

И.В. КУЗНЕЦОВА, д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова,
 П.А. НАБИЕВА, Т.И. РОМАНЦОВА, д.м.н., профессор

ПРОИСХОЖДЕНИЕ, ДИАГНОСТИКА И МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

АНДРОГЕНЗАВИСИМЫХ ПОРАЖЕНИЙ КОЖИ

Гирсутизм, акне, себорея, алопеция у женщин развиваются, по общепринятому мнению, в прямой зависимости от степени нарушений метаболизма андрогенов. Однако группа андрогензависимых поражений кожи является неоднородной и включает в себя различные симптомы, связанные с разными заболеваниями и состояниями и далеко не всегда отражающие избыток продукции или действия мужских половых гормонов в женском организме. Какова бы ни была причина андрогензависимой дерматопии, наличие очевидного косметического дефекта наносит психическую травму пациентке. Это обуславливает актуальность проблемы андрогензависимых дерматопий. Вторая грань актуальности проблемы состоит в том, что андрогензависимые симптомы могут стать первым признаком серьезного заболевания, поэтому на них необходимо обращать внимание всем специалистам, а не только врачам-дерматологам. Фактически проблема андрогензависимых дерматопий носит междисциплинарный характер и представляет сферу интереса дерматологов, гинекологов, эндокринологов, психиатров, а также врачей общей практики.

Ключевые слова: андрогензависимая дерматопия, гирсутизм, акне, алопеция, себорея, комбинированные оральные контрацептивы, антиандрогенные лекарственные средства

Андрогензависимая дерматопия (АДП) представляет собой группу симптомов (гирсутизм, акне, жирная себорея и андрогенная алопеция), развивающихся под генерализованным или локальным воздействием избытка андрогенов на волосяные луковицы, сальные железы и другие компоненты кожи, и может существовать как проявление системного заболевания, протекающего с избыточной продукцией андрогенов, так и самостоятельно в результате повышенной чувствительности рецепторов андрогенов (РА) или измененного метаболизма стероидных гормонов [1–3].

Симптомы АДП включены в состав клинических проявлений синдрома гиперандрогении (СГА) наряду с признаками вирилизации, также отражающими влияние избытка андрогенов на ткани, но связаны с более существенным или ранним (пренатальным) его появлением. Из симптомов андрогенизации наиболее значимым в диагностике СГА считается гирсутизм [4], в отличие от которого угревая сыпь и жирная себорея чаще являются результатом не избыточной продукции андрогенов, а изменения их метаболизма в коже.

Андрогензависимая дерматопия значима не только как манифестация СГА, но и сама по себе, поскольку ее симптомы связаны с неудовлетворенностью своей внешностью, низким качеством жизни, расстройствами пищевого поведения [5, 6], психоэмоциональными нарушениями тревожного и депрессивного характера [7]. Ситуация еще больше тяготеет при наличии таких признаков СГА, как нарушения менструального цикла, бесплодие, необходимость использования вспомогательных репродуктивных технологий [7, 8].

Избыток андрогенов в женском организме обуславливает не только эндокринные, но и метаболические нарушения, а также повышение кардиоваскулярного и онкологического риска [9], что с медицинской точки зрения представляется более важным, чем АДП, и врачи прежде всего нацеливаются на лечение нарушений, угрожающих здоровью пациенток. В результате складывается непростая проблема, когда врач игнорирует жалобы пациентки на косметические дефекты, занимаясь другими, более значимыми для здоровья нарушениями. Несомненно, метаболические и дизовуляторные симптомы, меньше влияющие на психоэмоциональный статус больных, требуют обязательной коррекции с целью уменьшения риска для здоровья в долгосрочной перспективе [9–11] и восстановления фертильности [12], но это не умаляет значимость лечения АДП, эффективность которого повышает приверженность больных основной терапии.

■ ФОРМЫ И ПРОИСХОЖДЕНИЕ АНДРОГЕНЗАВИСИМЫХ ДЕРМАТОПИЙ

Воздействие на кожу и ее придатки избыточного количества андрогенов может привести к формированию акне (acne vulgaris), гирсутизма, жирной себореи, андрогенной алопеции, гипергидроза, негроидного акантоза и некоторых других кожных «знаков» типа фолликулита. Совокупная распространенность разных форм АДП наиболее высока в возрастной группе до 30 лет: у девушек от 16 до 20 лет она достигает 24% [2]. Клиническая картина АДП развивается под действием циркулирующих в кровотоке и синтезирующихся локально тестостерона, дигидротестостерона (ДГТ), андростендиона, дегидроэпиандростерона (ДГЭА) и его сульфата (ДГЭАС), а также их метаболитов в форме глюкуронидов при участии

изменений клеточного и гуморального иммунитета, полиморфизма генов, отвечающих за чувствительность рецепторов различных хемокинов и факторов воспаления [1].

Андрогены в женском организме секретируются в основном яичниками и надпочечниками, ткань которых развивается из общих мультипотентных клеток, формирующих, в зависимости от преимущественной экспрессии генов DAX1 и SF1, похожие стероидогенные структуры с разным уровнем активности ферментов семейства P450 и распределением рецепторов адренокортикотропного (АКТГ), лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов. Поэтому надпочечники и яичники синтезируют аналогичные андрогены, но в разном количественном соотношении [13]. Исключением является фермент ДГЭА-сульфотрансфераза, экспрессированный только в надпочечниках, что позволяет на основании повышения уровня ДГЭАС говорить о наличии надпочечниковой гиперандрогении. Волосистой фолликул, в свою очередь, представляет собой не только гормональную мишень, но и самостоятельный источник гормонов. В сальных железах присутствует 3 β -гидроксистероиддегидрогеназа (ГСД) 1-го типа, 17 β -ГСД 5-го типа и 5 α -редуктаза 1-го типа, что обеспечивает конверсию ДГЭА последовательно в андростендион, тестостерон и ДГТ, а в себоцитах обнаруживаются следовые количества цитохрома P450c17, ключевого фермента, дающего возможность образовывать ДГЭА из холестерина.

Таким образом, кожные симптомы могут появляться в результате гиперандрогенемии, гиперэкспрессии ферментов, конвертирующих менее активные андрогены в более активные, а также нарушений метаболизма андрогенов, например при полиморфизме генов PPRy, когда увеличение доли свободных фракций андрогенов происходит в результате снижения концентрации глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС). Изолированная АДП обычно представляет собой повышенную чувствительность РА при нормальном уровне стероидов (полиморфизмы генов РА с высокой частотой повторов GAG) [14] или высокую активность ферментов, отвечающих за периферическую конверсию менее активных андрогенов в более активные. В отличие от заболеваний, ассоциированных с повышенным содержанием андрогенов в крови (гиперандрогенемией), повышение риска метаболических и соматических заболеваний для этих больных не доказано.

При гиперандрогенемии важный вклад в развитие кожных симптомов вносят системные нарушения метаболизма. Взаимосвязь ожирения и гиперандрогении у женщин прослежена на примере синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) [15], но индекс массы тела (ИМТ) позитивно связан с продукцией андрогенов не только при СПКЯ, но и у женщин с бессимптомным ожирением [16]. Дополнительный объем жировой ткани является мощным субстратом периферического синтеза андрогенов, а также источником гиперэстрогении, влияющей на пульсовую секрецию гонадотропинов и нарушающей овариальный стероидогенез. Кроме того, абдоминальное ожирение становится причиной гиперинсулинемии – еще одного механизма повышения синтеза андрогенов у женщин.

Большую роль во взаимосвязи ожирения и гиперандрогении играет ГСПС, концентрация которого в крови обратно пропорциональна массе тела и окружности талии. Ключевое значение в снижении концентрации ГСПС при ожирении имеет инсулин, непосредственно ингибирующий синтез белка в гепатоцитах, что объясняет причину снижения концентрации ГСПС у пациенток с ожирением, сахарным диабетом 2-го типа (СД-2), гиперандрогенией, атеросклерозом и позволяет рассматривать низкий уровень ГСПС в качестве сильного предиктора риска СД-2 [17]. Редукция уровня белка сопряжена с особенностями диеты, а именно преобладанием в пищевом рационе жиров. Влияние образа жизни на метаболические процессы может опосредоваться витамином D. Уровень 25-ОН-VD демонстрирует существенную прямую корреляцию с концентрацией ГСПС и обратную – с индексом свободных андрогенов [18].

■ Андрогензависимая дерматопатия значима не только как манифестация синдрома гиперандрогении, но и сама по себе, поскольку ее симптомы связаны с неудовлетворенностью своей внешностью, низким качеством жизни, расстройствами пищевого поведения, психоэмоциональными нарушениями тревожного и депрессивного характера

Андрогены, в свою очередь, влияют на метаболизм, инициируя перераспределение жировой ткани с акцентом на висцеральный жир, снижая холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) и повышая холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), увеличивая уровень глюкозы натощак. Снижение уровня триглицеридов в крови рассматривается как позитивное действие андрогенов с точки зрения редукции сердечно-сосудистого риска, но негативное действие на липиды перевешивает эту пользу, и избыток андрогенов у женщин считается ключевым звеном в формировании метаболического синдрома. Не выходящий за пределы возрастной нормы, но высокий/нормальный уровень общего тестостерона связан с трехкратным повышением риска метаболического синдрома (относительный риск, ОР 3,15, 95% доверительный интервал, ДИ 1,57–6,35) и трехкратным повышением кардиоваскулярных рисков (ОР 2,95, 95% ДИ 1,2–7,3) [19] у женщин старшей фертильной и постменопаузальной группы.

Выраженность и сочетания симптомов АДП не зависят от формы гиперандрогении. Особенности чувствительности волосных луковиц и сальных желез к андрогенам в разных областях связаны с полиморфизмом генов PPRy и ретиноидов (RXR), а также с локальной концентрацией нейромедиаторов. Например, для роста бороды и усов у женщины необходима концентрация тестостерона в крови, соответствующая таковой у мужчин, т. е. в 10 раз большая той, которая обеспечивает рост волос в подмышечных впадинах [4], и

вместе с тем повышение уровня тестостерона примерно в 2 раза может привести к развитию гирсутизма. В коже и ее производных тестостерон – прогормон для ДГТ, который представляет мощный фактор роста волос на теле и развития акне [20, 21], поэтому высокая чувствительность кожи к действию андрогенов обуславливается активностью фермента 5 α -редуктазы 1-го типа, конвертирующей тестостерон в ДГТ, а также плотностью рецепторов ДГТ в ядрах клеток. В результате даже физиологическое повышение уровня андрогенов, например обусловленное высокой активностью сетчатой зоны коры надпочечников в возрастном периоде 14–24 года, становится причиной возникновения себореи и акне [2], а повышение эндогенной секреции тестостерона не всегда манифестируется изменениями кожи. Таким образом, особенности отдельных участков кожи, гормональная чувствительность кожи конкретной женщины и уровень экспрессии ферментов андрогенного биосинтеза в волосах фолликуле определяют специфичность патологического ответа в виде различных форм АДП или их сочетаний.

■ Избыток андрогенов в женском организме обуславливает не только эндокринные, но и метаболические нарушения, а также повышение кардиоваскулярного и онкологического риска, что с медицинской точки зрения представляется более важным, чем андрогензависимая дерматопатия

Гирсутизм – избыточный рост терминальных (стержневых) волос соответственно мужскому фенотипу считается независимым признаком избытка андрогенов у женщин. В процессе роста каждый волос проходит три фазы – телогена (инициация роста), анагена (непосредственно рост) и катагена (укорочение) [22]. Под действием избытка андрогенов волосы, находящиеся в фазе телогена, постепенно подвергаются активации и превращаются в терминальные, эти волосы локализуются преимущественно на лице, груди, вокруг сосков, по белой линии живота, поясничной области и на внутренней поверхности бедер. Выраженный гирсутизм может рассматриваться в качестве признака вирилизации в сочетании с одним или несколькими симптомами вирильного синдрома: облысением, барифонией, увеличением мышечной массы и клиторомегалией.

Акне вульгарис (вульгарные угри) – хроническое гормонозависимое воспалительное заболевание кожи с вовлечением волоса фолликулов, склонность к которому наследуется, по-видимому, в связи с полиморфизмом генов матриксных металлопротеиназ (ММП) и их ингибиторов, регулирующих ремоделирование экстрацеллюлярного матрикса [23]. Угревая сыпь является самой частой патологией кожи, по поводу которой обращаются за врачебной помощью, пик заболеваемости в возрастных рамках совпадает с максимальной продукцией андрогенов сетчатой зоной коры надпочечников [24]. От 59 до 85% подростков

имеют угри и жирную себорею, но у 10–20% женщин репродуктивного возраста акне сохраняется и после окончания подросткового периода или появляется в зрелом репродуктивном возрасте [25] с пиком обращаемости около 28 лет. Это отражает патогенетическую гетерогенность пациенток с акне [26].

На первом этапе развития акне происходит избыточная стимуляция сальных желез андрогенами, преимущественно ДГТ. На втором этапе следует аномальная пролиферация кератиноцитов с формированием микрокомедонов, которая сопровождается повышением экспрессии таких медиаторов воспаления, как интерлейкин-1, интегрин- α 2, 3 и 5-го типов. В завершении процесса развивается локальное воспаление с участием анаэробной бактерии *Propionibacterium acnes* [27], продукты жизнедеятельности которой привлекают нейтрофилы, макрофаги и гигантские клетки, стимулируют продукцию классических факторов воспаления. Уровень и выраженность воспаления поддерживается высокой концентрацией интерлейкинов-1 α , -4, интерферона- γ , фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α) с вовлечением ММП в процесс формирования рубцов и участков фиброза. Результатом первых двух этапов становится формирование открытых и закрытых комедонов, микрокист, на 3-м этапе из базовых элементов акне образуются папулы, пустулы и узелки. Раннее представление о том, что воспаление включается в патогенез акне только на заключительном этапе, было пересмотрено [27], и акне в настоящее время считается первично-воспалительным заболеванием с завершающим этапом в виде присоединения инфекции.

Андрогенная алопеция – потеря волос на голове по мужскому типу [28]. Картина потери волос на голове у женщины отличается от облысения у мужчин, т. к. начинается в фронто-париетальных областях и носит обычно диффузный характер. Для андрогенной алопеции характерно выпадение волос в фронто-темпоральных зонах, что отличает ее от диффузного облысения (аутоиммунная агрессия), очагового облысения (стресс, интоксикация, инфекция), универсальной алопеции или очаговой с четкими контурами при эндокринопатиях (аутоиммунный полигланулярный синдром, первичная хроническая надпочечниковая недостаточность). Андрогенная алопеция связана с прогрессирующим преобразованием терминальных волоса фолликулов в пушковые под влиянием андрогенов [29, 30] при повышенной активности 5 α -редуктазы. Роль эстрогенов в генезе алопеции не определена. Повышение распространенности алопеции в постменопаузе и потеря волос у женщин, получающих ингибиторы ароматазы, позволяют предположить, что эстрогены могут стимулировать рост волос [31], но генетические исследования показали, что активирующие мутации гена, кодирующего ароматазу, могут быть связаны с андрогенной алопецией, несмотря на повышение уровня циркулирующих эстрогенов [32]. Андрогенная алопеция как симптом СГА более характерна для тяжелых форм гиперандрогении, в таких ситуациях у пациенток одновременно наблюдается барифония, мускулинизация фигуры, гипертрофия клитора и другие черты вирилизации.

■ ЗАБОЛЕВАНИЯ, СВЯЗАННЫЕ С АНДРОГЕНИЗАЦИЕЙ И ВИРИЛИЗАЦИЕЙ

Андрогензависимая дерматопатия может развиваться как симптом СГА, включающего различные заболевания эндокринной системы, связанные с функциональной или опухолевой гиперандрогенией первично яичникового или надпочечникового генеза. К овариальной гиперандрогении относятся СПКЯ [33], гораздо более редкие стероидогенные блоки и синдромы тяжелой инсулинорезистентности, опухоли (преимущественно стромы полового тяжа) и гиперпластические процессы (стромальный текоматоз, гипертекоз). Среди адrenaловых форм лидирует врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН) – классические и неклассические (НДКН) формы [34], аномальное действие или метаболизм кортизола является редкой причиной гиперандрогении. Опухоли надпочечников, секретирующие андрогены, также входят в состав СГА.

При системных эндокринопатиях выделить источник избыточной секреции андрогенов непросто. При гиперпролактинемии первичным источником гиперандрогении являются надпочечники [35]. В эксперименте пролактин потенцирует действие АКТГ на секрецию ДГАС, но не андростендиона, и в клинике гиперпролактинемия чаще связана с повышением ДГАС. Яичниковая гиперандрогения в таких ситуациях, по-видимому, возникает вторично, при нарушении овуляторной функции. Патогенез гиперандрогении при синдроме Кушинга формируется в зависимости от первопричины избыточной продукции кортизола и включает не только эндокринные, но и метаболические механизмы.

■ Взаимосвязь ожирения и гиперандрогении у женщин прослежена на примере синдрома поликистозных яичников (СПКЯ), но индекс массы тела позитивно связан с продукцией андрогенов не только при СПКЯ, но и у женщин с бессимптомным ожирением

По данным Общества изучения избытка андрогенов и СПКЯ (AE-PCOS Society), 90% в структуре СГА занимают СПКЯ, НДКН, синдромы инсулинорезистентности и андроген-продуцирующие опухоли, а среди указанных заболеваний, бесспорно, лидирует СПКЯ [36]. Вторая по частоте встречаемости причина – НДКН – занимает всего 5%, а опухоли (более половины из них злокачественные) – 0,2% в структуре СГА [12, 37]. Около 10% приходится на гиперандрогению, развившуюся в результате ВДКН, дисфункции щитовидной железы, гиперпролактинемии, акромегалии и синдрома Кушинга [38]. Гиперандрогения, ассоциированная с беременностью, в редких случаях может быть вызвана избыточной лютеиновой активностью, текомой беременных, ятрогенную гиперандрогению связывают с приемом андрогенов, прогестинов с андрогенной активностью, миноксидила, фенитоина, диазоксиды, циклоспорина. Редкой формой СГА является истинный гер-

мафродитизм. Изолированная АДП, которая не относится к СГА, поскольку не сочетается с повышением уровня стероидов или их свободных фракций в крови, а также с признаками дисфункции яичников (гиполотенизм, олигоовуляция, ановуляция), в популяции женщин репродуктивного возраста варьирует от 5 до 15%.

■ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ АДП И ЗАБОЛЕВАНИЙ В РАМКАХ СГА

Алгоритм обследования пациенток с симптомами гиперандрогении включает несколько этапов: 1) оценку выраженности и динамики компонентов АДП, 2) выявление других компонентов СГА и дифференциальную диагностику в его пределах, 3) оценку связанных с АДП заболеваний/состояний, в первую очередь обменных нарушений.

Классификация и оценка тяжести вариантов дерматопатии проводится в соответствии со стандартными шкалами. Акне (угри) классифицируется в две группы: невоспалительные (открытые и закрытые комедоны) и воспалительные (папулы и пустулы) элементы, а также по трем степеням тяжести [39, 40].

Оценка выраженности гирсутизма проводится по шкале Ферримана – Голвея, в соответствии с которой каждая андрогензависимая зона оценивается в баллах от 0 (отсутствие волос) до 4 (выраженный гирсутизм). Нормальным считается общее гирсутное число менее 8 баллов [41]. Метод имеет два существенных недостатка. Во-первых, в случае выраженного роста волос только в одной андрогензависимой зоне суммарное число баллов не превысит 4, а значит, останется в пределах нормы, искажая результат. Во-вторых, рост волос на лице оценивается одинаковым количеством баллов с зоной бедра, что несопоставимо по степени психологической травмы для пациентки.

Любая форма АДП может быть маркером опасных для здоровья заболеваний, следовательно, обследование на предмет причины андрогензависимых симптомов необходимо при манифестации любого из них [26], что проводится на втором этапе вместе с дифференциальной диагностикой в пределах СГА.

Манифестация симптомов гиперандрогении в пубертатный период свидетельствует о высокой вероятности формирования СПКЯ или наличии НДКН. Необходимо обращать внимание на преждевременное пубархе, нарушение последовательности развития вторичных половых признаков, значительное увеличение массы тела в период полового созревания [42]. Оценка менструального цикла у больных с АДП проводится с позиций выявления расстройств овуляторной функции яичников, которые клинически чаще проявляются в виде олигоменореи (менее 9 менструальных циклов в год) или аменореи (отсутствие менструаций в течение 6 и более месяцев), хотя и аномальные маточные кровотечения отнюдь не представляют редкость. Расстройства овуляторной функции сопровождаются снижением фертильности и могут стать причиной гиперплазии эндометрия.

При общетерапевтическом осмотре производится оценка соотношения роста и веса больной с вычислением ИМТ, определением типа ожирения при помощи соотношения окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ) [43], хотя в последние годы эпидемиологические исследования показали, что не менее значимым является измерение только ОТ, норма которой для женщин составляет менее 80 см. Основными целями гинекологического осмотра являются выявление или исключение симптомов вирилизации, характеризующих высокое и/или раннее андрогенное воздействие, а также оценка строения наружных половых органов, которое при ВДКН приобретает двойственный характер. Признаки вирилизации у детей чаще свидетельствуют о ферментативных дефектах стероидогенеза в надпочечниках, а появление вирильных симптомов при быстро прогрессирующем гирсутизме у взрослых женщин подозрительно в отношении андрогенсекретирующих опухолей.

В задачи ультразвукового исследования (УЗИ) органов малого таза при СГА входят [44]: оценка эхографической картины в соответствии с критериями мультифолликулярных или поликистозных яичников, оценка фолликулогенеза и наличия овуляции, исключение объемных образований яичников. Критерии ультразвуковой картины поликистозных яичников описаны в международном консенсусе ESHRE: объем яичников более 10 мл и/или наличие более 12 мелких фолликулов диаметром менее 10 мм в одной проекции яичника при отсутствии доминантного фолликула. Описанные изменения типичны для 87% женщин с СПКЯ, но аналогичная картина УЗИ может развиваться при НДКН, особенно в случае неудовлетворительной компенсации заболевания, при умеренной гиперпролактинемии, ожирении и других видах нарушений, связанных с неопухоловой гиперандрогенией. Следует также отметить, что у 25% фертильных женщин без клинических симптомов гиперандрогении, имеющих нормальные овуляторные менструальные циклы, при УЗИ визуализируется аналогичная картина [12].

Одной из главных задач дифференциальной диагностики является оценка гормонального профиля. По мнению Endocrine Society [45], показаниями для определения уровня андрогенов в плазме крови считаются умеренно выраженный или тяжелый гирсутизм, гирсутизм любой выраженности или другие андрогензависимые кожные симптомы в совокупности с нарушениями менструального цикла, либо бесплодием, и/или абдоминальным ожирением, и/или вирилизацией, быстро прогрессирующий гирсутизм. Эндокринными маркерами андрогенной «зависимости» перечисленных симптомов являются повышенные уровни ДГЭА или ДГЭАС, 17-оксипрогестерона (17-ОП), андростендиона, тестостерона, ДГТ, свободного тестостерона (или снижение ГСПС), ЛГ с увеличением индекса ЛГ/ФСГ более 2,5.

Определение уровня общего и свободного тестостерона признается наиболее значимым тестом в диагностике СГА [12], хотя возможности точной оценки ограничены. Нижний диапазон значений наборов радиоиммунного анализа обладает низкой точностью, а тандемная масс-спектрометрия не доступна для повседневного широкого

применения. Современные наборы для определения свободной фракции тестостерона основаны на методе иммуноферментного анализа и недостаточно точны [46]. Кроме того, исследования общего и свободного тестостерона на больших выборках пациенток не показали четкой корреляции с выраженностью различных компонентов АДП [20]. Тем не менее уровень общего тестостерона позволяет оценить андрогенпродуцирующую активность яичников и надпочечников, а расчет биодоступной фракции с учетом содержания ГСПС – возможность реализации влияния тестостерона на зависимые ткани. Оценка фракций свободного тестостерона более эффективна в диагностике связи АДП с гиперандрогенией, но не может использоваться для поиска ее причин. При сопоставлении клинической и гормональной картины необходимо принимать во внимание, что волосяные фолликулы и кожа являются точкой приложения скорее ДГТ, чем тестостерона, поэтому у женщин с гиперандрогенией и наличием нарушений менструального цикла диагноз СГА правомочен даже при отсутствии АДП [21]. С другой стороны, наличие гирсутизма делает правомочным диагноз СГА даже при отсутствии зарегистрированной гиперандрогении, но при условии, что исследуемые уровни андрогенов находятся в пределах верхнего диапазона лабораторной нормы.

■ Андрогензависимая дерматопатия может развиваться как симптом СГА, включающего различные заболевания эндокринной системы, связанные с функциональной или опухолевой гиперандрогенией первично яичникового или надпочечникового генеза

Определение концентраций ДГЭА и ДГЭАС, 17-ОП необходимо для уточнения надпочечниковой гиперандрогении. Уровень 17-ОП подлежит обязательной оценке в этнических популяциях с повышенным риском НДКН [37, 44]. Одновременно с определением уровня андрогенов рекомендуется исследование в плазме крови концентрации пролактина во всех случаях, когда гормональная диагностика показана, и гонадотропинов при наличии нерегулярного цикла. Уточнение концентрации других гормонов гипофиза, кортизола, тироксина и прочего необходимо только при симптомах соответствующих эндокринопатий [37, 44].

По результатам первичного обследования последовательно рассматриваются редкие причины гиперандрогении, т. е. все заболевания, кроме СПКЯ. При необходимости дополнительного обследования проводят определение уровня широкого спектра андрогенов, в т. ч. андростендиона [46], компьютерную томографию, пробы с АКТГ, дексаметазоном, аналогом гонадолиберина, генотипирование CYP21A2, оценку ответа на гормональную терапию [45]. Если иные причины не обнаружены, диагноз СПКЯ выставляется женщинам с клинической и/или биохимической гиперандрогенией и подтвержденной олиго/ановуляторной дисфункцией яичников [33, 41].

У больных СПКЯ доказан высокий риск сердечно-сосудистых рисков [47]. В связи с этим все пациентки с избытком массы тела или ожирением при наличии гиперандрогении должны проходить тщательное клиническое обследование. Первостепенной задачей является оценка состояния углеводного обмена и инсулина [48]. В соответствии с рекомендациями AE-PCOS Society все женщины, которым был диагностирован СПКЯ, должны проходить оральный глюкозотолерантный тест (ОГТТ) для исключения нарушений толерантности к углеводам [33]. Золотым стандартом оценки инсулинорезистентности является метод гиперинсулинемического эугликемического клэмпса, но его широкое использование проблематично из-за инвазивности и технической сложности. Другие методы тестирования, в частности созданный путем математического моделирования гомеостаза глюкозы метод НОМА, позволяют косвенно судить о наличии инсулинорезистентности. Эффективность методов косвенной оценки повышается при учете антропометрических параметров, возраста, пола и ИМТ.

■ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ АНДРОГЕНЗАВИСИМЫХ ДЕРМОПАТИЙ

Лечение СА представляет комплекс мероприятий этиологического, патогенетического и симптоматического характера. Ликвидация источника избыточной продукции андрогенов возможна в небольшом числе случаев, главным образом при наличии гормонально-активных опухолей или гипертекоза/стромальной гиперплазии яичников. Прямое или опосредованное снижение андрогенного биосинтеза в яичниках и надпочечниках проводится с помощью комбинированных оральных контрацептивов (КОК) [49, 50], глюкокортикоидов [51, 52], агонистов ГнРГ и антиандрогенных лекарственных средств, структурно не связанных с половыми стероидами [51, 53, 54].

Если АДП является симптомом НДКН или ВДКН, оправданно назначение глюкокортикоидов (флудрокортизон, метилпреднизолон, триамцинолон, дексаметазон) в дозах, достаточных для нормализации уровня тестостерона и компенсации скрытого дефицита кортизола. Уровни ДГЭАС и тестостерона на фоне лечения поддерживаются в пределах нормальных значений, но из-за высокой чувствительности ДГЭАС к глюкокортикоидной терапии нормализация его уровня не означает адекватности дозы, а низкий уровень не требует ее снижения. В противоположность ДГЭАС, 17-ОП мало отвечает на супрессивную терапию и не рассматривается как критерий подбора дозы глюкокортикоидов. Главным показателем адекватности глюкокортикоидной терапии у больных ВДКН является улучшение характеристик менструального цикла, но даже идеально подобранная доза глюкокортикостероидов не всегда приводит к исчезновению АДП, что обуславливает необходимость комбинированного лечения [55].

Снижение овариального биосинтеза андрогенов с помощью КОК рекомендуется сексуально активным женщинам, не планирующим беременность [56, 57]. В результате приема КОК наблюдается значительное клиническое улучшение как в отношении АДП, так и гиперандрогении в целом, в ряде

случаев достаточное для достижения поставленных терапевтических целей [58]. Поэтому КОК считаются первой линией терапии гирсутизма и угревой сыпи у женщин с СА вне зависимости от происхождения АДП [45] и упоминаются среди наиболее эффективных методов лечения акне наряду с топическими ретиноидами и пероральными антибиотиками [59]. Благодаря особенностям своего действия все КОК обладают свойством редукции симптомов АДП, но отличия между разными представителями этой фармакологической группы существуют, и зависят они от свойств прогестогенного компонента.

В большинстве КОК содержатся производные 19-норгестостерона (левоноргестрел, гестоден, дезогестрел и др.), которые близки по структуре к самому тестостерону и обладают остаточной андрогенной активностью [60]. Другие прогестины – ципротерона ацетат (ЦПА), хлормадинона ацетат (ХМА) и дроспиренон (ДРСП), структурно не связанные с тестостероном, как и гибридный прогестин диенгест, – обладают свойством конкурентного ингибирования рецепторов андрогенов. Производные 19-норгестостерона лучше контролируют менструальный цикл, особенно при склонности к аномальным кровотечениям [61, 62]. Но для женщин, которые обращаются к врачу с жалобами на андрогензависимые поражения кожи, эффект КОК в отношении АДП более значим, чем контроль менструального цикла, и это обуславливает выбор КОК с антиандрогенными прогестинами. По результатам метаанализа сравнительных исследований были сделаны выводы о большей эффективности в отношении АДП (преимущественно акне) КОК, имеющих в составе ХМА или ЦПА, по сравнению с препаратами, содержащими левоноргестрел; лучших исходах применения КОК с ЦПА в сравнении с дезогестрел-содержащими КОК. Контрацептивы с ДРСП оказались более эффективны, чем комбинации норгестимат – этинилэстрадиол и номегестрола ацетат – 17β-эстрадиол [63].

■ У женщин с метаболическими нарушениями наиболее приемлемым видом лечения андрогензависимой дерматопии является применение комбинированных оральных контрацептивов с дроспиреноном

Широкое использование КОК ставит вопрос об их безопасности [64]. Область безопасного применения КОК в настоящее время определяется женщинами в возрасте младше 35 лет, не имеющими тяжелых соматических заболеваний, ассоциированных с высоким сосудистым, неврологическим и онкологическим риском. Преимущественная распространенность АДП у молодых женщин [2] позволяет активно пользоваться КОК как первым методом лечения, но применительно к категории пациентов с обменными нарушениями вопрос безопасности должен обсуждаться дополнительно из-за возможного действия стероидных гормонов на параметры метаболизма [65].

В ряде работ было показано, что использование КОК здоровыми женщинами связано со снижением чувствительности тканей к инсулину, дисфункцией β -клеток поджелудочной железы и даже нарушением толерантности к глюкозе, но результаты этих исследований зависели от дозы и типа стероидных компонентов [66], представляя наименее благоприятный вариант в случае применения высокой дозы этинилэстрадиола и прогестина с остаточной андрогенной активностью [67]. Однако Кокрейновский метаанализ результатов 31 рандомизированного контролируемого исследования (РКИ) не подтвердил значительных отличий в метаболизме глюкозы при использовании разных типов комбинированных контрацептивов у женщин без СД [65], а долговременные исследования в общей популяции женщин не выявили повышения частоты СД в результате приема гормональных контрацептивов как у здоровых женщин, так и при наличии факторов риска СД [68].

Данные о влиянии гормональных контрацептивов на инсулинорезистентность и риск СД у пациенток с СПКЯ ограничены [56]. Кокрейновский обзор четырех РКИ не показал увеличения метаболического риска у больных СПКЯ, использующих контрацептивы, по сравнению с пациентками, принимающими метформин [69], но это заключение основано на малом числе доказательств. В проспективных исследованиях, посвященных оценке влияния различных типов гормональных контрацептивов на чувствительность тканей к инсулину, были получены противоречивые результаты [56], на основе которых можно предположить, что использование гормональных контрацептивов у больных СПКЯ оказывает негативное влияние на толерантность к глюкозе только при наличии ожирения [56]. Окончательное заключение по этому вопросу делать преждевременно [57], но большинство авторов сходятся во мнении, что применение КОК больными СПКЯ, не имеющими ожирения, не приводит к повышению риска СД-2 [56].

■ Выраженность и сочетание симптомов АДП не зависят от формы гиперандрогении. Особенности чувствительности волосяных луковиц и сальных желез к андрогенам связаны с полиморфизмом генов PRR и ретиноидов, а также с локальной концентрацией нейромедиаторов

Дислипидемия, особенно гипертриглицеридемия, может значительно ограничить область применения КОК [70], т. к. введение этинилэстрадиола связано с увеличением уровня триглицеридов в сыворотке крови [71]. Эффекты прогестенов на жировой обмен рассматриваются с позиций их остаточной андрогенной активности: чем выше андрогенный потенциал прогестина, тем выше вероятность его негативного эффекта на жировой обмен [72], который выражается в повышении уровня ХС ЛПНП и снижении ХС ЛПВП. Так, применение комбинации этинилэстрадиол – левонор-

гестрел связано со снижением уровня ХС ЛПВП и повышением уровня ХС ЛПНП, а комбинация этинилэстрадиол – дезогестрел – с повышением уровня ХС ЛПВП, триглицеридов и снижением уровня ХС ЛПНП у женщин с нормальным исходным содержанием липидов в сыворотке крови. Комбинация ХМА с этинилэстрадиолом продемонстрировала лучший профиль влияния на уровни ХС ЛПВП, Апо AI, ХС ЛПНП и соотношение ХС ЛПНП и ХС ЛПВП по сравнению с комбинацией дезогестрела и этинилэстрадиола [71]. Долговременные исследования с участием больных СПКЯ в целом продемонстрировали позитивное влияние гормональных контрацептивов на липидный профиль, т. к. способность КОК повышать уровень ХС ЛПВП преобладала над их негативным влиянием на уровень триглицеридов и ХС ЛПНП [73].

Данные по общей оценке эффектов гормональных контрацептивов в отношении массы тела были суммированы в недавней редакции Кокрейновского систематического обзора [74], включившего 49 исследований. Показательно, что ни одно из 4 плацебо-контролируемых исследований в этом метаанализе не выявило разницы по влиянию на вес КОК и плацебо. У большинства больных СПКЯ современные КОК оказывают положительное или нейтральное действие на вес [57].

Таким образом, на сегодняшний день представляется наиболее вероятным, что долговременное использование КОК в целом не влияет или улучшает чувствительность тканей к инсулину, липидный спектр и распределение жировой ткани у пациенток с СПКЯ [73]. Но для оценки риска долговременного использования КОК у больных СПКЯ при наличии метаболических осложнений и ожирения необходимо проведение более крупных РКИ [57]. European Society of Endocrinology рекомендует избегать использования КОК с высокой дозой этинилэстрадиола или содержащих производные 19-норстероидов у больных СПКЯ из-за возможных негативных метаболических эффектов [73]. Некоторые авторы полагают, что контрацептивы, содержащие ДРСП, становятся препаратами первого выбора у пациенток с СПКЯ и обменными нарушениями [57].

Дроспиренон, сходный по структуре со спиронолактоном, обладает фармакологическим профилем, близким к натуральному прогестерону с его антиандрогенной и антиминералокортикоидной активностью. Но эти активности, как и прогестогенный эффект, у ДРСП выше, чем у эндогенного прогестерона [75, 76], и в первую очередь это относится к антиминералокортикоидному действию, благодаря которому ДРСП препятствует вызванной этинилэстрадиолом стимуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). У здоровых женщин небольшое повышение активности РААС не имеет клинического значения, однако у пациенток с метаболическими расстройствами, и особенно при ановуляции, связанной с потерей прогестероновых влияний (типичный «портрет» СПКЯ), относительный избыток альдостерона, не встречающийся противодействием, может привести ко многим неблагоприятным последствиям. Сосудистые последствия избытка альдостерона: эндотелиальная дисфункция, воспале-

ние, гипертрофия и гиперплазия гладкомышечных клеток сосудов – становятся патофизиологической основой артериальной гипертензии и нарушения сердечного ритма [77]. Антиминералокортикоидные органопротекторные свойства ДРСП позволяют если не избежать, то значительно снизить риски артериального тромбоза благодаря положительному влиянию на эндотелиальную функцию и контроль артериального давления.

■ В результате приема комбинированных оральных контрацептивов (КОК) наблюдается значительное клиническое улучшение как в отношении андрогензависимой дерматии (АДП), так и гиперандрогении в целом, поэтому КОК считаются первой линией терапии гирсутизма и угревой сыпи у женщин с синдромом гиперандрогении вне зависимости от происхождения АДП

Дополнительным механизмом, провоцирующим сердечно-сосудистые нарушения на фоне приема КОК у предрасположенных женщин, может стать гипергомоцистеинемия. Гомоцистеин является необходимым участником цикла однокарбоновых кислот, регулируемого фолатами при участии других витаминов группы В, а гипергомоцистеинемия – одним из патофизиологических механизмов развития окислительного стресса [78] с исходом в тромбообразование и развитие эндотелиальной дисфункции. Избыточное накопление гомоцистеина возможно при генетически обусловленных дефектах ферментов, участвующих в метаболизме фолатов, или при недостаточном поступлении фолиевой кислоты в организм как в результате пищевого дефицита, так и по причине длительного приема КОК, сопровождающегося снижением ее усвоения [79].

Исходя из приведенных фактов и современных представлений о патогенезе сердечно-сосудистых осложнений, ассоциированных с артериальным тромбозом, становится понятным, что у женщин с метаболическими нарушениями наиболее приемлемым видом лечения АДП является применение ДРСП-КОК. Получить дополнительную пользу, точнее дополнительное снижение риска, можно, используя ДРСП-КОК, в состав которых входит кальциевая соль левомефолата, левовращающего изомера 5-метилтетрагидрофолата, в цикле однокарбоновых кислот исполняющего главную роль в процессе метилирования гомоцистеина в метионин. Таким образом, Ярина® Плюс и Джес® Плюс являются средствами первого выбора в лечении АДП у женщин с метаболическими нарушениями, в т. ч. СПКЯ.

Взаимосвязь инсулинорезистентности и гиперандрогении стала основой для применения инсулиносенситайзеров в лечении женщин с СГА. У пациенток с синдромами тяжелой инсулинорезистентности применение инсулиносенситайзеров является безальтернативным методом терапии. При ожирении задачу коррекции тканевой чувствительности к инсу-

лину можно решить редукцией веса, но эта дилемма часто оказывается непосильной для пациентов.

К инсулиносенситайзерам относят бигуаниды (метформин), тиазолидионы (пиоглитазон, росиглитазон) и D-chiro-inositol. В клинической практике наиболее часто используется метформин [80]. Он напрямую не влияет на секрецию инсулина поджелудочной железой и не вызывает гипогликемию у лиц, не страдающих СД; главной целью его действия является печень, где метформин подавляет глюконеогенез. Данный эффект обусловлен легким временным угнетением митохондриальных комплексов гепатоцитов с последующей экспрессией – в результате понижения энергетического статуса – АМФ-активируемой протеинкиназы [81]. Также под влиянием метформина происходит увеличение чувствительности мышечной ткани к инсулину на 20–50%, возрастает потребление мышечной тканью глюкозы, редуцируется окисление жирных кислот, повышается утилизация глюкозы стенкой кишечника. Результатом эффектов метформина становится редукция секреции инсулина, вследствие чего происходит снижение исходно повышенной продукции андрогенов [82]. Многие пациенты отмечают субъективное улучшение на фоне приема метформина в отношении акне, себореи и гирсутизма, хотя в РКИ и их метаанализе не было подтверждено достоверного уменьшения выраженности АДП у женщин, принимающих исключительно метформин [83]. В то же время восстановление нормальных овуляторных циклов у пациенток с гиперандрогенией и обменными нарушениями, контроль и некоторое снижение веса, безусловно, сказываются на общей субъективной оценке терапии, поэтому большинство авторов считают целесообразным рекомендовать прием метформина, но не как средства лечения АДП, а как метод метаболической коррекции исключительно больным с подтвержденной инсулинорезистентностью.

Фармакологические средства, предназначенные для избирательной коррекции кожных проявлений гиперандрогении, включают препараты, ингибирующие активность 5 α -редуктазы в коже, – финастерид, блокирующие рецепторы андрогенов, – спиронолактон (неселективно) и флутамид (селективно). Применение препаратов из группы ретиноидов (к примеру, изотретиноин) ограничено в связи с выраженным тератогенным эффектом и отсутствием данных о безопасности длительного применения.

Спиронолактон конкурирует с альдостероном за рецепторы минералокортикоидов и в значительно меньшей степени блокирует РА, одновременно повышая скорость метаболического клиренса тестостерона. Уменьшения роста волос при гирсутизме можно ожидать через 6 мес. ежедневного приема 50–200 мг спиронолактона. Применение финастерида (суточная доза 2,5–7,5 мг) сопровождается редукцией гирсутизма на 30–60% с одновременным истончением стержневых волос [84]. Флутамид в суточной дозе от 250 до 750 мг столь же эффективен, как финастерид (5 мг/сут) или спиронолактон (100 мг/сут) [85], хотя некоторые данные позволяют говорить о более значимом влиянии флутамида на симптомы АДП. Основной претензией к флутамиду является его гепатотоксичность [86], однако этот

побочный эффект имеет дозозависимый характер: у женщин, в т. ч. подростков, длительно получавших флутамид в суточной дозе до 375 мг, не отмечалось никаких реакций со стороны функций печени [87].

Подходы к лечению АДП с точки зрения дерматологии направлены на коррекцию косметических дефектов кожи. Для лечения жирной себореи применяются кремы и мази, снижающие активность сальных желез: Куриозин, Скинорен и Зинерит. Устранение гиперкератоза достигается с помощью скрабов и препаратов, снижающих активность кератиноцитов и обладающих антибактериальным действием. В качестве дополнительной противовоспалительной терапии используются цинксоодержащие мази и растворы, препараты салициловой кислоты. Лечение акне осуществляется с помощью топических антибиотиков в сочетании с пероксидом бензоила, ретиноидами или цинком [88]. Основным местным

методом лечения гирсутизма является механическое удаление волос – различные виды эпиляции. Единственным препаратом локального действия является крем Ваника, активная субстанция которого представлена эфлорнитина гидрохлоридом, но основной побочной реакцией его использования является усугубление акне, что часто становится причиной отказа от дальнейшего лечения при АДП [89].

В настоящий момент подходы к лечению АДП носят преимущественно симптоматический характер. Знания о патогенезе этого состояния ограничены, а современные методы дифференциальной диагностики не позволяют на практике выделить различные формы гиперандрогении. Отсутствие четких патогенетических подходов обуславливает низкую эффективность лечения АДП. Это обуславливает актуальность дальнейшего изучения андрогензависимых поражений кожи.



ЛИТЕРАТУРА

1. Pawin H, Beylot C, Chivot M, Faure M, Poli F, Revuz J, Dr no B. Physiopathology of acne vulgaris: recent data, new understanding of the treatments. *Eur J Dermatol*, 2004, 14(1): 4-12.
2. Schaefer I, Rustenbach SJ, Zimmer L et al. Prevalence of skin diseases in a cohort of 48,665 employees in Germany. *Dermatology*, 2008, 217(2): 169-172.
3. Stankiewicz M, Norman R. Diagnosis and management of polycystic ovary syndrome: a practical guide. *Drugs*, 2006, 66: 903-912.
4. Rosenfield RL. Clinical practice. Hirsutism. *N Engl J Med*, 2005, 353: 2578-2588.
5. Hahn S, Janssen OE, Tan S, Pleger K. Clinical and psychological correlates of quality-of-life in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol*, 2005, 153: 853-860.
6. Halvorsen JA, Dalgard E, Thoresen M. Is the association between acne and mental distress influenced by diet? Results from a crosssectional population study among 3775 late adolescents in Oslo, Norway. *BMC Public Health*, 2009, 9: 340.
7. Himelein MJ, Thatcher SS. Polycystic ovary syndrome and mental health: A review. *Obstet Gynecol Surv*, 2006, 61(11): 723-732.
8. Ching HL, Burke V, Stuckey BGA. Quality of Life and Psychological Morbidity in Women with Polycystic Ovary Syndrome: Body Mass Index, Age and the Provision of Patient Information Are Significant Modifiers. *Clin Endocrinol*, 2007, 66(3): 373-379.
9. Brinton LA, Moghissi KS, Westhoff CL, Lamb EJ, Scoccia B. Cancer Risk Among Infertile Women with Androgen Excess or Menstrual Disorders (including Polycystic Ovary Syndrome). *Fertil Steril*, 2010, 94(5): 1787-1792.
10. Franks PW, Hanson RL, Knowler WC, Sievers ML, Bennett PH, Looker HC. Childhood obesity, other cardiovascular risk factors, and premature death. *N Engl J Med* 2010, 362: 485-493.
11. Yang W, Lu J, Weng J et al. Prevalence of diabetes among men and women in China. *N Engl J Med* 2010, 362: 1090-1101.
12. Azziz R, Sanchez LA, Knochenhauer ES, et al. Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2004, 89: 453-462.
13. Miller WL, Auchus RJ. The Molecular Biology, Biochemistry, and Physiology of Human Steroidogenesis and Its Disorders. *Endocr Rev* 2011, 32(1): 81-151.
14. Nissar AS, Heath JA, Pall M. Association of androgen receptor CAG repeat polymorphism and polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2008, 93: 1939-1945.
15. Hahn S, Tan S, Elsenbruch S, Quadbeck B, Herrmann BL, Mann K, Janssen OE. Clinical and biochemical characterization of women with polycystic ovary syndrome in North Rhine-Westphalia. *Horm Metab Res* 2005, 37: 438-444.
16. Quinkler M, Sinha B, Tomlinson JW, Bujalska IJ, Stewart PM, Arlt W. Androgen generation in adipose tissue in women with simple obesity -a site-specific role for 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 5. *J Endocrinol*. 2004, 183: 331-342.
17. Ding EL, Song Y, Manson JE, Hunter DJ, Lee CC, Nader R, Buring JE, Gaziano JM, Liu S. Sex Hormone-Binding Globulin and Risk of Type 2 Diabetes in Women and Men. *N Engl J Med*. 2009, 361(12): 1152-1163.
18. Hahn S, Haselhorst U, Tan S et al. Low Serum 25-Hydroxyvitamin D concentrations are associated with insulin resistance and obesity in women with polycystic ovary syndrome. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006, 114: 577-583.
19. Patel SM, Ratcliffe SJ, Reilly MP, et al. Higher serum testosterone concentration in older women is associated with insulin resistance, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2009, 94(12): 4776-4784.
20. Stener-Victorin E, ran Holm G, Labrie F et al. Are There Any Sensitive and Specific Sex Steroid Markers for Polycystic Ovary Syndrome? *J Clin Endocrinol Metab* 2010, 95: 810-819.
21. Souter I, Sanchez LA, Perez M, Bartolucci AA, Azziz R. The prevalence of androgen excess among patients with minimal unwanted hair growth. *Am J Obstet Gynecol* 2004, 191: 1914-1920.
22. Takeda N, Jain R, LeBoeuf MR, Padmanabhan A, Wang Q, Li L et al. Hopx expression defines a subset of multipotent hair follicle stem cells and a progenitor population primed to give rise to K6+ niche cells. *Development* 2013, 140(8): 1655-1664.
23. Yaykasli KO, Turan H, Kaya E, Hatipoglu OF. Polymorphisms in the promoters of MMP-2 and TIMP-2 genes in patients with acne vulgaris. *Int J Clin Exp Med* 2013, 25, 6(10): 967-972.
24. James WD. Acne. *N Engl J Med* 2005, 352 (14): 1463-1472.
25. Schmitt JV, Masuda PY, Miot HA. Acne in women: clinical patterns in different age-groups. *An Bras Dermatol* 2009, 84(4).

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.