

МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЕ АСПЕКТЫ АКНЕ

Г.Р. БАТПЕНОВА, Т.В. ТАРКИНА, Ж.Б. ИЛЬСОВ

Медицинский университет Астана,
Акмолинский областной кожно-венерологический диспансер

Акне – это хроническое заболевание, проявляющееся открытыми или закрытыми комедонами и воспалительными поражениями кожи в виде папул, пустул, узлов [1], характерное заболевание сально-волосяного комплекса преимущественно лиц молодого возраста, реализующееся по мультифакториальному, генетически детерминированному механизму андроген-опосредованной гиперпродукции кожного сала и гиперкератотической закупорки гиперплазированных сальных желез с последующим их воспалением [2]. Актуальность проблемы терапии акне в РК связана с отсутствием единого подхода, использованием широкого спектра лекарственных средств, косметики и парафармацевтики без доказанной эффективности; отсутствием протоколов и стандартов лечения акне.

Ключевыми патогенетическими факторами развития акне являются гиперандрогения и генетическая предрасположенность. Несмотря на многофакторность причин, влияющих на течение заболевания, в патогенезе угревой болезни основное значение имеют 4 последовательно развивающихся механизма.

1. Гиперплазия и гиперсекреция сальных желез.
2. Фолликулярный гиперкератоз.
3. Активация флоры на поверхности кожи (пропионо-кислые бактерии, стафилококки, грибы и др.).
4. Воспаление сальных желез и окружающей ткани.

Так как функционирование сальных желез регулируется в основном гормональными механизмами, гиперплазия сальных желез и гиперсекреция кожного сала могут возникать на фоне функциональных или органических эндокринных нарушений [3]. Помимо этого, меняются механизмы центральной регуляции гипоталамо-гипофизарной системы, что отражается на секреции половых стероидных гормонов. Угревые высыпания могут возникать и после полового созревания на фоне других заболеваний половой сферы: нарушение менструального цикла, поликистоз яичников, рак яичников и яичек и др. [4]. В развитии акне ведущая роль отводится тестостерону и его метаболиту – дигидротестостерону-сульфату [5]. Одновременно повышается и биосинтез некоторых ферментов кожи: активность 3-гидроксидегидрогеназы и 5 α -редуктазы значительно повышена [6]. Последняя переводит свободный тестостерон в DHEA-S, который является основным гормоном, принимающим участие в гиперсекреции сальной железы. Таким же эффектом обладает прогестерон – предшественник тестостерона, эстрогенов и адренокортикостероидов. По нашим данным при лабораторном обследовании 47 пациенток с акне выявлена доминирующая скрытая субклиническая гиперандрогения. Уровень ДГЭА-С был на верхней границе нормы – $3,59 \pm 0,16$ мкг/мл. Именно этот метаболит является предшественником тестостерона у женщин. Отмечено увеличение уровня ЛГ ($11,491 \pm 1,185$ мМЕ/мл), снижение коэффициента ЛГ/ФСГ до 1,05 [7].

Кроме этого пораженная кожа обладает более высокой плотностью андрогеновых рецепторов [8] и высокой активностью 5- α -редуктазы [9] по сравнению с неповрежденной кожей. Иногда высокий уровень свободного тестостерона обусловлен снижением уровня глобулина, связывающего половые гормоны. Акне не является инфекционным заболеванием, но три основных микроорганизма

были изолированы от больных: *Propionibacterium acne*, *Staphylococcus epidermidis* и *Malassezia furfur* [10].

Жирная кожа, открытые и закрытые комедоны, единичные папуло-пустулы столь часто отмечаются в пубертатном периоде, что их относят к числу ранних признаков полового развития и при легких проявлениях рассматривают как физиологическое состояние («физиологическое акне»), а не патологию. Примерно в 80% случаев акне определяются как «минимальные», «физиологические», в 15–20% – как «клинические», т. е. требующие лечения. В классификациях акне, учитывающих возрастные и клинко-морфологические критерии, перечисляются более 20 вариантов заболевания [11]. На формирование этих видов акне оказывают влияние многочисленные генетические и негенетические факторы, которые могут изменить нормальный тканевой ответ периферических гормонозависимых органов-мишеней, усилить андрогенную стимуляцию, внести вклад в индивидуальный иммунный ответ. Эти факторы сильно варьируют в зависимости от пола пациента. Поэтому вопросы диагностики, прогноза и выбора лечения у пациентов женского и мужского пола необходимо рассматривать отдельно [12]. С началом полового развития у девочек комедональные акне и милиумы появляются раньше, чем у мальчиков, достигают пика частоты и вскоре, у здоровых девочек, без генетической предрасположенности периферической гиперандрогении, исчезают.

Многие термины, употребляющиеся в литературе и использующиеся в практической диагностике, отражают общепринятые представления о связи постювенильных акне и акне взрослых с гормональными влияниями у женщин: «предменструальные акне», «постменструальные акне», «постменопаузальные акне», «гиперандрогенные акне» у женщин, «поздние постювенильные акне у женщин». Появился термин «гиперандрогенная эндокринная дерматопатия у женщин», в числе кожных симптомов которой фигурируют себорейные полиморфные акне, себорея, гирсутизм, гиперандрогенная алопеция, в редких случаях пигментно-сосочковая дистрофия кожи (чернеющий акантоз). Из числа эндокринных акне у женщин наиболее пристальное внимание в последнее время уделяется синдрому поликистозных яичников: заболеванию с гиперандрогенией овариального генеза, связанному преимущественно с нарушением гонадотропной функции гипоталамо-гипофизарной системы. У 30% женщин это заболевание дебютирует гиперандрогенными акне [13].

Поздние (постювенильные) акне встречаются у мужчин и женщин в возрасте от 22 до 40 лет и характеризуются персистирующим течением и/или частыми рецидивами. Клинические проявления заболевания имеют широкий диапазон от комедонов до узлов, формирующихся на фоне усиленного салоотделения и локализующихся обычно в области лица, реже на верхней половине туловища. Причина таких высыпаний чаще всего обусловлена гиперандрогенией и может протекать как изолированно, так и сочетаться с другими симптомами, например, с нарушением менструального цикла, гирсутизмом, ожирением или MARSH-синдромом и т.д. Вот как поздние акне описывает W.A.D Griffiths, 1998 [14]. Повреждения в виде прыщей появляются сначала в двух треугольниках, разграниченных углом рта, складка вниз к линии челюсти

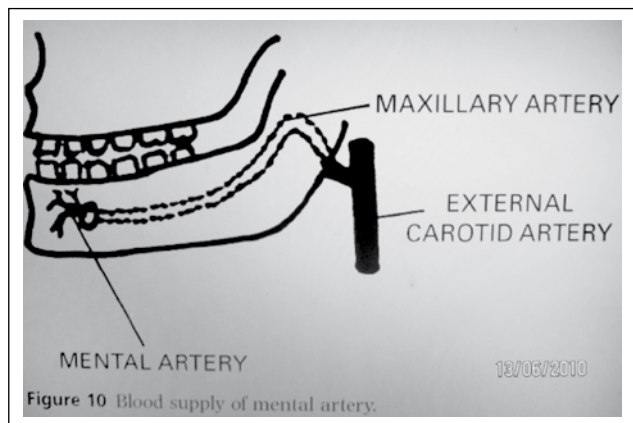


Рисунок 1. Анатомическое расположение подбородочной артерии



Рисунок 2. Локализация акне-элементов в области, кровоснабжаемой подбородочной артерией: треугольник Гриффитса

и боковому пункту подбородка (рис. 1, 2), которые, возможно, являются областями высокой чувствительности андрогена; затем распространяются на всю околоротную область, носогубные складки и иногда окологлазную область. Анатомия этой области интересна, подбородочная артерия появляется из подбородочного отверстия и распространяется на всю подлежащую зону кожи.

Термограмма этой области показывает горячую точку, и возможно, что это результат избыточной и непрерывной поставки андрогенов к этой области, хотя причиной также могло быть различие в плотности гормональных рецепторов. В связи с этим локализация акне в области подбородка на сегодняшний день получила название локализации в треугольнике Гриффитса (рис. 3, 4).

Кожа является важным органом, где происходят многочисленные процессы метаболизма половых гормонов, в первую очередь андрогенов, и реализуются их тканевые эффекты. Закономерно развитие кожных маркеров синдрома гиперандрогении: себореи, акне, гирсутизма, андрогенной алопеции. Не диагностированный своевременно синдром гиперандрогении у девочек-подростков приводит в дальнейшем к прогрессированию кожного процесса, частому рецидивированию, а в репродуктивном возрасте – к нарушениям фертильности. Вычленение этой категории пациенток из общей массы девушек, страдающих акне, особенно важно, т.к. своевременная диагностика ранних симптомов гиперандрогении поможет проводить успешную профилактику дальнейших метаболических осложнений, в конечном итоге приводящих к нарушениям в репродуктивной системе.



Рисунок 3, 4. Больная Ж., 35 лет, поздние акне, жирная жидкая себорея, гирсутизм. Высыпания локализуются в треугольнике Гриффитса

В свете сказанного совершенно очевидна необходимость тщательного обследования, лечения и катамнестического наблюдения за девочками-подростками, обратившимися к дерматологу или гинекологу с проявлениями юношеских акне.

В рамках терапии акне, когда этиопатогенез заболевания носит установленный междисциплинарный характер, назначение гормональных системных антиандрогенов (комбинированные оральные контрацептивы) является предпочтительным [12].

Основным объектом воздействия системной антиандрогенной терапии является сально-волосной комплекс кожи и его себопродуцирующая функция [15]. Гормональные антиандрогены снижают уровень циркулирующего свободного тестостерона на 40-50% [16], в результате уровень активности сальной железы снижается на 13 – 65% [17].

По типу механизма действия антиандрогены разделяются на: блокаторы андрогеновых рецепторов и/или снижающие их выработку яичниками. В состав большинства комбинированных оральных контрацептивов (КОК) входят прогестаген (дроспиренон, диеногест или левоноргестрел) и низкодозированный эстроген (преимущественно этинилэстрадиол).

Эстроген оказывает опосредованный антиандрогенный эффект, т.к. приводит к повышенному синтезу глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), который синтезируется в печени, и, соответственно, к снижению активной фракции свободно циркулирующего тестостерона. Одновременно с этим этинилэстрадиол

компенсирует остаточный андрогенный эффект гестагена [18], который может по-разному проявляться у женщин, однако, как правило, он контролируется содержанием эстрогена в контрацептивах. С течением времени дозировка эстрогена в КОК снижалась с 150 мкг до 35 мкг, а в дальнейшем, в составе новых препаратов, до 30 мкг и 20 мкг. Это делалось с целью снижения побочных эффектов эстрогена. С другой стороны, появлялись новые гестагены, которые оказывали лишь слабый нежелательный остаточный андрогенный эффект и не требовали прикрытия эстрогенами, что позволило снизить дозу эстрогена до 30 мкг и 20 мкг [19].

Прогестагены оказывают прямое антиандрогенное действие за счет конкурентной блокады андрогеновых рецепторов, расположенных на сально-волосном комплексе. Кроме того, например, дроспиренон обладает антиминералокортикоидной активностью, что может предупреждать прибавку массы тела и другие симптомы, связанные с задержкой жидкости, вызванной задержкой натрия. В комбинации с этинилэстрадиолом, дроспиренон улучшает липидный профиль и повышает уровень липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). Дроспиренон обладает антиандрогенной активностью, что ведет к уменьшению проявлений угревой сыпи и снижению продукции сальных желез. Кроме того, дроспиренон не противодействует индуцированному этинилэстрадиолом повышению уровня ГСПС, что способствует связыванию и инактивации эндогенных андрогенов.

Существуют также стероидные ингибиторы 5 α -редуктазы, блокирующие превращение тестостерона в дигидротестостерон, представителем которых является ципротерона ацетат, в комбинации с этинилэстрадиолом, входящий в состав комбинированного перорального контрацептива «Диане-35». Ципротерона ацетат является конкурентным антагонистом андрогеновых рецепторов, обладает ингибирующим действием на синтез андрогенов в клетках-мишенях и способствует снижению концентрации андрогенов в крови благодаря антигонадотропному эффекту. Ципротерона ацетат ингибирует влияние андрогенов, которые также вырабатываются и в женском организме. Таким образом, становится возможным лечение заболеваний, обусловленных повышенным образованием андрогенов или повышенной чувствительностью к этим гормонам, таким как себорея, акне, андрогенная алопеция, гирсутизм.

Фостер Р.Х., и Вильде М. в проведенном исследовании сравнили эффективность комбинаций Dienogest (3 мг)/Ethinylestradiol (30 мкг) («Жанин») и Cyproteronacetat (2 мг)/Ethinylestradiol (35 мкг) («Диане-35») в терапии акне продолжительностью свыше 6 циклов лечения. Эффективность обеих комбинированных групп не имела различий и составила 55% и 54% [15].

Выводы

Таким образом, в терапии акне у женщин показаниями к назначению блокаторов андрогеновых рецепторов являются:

1. Акне средней степени тяжести в сочетании с наружной терапией.
2. Акне у молодых женщин репродуктивного возраста с клиническими признаками периферического гиперандрогенизма, с/без лабораторных признаков гиперандрогенизма.
3. Acnetarda у женщин, имеющих какой-либо клинический признак периферического гиперандрогенизма.
4. Персистирующие формы акне у зрелых женщин, рефрактерные к проводимой классической терапии.
5. Клинические признаки САНА-синдрома (себорея, акне, гирсутизм, андрогенная алопеция) у женщин.

Учитывая возрастные физиологические ритмы вы-

работки половых гормонов, девушкам до 25 и женщинам после 35 лет и старше, страдающим акне, рекомендовано назначать низкодозированный системный антиандроген, содержащий 0,02 мг этинилэстрадиола и 3 мг дроспиренона («Джес»). Женщинам от 25 до 35 лет, находящимся в пике гормональной активности, рекомендовано в комплексную терапию акне включать системный антиандроген, содержащий 0,035 мг этинилэстрадиола и 2,0 мг ципротерона ацетат («Диане-35»).

ЛИТЕРАТУРА:

1. Клинические рекомендации по ведению больных акне Российского общества дерматовенерологов /под ред. Кубановой А.А., Москва. – 2010. – С. 6; 2. Thiboutot D. et al. New insights into the management of acne: an update from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne group «J. Am. Acad. Dermatol» – 2009. – Vol. 60 (5). – P. 1–27; 3. Дашкова Н.А., Логачев М.Ф. Клинические варианты и лабораторные характеристики ювенильных гиперандрогенных дерматопатий. «Вестник дерматологии и венерологии», 2006, – № 3. – С. 36–40; 4. Glinborg D., Andersen M. An update on the pathogenesis, inflammation, and metabolism in hirsutism and polycystic ovary syndrome «Gynecological Endocrinology» – 2010. – Vol. 26. – P. 81–296; 5. Holland D.B., Cunliffe W.J., Norris J.F. Differential response of sebaceous glands to exogenous testosterone «Br. J. Dermatol» – 1998. – Vol. 139 (1); 6. P. 102–103; 7. Аджмал М.Х. Роль андрогенов, их рецепторов в патогенезе Acne vulgaris и лечение роаккутаном: дисс. ... канд. мед. наук: 14.00.11. – М., 1996. – 22 с.; 8. Таркина Т.В. Разработка комплексных методов лечения и формирование условий стойкой ремиссии у больных акне и розацеа: дисс. ... д. мед. наук: 14.00.11. – Алматы, 2010. – 212 с.; 9. Шмидт Дж.Б., Спона Дж., Хубер Дж. Андрогенные рецепторы при гирсутизме и акне. «Gynecol Obstet Invest» – 1986; 22: 206–11; 10. Тиббуто Д., Харрис Г., Илес В. и соавт. Разница активности 5-альфа-редуктазы 1 типа в изолированных сальных железах и всей коже. «J. Invest Dermatol», 1995; 105: 209–14; 11. Rodriguez–Cavallini E., Vargas–Dengo P. Etiology of acnemia and susceptibility to antibiotics in patients with acne «Rev. Biomed» – 2004. – Vol. 15. – P. 101–106; 12. Суворова К.Н., Сысоева Т. А. Пубертатные акне: прогноз и рациональное лечение. «Вестник дерматологии и венерологии», 2004. – № 4. – С. 16–18; 13. Nast A., Dréno B., Oprica C., Guideline on the treatment of acne developed by the guideline subcommittee «Acne» of the European dermatology forum. 2010; p.62; 14. Гомболевская С.Л. 1997; 15. Griffiths W.A. The red face – an overview and delineation of the MARSH syndrome «Clinical and Experimental Dermatology» 1999; 24: p. 42–47; 16. Зоболис С.С. Therapie der Aknemit Antiandrogenen – Обзор статистики. «J. Dtsch Dermatol Ges», 2003; 1: 535–46; 17. Торнейкрофт Х., Голлник Х., Шельшмидт И. Преимущество комбинированного контрацептива, содержащего дроспиренон, и трехфазного препарата, содержащего норгестимат, в лечении акне. «Cutis». Терапия кожных заболеваний для практикующих врачей. 2004; 74: 123–30; 18. Зоболис С.С., Пикверо-Мартин Дж. Современное и будущее систематическое лечение акне. «Dermatology», 2003; 206: 37–53; 19. Чен В., Тиббуто Д., Зоболис С.С. Кожный андрогеновый метаболизм: основное исследование и клинические перспективы. «J. Invest Dermatol. 2002; 119: 992–1007; 20. Каплан Б. Дезогестрел, норгестимат и гестодин: новейшие прогестины. «Ann Pharmacother» – 1995; 29: 736–42.

Т Ъ Ж Ы Р Ы М

АКНЕНІН ТӨРТІПАРАЛЫҚ АСПЕКТІЛЕРІ

Г.Р. Батпеннова, Т.В. Таркина, Ж.Б. Ильясов
Астана медициналық университеті,

Ақмола облыстық тері-венерологиялық диспансері

Акне – бұл іріңді безеулер, түйіндер немесе папул түрдегі терідегі жабық ашық және комедонам арқылы ісіп қызаратын созылмалы ауру, әсіресе жас адамдарда көп кездеседі, себебі терінің май қыртысының гиперкератоттік бітеліп қалуынан және майдың көп бөлінуінен болады.

SUMMARY
INTERDISCIPLINARY ASPECTS OF ACNE
G.R. BATpenova, T.V. Tarkina, Z.B. Ilyassov

The Medical University of Astana,

Akmolinsk district dermatovenerologic dispensary

Acne is a chronic disease that shows itself in the form of open or closed comedos and inflammatory skin damage in the form of papules, pustules, nodosities, characterized with a disease of sebaceous and hair complex mainly of young people, realized by multifactorial, genetically determined mechanism of androgen-mediated hyperproduction of sebaceous matter hyperkeratotic blockage of hyperplastic sebaceous glands with their subsequent inflammation.

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ УГРЕВОЙ БОЛЕЗНИ

Ж.А. СЫЗДЫКОВА

Лечебно-диагностический центр «Сункар», г. Алматы

Угревая болезнь (УБ) – кожное заболевание, характеризующееся папуло-пустулезными элементами, локализованными в местах, богатых сальными железами (лицо, спина, грудь).

Причинами возникновения УБ (акне) считают гипертрофию и гиперсекрецию сальных желез, аномалию кератинизации устьев волосных фолликулов, наличие микрофлоры на поверхности кожи и в волосных фолликулах и, наконец, воспалительные реакции окружающих тканей [1]. Наиболее частой флорой при УБ являются анаэроб коринебактерия акне, аэроб золотистый стафилококк и овальный питироспорон. Коринебактерия акне и золотистый стафилококк выделяют фермент липазу, в результате накопления которой происходит гидролиз кожного сала в свободные жирные кислоты, оказывающие раздражающее действие на окружающие ткани, вызывая в них воспаление. У больных с УБ обнаруживается высокий титр антител к коринебактериям акне. Повышение салоотделения связывают с изменениями в регуляции соотношений андрогенов и эстрогенов. Кроме них, на салообразование и салоотделение влияет еще ряд гормонов, которые связываются с соответствующими белками. Большое значение в возникновении УБ придается также наличию бактерий не на поверхности кожи, а в самом волосном фолликуле, а также выработке биологически активных веществ бактериями. Повышенное выделение кожного сала, недостаточное опорожнение сальных желез и гиперкератинизация волосных фолликулов являются предпосылкой закупоривания устьев волосных фолликулов с образованием «черных точек» – комедонов.

Клинически выделяют следующие разновидности угрей: обыкновенные или юношеские, папулезные (аспе papulosa), пустулезные; индуративные, сливные, флегмонозные, нагроможденные (аспе conglobata).

Угревая болезнь, или акне, – довольно часто встречаемая патология кожи. По данным авторов, более 80% лиц молодого возраста в той или иной степени страдают этим дерматозом. Локализация на видимых участках кожи имеет зачастую хроническое течение, неэстетичный, нередко обезображивающий вид кожи затрудняет общение, приводит к социальной дезадаптации и снижает качество жизни больных УБ [2, 3, 4].

Комплексное лечение включает патогенетическую терапию, адекватный уход за кожей и коррекцию сопутствующей соматической патологией. В настоящее время терапия УБ (акне) представлена различными методиками, комбинацией наружных и системных препаратов, в назначении которых учитываются вид акне, тяжесть течения

заболевания, этиопатогенетические данные, психосоматический статус пациента.

В нашем исследовании приняли участие 20 человек. Средний возраст пациента составил 19-20 лет. Средний срок длительности заболевания 2 месяца.

При сборе анамнеза были выявлены следующие данные:

у 20% (4 человека) причиной возникновения очагов явился стрессовый фактор;

у 5% (1 человек) акне возникло после резкой смены климата;

у 5% (1 человек) после отмены приема КОК-ов;

у 5% (1 человек) после длительной антибиотикотерапии;

у 65% (13 человек) в анамнезе – отягощенная наследственность. У одного из родителей отмечался жирный тип кожи, имело место УБ в молодом возрасте.

Около 30% больных хотя бы однократно обращались к дерматологам, ранее уже получали лечение, на фоне которого отмечался умеренный, но положительный временный эффект. Клинически из общего числа пациентов были выявлены 90% (18 человек) с папулезной формой, 10% (2 человека) с конглобатной формой.

При дополнительном обследовании в анамнезах выявлены следующие данные: в ОАК различные сдвиги (анемия, лейкоцитоз и т.д.) – 5% (1 человек) в кале на капрограмму, яйца глистов, простейшие выявлены Enter vermicularis (энтербиоз) – 10% (2 человека); высокое содержание кишечной палочки, дрожжевых спор – 15% (3 человека); в биохимическом анализе крови высокий уровень фермента альфа-амилазы крови – 20% (4 человека); в ИФА на гельминты положительный результат Ig G на лямблиоз (ранее не леченный) – 25% (5 человек) на УЗИ органов брюшной полости – диффузные изменения поджелудочной железы, паренхимы печени. Застой желчи. Признаки хронического холецистита, панкреатита (35%) – 7 человек.

Пациентам была проведена комплексная терапия (антибиотики в/н, в/м, местно витамины, гипосенсибилизирующие средства, препараты, нормализующие флору кишечника, поджелудочной железы, желчного пузыря, гепатопротекторы, противогельминтные и т.д.).

Положительная динамика наблюдалась у 35% (7 человек). Умеренное улучшение кожного процесса у 50% (10 человек). Резюмируя вышеуказанное, приходим к выводу, что на сегодняшний день УБ является актуальным, мультифакториальным заболеванием, требующим комплексного, индивидуального, тщательного подхода и лечения для каждого пациента в отдельности.