки у цей період посилюються функції гіпоталамо-гіпофізарної системи. Спочатку з'являються вугрові висипи та себорея, прояви гірсутизму мінімальні або відсутні. З початком адренархе у дівчаток вже з 8-річного віку активується секреція сальних залоз.

Для виключення інших захворювань необхідно провести диференційну діагностику гіперандрогенії, зокрема потрібно виключити такі стани як гіперпролактинемія, захворювання щитоподібної залози, неklasична форма вродженої дисфункції кори наднирників [25]. Відомо, що підвищена секреція пролактину прямо стимулює продукування андрогенів у наднирниках, тому для цих пацієнтів такою характерне підвищення вмісту ДГЕА та ДГЕА-с на тлі помірної тестостеронемії. У жінок з дисфункцією щитоподібної залози андрогенія може виникати внаслідок зменшення продукування глобулінів, які зв'язують стероїдні гормони.

Визначати вміст гормонів андрогенів у крові необхідно на 3 – 5-й день менструального циклу, поки ще немає різкого підвищення вмісту лютеїнізуючого гормону, який підвищує вміст загального та вільного тестостерону приблизно на 20 – 30%. Для діагностики гіперандрогенії не рекомендується визначати вміст вільного та загального тестостерону, оскільки цей показник характеризується відносно низькою чутливістю [26]. Рекомендовано визначати індекс вільного тестостерону та андростендіон. Підвищення цих показників, зокрема вмісту андростендіону та індексу вільного тестостерону характерне для більшості жінок з проявами вугрової хвороби.

При вугровій хворобі практично не проводять мікробіологічне обстеження, однак при підозрі на грамнегативний фолікуліт чи фолікуліт *Pityrosporum* мікробіологічне дослідження рекомендоване. Клінічними проявами таких захворювань є відсутність ефекту при тривалій терапії комбінаціями системних антибіотиків, ізотретиноїном, наявність специфічної мономорфної висипки [27].

Гормональні обстеження дозволяють виявити підвищений вміст 17-гідроксипрогестерону, дегідроепіандростерону сульфату, вільного тестостерону [28]. У пацієток із вугровою хворобою також знижується у крові вміст глобулінів, які зв'язують андрогени. За умов гіперандрогенії може також спостерігатися гіперпролактинемія, наслідком чого буде підвищення пролактину у крові і подальше підвищення продукування сквалену як попередника холестеролу у сальних залозах, накопичення у крові ДГЕА-с і, як наслідок, виникнення гіпертрихозу. Окрім того, пролактин може пригнічувати роботу підшлункової залози та сприяти виникненню дисліпідемії.

Враховуючи роль порушень гормонального статусу пацієток з вугровою хворобою, для встановлення стану андрогенії доцільним є комплексне лабораторне обстеження для встановлення гіперандрогенії, що необхідно для підбору патогенетично обґрунтованої схеми лікування [2].

1.3. Підходи до лікування вугрової хвороби

Вугрова хвороба залишається актуальною у практиці лікаря-дерматолога [29]. При цьому захворюванні порушується мікробний пейзаж шкіри і у пацієнтів на шкірі можуть паразитувати стафілококи, стрептококи, дріжджеподібні гриби, а також *Propionbacterium acnes*, які вважають основним збудником вугрової хвороби [30]. Ці патогени переважно знаходяться у вивідному протоці сальної залози. Тому лікування вугрової хвороби потребує застосування антибактеріальних засобів, які у свою чергу також порушують мікробіоценоз шкіри. Для одужання пацієнта важливим є не тільки знищення патогенів, але і нормалізація мікробіоти організму, для чого слід використовувати пробіотики.

Важливим етапом лікування вугрової хвороби є також усунення аномальної кератинізації у протоках сальних залоз, гіперсебореї, нормалізація мікрофлори в сальних залозах та зменшення проявів запалення. На сьогодні запропоновані різні схеми лікування вугрової хвороби, вибір яких залежить від ступеня тяжкості хвороби [31].

На сьогодні для лікування вугрової хвороби використовують системні та місцеві препарати, які впливають на окремі фактори патогенезу вугрової хвороби. Місцеві противугрові препарати (ретиноїди, азелаїнова кислота, пероксид бензоїлу, антибіотики, цинквмісні препарати) не гарантують стійку та тривалу ремісію після припинення лікування. Тому, враховуючи особливості патогенезу цього захворювання, для ефективного лікування необхідно використовувати препарати, що виявляють супресивну дію на стан гіперандрогенії. До препаратів, які впливають на вираженість андрогенізації, належать комбіновані оральні контрацептиви, які містять етинілестрадіол і гестагенний компонент. За вмістом етинілестрадіолу комбіновані оральні контрацептиви поділяють на високодозовані, низькодозовані і мікродозовані. Для оптимального поєднання компонентів цих препаратів є важливим мінімальний вміст естрогенів для нормального перебігу менструального циклу і гестагену, що володіє прогестагенною, антиандрогенною і антимінералкортикоїдною активністю. Клінічно значимий противугровий ефект від терапії комбінованими оральними контрацептивами проявляється не раніше ніж 3-4 місяці терапії, що обґрунтовує доцільність використання зовнішніх противугрових засобів протягом першої половини курсу терапії.

Слід зазначити, що лікування вугрової хвороби є складним, оскільки у значній частині випадків спостерігається резистентність до стандартної терапії. За умови неадекватного лікування може спостерігатися ускладнення перебігу захворювання, формування атрофічних або колоїдних рубців. Тому важливо враховувати важкість захворювання, характер клінічної картини і гормональний статус пацієнта, анамнез і підходи до попередньої терапії [32]. При лікуванні жінок необхідно враховувати гінекологічний анамнез. Залежно від ступеня тяжкості вугрової хвороби, резистентності мікробіоти шкіри необхідно підбирати антибактеріальний препарат системної дії. У комплексній терапії можна застосовувати антибіотики, зокрема макроліди чи антибіотики тетрациклінового ряду, які пригнічують розмноження анаеробної мікрофлори, бактеріальний ліполіз, що характерно для акне. Окрім того,

тетрациклін здатний пригнічувати синтез цитокінів, які індукують запальний процес.

Топічні антибіотики використовують для лікування легких пустульозних та комедонових вугрів [33]. Їх можуть призначати одразу або додатково при тривалій терапії після того, як пацієнт адаптувався до третиноїну або бензоїлпероксиду. Використання двічі на добу так само ефективне, як пероральний прийом тетрацикліну 250 мг двічі на добу або міноцикліну по 50 мг двічі на добу. Тривале використання оральних антибіотиків для лікування акне оже призвести до появи кіст або гнійничків, які викликають грамнегативні організми. Ампіцилін (250 мг і 500 мг капсули) ефективний при так званих грамнегативних вугрях і може розглядатися як альтернатива для пацієнтів, які не реагують на лікування тетрацикліном.

Бактрим і триметопрім ефективні при лікуванні грамнегативних акне, стійких до тетрацикліну. Еритроміцин не є першою лінією медикаментозного лікування. Резистентні штами *P. acnes* є складною проблемою. Азитроміцин має дуже довгий період напіврозпаду і призначається у вигляді 250 мг або 500 мг тричі на тиждень.

Окрім того, для терапії можна використовувати гормональні препарати. Нині існує три варіанти системного лікування вугрів. Естрогени (у складі оральних контрацептивів) пригнічують андрогени яєчників, антиандрогени (спіронолактон, ципротерану ацетат) діють на периферійному рівні (волосяний фолікул, сальна залоза), і глюкокортикоїди (преднізолон, дексаметазон) пригнічують адреналовий андроген. При використанні оральних контрацептивів існує високий ризик венозної тромбоемболії, інсульта і інфаркта міокарда. Ці ризики підвищені у жінок, які палять або мають гіпертонію чи діабет.

Проте, з іншого боку, антибіотики за умов неконтрольованого вживання, здатні зумовлювати формування резистентності бактерій та зменшення ефективності лікування. У випадку відсутності значного терапевтичного

ефекту від антибіотикотерапії рекомендовано використовувати системні ретиноїди [34].

РОЗДІЛ II МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

2.1. Об'єкти та методи дослідження

У роботі проаналізовані результати лабораторних досліджень жінок з клінічними проявами вугрової хвороби, які проходили лікування у

Вік пацієнток коливався від 18 до 27 років. Усім жінкам проведено первинне комплексне клініко-лабораторне обстеження та визначений гормональний статус. Клінічна оцінка вугрової хвороби жінок проводилася відповідно до локалізації акне та тяжкості захворювання.

У жінок з легкою формою патології спостерігались відкриті та закриті комедони, а також пустули на еритематозному фоні на шкірі обличчя. Для жінок з вугровою хворобою середнього ступеню тяжкості характерними були прояви запального характеру, зокрема множинні папуло-пустули рожевого кольору, пустули на шкірі різних ділянок обличчя, множинні закриті та відкриті комедони. У частини жінок були порушення менструального циклу, зокрема виражений больовий синдром під час менструації, нерегулярність циклу, порушення психо-емоційного стану.

Визначення вмісту тестостерону у крові

Для визначення вмісту тестостерону у крові використовують набір реагентів Тестостерон-ІФА-БЕСТ для імуноферментного визначення концентрації тестостерону в сироватці крові. Аналіз проводили згідно з інструкції до набору: «Визначення тестостерону ґрунтується на використанні конкурентного імуноферментного аналізу. На внутрішній поверхні лунок планшета іммобілізовані антитіла проти вільного тестостерону. Тестостерон зі зразка конкурує з кон'югованим тестостероном за зв'язування з антитілами на поверхні лунки. У результаті утворюється зв'язаний із твердою фазою комплекс, що містить пероксидазу. Під час інкубації з розчином субстрату тетраметилбензидину (ТМБ) рідина в лунках забарвлюється. Інтенсивність

забарвлення обернено пропорційна концентрації вільного тестостерону в досліджуваному зразку.

Концентрацію вільного тестостерону в досліджуваних зразках визначають за калібрувальним графіком залежності оптичної густини від вмісту вільного тестостерону в калібрувальних пробах» [35].

Визначення вмісту дегідроепіандростерон-сульфату (ДГЕА-С)

Визначення вмісту дегідроепіандростерон-сульфату (ДГЕА-С) проводили імуноферментним методом відповідно до інструкції до набору: «Принцип імуноферментного аналізу відповідає типовому сценарію конкурентного зв'язування. Конкуренція відбувається між неміченим антигеном (присутнім у стандартах, контролях та зразках пацієнта) та міченим ферментом антигеном (кон'югат) для обмеженої кількості місць зв'язування антитіл на мікропланшеті. Процедури миття та декантації видаляють незв'язані матеріали. Після етапу промивання ферментний субстрат додається. Ферментативна реакція припиняється додаванням стоп-розчину. Вимірюється поглинання на рідері мікропланшетів. Інтенсивність утвореного кольору обернено пропорційна концентрації ДГЕА-С у вибірці. Набір стандартів використовується для побудови стандартної кривої, з якої кількість ДГЕА-С в зразках та контролях пацієнтів можна прочитати безпосередньо» [36].

Визначення вмісту лютеїнізуючого гормону (ЛГ) у крові імуноферментним методом

Для визначення використовують набір реагентів для імуноферментного визначення концентрації лютеїнізуючого гормону в сироватці крові.

Набір DAI LH EIA – це твердофазний ензимо-зв'язаний імуносорбентний набір (ELISA). В аналізі використовуються анти-ЛГ антитіло для імобілізації твердої фази (мікротитраційні ячейки) і мишачі моноклональні анти-ЛГ антитіла в розчині антитіло-ензим (пероксидаза хрому) кон'югату. Тестовий зразок одночасно реагує з антитілами, в результаті

молекули ЛГ опиняються між твердою фазою і ензимо-зв'язаними антитілами. Після 60-ти хвилинної інкубації при кімнатній температурі лунки промивають водою для видалення незв'язаних маркованих антитіл. Додається розчин ТМВ та інкубується 20 хв, в результаті з'являється блакитне забарвлення.

Зміна забарвлення припиняється додаванням стоп-реагенту, колір змінюється на жовтий і вимірюється спектрофотометрично при 450 нм. Концентрація ЛГ прямопропорційна інтенсивності забарвлення зразку.

Визначення вмісту фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) у крові

Набір ІмуноФА-ФСГ використовується для кількісного визначення вмісту ФСГ в сироватці крові методом одностадійного твердофазного імуноферментного аналізу на стрипованих полістиролових планшетах.

В лунки планшету вносять по 0,02 мл калібрувальних проб, контрольної сироватки і досліджуваних зразків сироватки, додають по 0,1 мл кон'югату та інкубують 1 год при 37 °С. Далі лунки планшету відмивають, вносять по 0,1 мл субстратного розчину та інкубують 15 хв при 37 °С. Після внесення в лунки по 0,1 мл стоп-реагенту вимірюють оптичну густину при 450 нм.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою стандартної програми Microsoft Excel з використанням t-критерія Стьюдента. Достовірними вважали результати, якщо $p < 0,05$.

РОЗДІЛ III. РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Вугрова хвороба (акне) належить до найрозповсюдженіших дерматозів людини, займає провідне місце в структурі косметологічної патології та є однією з найпоширеніших причин звернення пацієнтів до лікаря косметолога-дерматолога. Тривалий перебіг вугрової хвороби, ушкодження шкіри обличчя погіршують якість життя хворих, негативно впливають на емоційний і психологічний стан [1].

Однією з основних причин розвитку вугрової хвороби є гіперсекреція андрогенів або зростання чутливості рецепторів до їх впливу, що у свою чергу призводить до гіперплазії сальних залоз, наслідком чого буде порушення кількісного та якісного складу шкірного сала. Враховуючи, що гіперандрогенія у жінок може бути різного походження, зокрема надниркового або яєчникового типу, для вибору правильної тактики ведення пацієнток із вугровою хворою необхідно визначити їх гормональний статус [5]. Маркерами надниркової гіперандрогенії є підвищення вмісту у крові 17-ОН-прогестерону, ДГЕА-с та тестостерону. Яєчниковий тип гіперандрогенії діагностують за підвищення співвідношення лютеїнізуючого гормону (ЛГ) до фолікулостимулюючого гормону (ФСГ), наявності мікрокістозних змін яєчників при сонографії органів малого таза.

Результати аналізу лабораторних показників засвідчили, що для всіх пацієнток характерне підвищення вмісту тестостерону у крові (рис. 1), проте у жінок з наднирковою гіперандрогенією рівень тестостерону значно перевищує верхню межу норми. Відомо, що стероїдні гормони наднирників відіграють визначальну роль у патогенезі появи вугрів, що реалізується через стимулювання сальних залоз у шкірі. Саме тестостерон та продукт його перетворення дигідротестостерон контролюють стан волосяних фолікул. За такої стимуляції неактивні сальні залози починають активно виділяти шкірне сало, що призводить до виникнення себореї.

У клітинах сальних залоз (себоцитах) тестостерон за дії ензиму 5 α -редуктази перетворюється у дигідротестостерон, який безпосередньо

стимулює ріст і дозрівання себоцитів та утворення шкірного сала. У більшості жінок з вугровою хворобою спостерігається підвищення кількості висипань на шкірі під час II фази циклу (за 10-12 днів до початку кров'янистих виділень), що зумовлено мікронабряком шкіри (звуженням протоки сально-волосяного фолікула), формуванням фолікулярного гіперкератозу і порушенням відтоку шкірного сала. Тобто ініціюючою ланкою патогенезу акне є підвищення інтенсивності утворення шкірного сала, а ключовою ланкою – фолікулярний гіперкератоз як результат переважання процесів кератинізації над процесами десквамації у протоці сально-волосяного фолікула.

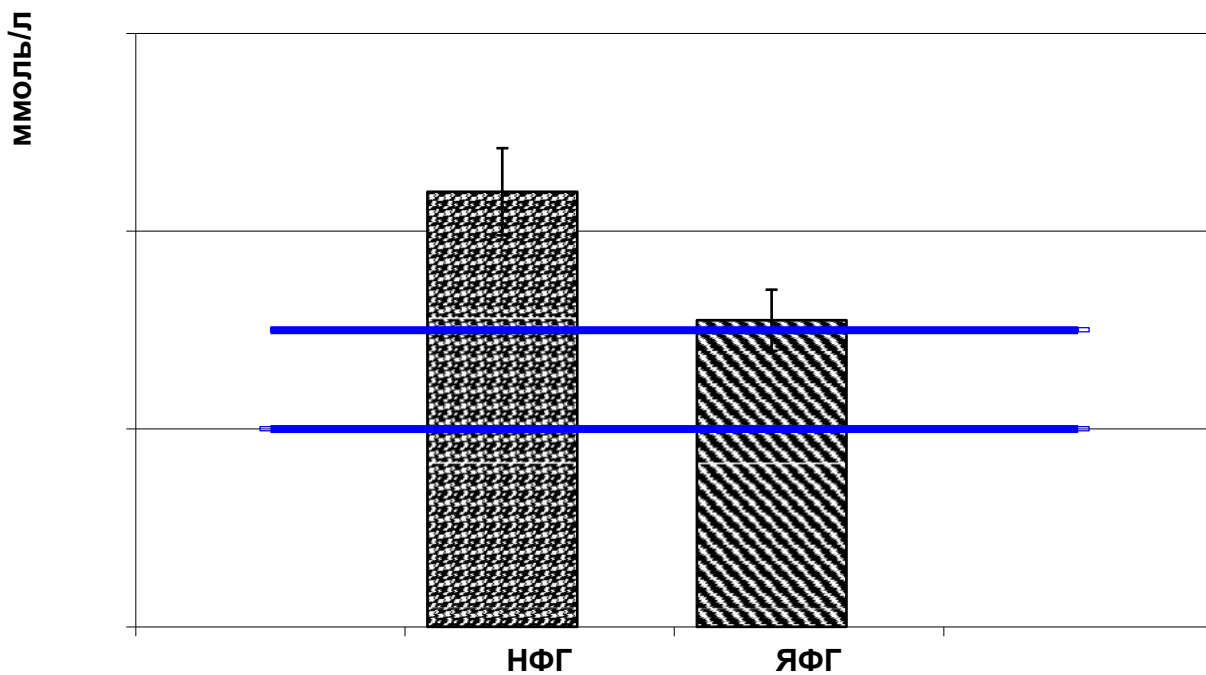


Рис. 1. Вміст тестостерону у сироватці крові жінок з наднирниковою (НФГ) та яєчниковою (ЯФГ) формою гіперандрогенії

Окрім того, показником андрогенної активності наднирників є дегідроепіандростерон-сульфат (ДГЕА-С). Аналіз результатів лабораторного обстеження показав, що у всіх пацієток спостерігалось підвищення вмісту дегідроепіандростерон-сульфату (рис. 2). Проте у пацієток з наднирниковою формою гіперандрогенії вміст перевищує значення 500 мкг/дл. Відомо, що

підвищення вмісту дегідроепіандростерон-сульфату, попередника у синтезі тестостерону, для жінок небезпечно порушеннями менструального циклу і маскулінізацією.

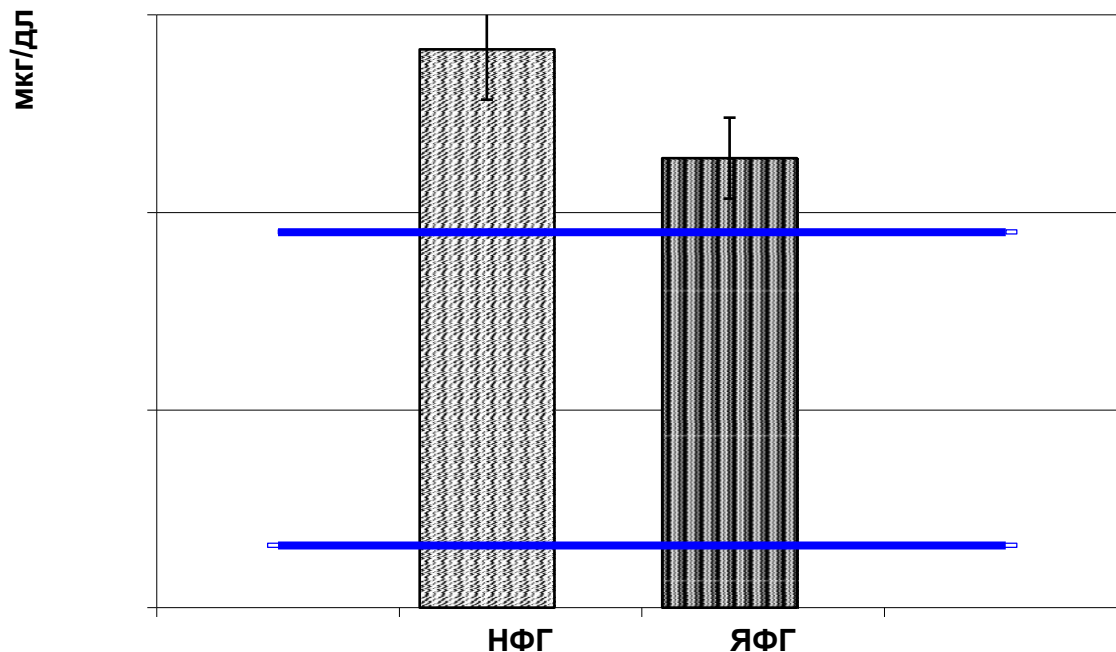


Рис. 2. Вміст ДГЕА-С у сироватці крові жінок з наднирниковою (НФГ) та яєчниковою (ЯФГ) формою гіперандрогенії

Насамперед мішенню впливу андрогенів є епідерміс, сальні залози та волосяні фолікули. Андрогени активують мітотичний поділ і дозрівання епідермальних клітин, ріст волосся та утворення ліпідів. Вільний тестостерон, ДЕАС і андростендіон наднирників посилюють виділення шкірного сала.

Враховуючи, що однією з причин виникнення вугрової хвороби є порушення співвідношення лютеїнізуючого гормону та фолікулостимулюючого гормону, пацієнткам рекомендовано визначати співвідношення ЛГ/ФСГ. Підвищення цього співвідношення характерне для яєчникової гіперандрогенії і найчастіше зустрічається при діагнозі синдром полікістозних яєчників. Тому визначення цього показника важливе для правильного ведення пацієнток.

Результати аналізу лабораторних показників засвідчили, що у частини пацієнток співвідношення ЛГ/ФСГ значно перевищує норму (рис. 3), що

дозволило підтвердити у них яєчникову форму гіперандрогенії. Водночас у пацієток з наднирниковою формою гіперандрогенії співвідношення ЛГ/ФСГ зберігається у межах норми.

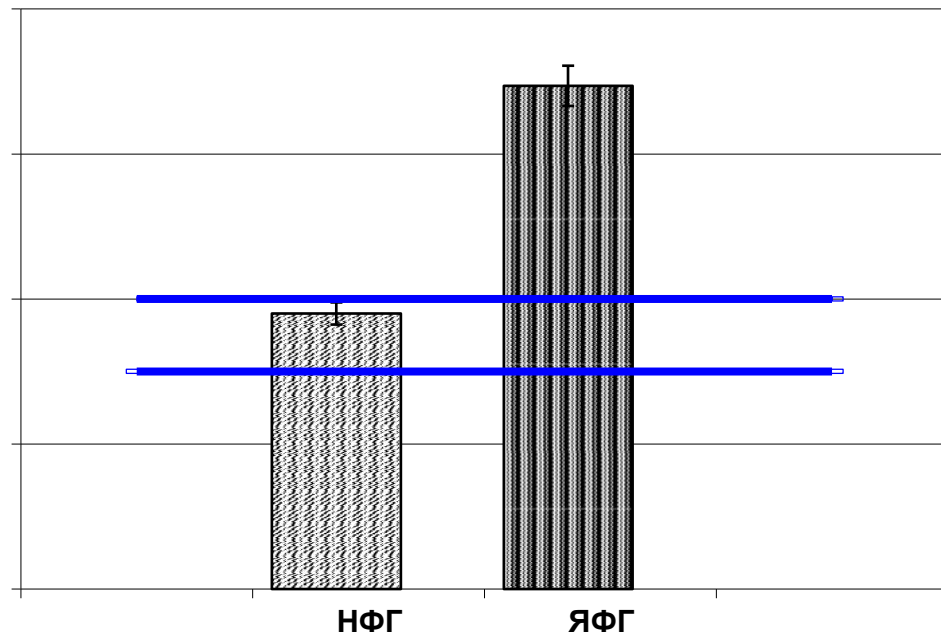


Рис. 3. Співвідношення ЛГ/ФСГ у жінок з наднирниковою (НФГ) та яєчnikовою (ЯФГ) формою гіперандрогенії

Лютенізуєyчий та фолікулостимулюєyчий гормони утворюєyться у гіпофізі. Основна функція ЛГ полягає у контролі процесу овуляції і синтезу жіночих статевих гормонів у яєчниках. До середини мєнструального циклу концентрація ЛГ зберігаєyться на низькому рівні, проте під час овуляції його рівень підвищуєyться у кілька разів.

Основна роль фолікулостимулюєyчого гормону полягає у контролі дозрівання яйцеклітин у яєчниках і стимуляції продукування жіночих статевих гормонів (естрогенів). Для встановлення причин порушення гормонального статусу при дисфункції яєчників рекомендовано визначення вмісту ФСГ у крові. Якщо вміст ФСГ в крові знижуєyться, то це вказує на порушення функцій гіпоталамуса або гіпофіза. Якщо вміст ЛГ зростає, то яєчники починають

продукувати надлишок андрогенів. Тому через появу в яєчниках дрібних кист вони збільшуються у розмірах. Кисти містять незрілі фолікули.

Отже, встановлення особливостей гормонального статусу жінок з вугровою хворобою дозволило надалі провести диференційовану антиандрогенну терапію акне. Тому визначення типу андрогенії є необхідним і патогенетично обгрунтованим та дозволяє підвищити ефективність терапії.

ВИСНОВКИ

1. Встановлено, що для всіх пацієнок з вугровою хворобою характерне підвищення вмісту тестостерону у крові, проте у жінок з наднирковою гіперандрогенією рівень тестостерону значно перевищує верхню межу норми. Аналогічно у всіх пацієнок спостерігалось підвищення вмісту дегідроепіандростерон-сульфату, максимально виражене у жінок з наднирниковою формою гіперандрогенії.

2. Показано, що у частини пацієнок співвідношення ЛГ/ФСГ значно перевищує норму, що дозволило підтвердити у них яєчникову форму гіперандрогенії. Водночас у пацієнок з наднирниковою формою гіперандрогенії співвідношення ЛГ/ФСГ зберігається у межах норми.

Встановлення особливостей гормонального статусу жінок з вугровою хворобою дозволило надалі провести диференційовану антиандрогенну терапію акне.