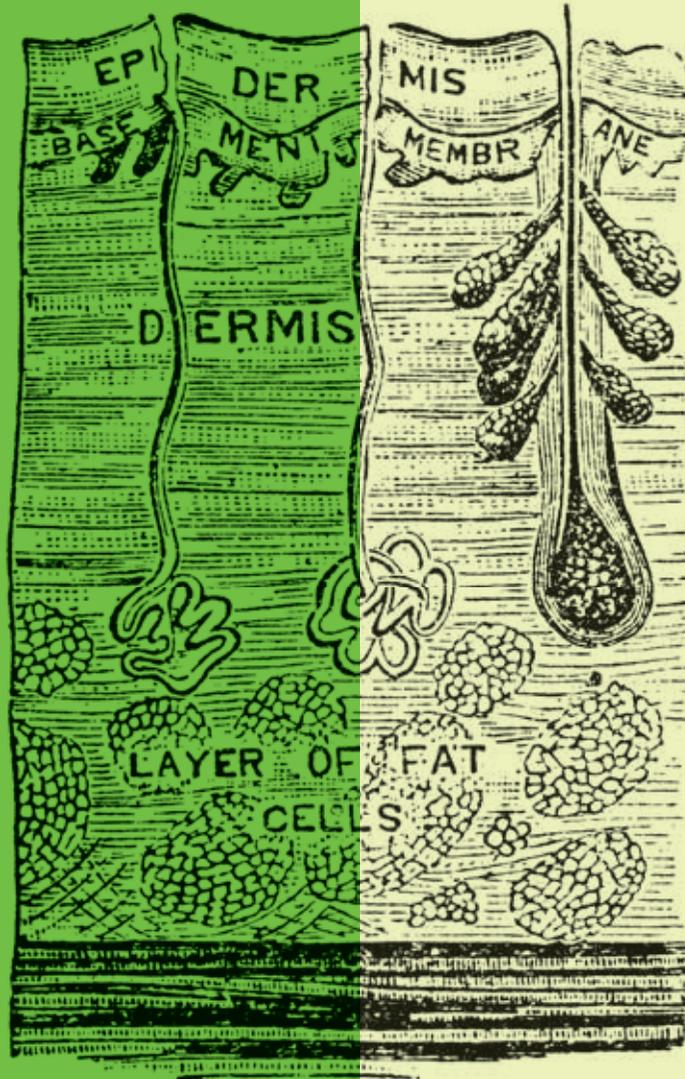


ЭФФЕКТИВНАЯ

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

дерматовенерология
и дерматокосметология, 2016



№

30

Спецвыпуск

Кожа и слизистые оболочки в контексте мультидисциплинарного подхода



umedp.ru

Свежие выпуски и архив журнала

ГЕРПФЕРОН®

Интерферон альфа-2b + ацикловир + лидокаин

МАЗЬ ДЛЯ МЕСТНОГО И НАРУЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

ИНТЕРФЕРОН



АЦИКЛОВИР



ДВОЙНОЙ

УДАР

ПО ГЕРПЕСУ!

- Лечение первичных и рецидивирующих герпетических поражений кожи и слизистых оболочек
- Лечение генитального герпеса
- Лечение опоясывающего герпеса
- Содержит лидокаин для снижения болевых ощущений



Отпуск без рецепта
Информация для специалистов

БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ КОМПАНИЯ
ФИРН М www.firm.ru



Рег. уд. № РN003324/01

Реклама

Инструкция по применению препарата Герпферон® утверждена Минздравсоцразвития РФ (Р N003324/01-020512)
Перед назначением ознакомьтесь, пожалуйста, с текстом инструкции по медицинскому применению.

Эффективная
фармакотерапия. 30/2016.
Дерматовенерология
и дерматокосметология.
Спецвыпуск «Кожа и слизистые
оболочки в контексте
мультидисциплинарного подхода»

ISSN 2307-3586

Главный редактор

член-корр. РАН, докт. мед. наук, проф. Ю.Г. АЛЯЕВ

Ответственный секретарь

докт. мед. наук И.С. БАЗИН

Редакционная коллегия

докт. мед. наук, проф. В.Б. БЕЛОБОРОДОВ

докт. мед. наук, проф. В.А. ГОРБУНОВА

докт. мед. наук, проф. В.В. ЗАХАРОВ

докт. мед. наук, проф. И.Н. ЗАХАРОВА

докт. мед. наук И.А. ЛОСКУТОВ

докт. мед. наук, проф. Л.В. ЛУСС

докт. мед. наук, проф. О.Н. МИНУШКИН

докт. мед. наук, проф. А.М. МКРТУМЯН

докт. мед. наук, проф. А.Ю. ОВЧИННИКОВ

докт. мед. наук, проф. В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ

докт. мед. наук В.Р. ХАЙРУТДИНОВ

докт. мед. наук, проф. Д.Ф. ХРИТИНИН

докт. мед. наук, проф. Е.И. ШМЕЛЕВ

Научный редактор выпуска

докт. мед. наук, профессор И.В. КУЗНЕЦОВА

Редакционный совет направления

«Дерматовенерология и дерматокосметология»

А.Г. ГАДЖИГОРОВА, М.А. ГОМБЕРГ,

В.И. КИСИНА, С.В. КЛЮЧАРОВА,

Н.Г. КОЧЕРГИН, Е.В. ЛИПОВА, С.А. МАСЮКОВА,

В.А. МОЛОЧКОВ, А.В. МОЛОЧКОВ,

Ю.Н. ПЕРЛАМУТРОВ, Е.С. СНАРСКАЯ,

И.Б. ТРОФИМОВА, А.А. ХАЛДИН, А.Н. ХЛЕБНИКОВА,

А.А. ХРЯНИН, Н.И. ЧЕРНОВА

© Агентство медицинской информации «Медфорум»

127422, Москва, ул. Тимирязевская,

д. 1, стр. 3. Тел. (495) 234-07-34

Генеральный директор

А. СИНИЧКИН

Руководитель направления

«Дерматология и дерматокосметология»

А. КОЧЕТКОВА (a.kochetkova@medforum-agency.ru)

Выпускающий редактор Н. ФРОЛОВА

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнер Т. АФОНЬКИН

Фотосъемка И. ЛУКЪЯНЕНКО

Тираж 20 000 экз.

Выходит 4 раза в год

Свидетельство о регистрации СМИ

ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005

Подписной индекс

по каталогу «Роспечать» (НТИ) 57946

Бесплатная подписка на электронную версию журнала
на сайте www.umedp.ru

Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных материалов

Любое воспроизведение материалов и их фрагментов
возможно только с письменного разрешения редакции
журнала. Мнение редакции может не совпадать
с мнением авторов

Авторы, присылающие статьи для публикации, должны
быть ознакомлены с инструкциями для авторов
и публичным авторским договором. Информация
размещена на сайте www.umedp.ru

Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен
в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ)

Содержание

Люди. События. Даты

Профессор И.В. КУЗНЕЦОВА: «Давайте сегодня не будем ставить перед собой заманчивую, но неосуществимую цель – замедлить старение, ограничимся посильной, хотя и сложной задачей – сделать старение безболезненным, таким, каким его задумала природа» 4

Клинические исследования

З.К. БАТЫРОВА, Е.В. УВАРОВА, Н.Х. ЛАТЫПОВА
Клиническая эффективность использования гигиенических средств, содержащих молочную кислоту, в составе комплексной терапии девочек-подростков с бактериальным вагинозом 8

Клиническая эффективность

И.В. КУЗНЕЦОВА
Менопауза и менопаузальная гормональная терапия в аспекте здоровья кожи 14

А.В. ЛЕДИНА, М.Б. ХАМОШИНА, Т.Н. БЕБНЕВА, А.В. АГРАНОВСКАЯ
Гормональный статус и кожа 22

Д.И. БУРЧАКОВ, А.Г. СТЕНЫКО, А.М. ТАЛЫБОВА, А.В. ГИЛЕЛЬС
Гормональное здоровье кожи 28

Лекции для врачей

Ю.Б. УСПЕНСКАЯ
Хронические заболевания кожи через призму патологии желудочно-кишечного тракта 34

И.В. КУЗНЕЦОВА, Е.А. ХЛЫСТОВА
Генитальный герпес: современные подходы к решению проблемы (обзор литературы) 48

Effective Pharmacotherapy. 2016.
Issue 30. Dermatovenereology
and Dermatocosmetology.
Special Issue
'Skin and Mucosal Layers
Viewed from Multidisciplinary
Approach'

ISSN 2307-3586

Editor-in-Chief

Yu.G. ALYAYEV, MD, DMSci, Prof., RASci Corr. Mem.

Executive Editor

I.S. BAZIN, MD, DMSci

Editorial Board

V.B. BELOBORODOV, MD, DMSci, Prof.

V.A. GORBUNOVA, MD, DMSci, Prof.

V.R. KHAYRUTDINOV, MD, DMSci

D.F. KHRITININ, MD, DMSci, Prof.

I.A. LOSKUTOV, MD, DMSci

L.V. LUSS, MD, DMSci, Prof.

O.N. MINUSHKIN, MD, DMSci, Prof.

A.M. MKRTUMYAN, MD, DMSci, Prof.

A.Yu. OVCHINNIKOV, MD, DMSci, Prof.

V.N. PRILEPSKAYA, MD, DMSci, Prof.

Ye.I. SHMELYOV, MD, DMSci, Prof.

V.V. ZAKHAROV, MD, DMSci, Prof.

I.N. ZAKHAROVA, MD, DMSci, Prof.

Scientific Editor of the Issue

I.V. KUZNETSOVA, MD, DMSci, Prof.

Editorial Council

N.I. CHERNOVA, A.G. GADZHIGOROYEVA,

M.A. GOMBERG, VI. KISINA,

A.A. KHALDIN, A.N. KHLEBNIKOVA,

A.A. KHRYANIN, S.V. KLYUCHAREVA,

N.G. KOCHERGIN, Ye.V. LIPOVA,

S.A. MASYUKOVA, V.A. MOLOCHKOV,

A.V. MOLOCHKOV, Yu.N. PERLAMUTROV,

Ye.S. SNARSKAYA, I.B. TROFIMOVA

© **Medforum Medical Information Agency**

1/3 Timiryazevskaya Street Moscow,

127422 Russian Federation

Phone: 7-495-2340734

www.medforum-agency.ru

General Manager

A. SINICHKIN

Advertising Manager

A. KOCHETKOVA

a.kochetkova@medforum-agency.ru

Contents

People. Events. Date

- Professor I.V. KUZNETSOVA: 'Today, Let's not Establish Tempting but Unattainable Goal to Retard Aging, and Confine to Feasible but Challenging Task – to Make Aging Painless as It Was Viewed by Nature' 4

Clinical Studies

- Z.K. BATYROVA, Ye.V. UVAROVA, N.Kh. LATYPOVA
Clinical Efficacy of Lactic Acid-Containing Feminine Hygiene Products in a Complex Therapy of Adolescent Girls with Bacterial Vaginosis 8

Clinical Efficacy

- I.V. KUZNETSOVA
Menopause and Menopausal Hormone Therapy with Respect to Skin Health 14
- A.V. LEDINA, M.B. KHAMOSHINA, T.N. BEBNEVA, A.V. AGRANOVSKAYA
Hormonal Status and Skin 22
- D.I. BURCHAKOV, A.G. STENKO, A.M. TALYBOVA, A.V. GILELS
Hormones and Skin Health 28

Clinical Lectures

- Yu.B. USPENSKAYA
Chronic Skin Diseases Viewed Through Gastro-Intestinal Tract Pathologies 34
- I.V. KUZNETSOVA, Ye.A. KHLYSTOVA
Genital Herpes: Modern Treatment Approaches (Literature Review) 48



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОФИЛАКТИКИ, ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

17-18 ноября 2016 года, Санкт-Петербург

Отель "Парк Инн by Radisson Пулковская", пл. Победы, д. 1

ОРГАНИЗАТОРЫ

Правительство Санкт-Петербурга
Комитет по здравоохранению Санкт-Петербурга
Центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями

СООРГАНИЗАТОРЫ

Северо-Западное отделение медицинских наук Федерального агентства научных организаций
Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом
Республиканская клиническая инфекционная больница Минздрава РФ
Научно-практический центр профилактики и лечения ВИЧ-инфекции у беременных и детей Минздрава РФ
Научно-исследовательский институт детских инфекций ФМБА России
Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей
и благополучия человека по городу Санкт-Петербургу
Региональная общественная организация «СПИД, статистика, здоровье»
ОО «Человек и его здоровье»

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОНФЕРЕНЦИИ

Эпидемия ВИЧ-инфекции в мире и России: куда мы идем и что делать?
Экспресс-тестирование на ВИЧ и быстрая постановка на учет при положительном результате
Профилактика ВИЧ-инфекции среди общего населения и в ключевых группах
Взаимодействие с антинаркотической службой
Система подготовки равных консультантов для всех ключевых групп
Медицинское сопровождение детей и подростков, живущих с ВИЧ,
подготовка их к переводу во взрослую сеть
Антиретровирусная терапия в новых социально-экономических условиях
Плюсы и минусы централизации закупок противовирусных препаратов
ВИЧ-инфекция и хронические вирусные гепатиты: особенности ведения пациентов
и подходы к рациональной терапии заболеваний в настоящее время
Туберкулез у ВИЧ-инфицированных пациентов: успехи, трудности,
перспективы диагностики и лечения
Проблемы коморбидности у пациентов с ВИЧ старшей возрастной группы
Система паллиативной помощи больным ВИЧ/СПИДом

ПУБЛИКАЦИЯ ТЕЗИСОВ

Срок подачи заявок на устный доклад и публикацию тезисов до 30 сентября 2016 г.
Материалы принимаются по электронной почте welcome@congress-ph.ru

Реклама

В РАМКАХ КОНФЕРЕНЦИИ СОСТОИТСЯ ТЕМАТИЧЕСКАЯ ВЫСТАВКА. ПРИГЛАШАЕМ К УЧАСТИЮ



ЧЕЛОВЕК И ЕГО ЗДОРОВЬЕ
(812)380-31-52 (53, 54)

welcome@congress-ph.ru
www.congress-ph.ru



Профессор И.В. КУЗНЕЦОВА: «Давайте сегодня не будем ставить перед собой заманчивую, но неосуществимую цель – замедлить старение, ограничимся посильной, хотя и сложной задачей – сделать старение безболезненным, таким, каким его задумала природа»



О причинах снижения репродуктивного здоровья, признаках старения репродуктивной системы женщин и его влиянии на другие органы и системы, о способах поддержания здоровья женщин в периодах менопаузы и постменопаузы и многом другом рассказывает ведущий отечественный гинеколог-эндокринолог, главный научный сотрудник научно-исследовательского отдела женского здоровья Научно-исследовательского центра Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, д.м.н., профессор Ирина Всеволодовна КУЗНЕЦОВА

– Снижение репродуктивного здоровья населения с полным правом можно считать актуальной проблемой. Ирина Всеволодовна, каковы его главные причины?

– Репродуктивное здоровье нельзя рассматривать отдельно от общего здоровья, которое в широком понимании представляет собой физическое, психическое и социальное благополучие.

Да, достижения медицины позволили увеличить продолжительность жизни человека. Однако они не сделали и не могут сделать его здоровым именно потому, что здоровье – понятие не только медицинское, но и социальное. Снижение репродуктивного здоровья в этом контексте – закономерный процесс.

Репродукция направлена на сохранение вида, а не отдельного организма. Поэтому в неблагоприятных условиях, например при психологическом дискомфорте, центральная нервная система притормаживает репродуктивную функцию для сохранения жизнедеятельности индивидуума. Длительный стресс приводит к соматизации и развитию болезни.

И это только одна из социальных причин снижения репродуктивного здоровья.

Даже урогенитальные инфекции имеют социальные корни. Их распространение поддерживается скрытой пропагандой сек-

суальной активности как легкого и доступного способа развлечений и разрушением института семьи.

Так что искать причины снижения репродуктивного здоровья следует прежде всего в болезнях общества.

– Как правило, репродуктивным здоровьем занимаются женщины. На что следует ориентироваться врачу-гинекологу и пациенткам, когда речь идет о его сохранении?

– Надо признать, что мы очень мало знаем об организации деятельности женской репродуктивной системы. Попытки «подогнать» ее под среднестатистические представления об идеале, нами же придуманные, всегда терпят фиаско. В лучшем случае они не наносят вреда здоровью.

Гинекологи должны понимать, что женщина имеет право на индивидуальность, и исходя из ее особенностей разрабатывать концепцию сохранения репродуктивного здоровья.

Женщины должны научиться слышать и распознавать сигналы организма и вовремя на них реагировать, в том числе обращаться к врачу.

– Когда начинается старение женской репродуктивной системы? Каковы его основные признаки?

– Прежде всего необходимо отметить, что старение не зло,



Актуальное интервью

не болезнь, а естественный процесс, который начинается исподволь под контролем неизвестных нам факторов. Для большинства функциональных систем организма точку отсчета установить практически невозможно. Однако женская репродуктивная система более открыта для изучения, поэтому можно говорить о видимых маркерах ее старения. Первый из них – вариабельность менструального цикла. В дальнейшем цикл утрачивает ритмичность. Последняя точка – менопауза. Периодизация климактерия (женского репродуктивного старения) основана как раз на этих ключевых клинических событиях.

– Является ли в этот период поводом для беспокойства снижение уровня половых гормонов?

– Снижение овариальной функции, как и старение, не болезнь, и исправлять «ошибки» природы, предусмотревшей выключение детородной функции у 50-летних женщин, все-таки не стоит.

Однако гормоны, вырабатываемые яичниками, задействованы не только в репродукции, но и в других процессах.

В периодах менопаузы и постменопаузы на фоне резких колебаний, а затем неуклонного снижения уровней стероидов возникает гормональная депривация центральной нервной системы и других систем и органов.

Не стоит забывать, что гормональная перестройка и старение всех функциональных систем организма взаимосвязаны. Чувствительность функциональных систем к гормонам меняется, и если есть слабое звено, оно непременно даст о себе знать «просьбой» вернуть привычный гормональный гомеостаз. Самыми характерными и частыми сигналами-«просьбами» считаются приливы жара. Однако любые изменения само-

чувствия, снижающие качество жизни, следует рассматривать как возможные признаки реакции организма на гормональную перестройку, и во многих случаях «петиции» органов о гормональной поддержке следует удовлетворять.

– Можно ли управлять процессом старения?

– Сегодня мы еще не можем управлять процессом старения. Наши действия заключаются в том, чтобы обнаружить сдвиг отдельной константы и попытаться привести ее к прежнему уровню. При этом мы абсолютно не задумываемся о последствиях. Может быть, когда-нибудь мы научимся управлять старением – когда будут понятны фундаментальные основы развития живого организма. Однако до этого еще далеко. Поэтому давайте не ставить перед собой заманчивую, но неосуществимую цель – замедлить старение, ограничимся посильной, хотя и сложной задачей – сделать старение безболезненным, таким, каким его задумала природа.

– Насколько эффективно решает данную задачу заместительная гормональная терапия?

– Гормональная терапия является одним из способов сохранения здоровья стареющей женщины. Заместительной такая терапия уже не называется, поскольку замещения уровня гормонов не происходит, за исключением тех случаев, когда у женщины удалены яичники или в силу разных причин функция яичников была утрачена в молодом возрасте.

– Что является показанием к назначению гормональной терапии?

– Показания к назначению менопаузальной гормональной терапии четко прописаны в клинических рекомендациях международных сообществ, зани-

мающихся вопросами менопаузы. Положения этих документов буквально выстраданы (все, кто знает историю гормональной терапии, со мной согласятся), и ими, безусловно, можно и нужно руководствоваться в принятии клинических решений.

Менопаузальная гормональная терапия показана прежде всего при вазомоторных симптомах климактерического синдрома (приливы жара и ночная потливость). Разнообразные психосоматические симптомы в отсутствие приливов жара тоже могут стать основанием для ее назначения, если их связь с дефицитом эстрогенов доказана на основании клинических и лабораторных данных, а связь с соматическими или психическими заболеваниями исключена. Изменение состояния кожи не является показанием к проведению менопаузальной гормональной терапии. Однако кожа положительно реагирует на гормональную поддержку, и это может мотивировать пациентку начать прием гормонов.

Профилактика остеопороза у женщин с остеопенией и высоким риском остеопоротических переломов – еще один повод предложить пациентке гормональные препараты.

При наличии генитоуринарного синдрома рекомендуется особый вид эстрогенной терапии – препараты эстриола, обладающие избирательным действием на мочеполовую систему.

Наконец, прекращение менструаций по причине удаления яичников или их преждевременной функциональной недостаточности в возрасте до 40 лет – независимое показание для назначения менопаузальной гормональной терапии.

– Кто, кроме гинеколога, может принимать решение о назначении гормональной терапии?

– Юридически принять решение о назначении гормональной

дерматовенерология



Актуальное интервью

терапии может любой специалист, имеющий право выписывать лекарственные препараты. Однако на практике все обстоит иначе.

В нашей стране, в отличие от стран Запада, назначают менопаузальную гормональную терапию преимущественно гинекологи.

Можно спорить о том, хорошо это или плохо, но реальность такова, что, даже если гинекологи делегируют свои права врачам других специальностей, они, скорее всего, откажутся от этого. Среди причин можно назвать и недостаток информации, и отсутствие должного образования, и загруженность врачей.

Рекомендовать менопаузальную гормональную терапию могли бы врачи общей практики, и такое расширение было бы уместным, но пока мы до него не доросли.

– Какими принципами следует руководствоваться практикующему врачу при выборе гормональной терапии?

– Принципы подбора гормональной терапии изложены в соответствующих руководствах. Единственное, что можно посоветовать практикующему врачу, – это тщательное изучение анамнеза. Оно нужно не только для уточнения показаний и противопоказаний к терапии, но и для выбора максимально подходящего для пациентки вида и режима таковой.

– Насколько безопасна длительная гормональная терапия?

– Сегодня планка, ограничивающая длительность применения гормонов женщинами в постменопаузе, снята. Условие лишь одно – ежегодное обследование

таких пациенток для оценки пользы и риска в случае продолжения лечения.

– Каким требованиям должен отвечать идеальный препарат?

– Идеальный препарат должен быть эффективным, безопасным, удобным в применении и доступным по цене. Такого препарата пока не существует.

Лекарственные средства, представленные на фармацевтическом рынке сегодня, различаются по составу компонентов, дозам, режимам и способу применения столь же значительно или незначительно, сколь различаются между собой пациентки. Это позволяет врачу выбрать препарат, который в большей степени будет отвечать требованиям каждой женщины. ●

Интернет-магазин медицинской книги

www.mbookshop.ru



- Только **НОВИНКИ**
- Книги **ЛУЧШИХ** медицинских издательств

- Ежедневное обновление
- Без регистрации
- **ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ** подход к расчету доставки
- Подарки и **СКИДКИ** покупателям
- Приятный интерфейс и **УДОБНЫЙ** поиск

Не тратьте время на поиск книг в магазинах вашего города.
Зайдите к нам!



МЕЖРЕГИОНАЛЬНЫЙ ФОРУМ

ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ И КОСМЕТОЛОГИЯ: синтез науки и практики

17-18 ОКТЯБРЯ 2016 ГОДА
УЛ. НОВЫЙ АРБАТ, Д. 36
Здание Правительства Москвы

www.mosderma.ru

Цель форума:

информирование специалистов дерматовенерологической службы о новых и эффективных методах диагностики, лечения и профилактики заболеваний кожи и инфекций, передаваемых половым путем, внедрении современных медицинских технологий в клиническую и лабораторную практику.

Конгресс-оператор:

KST
interforum

ООО «КСТ Интерфорум»
Москва, ул. Профсоюзная, д. 57
телефон: +7 (495) 722-64-20
электронная почта: mail@interforum.pro
Официальный сайт форума -
<http://www.mosderma.ru/>

Форум проводится под патронатом:

- Правительства Москвы;
- Департамента здравоохранения города Москвы;
- Национального альянса дерматологов и косметологов;
- Кафедры кожных болезней и косметологии ФДПО ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России;
- Московского научно-практического центра дерматовенерологии и косметологии ДЗМ.

17–18 октября 2016 года

Основные направления:

- Организационно-правовые вопросы оказания помощи по профилю «дерматовенерология» и «косметология» в Москве: стратегия развития здравоохранения и совершенствование нормативной базы.
- Фундаментальные исследования в дерматовенерологии.
- Приоритетные направления диагностики, лечения и профилактики заболеваний кожи.
- Аллергология и иммунология.
- Актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики инфекций, передаваемых половым путем.
- Клиническая и лабораторная микология.
- Детская дерматология.
- Трихология: новое в диагностике, терапии и реабилитации.
- Доброкачественные и злокачественные новообразования кожи: роль дерматолога и онколога.
- Эстетическая медицина: инновационные технологии.
- Лазеро- и фототерапия в дерматологии и косметологии.
- Anti-age медицина и формирование здорового образа жизни.



Научный центр
акушерства,
гинекологии
и перинатологии
им. В.И. Кулакова

Клиническая эффективность использования гигиенических средств, содержащих молочную кислоту, в составе комплексной терапии бактериального вагиноза у девочек-подростков

З.К. Батырова, Е.В. Уварова, Н.Х. Латыпова

Адрес для переписки: Залина Кимовна Батырова, linadoctor@mail.ru

В статье представлены результаты исследования эффективности использования средств, содержащих молочную кислоту, в форме геля и мыла для поддержания микроценоза слизистой оболочки влагалища у девочек-подростков.

Ключевые слова: девочки-подростки, бактериальный вагиноз, гигиена, молочная кислота, пробиотики

Слизистая оболочка влагалища женщин репродуктивного возраста характеризуется формированием устойчивой и сбалансированной экосистемы, функционирование которой зависит от правильного взаимодействия макро- и микроорганизмов [1]. Адекватное возрасту и эстрогенной насыщенности содержание гликогена в клетках вагинального эпителия позволяет поддерживать жизнедеятельность кислото-

устойчивых микроорганизмов и угнетать патогенные и условно патогенные микроорганизмы, опосредованно влияет на состояние местного иммунитета и ограничивает агрессивность ассоциации микроорганизмов в конкретном биотопе [2, 3]. Изменения качественного и количественного состава вагинального микроценоза вследствие различных патологических состояний, как правило, сопровождаются смещением рН в ще-

лочную сторону, что нарушает сбалансированную работу экосистемы и проявляется классическими симптомами бактериального вагиноза. Это состояние вызывает специфические неприятные ощущения, существенно ухудшающие качество жизни женщин репродуктивного возраста.

В большинстве случаев таким пациенткам назначают антибактериальные препараты [4]. Однако их применение не гарантирует достижения клинического эффекта, а многократные курсы терапии приводят к повышению устойчивости патогенов к антибиотикам и снижению результативности лечения.

Сказанное выше побуждает искать лекарственные средства, позволяющие не только наполнить поврежденный биотоп необходимыми микроорганизма-



ми, но и создать благоприятные условия для их жизнедеятельности. Для влагилищного биотопы таковым является умеренно кислая среда, поддерживаемая молочной кислотой, которая выделяется лактобактериями.

При недостатке лактобактерий решением проблемы может быть введение в вагинальную среду не только лактобактерий, но и молочной кислоты.

В настоящее время на фармацевтическом рынке представлен широкий спектр препаратов для интравагинального введения, содержащих кислые компоненты. Однако у менструирующих подростков целесообразность использования таких средств практически не изучалась, так как к этой когорте пациенток применялись методы лечения взрослых.

Цель исследования

Целью настоящей работы стало определение значимости использования интимного жидкого мыла и геля (Вагилак), содержащих молочную кислоту, у подростков после комплексного лечения бактериального вагиноза с использованием стандартных схем.

Материал и методы

Для достижения поставленной цели проведено проспективное когортное исследование. В нем приняли участие 30 менструирующих девушек в возрасте от 11 до 17 лет (средний возраст – 14 ± 4 года) с клиническими и лабораторными признаками бактериального вагиноза.

Облигатные критерии включения в исследование:

- ✓ неприменение антибактериальной, гормональной и пробиотической терапии в течение месяца и более;
- ✓ отсутствие кровянистых выделений из половых путей на момент обследования и лечения.

Все пациентки прошли обследование только после получения их добровольного информированного согласия или их за-

конных представителей и разъяснения последовательности выполняемых процедур.

Перед обследованием уточнялись тип и кратность использования косметических средств для интимной гигиены.

Алгоритм обследования включал общеклинический, гинекологический осмотр и оценку данных мазков-соскобов со стенки влагилища, в том числе с использованием метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени.

После осмотра наружных половых органов осуществлялся контроль pH влагилища. Цвет лакмусовой полоски сравнивали с прилагаемой шкалой pH, результат фиксировали в карте пациентки.

Получение мазка со стенки влагилища с последующим помещением содержимого на стандартные стекла для микроскопического исследования или пробирку с буферным раствором для ПЦР-исследования производили с помощью одноразового универсального зонда (ЗГУ-ЦМ, Россия) непосредственно через естественное отверстие девственной плевы.

При микроскопическом исследовании оценивали количество в поле зрения и тип вагинального эпителия (поверхностные, промежуточные или парабазальные клетки), обильность слизи, количество лейкоцитов в поле зрения, общую микробную обсемененность, морфологический состав микрофлоры и количественное соотношение микробных морфотипов, в том числе наличие дрожжеподобных грибов.

Лабораторное заключение по результатам ПЦР-исследования в режиме реального времени с помощью тест-системы «Фемофлор-16» предполагало оценку достаточности исследуемого материала (контроль взятия материала (КВМ)). Адекватными считались результаты КВМ более 10^4 ГЭ/образец. Основное

Изменения качественного и количественного состава вагинального микроценоза в результате различных патологических состояний, как правило, сопровождаются смещением pH в щелочную сторону, что нарушает сбалансированную работу экосистемы и проявляется классическими симптомами бактериального вагиноза

место в заключении занимало описание общей бактериальной массы и процентной доли следующих групп микроорганизмов: *Lactobacillus* spp., *Enterobacterium*, *Streptococcus* spp., *Enterococcus*, *Staphylococcus* spp., *Prevotella bivia*/*Porphyromonas*, *Gardnerella vaginalis*, *Eubacterium*, *Sneathia* spp./*Leptotrichia* spp./*Fusobacterium* spp., *Megasphaera* spp./*Veilonella* spp./*Dialister* spp., *Lachnobacterium* spp./*Clostridium* spp., *Mobiluncus* spp./*Corynebacterium* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Atopobium vaginae*, *Candida* spp., *Mycoplasma hominis*/*Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum*/*Ureaplasma parvum*, *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, HSV, CMV, HPV.

Необходимо отметить, что все образцы, полученные в ходе исследования, были валидны по изучаемым параметрам и у всех участниц был верифицирован бактериальный вагиноз.

В соответствии с современными клиническими рекомендациями всем пациенткам проведено стандартное лечение бактериального вагиноза.

По окончании курса терапии больные были разделены на две группы. Первая группа получала пероральный пробиотик Вагилак по две капсулы в сутки в течение 15 дней. Вторая – помимо аналогичного



пробиотического перорально-го препарата с целью гигиены половых органов использовала интимное жидкое мыло Вагилак с последующим нанесением на промежность и вульву геля Вагилак. Гель наносили тонким слоем один раз в сутки в течение 14 дней для поддержания кислотной мантии.

Повторное обследование пациенток осуществляли через один и три месяца после завершения курса комплексной терапии. Статистическая обработка данных проводилась на персональном компьютере при помощи программного пакета SPSS Statistics 17.0 for Windows, Biostat v5.

Значения считались достоверными при $p < 0,05$, недостоверными при $p > 0,05$.

Результаты

Анализ жалоб, предъявляемых при первом обследовании, показал, что 9 (30,0%) пациенток периодически ощущали зуд кожи промежности, 8 (26,6%) испытывали дискомфорт различной степени выраженности при ношении белья и ежедневных прокладок, 4 (13,3%) ощущали инородное тело во влагалище,

4 (13,3%) пациентки периодически испытывали жжение и боль в области половых органов.

Результаты опроса на предмет выполнения правил личной гигиены показали, что интимный уход с использованием какого-либо моющего средства как вне, так и во время менструальных кровотечений осуществляли все пациентки. При этом твердое мыло применяли 23 (76,6%) респондентки, косметический гель для душа без учета его pH – 8 (26,6%). Средняя оценка комфортности используемого средства вне менструации составила 3,5 балла из пяти возможных. Однако в дни менструаций 22 (73,3%) пациентки оценили его комфортность в 2,9 балла, 8 (26,6%) – отказались от использования любого косметического средства из-за зуда или жжения после применения.

Через месяц по окончании терапии проведен контрольный осмотр. Оценка самочувствия, гинекологический осмотр, а также pH-метрия не выявили отклонений от возрастных норм. Контроль заселения слизистой оболочки влагалища

Lactobacillus spp. в структуре общей бактериальной массы по результатам ПЦР-исследования у пациенток первой группы составил 47,5%, второй группы – 74,1% ($p < 0,05$).

На финальный осмотр через три месяца после отмены пробиотиков пришли 27 (90,0%) пациенток. Предложенное для интимной гигиены жидкое мыло продолжали использовать по рекомендованной схеме 10 (70,3%) из 15 участниц второй группы. 4 (29,6%) пациентки указали на невозможность приобретения средства в своем регионе. Контроль заселения слизистой оболочки влагалища *Lactobacillus* spp. в структуре общей бактериальной массы по результатам ПЦР-исследования у пациенток первой группы составил 42%, второй группы – 70,8% ($p < 0,05$).

Вывод

Терапия бактериального вагиноза у девочек-подростков требует комплексного подхода, предполагающего не только стандартную антибактериальную и последующую пробиотическую, но и гигиеническую коррекцию. ●

Литература

1. Рудакова Е.Б., Стрижова Т.В., Замаховская Л.Ю. Бактериальный вагиноз в аспекте вспомогательных репродуктивных технологий // Лечащий врач. 2014. № 10. С. 79–83.
2. Спиридонова Н.В., Махлина Е.А., Шляпников М.Е. Оптимизация терапии вагинальных дисбиозов // Лечащий врач. 2008. № 10. С. 59–61.

3. Хамошина М.Б., Тулупова М.С., Чотчаева А.И., Апресян С.В. Коррекция и профилактика нарушений биоценоза влагалища у беременных // Доктор.Ру. 2012. № 7 (75). С. 78–79.
4. Радзинский В.Е., Ордянец И.М., Буянова Н.В., Иванова Т.А. Эволюция технологий коррекции генитального биоценоза // Доктор.Ру. Гинекология. Эндокринология. 2013. № 1 (79). С. 13–18.

Clinical Efficacy of Lactic Acid-Containing Feminine Hygiene Products in a Complex Therapy of Adolescent Girls with Bacterial Vaginosis

Z.K. Batyrova, Ye.V. Uvarova, N.Kh. Latypova

Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after V.I. Kulakov

Contact person: Zalina Kimovna Batyrova, linadoctor@mail.ru

Here, we present the results of study assessing efficacy of hygiene products containing lactic acid in a form of gel and soap for maintaining microocenosis of vaginal mucosae in adolescent girls.

Key words: adolescent girls, bacterial vaginosis, hygiene, lactic acid, probiotics



Вагиллак®

СРЕДСТВА ДЛЯ ИНТИМНОГО ЗДОРОВЬЯ ЖЕНЩИНЫ

Для восстановления
микрофлоры влагалища

ОРАЛЬНЫЕ КАПСУЛЫ



- Уникальные лактобактерии урогенитального происхождения
- Устраняет дисбиоз влагалища
- Особенно рекомендуется применять при приеме антибиотиков
- Предупреждает повторы инфекции
- Для женщин и девочек с 10 лет

Для устранения сухости
слизистой интимной зоны

УВЛАЖНЯЮЩИЙ ГЕЛЬ



- На основе молочной кислоты
- Быстро устраняет дискомфорт и сухость
- Защищает естественную микрофлору
- Для женщин всех возрастов

Для ежедневной
интимной гигиены

ЖИДКОЕ МЫЛО



- На основе молочной кислоты
- Содержит экстракты ромашки и календулы
- Поддерживает оптимальный pH интимной зоны
- Для женщин и девочек
- Очень важно применять во время беременности, менструации и при активной интимной жизни

Полная информация на сайте www.vagilac.ru



Представительство ЯДРАН-ГАЛЕНСКИ ЛАБОРАТОРИЙ а.о. 119330, Москва, Ломоносовский проспект, д. 38, оф.3, 30.
Тел.: +7(495)970-18-82, www.jadran.ru

Вагиллак оральные капсулы, РУ №КЗ.16.01.78.003.Е.001538.08.14 от 06.08.2014. Вагиллак гель, РУ.№77.99.32.001.Е.002531.06.16 от 16.06.2016. Вагиллак жидкое мыло, РУ №77.99.32.001.Е.00532.06.16 от 16.06.2016.

II РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС ЛАБОРАТОРНОЙ МЕДИЦИНЫ

МОСКВА, ВДНХ, ПАВИЛЬОН 75



- 6000 слушателей
- более 200 российских и зарубежных докладчиков
- более 100 компаний-участников
- 50 научных секций

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ



ЗАЛ
«СЕМАШКО»

Кураторы:

д.м.н., профессор
О.А. Тарасенко



д.м.н. М.Л. Свещинский



А.Н. Цибин

Управление медицинской лабораторией и лабораторной службой

- Менеджмент медицинских лабораторий, оптимизация ресурсного обеспечения, экономика лабораторий и лабораторной службы.
- Методы и результаты улучшений внутрилабораторной организации.
- Опыт и эффекты совершенствования территориальной организации службы.
- Правовые аспекты деятельности медицинских лабораторий.
- Управление назначениями лабораторных тестов.



ЗАЛ
«ПАВЛОВ»

Кураторы:

д.м.н., профессор
В.Л. Эмануэль



д.м.н., профессор
В.Н. Титов

Фундаментальные вопросы клинической и лабораторной медицины

- Фундаментальные вопросы клинической лабораторной медицины, этиология и патогенез метаболических пандемий.
- Методическое совершенство (метабомика, липидомика, персонализированная медицина).
- Основы профилактики.



ЗАЛ
«ПИРОГОВ»

Кураторы:

д.м.н., профессор
А.М. Иванов



д.м.н., профессор
Т.В. Вавилова



к.м.н. М.Г. Вершинина

Диалог клиники и лаборатории

- Практические вопросы использования результатов лабораторных исследований в клинической практике: назначение, трактовка, принятие клинических решений.
- Эффективные биомаркеры при различных видах патологии.



ЗАЛ
«ЛОМОНОСОВ»

Кураторы:

д.м.н., профессор
С.В. Цвиренко



д.м.н., профессор
А.Ж. Гильманов



д.б.н., профессор
В.Н. Малахов

Кадры и образование

- Дипломное и постдипломное образование специалистов клинической лабораторной диагностики со средним и высшим образованием, врачей клинических специальностей.
- Кадровое обеспечение лабораторной службы.
- Оценка квалификации персонала.
- Научная организация труда, мотивация и формирование производственного климата в коллективе.

Организаторы:



12 - 14 ОКТЯБРЯ 2016



ЗАЛ
«МЕЧНИКОВ»

Кураторы:

д.м.н., профессор
Е.В. Алиева



д.б.н., профессор
И.С. Тартаковский



д.м.н., профессор
В.П. Сергиев

Этиология, диагностика и профилактика инфекционных заболеваний

- Этиология, ранняя диагностика и лабораторный контроль инфекционных заболеваний.
- Антибиотикорезистентность и возможности ее выявления.
- Вирусологическая диагностика: современность и новые возможности.
- Диагностика паразитарных заболеваний: проблемы, реалии, перспективы.
- Клиническая микология.
- Диагностика инфекций, передающихся половым путем.



ЗАЛ
«ВАВИЛОВ»

Кураторы:

к.м.н. Г.А. Шипулин



к.ф.-м.н. А.Н. Шибанов



к.м.н. М.Б. Шаманский

Проблемы обеспечения качества лабораторных исследований на современном этапе

- Новейшие и перспективные технологии в области лабораторной диагностики.
- Компьютеризация, IT и автоматизация.
- Проблемы отечественного производства медицинских изделий для клинической лабораторной диагностики.



ЗАЛ
«БОТКИН»

Куратор:

к.б.н. Н.А. Стериополо

Дискуссии, мастер-классы, специализированные заседания и совещания.



Постерная секция



к.м.н. А.В. Мошкин



Заседание



к.б.н., доцент
О.В. Лянг

д.м.н., профессор
А.Г. Кочетов



Заседание профильной комиссии
Министерства здравоохранения РФ

- 7000 кв.м. выставочного пространства
- более 200 брендов материалов и оборудования в области IVD
- NEW зона мастер-классов — возможность получения навыков в области лабораторной медицины

«ЛАБОРАТОРНЫЙ ГОРОД»

Специализированная экспозиция культурная программа



- Фотовыставки:
 - «Лабораторный город и его жители»
 - «Лабораторный кристалл».

- Показ документальных фильмов о великих деятелях медицины (конференц-залы).
- Музыкальное сопровождение «Джаз в городе», за роялем Борис Гнилов (площадь В.В. Меньшикова).
- Вечерняя концертная программа «Медицина и искусство» (кафе «Траттория-лаборатория»).

Всероссийская профессиональная премия в области лабораторной медицины им. В.В. Меньшикова

ОРГКОМИТЕТ КОНГРЕССА:

127083, Москва, ул. 8 Марта, д.1, стр.12
+7 (499) 348-21-06,
+7 (968) 086-95-53
congress@fedlab.ru
www.congress.fedlab.ru



ФЕДЕРАЦИЯ
ЛАБОРАТОРНОЙ
МЕДИЦИНЫ

Реклама

При поддержке*:



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ОПОРА РОССИИ

МИНПРОТОРГ
РОССИИ



* Конгресс проходит по приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации, Департамента здравоохранения г. Москвы, Министерства промышленности и торговли Российской Федерации, под эгидой Национальной медицинской палаты.



Менопауза и менопаузальная гормональная терапия в аспекте здоровья кожи

И.В. Кузнецова

Адрес для переписки: Ирина Всеволодовна Кузнецова, ms.smith.ivk@gmail.com

Менопауза – ключевой момент в процессе старения женского организма. Прекращение менструальной функции связано с изменением ряда биологических и физиологических характеристик. Среди этих изменений – старение кожи, представленное изначально функциональными нарушениями, инициирующими тканевую атрофию, увядание и потерю упругости. Повреждение касается каждой структурной части кожи, включая эпидермис, дерму, гиподерму и волосяные фолликулы. Менопаузальная гормональная терапия может рассматриваться как специфическое лечение этих повреждений у женщин в перименопаузе и постменопаузе. Результаты проведенных исследований демонстрируют, что хронологическое старение, эстрогенный дефицит и адекватная гормональная терапия оказывают существенное влияние на разные структуры кожи.

Ключевые слова: старение кожи, эстрогены, менопауза, менопаузальная гормональная терапия, тиболон

Старение является гетерогенным процессом, протекающим по-разному у животных и людей, мужчин и женщин, в тех или иных органах и тканях. У женщин влияние старения на ткани и органы особенно очевидно. Среди страдающих от возрастных изменений функциональных систем и органов прежде всего необходимо выделить сердечно-сосудистую, мозг, кишечник, кости, суставы и кожу [1, 2]. Ряд изменений начинается и прогрессивно развивается с наступлением менопаузы. Вазомоторная нестабильность, урогенитальная атрофия, сердцебиение, головная боль, мышечные и суставные боли, астения, расстройства сна, усталость, увядание кожи – эти

признаки климактерического синдрома становятся частыми спутниками женщины [3]. Естественная менопауза в среднем отмечается в 50–52 года. Она означает утрату циклической овариальной активности. Во время менопаузального перехода и ранней постменопаузы в организме происходят изменения, отражающие прогрессивное снижение стероидогенеза в яичниках [4] и метаболическую перестройку. Основными нарушениями вследствие репродуктивного и общего старения признаются сердечно-сосудистые заболевания и остеопороз. Указанные состояния представляют ведущие причины смерти женщин во всем мире.

На этом фоне неизбежное старение кожи не воспринимается как серьезная проблема. Однако законы старения кожи аналогичны законам старения любой другой гормонозависимой ткани, следовательно, увядающую кожу можно рассматривать не только в качестве неприятного косметического дефекта, но и в качестве индикатора состояния организма, его здоровья или нездоровья. Кроме того, кожа женщин в постменопаузе, подобно надпочечникам и жировой ткани, частично берет на себя синтез половых гормонов. Большинство циркулирующих эстрогенов после прекращения овариальной функции образуются в результате конверсии андростендиона в эстрон, и этот биосинтез с возрастом постепенно нарастает. Ароматазная активность у женщин в постменопаузе постоянно присутствует в фибробластах, адипоцитах и себоцитах. Таким образом, сохранение здоровья кожи важно и с позиций гормонального гомеостаза. Процесс старения любой органной системы часто кажется линейной чередой событий, связанных со снижением функциональной активности и утратой резервных возможностей. Репродуктивное старение женщины представляет собой процесс с поворотными точками, одна из которых – менопауза. Старение кожи зависит не только от возраста, но и от текущего гор-



монального статуса женщины. Ее климактерическое старение следует считать частью глобального эндокринного старения.

В последние годы достигнут значительный прогресс в понимании вовлеченности гормонов в общие возрастные изменения организма [5, 6] и гендерной специфичности этих процессов, в том числе в отношении кожи [6], хотя до окончательных выводов еще очень далеко.

Установлено, что оптимальное физическое состояние, так же как структурная интеграция и функциональные возможности кожных покровов, определяется балансом между большим количеством эндокринных сигналов [5, 7]. Эстрогены, андрогены и прогестагены воздействуют на композицию и структуру кожи [1, 6]. Предполагают, что эстрогены влияют на общий размер корнеоцитов [8]. У большинства млекопитающих они ингибируют рост волос, однако у человека их влияние на цикл роста волос гораздо сложнее [9]. Эстрадиол пролонгирует фазу анагена в волосяном фолликуле и сокращает частоту фазы телогена. В клинике действие эстрогенов на волосы доказано от обратного. Так, при применении ингибиторов ароматазы волосы становятся тоньше, а между потерей волос на голове и полиморфизмом гена, кодирующего ароматазу, существует прямая связь [10].

Наибольшее значение придается эстрогенам, которые реализуют геномные и негеномные эффекты в результате связывания со своими рецепторами. Плотность эстрогеновых рецепторов (ЭР) в кожных покровах женщин намного выше, чем в кожных покровах мужчин, особенно это касается кожи половых органов, лица и ног. В этих областях ЭР идентифицированы в эпидермисе, волосистых фолликулах, сальных железах и потовых протоках. Экспрессия ЭР гораздо ниже в дерме и потовых железах. В коже определяются два типа

ЭР – альфа и бета, их соотношение детерминирует клеточный ответ [11]. Ряд патологических состояний кожи и ее придатков напрямую зависят от функций ЭР. Например, потеря волос на голове по женскому типу связана с полиморфизмами гена ЭР-бета [12]. Плотность рецепторов половых гормонов зависит от уровня стероидов, в постменопаузе они постепенно сокращаются [13].

Процесс старения кожи также обусловлен снижением уровня гормона роста и соматомединов (инсулиноподобных факторов роста) [5], которое в эндокринологии определяется как соматопауза.

Разделить сферы влияния половых стероидов и гормона роста сложно, однако это не имеет большого смысла, поскольку связь между гормонами репродуктивной системы и осью «гормон роста – соматомедины» очень тесная и прослеживается на протяжении всей жизни.

Особенность процессов старения кожи заключается в большей зависимости от внешних факторов. Это неудивительно, поскольку кожа – главный барьер между внутренней и внешней средой организма, выполняющий и буферную, и коммуникативную функции и постоянно подвергающийся воздействию не только благоприятных, но и неблагоприятных факторов [7].

От негативных факторов прежде всего страдает эпителиальный слой кожи. Именно в эпидермисе реализуется стресс-индуцируемое преждевременное старение вследствие различных сублетальных повреждений, включая эффекты свободных радикалов и химических субстанций в условиях возрастных изменений активности ферментов, дисрегуляции клеточного цикла, нарушения экспрессии генов и укорочения теломеры.

Важнейшим стрессовым фактором для кожи признано ультрафиолетовое облучение. Преждевременное старение кожи или

Особенность процессов старения кожи заключается в большей зависимости от внешних факторов. Это неудивительно, поскольку кожа – главный барьер между внутренней и внешней средой организма, выполняющий и буферную, и коммуникативную функции и постоянно подвергающийся воздействию не только благоприятных, но и неблагоприятных факторов

фотостарение индуцирует персистирующее на низком уровне хроническое воспаление с повышением экспрессии провоспалительных цитокинов и матриксных металлопротеиназ, приводящее к неблагоприятным последствиям [14]. В здоровой коже посредством клеточного митохондриального метаболизма продуцируются реактивные радикалы кислорода. Антиоксидантные ферменты – супероксиддисмутаза и глутатионпероксидаза контролируют уровень свободных радикалов и минимизируют степень клеточного стресса. Ультрафиолетовое облучение, повышенный уровень свободных радикалов и окислительный стресс приводят к повреждению ДНК, протеинов и липидов и, как следствие, преждевременному старению [15].

Ключевую роль в регуляции хронологического старения кожи и фотостарения играет повреждение ДНК [16], снижение уровня эстрогенов – мощного фактора эпигенетической регуляции, вероятно, усугубляет и активирует стресс-индуцированное преждевременное старение [17]. На состоянии кожи отражается ухудшение кровотока в мелких сосудах (артериолах, капиллярах и венах) [18], которое также зависит от уровня эстрогенов,



Получены доказательства благоприятного воздействия менопаузальной гормональной терапии на кожу, в частности на толщину, плотность дермы, эластичность, содержание и качество коллагена, васкуляризацию и гидратацию эпидермиса и механическую реактивность на стресс

продуцируемых под их воздействием ангиогенных факторов и оксида азота. Это приводит к дефициту кислорода и микронутриентов в базальном слое эпидермиса, замедлению регенерации кожи и ее истончению. Дефицит эстрогенов в совокупности со стрессовыми факторами оказывает влияние и на глубокие слои кожи. Результаты последних исследований свидетельствуют, что эстрогены могут защищать от окислительного стресса фибробласты дермы. Механизм этого феномена неясен, поскольку в нем не задействованы внутриклеточные ЭР-альфа и -бета [19]. Защита от ультрафиолетового излучения первичных кератиноцитов и фибробластов дермы осуществляется посредством ЭР-бета. Установлено, что селективные агонисты ЭР-бета существенно снижают уровень воспалительных маркеров и матричных металлопротеиназ, тогда как агонисты ЭР-альфа не оказывают заметного действия [20]. Следствием дефицита эстрогенов является снижение синтеза и регенерации коллагена и эластина, а стрессовой нагрузки, особенно ультрафиолетового облучения, – изнашивание волокон коллагена. Интерстициальный внеклеточный матрикс, находящийся между волокнами коллагена, содержит смесь гиалуроновой кислоты, версикана и других гликозаминогликанов [21]. Эти компоненты кожи свя-

зывают и удерживают в ней воду. Подобные молекулярные ассоциации частично предохраняют кожу от избыточной тканевой компрессии, атрофического сморщивания и вялости. Предполагают, что эстрогены поддерживают влажность кожи, повышая синтез гиалуроновой кислоты и, возможно, внутриклеточного версикана [21]. Таким образом, дефицит эстрогенов приводит к потере влаги, появлению морщин и сухости.

Старение кожи ассоциируется с ухудшением заживления ран и, как следствие, хроническими повреждениями кожи. Получены данные, что эстрогены участвуют во всех фазах заживления ран, модифицируя воспалительный ответ, повышая реэпителизацию, стимулируя образование грануляций и регулируя протеолиз [22]. Фибробласт дермы – ключевая мезенхимальная клетка, участвующая в заживлении раны, содержит оба типа ЭР [23]. Эстрогены стимулируют миграцию культуры фибробластов дермы человека, происходящих из скальпа [23], молочной железы [24], кожи передней брюшной стенки [25]. Интересно, что миграция происходит только в ответ на связывание 17-бета-эстрадиола или его агонистов с ЭР-альфа (связывание с ЭР-бета не имеет подобного эффекта), при этом агонисты проявляют большую активность, чем 17-бета-эстрадиол [25].

Обусловленные возрастом и гормональным дефицитом изменения кожи прогрессивно нарастают во время первой декады постменопаузы: кожа становится тоньше, теряет эластичность, в ней снижается содержание коллагена, увеличиваются морщинистость и сухость [26].

Женщины в постменопаузе часто жалуются на сухость кожи, ее увядание, образование мелких петехиальных кровоизлияний, морщин [5]. Эти изменения не всегда обнаруживаются при внешнем осмотре [27, 28], поэтому целесообразно использовать неинвазивные биометрические

методики [28]. Однако их применение ограничивается областью косметологии. В терапии, эндокринологии и гинекологии тщательная оценка кожных изменений не важна, так как не способствует выбору индивидуальной системной терапии. К тому же старение кожи в постменопаузе неизбежно, следовательно, неизбежно снижение ее защитных, коммуникативных и синтетических функций. Такая кожа нуждается в поддержке, причем именно в системной поддержке, которую в постменопаузе может оказать гормональная терапия.

Менопаузальная гормональная терапия (МГТ), целью которой является улучшение качества жизни женщин в периодах менопаузы и постменопаузы, бесспорно, имеет дополнительные преимущества в отношении сохранения когнитивных функций, кардиоваскулярного здоровья и минеральной плотности костной ткани [29–32]. Получены также доказательства благоприятного воздействия МГТ на кожу, в частности на толщину, плотность дермы, эластичность, содержание и качество коллагена, васкуляризацию и гидратацию эпидермиса и механическую реактивность на стресс [33, 34]. Применение гормонов позволяет задержать развитие атрофии и сухости кожи в постменопаузе [4, 7].

Споры о соотношении «риск/польза» МГТ для различных органов не прекращаются. Однако кожа относится к тем органам, польза для которых от МГТ несомненна [27, 33].

Интерес к влиянию МГТ на кожу сохраняется на протяжении многих лет [27, 35], однако серьезные доказательные исследования в этой области немногочисленны и их результаты противоречивы [36]. Расхождения касаются влияния МГТ на синтез и регенерацию коллагена кожи [34, 36] и других частных вопросов. Некоторые исследователи предполагают, что неоднозначность результатов клинических испытаний



связана с разницей в индивидуальных ответах кожи на гормоны [37]. К плохо отвечающей на МГТ относится кожа курильщиц или женщин, недавно вступивших в климактерический период и еще не имеющих признаков потери коллагена и других признаков старения. В то же время повышенная растяжимость кожи и нарушение эластичности отмечаются уже в перименопаузе, и развитие вялости кожи как следствие этих изменений можно предотвратить с помощью МГТ [28]. Указанные функциональные признаки старения кожи приводят к углублению морщин. МГТ, улучшая функции кожи в перименопаузе и сохраняя коллаген в постменопаузе, служит средством профилактики образования морщин, но не уменьшает число и глубину уже имеющихся [26]. По другим данным, применение эстрогенов или эстрогеноподобных субстанций повышает продукцию проколлагена I типа и редуцирует глубину морщин [39]. Обнаружено также защитное действие агонистов эстрогенов в отношении фотостарения посредством α -регуляции внутриклеточной активности супероксиддисмутазы; в этом процессе участвуют ЭР-бета [40, 41]. Необходимо отметить, что кратковременное применение гормонов не позволяет добиться ощутимого результата по улучшению структуры кожи [36]. Иницирование МГТ в период перименопаузы или ранней постменопаузы [37] и продолжение ее не менее пяти лет в отношении предупреждения старения кожи максимально эффективны. Такой режим согласуется с общими принципами назначения гормональной терапии с целью профилактики метаболических и сердечно-сосудистых заболеваний. Положительное влияние МГТ на кожу свойственно не только препаратам, содержащим аналог натурального эстрадиола, но и препаратам, содержащим эстрогены, их метаболиты и эстрогеноподобные вещества, которые

способны связываться с ЭР и оказывать агонистическое действие [42, 43]. Одним из таких препаратов является тканеселективный регулятор эстрогеновых рецепторов – синтетический стероид тиболон (Ледибон®). Препарат метаболизируется в печени и тонком кишечнике с образованием биологически активных субстанций, обладающих эстрогенными, гестагенными и андрогенными свойствами. Тиболон купирует симптомы климактерического синдрома так же эффективно, как аналоги эстрадиола: 2,5 мг тиболона эквивалентно по действию 1,5 мг 17-бета-эстрадиола [44, 45]. Влияние тиболона на костную ткань и кожу сходно с таковым препаратов, содержащих 17-бета-эстрадиол [46]. Преимуществом тиболона в отношении воздействия на стресс-индуцируемое старение кожи считается противовоспалительный эффект. Так, в экспериментальном исследовании на самках крыс после овариоэктомии показано, что после 35 дней применения тиболона снижается уровень фактора некроза опухоли альфа [47]. Слабая андрогенная активность тиболона, обусловленная вытеснением эндогенного тестостерона из связи с глобулином, связывающим половые гормоны, и снижение уровня этого белка [48] обеспечивают физиологическое, безопасное восстановление уровня андрогенов, что является положительным в отношении влияния терапии на эмоциональный статус и либидо [44], а также может рассматриваться в качестве дополнительного преимущества анаболического влияния на кожу и костную ткань. Тиболон обладает хорошим профилем безопасности: его метаболиты, проявляя эстрогенную, гестагенную и андрогенную активность, действуют протективно (без стимуляции) и на эндометрий, и на молочные железы. Тиболон эффективно защищает эндометрий от гипер-

пластических процессов, хорошо контролирует маточные кровотечения (их частота при использовании тиболона в три раза ниже, чем при непрерывной эстроген-прогестагенной терапии) и не повышает риск роста миомы матки [45, 49]. Применение тиболона в качестве монотерапии климактерических расстройств в постменопаузе не увеличивает риск развития рака молочной железы [46, 50]. Его влияние на жировой обмен нейтрально. Однако отмечается уменьшение эндогенной продукции глюкозы у женщин, страдающих ожирением, что свидетельствует о потенциальной способности тиболона предотвращать развитие менопаузального метаболического синдрома и сахарного диабета 2 типа у пациенток, использующих его для коррекции климактерических расстройств в период постменопаузы [48, 51]. Менопаузальная гормональная терапия улучшает самочувствие женщин и предотвращает развитие некоторых соматических заболеваний. В условиях хронологического старения, возрастающего дефицита стероидных гормонов МГТ способна также восстановить физиологическое функционирование кожи. В этой связи эффекты тиболона рассматриваются как благоприятные в подавляющем большинстве случаев, поскольку препарат влияет на все компоненты гормонального баланса, восстанавливая утраченные эстрогенные воздействия и поддерживая их с помощью регуляции уровня эндогенного свободного тестостерона. Хороший профиль эффективности и безопасности тиболона обуславливает возможность его длительного применения, без ограничения максимальной продолжительности по возрасту (при условии проведения ежегодного врачебного контроля). Именно такой режим МГТ позволит сохранить не только внешнюю привлекательность, но и здоровье пациенток. ●



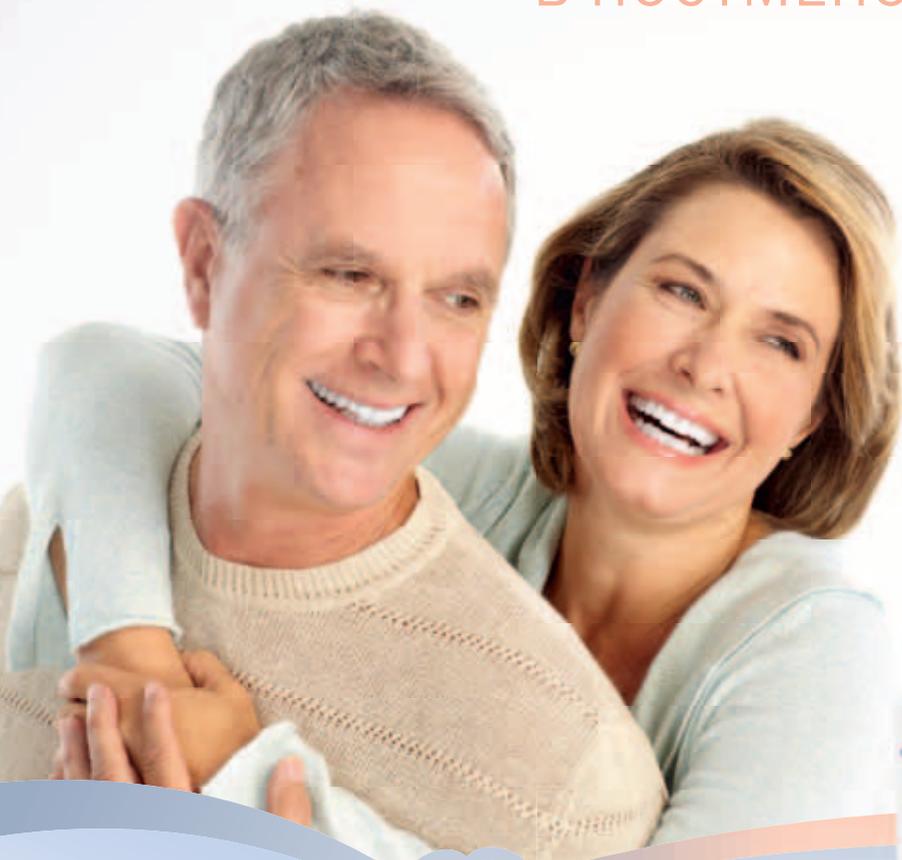
Литература

1. Archer D.F. Postmenopausal skin and estrogen // *Gynecol. Endocrinol.* 2012. Vol. 28. Suppl. 2. P. 2–6.
2. Wend K., Wend P., Krum S.A. Tissue-specific effects of loss of estrogen during menopause and aging // *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2012. Vol. 3. P. 1–14.
3. Bruce D., Rymer J. Symptoms of the menopause // *Best Pract. Res. Clinical. Obstet. Gynaecol.* 2009. Vol. 23. № 1. P. 25–32.
4. Verdier-Sevrain S., Bonte F., Gilchrist B. Biology of estrogens in skin: implications for skin aging // *Exp. Dermatol.* 2006. Vol. 15. № 2. P. 83–94.
5. Quatresooz P., Pierard-Franchimont C., Kharfi M. et al. Skin in maturity: the endocrine and neuroendocrine pathways // *Int. J. Cosmet. Sci.* 2007. Vol. 29. № 1. P. 1–6.
6. Farage M., Miller K.W., Zouboulis C.C. et al. Gender differences in skin aging and the changing profile of the sex hormones with age // *J. Steroids Horm. Sci.* 2012. Vol. 3. № 2. P. 1.
7. Farage M.A., Miller K.W., Elsner P., Maibach H.I. Intrinsic and extrinsic factors in skin ageing: a review // *Int. J. Cosmet. Sci.* 2008. Vol. 30. № 2. P. 87–95.
8. Lambalk C.B., van Disseldorp J., de Koning C.H., Broekmans F.J. Testing ovarian reserve to predict age at menopause // *Maturitas*. 2009. Vol. 63. № 4. P. 280–291.
9. Ohnemus U., Uenalan M., Inzunza J. et al. The hair follicle as an estrogen target and source // *Endocr. Rev.* 2006. Vol. 27. № 6. P. 677–706.
10. Yip L., Zaloumis S., Irwin D. et al. Gene-wide association study between the aromatase gene (CYP19A1) and female pattern hair loss // *Br. J. Dermatol.* 2012. Vol. 161. № 2. P. 289–294.
11. Thornton M.J., Nelson L.D., Taylor A.H. et al. The modulation of aromatase and estrogen receptor alpha in cultured human dermal papilla cells by dexamethasone: a novel mechanism for selective action of estrogen via estrogen receptor beta? // *J. Invest. Dermatol.* 2006. Vol. 126. № 9. P. 2010–2018.
12. Yip L., Zaloumis S., Irwin D. et al. Association analysis of oestrogen receptor beta gene (ESR2) polymorphisms with female pattern hair loss // *Br. J. Dermatol.* 2012. Vol. 166. № 5. P. 1131–1134.
13. Inoue T., Miki Y., Abe K. et al. The role of estrogen-metabolizing enzymes and estrogen receptors in human epidermis // *Mol. Cell. Endocrinol.* 2011. Vol. 344. № 1–2. P. 35–40.
14. Iddamalgotda A., Le Q.T., Ito K. et al. Mast cell tryptase and photoaging: possible involvement in the degradation of extra cellular matrix and basement membrane proteins // *Arch. Dermatol. Res.* 2008. Vol. 300. Suppl. 1. P. S69–S76.
15. Masaki H. Role of antioxidants in the skin: anti-aging effects // *J. Dermatol. Sci.* 2010. Vol. 58. № 2. P. 85–90.
16. Pierard G.E., Pierard-Franchimont C., Delvenne P. The thousand and one facets of actinic keratosis // *Nova Science*. 2013. P. 1–129.
17. Sanchez-Rodriguez M.A., Zacarias-Flores M., Arronte-Rosales A. et al. Menopause as risk factor for oxidative stress // *Menopause*. 2012. Vol. 19. № 3. P. 361–367.
18. Quatresooz P., Pierard G.E. Immunohistochemical clues at aging of the skin microvascular unit // *J. Cutan. Pathol.* 2009. Vol. 36. № 1. P. 39–43.
19. Richardson T.E., Yang S.H., Wen Y., Simpkins J.W. Estrogen protection in Friedreich's ataxia skin fibroblasts // *Endocrinology*. 2011. Vol. 152. № 7. P. 2742–2749.
20. Chang K.C., Wang Y., Oh I.G. et al. Estrogen receptor beta is a novel therapeutic target for photoaging // *Mol. Pharmacol.* 2010. Vol. 77. № 5. P. 744–750.
21. Pierard-Franchimont C., Loussouarn G., Panhard S. et al. Immunohistochemical patterns in the interfollicular Caucasian scalps: influences of age, gender, and alopecia // *Biomed Res. Int.* 2013. Vol. 2013. ID 769489.
22. Emmerson E., Hardman M.J. The role of estrogen deficiency in skin ageing and wound healing // *Biogerontology*. 2012. Vol. 13. № 1. P. 3–20.
23. Stevenson S., Taylor A.H., Meskiri A. et al. Differing responses of human follicular and nonfollicular scalp cells in an in vitro wound healing assay: effects of estrogen on vascular endothelial growth factor secretion // *Wound Repair Regen.* 2008. Vol. 16. № 2. P. 243–253.
24. Stevenson S., Nelson L.D., Sharpe D.T., Thornton M.J. 17beta-estradiol regulates the secretion of TGF-beta by cultured human dermal fibroblasts // *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.* 2008. Vol. 19. № 8. P. 1097–1109.
25. Stevenson S., Sharpe D.T., Thornton M.J. Effects of oestrogen agonists on human dermal fibroblasts in an in vitro wounding assay // *Exp. Dermatol.* 2009. Vol. 18. № 11. P. 988–990.
26. Quatresooz P., Pierard G. Downgrading skin climacteric aging by hormone replacement therapy // *Exp. Rev. Dermatol.* 2007. Vol. 2. № 4. P. 373–376.
27. Buster J.E. Transdermal menopausal hormone therapy: delivery through skin changes the rules // *Exp. Opin. Pharmacother.* 2010. Vol. 11. № 9. P. 1489–1499.
28. Pierard G.E., Hermanns-Le T., Paquet P., Pierard-Franchimont C. Skin viscoelasticity during hormone replacement therapy for climacteric ageing // *Int. J. Cosmet. Sci.* 2014. Vol. 36. № 1. P. 88–92.
29. Pingel J., Langberg H., Skovgård D. et al. Effects of transdermal estrogen on collagen turnover at rest and in response to exercise in postmenopausal women // *J. Appl. Physiol.* 2012. Vol. 113. № 7. P. 1040–1047.
30. Eriksen E.F. Hormone replacement therapy or SERMs in the long term treatment of osteoporosis // *Minerva Ginecologica*. 2012. Vol. 64. № 3. P. 207–221.
31. Fichera M., Rinaldi N., Tarascio M. et al. Indications and contraindications of hormone replacement therapy in menopause // *Minerva Ginecologica*. 2013. Vol. 65. № 3. P. 331–344.
32. Patrelli T.S., Gizzo S., Franchi L. et al. A prospective, case-control study on the lipid profile and the cardiovascular risk of menopausal women on oestrogen plus progestogen therapy in a northern Italy prov-

ЛЕДИБОН®

тиболон

ПРОВЕРЕННЫЙ ВРЕМЕНЕМ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СИМПТОМОВ В ПОСТМЕНОПАУЗЕ^{1,2}



- Эффективно купирует климактерические симптомы³
- Более низкий риск развития первичного рака молочной железы в сравнении с комбинированной МГТ¹
- Увеличивает МПК и тормозит костную резорпцию^{1,3}
- Положительно влияет на настроение и либидо⁴



Реклама

ЛСР-005344/09

ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ЛЕДИБОН®

Регистрационный номер: ЛСР-005344/09. **Международное непатентованное название:** тиболон. **Лекарственная форма:** таблетки. **Состав:** каждая таблетка содержит активное вещество: тиболон 2,5 мг. **Фармакотерапевтическая группа:** эстроген. **Код АТХ:** G03CX01. **Фармакологические свойства:** препарат Ледибон® восполняет дефицит эстрогенов у женщин в постменопаузе, облегчая связанные с их недостатком симптомы, такие как вазомоторные расстройства («приливы»), повышенное потоотделение (ночью), раздражительность, сухость и дискомфорт во влагалище, снижение настроения и либидо и пр.). Ледибон® предотвращает потерю костной массы после наступления менопаузы или удаления яичников. После перорального приема тиболон быстро всасывается. **Показания к применению:** лечение симптомов эстрогенной недостаточности у женщин в постменопаузе; профилактика остеопороза у женщин в постменопаузе, имеющих высокий риск возникновения переломов и при непереносимости других групп препаратов, применяемых для профилактики остеопороза. **Противопоказания:** беременность и период грудного вскармливания; период менее года после последней менструации; диагностированный рак молочной железы или подозрение на него; злокачественные эстрогенозависимые опухоли; кровотечения из влагалища неясной этиологии; нелеченная гиперплазия эндометрия; тромбозы и тромбоэмболии; диагностированные тромбофилические состояния; состояния, предшествующие тромбозу; факторы риска развития венозного или артериального тромбоза; сердечно-сосудистая недостаточность в стадии декомпенсации; острое заболевание печени или заболевание печени в анамнезе; печеночная недостаточность; злокачественные или доброкачественные опухоли печени в настоящее время или в анамнезе; порфирия; отосклероз; установленная гиперчувствительность; редкие наследственные заболевания; непереносимость галактозы, недостаточность лактазы; синдром Лаппа или глюкозо-галактозная мальабсорбция. **Способ применения и дозы:** следует принимать по истечении 12 месяцев после последней естественной менструации. Перед началом приема препарата Ледибон® следует исключить злокачественные новообразования органов репродуктивной системы. Доза препарата – одна таблетка в сутки. Таблетки необходимо проглатывать, запивая водой, предпочтительно в одно и то же время суток. **Побочное действие:** часто (1-10%): нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (боль внизу живота); нарушения со стороны кожи и подкожных тканей (усиление роста волос); нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез (выделения из влагалища, утолщение эндометрия, кровянистые выделения или кровотечения из влагалища, боль в молочных железах); лабораторные и инструментальные данные (увеличение массы тела, отклонения результатов мазка из шейки матки). **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** тиболон усиливает фибринолитическую активность крови, что может привести к усилению противосвертывающего действия антикоагулянтов. Барбитураты, карбамазепин, гидантоины и рифампицин, могут повысить метаболизм тиболона и таким образом повлиять на его терапевтический эффект. **Особые указания:** терапия тиболоном увеличивает риск возникновения ишемического инсульта, начиная с первого года применения. У женщин старше 60 лет следует принять во внимание повышение риска развития инсультов. Необходимо не менее одного раза в год проводить тщательную оценку риска и пользы терапии и следует продолжать терапию препаратом Ледибон® лишь в тот период времени, когда польза от терапии превышает риск. Необходимо тщательно оценить риск развития инсульта, риск развития рака молочной железы и рака эндометрия у каждой женщины с интактной маткой. Терапию следует прекратить в случае выявления противопоказания и/или при следующих заболеваниях: желтуха или ухудшение функции печени; внезапное повышение артериального давления, отличающееся от обычных показателей артериального давления, характерных для пациентки; возникновение головной боли типа мигрени. В отношении женщин, которые уже получают лечение антикоагулянтами, требуется тщательное рассмотрение соотношения польза/риск применения ЗГТ или тиболона. **Форма выпуска:** таблетки 2,5 мг. По 28 таблеток в блистере из ПВХ/ПВДХ/Al. По 1 или 3 блистера помещены в картонную пачку вместе с инструкцией по медицинскому применению. Информация для работников здравоохранения.

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Ледибон®, 16.05.14. 2. Чеботникова Т.В., Андреева Е.Н. Дефицит андрогенов у женщин – новые возможности транселективных модуляторов. Трудный пациент. 2006 (9). 3. Подзолкова Н.М., Подзолков А.В. Ренессанс тиболона. Значение доказательной медицины в оценке эффективности, безопасности и приемлемости заместительной гормональной терапии. Проблемы репродукции. 2009 (6). 4. Susan R. Davis. The North American Menopause Society. 2002; 9 (3): 162–170. SARU.GTIBZ.16.07.1078

ZENTIVA
компания группы Санофи

Представительство АО «Санофи-авентис груп» (Франция)
Россия, 125009, г. Москва, ул. Тверская, д. 22. Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11



- ince // Arch. Gynecol. Obstet. 2013. Vol. 288. № 1. P. 91–97.
33. Quatresoo P., Pierard-Franchimont C., Gaspard U., Pierard G.E. Skin climacteric aging and hormone replacement therapy // J. Cosmet. Dermatol. 2006. Vol. 5. № 1. P. 3–8.
 34. Stevenson S., Thornton J. Effect of estrogens on skin aging and the potential role of SERMs // Clin. Interv. Aging. 2007. Vol. 2. № 3. P. 283–297.
 35. Sievert L.L. Subjective and objective measures of hot flashes // Am. J. Hum. Biol. 2013. Vol. 25. № 5. P. 573–580.
 36. Phillips T.J., Symons J., Menon S. Does hormone therapy improve age-related skin changes in postmenopausal women? A randomized, double-blind, double-dummy, placebo-controlled multicenter study assessing the effects of norethindrone acetate and ethinyl estradiol in the improvement of mild to moderate age-related skin changes in postmenopausal women // J. Am. Acad. Dermatol. 2008. Vol. 59. № 3. P. 397–404.
 37. Calleja-Agius J., Brincat M., Borg M. Skin connective tissue and ageing // Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2013. Vol. 27. № 5. P. 727–740.
 38. Ganceviciene R., Liakou A.I., Theodoridis A. et al. Skin anti-aging strategies // Dermatoendocrinology. 2012. Vol. 4. № 3. P. 308–319.
 39. Jackson R.L., Greiwe J.S., Schwen R.J. Ageing skin: oestrogen receptor β agonists offer an approach to change the outcome // Exp. Dermatol. 2011. Vol. 20. № 11. P. 879–882.
 40. Wang Y.N., Wu W., Chen H.C., Fang H. Genistein protects against UVB-induced senescence-like characteristics in human dermal fibroblast by p66Shc down-regulation // J. Dermatol. Sci. 2010. Vol. 58. № 1. P. 19–27.
 41. Robb E.L., Stuart J.A. Resveratrol interacts with estrogen receptor- β to inhibit cell replicative growth and enhance stress resistance by upregulating mitochondrial superoxide dismutase // Free Radic. Biol. Med. 2011. Vol. 50. № 7. P. 821–831.
 42. Sumino H., Ichikawa S., Kasama S. et al. Effects of raloxifene and hormone replacement therapy on forearm skin elasticity in postmenopausal women // Maturitas. 2009. Vol. 62. № 1. P. 53–57.
 43. Hwang C.S., Kwak H.S., Lim H.J. et al. Isoflavone metabolites and their in vitro dual functions: they can act as an estrogenic agonist or antagonist depending on the estrogen concentration // J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 2006. Vol. 101. № 4–5. P. 246–253.
 44. Somunkiran A., Erel C.T., Demirci F., Senturk M.L. The effect of tibolone versus 17 β -estradiol on climacteric symptoms in women with surgical menopause: a randomized, cross-over study // Maturitas. 2007. Vol. 56. № 1. P. 61–68.
 45. Hammar M.L., van de Weijer P., Franke H.R. et al. Tibolone and low-dose continuous combined hormone treatment: vaginal bleeding pattern, efficacy and tolerability // BJOG. 2007. Vol. 114. № 12. P. 1522–1529.
 46. Cummings S.R., Ettinger B., Delmas P.D. et al. The effects of tibolone in older postmenopausal women // New Engl. J. Med. 2008. Vol. 359. № 7. P. 697–708.
 47. De Medeiros A.R., Lamas A.Z., Caliman I.F. et al. Tibolone has anti-inflammatory effects in estrogen-deficient female rats on the natriuretic peptide system and TNF- α // Regul. Pept. 2012. Vol. 179. № 1–3. P. 55–60.
 48. Чеботникова Т.В., Андреева Е.Н. Дефицит андрогенов у женщин – новые возможности тканеселективных модуляторов // Трудный пациент. 2006. № 9. С. 21–29.
 49. Зайдиева Я.З., Чечнева М.А., Горенкова О.С. Гормональная терапия климактерических расстройств у женщин с миомой матки в постменопаузе // Российский вестник акушера-гинеколога. 2012. № 3. С. 88–91.
 50. Opatrny L., Dell’Aniello S., Assouline S., Suissa S. Hormone replacement therapy use and variations in the risk of breast cancer // BJOG. 2008. Vol. 115. № 2. P. 169–175.
 51. Геворкян М.А., Фаталиева К.З. Роль гормонотерапии в профилактике постменопаузального метаболического синдрома // Гинекология. 2009. Т. 11. № 4. С. 8–10.

Menopause and Menopausal Hormone Therapy with Respect to Skin Health

I.V. Kuznetsova

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Irina Vsevolodovna Kuznetsova, ms.smith.ivk@gmail.com

Menopause is a key moment in aging of women. Cessation of menstrual function is connected to changes of several biological and physiological characteristics. Among them is skin aging initially exhibited by functional disorders triggering tissue atrophy, withering and loss of elasticity. Each structural part of the skin including epidermis, derma, adipose tissue and hair follicles undergo this process.

Menopausal hormone therapy may be considered as a targeted therapy for such injuries in peri- and postmenopausal women. The results of the conducted studies demonstrate that chronological aging, estrogen deficiency and adequate hormone therapy significantly impact on various skin structures.

Key words: skin aging, estrogen, menopause, menopausal hormone therapy, tibolone

Главное медицинское управление Управления делами Президента Российской Федерации
ФГБУ ДПО "Центральная государственная медицинская академия" УДП РФ

Научно-практическая конференция

Инновационные методы диагностики и терапии в дерматовенерологии и косметологии

8 ноября 2016, Москва

Председатели:

Е.В. Липова – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой дерматовенерологии, микологии и косметологии ФГБУ ДПО «ЦГМА» УДП РФ;

О.Ю. Олисова – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова ЛФ ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, член Европейской академии дерматологии и венерологии (EADV), член правления Всероссийского общества дерматовенерологов, профессор-консультант ГМУ УДП РФ и Медицинского центра ФСБ, врач высшей категории, зам. главного редактора Российского журнала кожных и венерических болезней.

В программе конференции:

Инфекционные заболевания урогенитального тракта. Современные подходы к диагностике и лечению

Новые возможности терапии генитальной вирусной инфекции

Комбинированная терапия больных псориазом

Экзема: дифференцированный подход к выбору наружной терапии

Атопический дерматит

Комплексное лечение алопеции

Микозы в амбулаторно-поликлинической и хирургической практике

Новые возможности терапевтической косметологии и эстетической медицины

Акне в практике дерматолога и косметолога: вопросы и ответы

Современные подходы к коррекции возрастных изменений кожи лица

Достижения в области дерматовенерологии и косметологии. Терапевтическая тактика ведения пациентов.

Место проведения: ФГБУ «Поликлиника №1» УДП РФ.

Адрес: г. Москва, пер. Сивцев Вражек, д. 26/28. Вход с Калошина пер., д. 3, стр. 2.

Проезд до ст. м. «Арбатская», «Смоленская», «Кропоткинская».

Регистрация с 09.00. Научная программа в 10.00.

Регистрация и подробная информация на сайте www.eecmedical.ru,
по эл. почте info@eecmedical.ru или по телефонам
+7 (495) 592-06-59, +7 (916) 567-35-29



¹ Российский университет дружбы народов

² Группа компаний «Мать и дитя», клинический госпиталь «Лапино»

Гормональный статус и кожа

А.В. Ледина¹, М.Б. Хамошина¹, Т.Н. Бебнева¹, А.В. Аграновская²

Адрес для переписки: Антонина Витальевна Ледина, antoninaledina@yandex.ru

В статье представлены данные об изменениях дермы, возникающих при нарушении функции желез внутренней секреции, и о способах их коррекции.

Ключевые слова: кожа, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система, половые стероиды, гормоны щитовидной железы, гормоны надпочечников, андрогены

Введение

Кожа считается самым большим органом человека. Наряду с покровной и защитной функциями она участвует в обмене питательных и биологически активных веществ, витаминов.

Кожа и подкожно-жировая клетчатка – это гормонопродуцирующая ткань, экспрессирующая ферменты, цитохром P450scс. Последний осуществляет первую ступень стероидогенеза: преобразование холестерина в прегнолон. Цитохром P450scс и его стероидные предшественники превращаются в кортикостероиды или половые гормоны [1]. В этих структурах происходит локальный синтез всех элементов гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси. В то же время кожа является органом-мишенью для многих гормонов, включая половые стероиды – их рецепторы представлены во всех структурах дермы [2].

Четкое и сбалансированное функционирование структур дермы, зависящее от состояния организма, и в первую очередь от состояния эндокринной системы, определяет ее внешний вид и здоровье.

Изменение состояния дермы при нарушении функции желез внутренней секреции

Влияние щитовидной железы на состояние кожи обусловлено уров-

нем вырабатываемых ею гормонов. При повышении их уровня кожа становится нежной, чувствительной к прикосновениям, влажной, поскольку повышено потоотделение, отмечаются участки пигментации. При снижении выработки гормонов – сухой, шероховатой, бледной с желтоватым оттенком, что обусловлено недостаточностью кровоснабжения. Характерными изменениями придатков кожи (ногтей и волос) при этом являются ломкость, сухость, истончение [3].

М.К. Ahsan и соавт. (1998) обнаружили в клетках сальных желез ядерные рецепторы гормонов щитовидной железы. Повышенная их стимуляция ассоциировалась с увеличением жирности кожи и развитием акне [4], пониженная – с ее сухостью.

В плане косметического эффекта не менее важны кортикостероиды, производные коры надпочечников. При их повышенной секреции у женщин отмечается избыточный рост волос на лице, конечностях, животе, других участках тела, угревая сыпь. Андрогены играют важную роль в увеличении размера сальных желез, они, как и гормоны щитовидной железы, стимулируют выделение кожного жира в протоки сальных желез, а также пролиферацию кератиноцитов [5–8]. Именно поэтому в период полового

созревания, когда в надпочечниках начинает активно синтезироваться дегидроэпандростерона сульфат – предшественник тестостерона, у подростков значительно повышается жирность кожи [9]. Как следствие, создаются благоприятные условия для активного роста микробных патогенов, развития воспалительной реакции и появления угревой сыпи [10].

Наиболее тяжелые поражения кожи, связанные с дисбалансом андрогенов и характеризующиеся развитием акне, наблюдаются при врожденных, как правило, генетически детерминированных, обусловленных мутациями генов, кодирующих транспортеры рецепторов или рецепторы гормонов, заболеваниях [11]:

- 1) при синдроме поликистозных яичников;
- 2) синдроме Иценко – Кушинга;
- 3) врожденной гиперплазии коры надпочечников (САН-синдром);
- 4) сочетании гиперандрогении, инсулинорезистентности и черного акантоза (HAIR-AN-синдром);
- 5) конституциональном гирсутизме адреналового генеза (основные проявления – себорея, глубокие гнойные угри, гирсутизм, алопеция) (SANA-синдром);
- 6) акромегалии;
- 7) одном из вариантов течения псориазического артрита (синовит, глубокие гнойные угри, пустулез ладоней и подошв, кератодермия, остейт различной локализации) (SAPHO-синдром);
- 8) врожденном дистрофическом буллезном эпидермолизе, характеризующемся поражением кожи в виде гангренозной пиодермии, акне и гнойным артритом (PAPA-синдром);
- 9) акроцефалосиндактилии первого типа, характеризующейся мальфор-



мацией костного скелета, костными сращениями лица и черепа, мембранозными сращениями пальцев конечностей (синдром Аперта).

У 10–30% женщин в популяции отмечаются симптомы гиперандрогении (угревая болезнь, себорея и гирсутизм) [12]. Наиболее часто к акушеру-гинекологу и дерматологу пациентки обращаются с жалобами на угри обыкновенные (*acne vulgaris*), которые возникают вследствие нарушений баланса половых гормонов и функциональных нарушений других органов эндокринной системы.

Дегидроэпиандростерон – предшественник андростендиола и андростендиона оказывает также противовоспалительное, сосудорасширяющее действие, а у женщин в постменопаузе способствует улучшению трофических свойств слизистых оболочек, в том числе влагалища [13, 14].

Снижение синтеза гормонов роста у лиц молодого возраста приводит к увеличению выработки подкожного жира, снижению мышечной массы и тонуса как всего организма, так и кожи. Кожа становится сухой и тонкой [15].

Существенное влияние на процессы, происходящие в коже, и ее композиционный состав оказывают женские половые гормоны [2]. Рецепторы эстрогенов бета, прогестерона и андрогенов экспрессируются в кератиноцитах, фибробластах и макрофагах кожи, рецепторы эстрогенов альфа – в фибробластах кожи и макрофагах [16–20]. Их концентрация на разных участках кожи различна – наибольшее число первых обнаружено на коже лица [21].

Наличие рецепторов эстрогенов бета и альфа в меланоцитах обуславливает гиперпигментацию при повышении уровня эстрогенов, например при приеме препаратов, содержащих эстроген [22, 23].

Во время беременности происходит резкое изменение соотношения эстрогенов и прогестерона. Так, в первом триместре беременности уровень эстрадиола увеличивается в пять раз, в 39 недель – в 32 раза, при этом уровень андрогенов остается стабильным [24]. Основной

источник эстрогенов во время беременности – плацента, где гормоны ароматизируются.

Во время беременности снижается уровень циркулирующего дегидроэпиандростерона, временно выполняющего гормонозаместительную функцию, что оказывает благоприятное воздействие на кожу [25, 26].

Эстрогены и андрогены выполняют антагонистические функции. Эстрогены повышают антиоксидантные свойства кожи, активируют теломеразы, оказывают противовоспалительное действие, стимулируют ангиогенез [27], андрогены, наоборот, обладают провоспалительным действием [26, 28]. С помощью различных механизмов эстрогены участвуют в регуляции пролиферации, морфогенеза, дифференциации и апоптоза клеток кожи. При этом их влияние осуществляется, как правило, через взаимодействие со специфическими внутриклеточными эстрогенными рецепторами с последующей регуляцией генной транскрипции.

Роль эстрогенов в развитии акне изучена недостаточно. Половые стероиды (эстрогены и прогестерон) оказывают дозозависимое влияние на клеточный иммунитет. Повышение уровня эстрогенов и прогестерона в периовуляторный период способствует подавлению реакции гиперчувствительности замедленного типа, относительно низкий их уровень до, во время и после менструации – снижению реактивности, развитию атопического дерматита, появлению кожных высыпаний в лютеиновую фазу менструального цикла. В литературе представленный механизм описан как проявление аутоиммунного прогестерон- и эстроген-обусловленного дерматита [29], наблюдаемого во второй фазе цикла.

Задержка соли и воды вследствие повышения уровня эстрогенов приводит к отеку подкожной клетчатки, что считается одним из проявлений гормонального дисбаланса, в частности при предменструальном синдроме [30].

Эстрогены воздействуют на функционирование структур эпидермиса и дермы, в том числе сосудов,

волосяных фолликулов, сальных/апокринных, эккринных желез и меланоцитов. В значительной степени они влияют на толщину, эластичность кожи, ее гистоскопические свойства, васкуляризацию, барьерную функцию, рост волос и др. [30], предупреждают старение клеток [31].

Сокращение количества стероидов у женщин в зрелом возрасте приводит к увяданию кожи [32]. В условиях дефицита эстрогенов отмечаются сухость, снижение упругости и эластичности, толщины кожи. Это результат изменения количественных и качественных характеристик коллагеновых и эластических волокон. Указанные изменения наиболее интенсивно происходят в первые пять лет менопаузы [2, 33].

Эффект прогестерона на кожу и сальные железы остается предметом обсуждений и научных исследований. Ранее считалось, что выработка кожного жира у женщин во время менструального цикла контролируется прогестероном. Несмотря на то что гормон является конкурентным ингибитором 5-альфа-редуктазы, его супрессивное воздействие на активность сальных желез и выработку кожного жира оценивается как минимальное [34]. Эффекты прогестерона коррелируют с его уровнем (на фоне пиковых значений обостряются акне, экземы, атопический дерматит) и усиливаются в предменструальный период. В результате циклических колебаний половых стероидов снижаются иммунная и барьерная функции кожи. Как следствие, изменяется ее состояние [29].

Таким образом, кожа – это нейроэндокринный орган, обладающий гормональной и гормонопродуцирующей функциями [35]. Нарушение синтеза, изменение активности местных или центральных стероидов могут привести к развитию воспалительных, аутоиммунных и других заболеваний.

Восстановление состояния кожи

Косметические проблемы нередко являются причиной раздражительности, депрессии, социального дискомфорта, нарушения межличност-



ных отношений, дистресса и поэтому требуют решения [12]. Лечение должно проводиться с учетом степени повреждения кожи и характера патологического процесса.

Если изменение кожного покрова обусловлено заболеваниями щитовидной железы, показан комплекс мероприятий: рациональное питание, применение методов медикаментозной и хирургической коррекции. Необходимо также соблюдение режима труда и отдыха, поскольку изменение функции щитовидной железы часто наблюдается после инфекционных заболеваний, тяжелых психологических травм, физических перегрузок. В достаточном количестве следует принимать витамины А, В₁, В₆, В₁₂, С и Е для восполнения их дефицита и профилактики такового.

Медикаментозная коррекция направлена на подавление функции щитовидной железы в случае гипертиреоза или восполнение недостатка гормонов при гипотиреозе. Этиопатогенетическая терапия гиперандрогении предполагает применение препаратов, оказывающих антиандрогенное действие. Это в полной мере относится к комбинированным пероральным контрацептивам, более чем 50-летний опыт применения которых свидетельствует не только об их высокой эффективности в отношении предотвращения нежелательной беременности, но и о положительном влиянии на организм женщины. Установлено, что микродозированные дроспиренон-содержащие комбинированные пероральные контрацептивные препараты оказывают гестагенное, антиандрогенное и антиминералокортикоидное действие [36, 37].

Дроспиренон (6b, 7b, 15b, 16b-диметил-3-окси-17a-прегн-4-эне-21,17карболактон) является производным 17a-спиролактона [38, 39] и по фармакологическим свойствам максимально близок к эндогенному прогестерону. Он обладает высоким сродством с рецепторами альдостерона и низким сродством с рецепторами андрогенов и не связывается ни с глюкокортикоидными, ни с эстрогеновыми рецеп-

торами. Принципиально важной клинической характеристикой дроспиренона считается способность нивелировать ряд побочных эффектов этинилэстрадиола при отсутствии негативных андрогензависимых побочных реакций [40]. Результаты многочисленных исследований доказали высокую контрацептивную эффективность дроспиренон-содержащих препаратов – индекс Перля 0,7, клинические испытания – их непротивопоказательные свойства: снижение задержки жидкости, улучшение состояния кожи и общего самочувствия [41, 42].

В России зарегистрированы новые комбинированные монофазные контрацептивы Видора и Видора микро. Каждая таблетка контрацептивов содержит дроспиренон/этинилэстрадиола 3 мг/30 мкг и 3 мг/20 мкг соответственно.

Антиандрогенная активность дроспиренон-содержащих препаратов обусловлена их прямым блокирующим воздействием на андрогеновые рецепторы, а также непрямым антиандрогенным действием: уменьшение синтеза андрогенов в яичниках и увеличение в крови уровня глобулина, связывающего половые стероиды.

Клиническая эффективность дроспиренон-содержащих комбинированных пероральных контрацептивов при гиперандрогенных состояниях аналогична клинической эффективности комбинированных контрацептивов, в состав которых входит гестагенный компонент ципротерона ацетат. Это было доказано результатами сравнительных исследований с участием пациенток, страдающих акне и себореей, а также с подтвержденным диагнозом «синдром поликистозных яичников» [43].

Дроспиренон также оказывает положительное влияние на показатели углеводного и липидного обмена. Препарат не нарушает толерантность к углеводам и не увеличивает уровень инсулина натощак [44].

На сегодняшний день наряду с дроспиреноном существует еще один перспективный прогестаген

для пероральной контрацепции – диеногест. Препарат характеризуется высокой безопасностью, а также терапевтическим эффектом при гиперандрогении [45, 46]. Кроме того, комбинированный пероральный контрацептив, содержащий диеногест (Диециклен), хорошо контролирует менструальный цикл, обладает высокой специфичностью в отношении гестагеновых рецепторов, оказывает выраженное избирательное антипролиферативное действие на эндометрий. Диециклен обладает умеренным антигонадотропным эффектом и положительно влияет на функцию центральной нервной системы.

Контрацептивные препараты Видора, Видора микро и Диециклен проходят полный цикл производства в Европе, от субстанции до вторичной упаковки, что гарантирует их качество.

Препараты Видора и Видора микро содержат помимо 21 активной таблетки семь таблеток плацебо, что важно для формирования приверженности терапии из-за необходимости непрерывного приема контрацептива.

Многообразие положительных эффектов гормональных препаратов в большей степени обусловлено их гестагенным компонентом [47]. В частности, современные контрацептивы Видора, Видора микро и Диециклен, в состав которых входят прогестагены дроспиренон и диеногест, обладают антиандрогенным эффектом. Они блокируют связывание андрогенов со специфическими рецепторами, находящимися в сально-волосяных фолликулах, и таким образом способствуют уменьшению продукции кожного жира, замедлению роста волос, уменьшению проявлений акне и восстановлению состояния кожи.

При надпочечниковой форме гиперандрогении прием контрацептивных таблеток способствует улучшению состояния кожи, поэтому перед назначением эстроген-гестагенных препаратов требуется обследование и уточнение источника повышенного уровня андрогенов.



Достижение стойкого клинического эффекта при приеме комбинированных пероральных контрацептивов с антиандрогенным компонентом возможно и при яичниковой, и при смешанной форме гиперандрогении [48].

В период постменопаузы у женщин наблюдаются гипозэстрогения и, как следствие, дегенеративные изменения эластических волокон дермы. Это приводит к снижению тонуса, углублению кожных складок и появлению морщин. Терапия препаратами эстрогенов способствует повышению содержания волокон коллагена и толщины кожи [2, 49]. Эстрогены, обладающие антиок-

сидантными свойствами, препятствуют старению кожи. Кроме того, они оказывают дополнительные положительные эффекты на костную ткань, сердечно-сосудистую систему и другие органы [30].

Заключение

В коже выстроена иерархическая система, которая предполагает иммунные, биохимические, гормональные взаимодействия для защиты организма от влияния факторов внешней среды и биологических факторов, а также для поддержания местного гомеостаза. Клетки кожи содержат аппарат для производства глюкокортикоидов, андрогенов и эстрогенов

либо их предшественников или альтернативно – через превращение холестерина в прегненолон и биологически активные стероиды. Примерами таких продуктов являются кортикостерон, кортизол, тестостерон, дигидротестостерон и эстрадиол. Их локальный синтез регулируется аденокортикотропным, гонадотропин-рилизинг гормонами и цитокинами [35]. Регуляторные эффекты гормонов и половых стероидов, применяемых в качестве терапевтических или профилактических мер при различных патологических процессах, оказывают положительное воздействие на организм в целом и на состояние кожи в частности. ●

Литература

1. *Slominski A.T., Manna P.R., Tuckey R.C.* On the role of skin in the regulation of local and systemic steroidogenic activities // *Steroids*. 2015. Vol. 103. P. 72–88.
2. *Юренева С.В., Ильина Л.М., Муллабаева С.М.* Кожа и половые гормоны (эффекты менопаузы и заместительной гормональной терапии) // *Акушерство и гинекология*. 2010. № 6. С. 16–22.
3. *Рудницкий Л.В.* Заболевания щитовидной железы: лечение и профилактика. 2-е изд. СПб.: Питер, 2006.
4. *Ahsan M.K., Urano Y., Kato S. et al.* Immunohistochemical localization of thyroid hormone nuclear receptors in human hair follicles and in vitro effect of L-triiodothyronine on cultured cells of hair follicles and skin // *J. Med. Invest.* 1998. Vol. 44. № 3–4. P. 179–184.
5. *Rosenfield R.L.* Polycystic ovary syndrome and insulin-resistant hyperinsulinemia // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2001. Vol. 45. № 3. Suppl. P. S95–104.
6. *Zouboulis C.C., Akamatsu H., Stephanek K., Orfanos C.E.* Androgens affect the activity of human sebocytes in culture in a manner dependent on the localization of the sebaceous glands and their effect is antagonized by spironolactone // *Skin Pharmacol.* 1994. Vol. 7. № 1–2. P. 33–40.
7. *Melnik B.C.* FoxO1 – the key for the pathogenesis and therapy of acne? // *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* 2010. Vol. 8. № 2. P. 105–114.
8. *Bergler-Czop B., Brzezicka-Wcislo L.* Dermatological problems of the puberty // *Postepy Dermatol. Alergol.* 2013. Vol. 30. № 3. P. 178–187.
9. *Deplewski D., Rosenfield R.L.* Role of hormones in pilosebaceous unit development // *Endocr. Rev.* 2000. Vol. 21. № 4. P. 363–392.
10. *Chen H.C., Smith S.J., Tow B. et al.* Leptin modulates the effects of acyl CoA: diacylglycerol acyltransferase deficiency on murine fur and sebaceous glands // *J. Clin. Invest.* 2002. Vol. 109. № 2. P. 175–181.
11. *Lakshmi C.* Hormone therapy in acne // *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* 2013. Vol. 79. № 3. P. 322–337.
12. *Суворова К., Гомболева С., Камакина М.* Гиперандрогенные акне у женщин. Новосибирск: Экор, 2000.
13. *Rutkowski K., Sowa P., Rutkowska-Talipska J. et al.* Dehydroepiandrosterone (DHEA): hopes and hopes // *Drugs*. 2014. Vol. 74. № 11. P. 1195–1207.
14. *Baulieu E.E., Thomas G., Legrain S. et al.* Dehydroepiandrosterone (DHEA), DHEA sulfate, and aging: contribution of the DHEAge Study to a sociobiomedical issue // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2000. Vol. 97. № 8. P. 4279–4284.
15. *Hersch E.C., Merriam G.R.* Growth hormone (GH)-releasing hormone and GH secretagogues in normal aging: Fountain of Youth or Pool of Tantalus? // *Clin. Interv. Aging*. 2008. Vol. 3. № 1. P. 121–129.
16. *Conrad F., Paus R.* Estrogens and the hair follicle // *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* 2004. Vol. 2. № 6. P. 412–423.
17. *Kanda N., Watanabe S.* Regulatory roles of sex hormones in cutaneous biology and immunology // *J. Dermatol. Sci.* 2005. Vol. 38. № 1. P. 1–7.
18. *Muramatsu M., Inoue S.* Estrogen receptors: how do they control reproductive and nonreproductive functions? // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2000. Vol. 270. № 1. P. 1–10.
19. *Speroff L.* A clinical understanding of the estrogen receptor // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2000. Vol. 900. P. 26–39.
20. *Schmidt J.B., Lindmaier A., Spona J.* Hormone receptors in pubic skin of premenopausal and postmenopausal females // *Gynecol. Obstet. Invest.* 1990. Vol. 30. № 2. P. 97–100.
21. *Thornton M.J., Taylor A.H., Mulligan K. et al.* The distribution of estrogen receptor beta is distinct to that of estrogen receptor alpha and the androgen receptor in human skin and the pilosebaceous unit // *J. Investig. Dermatol. Symp. Proc. Symp. Proc.* 2003. Vol. 8. № 1. P. 100–103.
22. *Videira I.F., Moura D.F., Magina S.* Mechanisms regulating melanogenesis // *An. Bras. Dermatol.* 2013. Vol. 88. № 1. P. 76–83.
23. *Millington G.W.* Proopiomelanocortin (POMC): the cutaneous roles of its melanocortin products and receptors // *Clin. Exp. Dermatol.* 2006. Vol. 31. № 3. P. 407–412.



24. O'Leary P, Boyne P, Flett P. *et al.* Longitudinal assessment of changes in reproductive hormones during normal pregnancy // Clin. Chem. 1991. Vol. 37. № 5. P. 667–672.
25. Mills S.J., Ashworth J.J., Gilliver S.C. *et al.* The sex steroid precursor DHEA accelerates cutaneous wound healing via the estrogen receptors // J. Invest. Dermatol. 2005. Vol. 125. № 5. P. 1053–1062.
26. Lancerotto L., Lago G., Pescarini E. *et al.* Therapeutic effects of pregnancy on a chronic skin ulcer // Eplasty. 2013. Vol. 13. № 13. P. e29.
27. Ashcroft G.S., Dodsworth J., van Boxtel E. *et al.* Estrogen accelerates cutaneous wound healing associated with an increase in TGF-beta1 levels // Nat. Med. 1997. Vol. 3. № 11. P. 1209–1215.
28. Ashcroft G.S., Mills S.J. Androgen receptor-mediated inhibition of cutaneous wound healing // J. Clin. Invest. 2002. Vol. 10. № 5. P. 615–624.
29. Raghunath R.S., Venables Z.C., Millington G.W. The menstrual cycle and the skin // Clin. Exper. Dermatol. 2015. Vol. 40. № 2. P. 111–115.
30. Thornton M.J. The biological actions of estrogens on skin // Exp. Dermatol. 2002. Vol. 11. № 6. P. 487–502.
31. Emmerson E., Hardman M.J. The role of estrogen deficiency in skin ageing and wound healing // Biogerontology. 2012. Vol. 13. № 1. P. 3–20.
32. Farage M.A., Miller K.W., Elsner P., Maibach H.I. Characteristics of the aging skin // Adv. Wound Care. 2013. Vol. 2. № 1. P. 5–10.
33. Hall G., Phillips T.J. Estrogen and skin: the effects of estrogen, menopause, and hormone replacement therapy on the skin // J. Am. Acad. Dermatol. 2005. Vol. 53. № 4. P. 555–568.
34. Simpson N.B., Cunliffe W.J. Disorders of sebaceous glands // Rook's Textbook of Dermatology / ed. T. Burns, S. Breathnach, N. Cox, C. Griffith. 2004. 7th ed. Massachusetts, USA: Blackwell Publishing Company.
35. Slominski A., Zbytek B., Nikolakis G. *et al.* Steroidogenesis in the skin: implications for local immune functions // J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 2013. Vol. 137. P. 107–123.
36. Прилепская В.Н., Межевитинова Е.А., Назарова Н.М. и др. Лечебные возможности современной гормональной контрацепции. Акцент на дроспиренонсодержащее соединение с новым режимом дозирования // Гинекология. 2012. Т. 14. № 1. С. 42–45.
37. Machado R.B., Pompei Lde M., Giribela A.G., Giribela C.G. Drosiprenone/ethinylestradiol: a review on efficacy and non-contraceptive benefits // Womens Health (Lond. Engl.). 2011. Vol. 7. № 1. P. 19–30.
38. Андреева Е.Н., Карнова Е.А., Пономарева Т.А. Дроспиренон – прогестаген с антиминералкортикоидными свойствами // Акушерство и гинекология. 2004. № 6. С. 51–52.
39. Прилепская В.Н., Межевитинова Е.А. Гормональная контрацепция. 2011.
40. Motivala A., Pitt B. Drosiprenone for oral contraception and hormone replacement therapy: are its cardiovascular risks and benefits the same as other progestogens? // Drugs. 2007. Vol. 7. № 5. P. 647–655.
41. Caprio M., Antelmi A., Chetrite G. *et al.* Antiadipogenic effects of the mineralocorticoid receptor antagonist drosiprenone: potential implications for the treatment of metabolic syndrome // Endocrinology. 2011. Vol. 152. № 1. P. 113–125.
42. Aydin K., Cinar N., Aksoy D.Y. *et al.* Body composition in lean women with polycystic ovary syndrome: effect of ethinyl estradiol and drosiprenone combination // Contraception. 2013. Vol. 87. № 3. P. 358–362.
43. Соболева Е.Л. Комбинированные оральные контрацептивы, содержащие дроспиренон или ципротерона ацетат, в терапии угревой сыпи // Журнал акушерства и женских болезней. 2009. № 2. С. 53–56.
44. Gaspard U., Endrikat J., Desager J.P. *et al.* A randomized study on the influence of oral contraceptives containing ethinylestradiol combined with drosiprenone or desogestrel on lipid and lipoprotein metabolism over a period of 13 cycles // Contraception. 2004. Vol. 69. № 4. P. 271–278.
45. Palombo-Kinne E., Schellschmidt I., Schumacher U., Gräser T. Efficacy of a combined oral contraceptive containing 0.030 mg ethinylestradiol/2 mg dienogest for the treatment of papulopustular acne in comparison with placebo and 0.035 mg ethinylestradiol/2 mg cyproterone acetate // Contraception. 2009. Vol. 79. № 4. P. 282–289.
46. Grandi G., Piacenti I., Volpe A., Cagnacci A. Modification of body composition and metabolism during oral contraceptives containing non-androgenic progestins in association with estradiol or ethinyl estradiol // Gynecol. Endocrinol. 2014. Vol. 30. № 9. P. 676–680.
47. Руководство по контрацепции / под ред. В.Н. Прилепской. М.: МЕДпресс-информ, 2006.
48. Дедов И.И., Андреева Е.Н., Пищулин А.А. Синдром гиперандрогении у женщин. Методическое пособие для врачей. М., 2006.
49. Brincaat M.P., Baron Y.M., Galea R. Estrogens and the skin // Climacteric. 2005. Vol. 8. № 2. P. 110–123.

Hormonal Status and Skin

A.V. Ledina¹, M.B. Khamoshina¹, T.N. Bebneva¹, A.V. Agranovskaya²

¹ Russian University of Peoples' Friendship

² Group of Companies 'Mother and Child', Clinical Hospital 'Lapino'

Contact person: Antonina Vitalyevna Ledina, antoninaledina@yandex.ru

Here, we present the data regarding dermal changes occurring upon disturbed functioning of endocrine glands and opportunities for their correction.

Key words: skin, hypothalamic-pituitary-adrenal system, sex steroids, thyroid hormones, adrenal hormones, androgens

Х ЮБИЛЕЙНАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГОВ И КОСМЕТОЛОГОВ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ВЫСТАВКА

27-29 ОКТЯБРЯ 2016
Санкт-Петербург, отель «Парк Инн Пулковская»



ТЕМАТИКА КОНФЕРЕНЦИИ

- Дерматовенерология: инновационные методы диагностики и терапии
- Косметология: практические решения актуальных задач
- Лечение выпадения волос
- Семинар по дерматоскопии

ОРГАНИЗАТОРЫ

- Санкт-Петербургское научное общество дерматовенерологов им. В.М. Тарновского (отделение Российского общества дерматовенерологов и косметологов)
- ОО «Человек и его здоровье»

ТЕМАТИКА СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ ВЫСТАВКИ

- Фармацевтические препараты
- Медицинские лазерные системы
- Косметологическое и диагностическое оборудование
- Оборудование для физиотерапии и пластической хирургии
- Препараты ботулотоксина
- Препараты для мезотерапии, пилинга и контурной пластики
- Средства коррекции инволюционных изменений кожи
- Расходные материалы

ТЕХНИЧЕСКИЙ ОРГАНИЗАТОР

- ООО «Ай Си Эс»





¹ Первый Московский
государственный
медицинский
университет
им. И.М. Сеченова

² Институт
пластической
хирургии
и косметологии,
г. Москва

³ Корпорация RHANA,
г. Москва

Гормональное здоровье кожи

Д.И. Бурчаков¹, А.Г. Стенько², А.М. Талыбова², А.В. Гилельс³

Адрес для переписки: Денис Игоревич Бурчаков, dr.burchakov@yandex.ru

Кожа поддерживает гормонально-зависимый гомеостаз благодаря ауто-, интра- и паракринным эффектам локально продуцируемых половых гормонов. Указанная продукция реализуется в результате сбалансированной конверсии гормонов-предшественников. В кризисные моменты жизни женщины, в частности в период перименопаузы, а также при системной гипоэстрогении, данный баланс нарушается. Как следствие, ухудшается состояние кожи. Это в свою очередь усугубляет психологическое состояние пациенток.

Плацентарные препараты позволяют восстановить гормональную саморегуляцию, состояние и функции кожи.

Ключевые слова: перименопауза, кожа, паракринное воздействие гормонов, плацентарные препараты

Кожа – это орган, состоящий из множества специализированных клеток, гормональная активность которых различается. Например, катехоламины продуцируются в кератиноцитах, но не в меланоцитах. Кроме того, гормональная активность может меняться под влиянием системных факторов. Так, провоспалительные факторы способны индуцировать синтез эйкозаноидов в кератиноцитах и себоцитах. Защиту кожи от стрессоров обеспечивает система кортиколиберина/проопиомеланокортина [2]. В ответ на синтез провоспалительных цитокинов из кератиноцитов, меланоцитов, эндотелия и нервных волокон выбрасывается кортиколиберин. Гормон активирует свои кожные рецепторы по аутокринному и паракринному пути. Он усиливает синтез и секрецию адренкортикотропного гормона, бета-эндорфина и альфа-меланоцитстимулирующего гормона из проопиомеланокортина с помощью ферментов-конвертаз. Адренкортикотропный гормон в свою очередь активирует стероидогенный острый регуляторный белок, способствуя секреции кортизола, который и контролирует воспаление. Данная система позволяет опередить системную реакцию организма и частично ее заместить.

Андрогены

Андрогеновый рецептор представлен в эпидермальных и фолликулярных кератиноцитах, себоцитах, клетках дермальной

Введение

Кожа традиционно рассматривается как мишень для ряда гормонов. Так, андрогены, синтезируемые в гонадах и коре надпочечников, воздействуют на волосные фолликулы и сальные железы, гипофизарные полипептиды – на меланоциты.

В настоящее время установлено, что многие гормоны синтезируются или подвергаются биологической трансформации в коже. В дальнейшем они могут действовать ауто-, интра- и паракринно либо эндокринно [1]. Таким образом, кожу можно рассматривать как самостоятельный орган эндокринной системы.

Состояние кожи отражает состояние эндокринной системы: наличие или отсутствие патологий. Кожа также реагирует на естественное изменение гормонального фона, в частности во время менс-

труального цикла и перименопаузы [2].

Изучение взаимодействия эндокринной системы и кожи стало предметом нового направления медицины – дерматоэндокринологии.

Пути и механизмы действия гормонов в коже

Понятия «гормональная система» и «эндокринная система» нередко рассматриваются как тождественные. Однако большинство гормонов действуют не только эндокринно, но и интракринно, аутокринно, паракринно. В первом случае гормоны достигают своих мишеней через системный кровоток, в трех других – связываются с рецепторами той же клетки, где они образовались; покидают клетку и воздействуют на нее извне; покидают клетку и воздействуют на ее окружение.



папиллы, дермальных фибробластах и клетках эндотелия. Полиморфизм, обуславливающий усиление активности рецептора к андрогенам, связан с несколькими андрогензависимыми кожными заболеваниями. Так, отдельные исследования нуклеотидного повтора САG свидетельствуют о роли гирсутизма [3]. В то же время вариабельность повтора GGN в гене андрогеновых рецепторов в большей степени влияет на активность гена и ассоциируется с ранним облысением по мужскому типу [4].

В коже синтезируется значимое количество андрогенов, действующих интракринно и паракринно. Их уровень зависит от экспрессии ферментов синтеза андрогенов в соответствующих клетках. Главными поставщиками являются сальные и потовые железы [2].

Клетки кожи, особенно себоциты, способны синтезировать холестерин для клеточных мембран, эпидермального барьера и сального секрета. Себоциты экспрессируют лишь небольшое количество цитохрома P450c17, необходимого для синтеза дегидроэпиандростерона и андростендиона. Однако себоциты, клетки потовых желез и дермальной папиллы способны конвертировать дегидроэпиандростерон, андростендион и, возможно, дегидроэпиандростерон-С в тестостерон и дигидротестостерон.

Молекулярные трансформации андрогенов происходят благодаря ферменту 17-бета-гидроксистероиддегидрогеназе (17-бета-ГСД). В коже экспрессия 17-бета-ГСД обнаружена в сально-волосяных фолликулах и эпидермальных кератиноцитах. Известно 12 ее изоформ. Сальные железы способны продуцировать пять из них. Наиболее активно вырабатываются 17-бета-ГСД-2 и 17-бета-ГСД-5. Первая инактивирует стероиды, вторая конвертирует андростендион в тестостерон. Как следствие, их действие уравнивается.

На коже лица более активны изоформы 17-бета-ГСД-3 и 17-бета-

ГСД-5 [4]. Этим можно объяснить ее большую чувствительность к андрогенам.

Таким образом, индивидуальная чувствительность к андрогенам складывается из особенностей рецептора, баланса разнонаправленных действий изоформ 17-бета-ГСД, а также количества локально продуцируемых гормонов. Она в свою очередь обуславливает эффективность медикаментозной терапии при синдромах, связанных с избытком андрогенов.

Возможно, полученные данные помогут в выработке персонализированного подхода к терапии акне и других патологий.

Установлено, что применение плацентарного препарата Лаеннек в комплексном лечении акне повышает эффективность базисной терапии, способствует сокращению ее длительности и сохранению клинического и эстетического результата.

Системное и локальное действие препарата Лаеннек обеспечивается пептидными факторами, входящими в его состав. Они способствуют балансировке гуморальной регуляторной сети, в том числе в результате нормализации локального гормонального гомеостаза. Как следствие, нормализуется функционирование клеток кожи, улучшаются процессы регенерации и заживления ран.

На рисунках 1 и 2 представлена динамика клинических проявлений акне средней степени тяжести на фоне терапии препаратом Лаеннек. Препарат вводился внутривенно капельно по 4 мл два раза в неделю, курс – 6–10 инъекций. Одновременно осуществлялось локальное введение (фармафорез), курс – 8–10 сеансов. Результат применения одной процедуры фармафореза препарата Лаеннек при легкой степени тяжести акне продемонстрирован на рис. 3.

Известно, что андрогены способны более интенсивному потоотделению у мужчин по сравнению с таковым у женщин в аналогичных ситуациях. Это различие появляется в период пубертата.



Рис. 1. Пациентка Н. с акне средней степени тяжести до лечения (А) и после курса внутривенных введений и фармафореза препарата Лаеннек (Б)

На потовые железы приходится более половины активности 5-альфа-редуктазы, в них также экспрессируются андрогеновый рецептор и ферменты, необходимые для конверсии дегидроэпиандростерона в дигидротестостерон. Однако секреторная активность потовых желез не зависит от андрогенов напрямую. Установлено, что терапия андрогенами не стимулирует потоотделение у взрослых женщин и не снижает его у мужчин. Андрогены формируют различие между полами, но не поддерживают его. Возможно, это достигается благодаря дифференциации апоэкринных желез. Апоэкринные железы – особый вид потовых желез, которые во время пубертата развиваются из эккринных или эккриноподобных предшественников. В ответ на аналогичную нервную стимуля-



Рис. 2. Пациентка К. с акне средней степени тяжести до лечения (А) и после курса внутривенных введений и фармафореза препарата Лаеннек (Б)



Рис. 3. Пациентка З. с акне легкой степени тяжести до лечения (А) и после одной процедуры фармафореза препарата Лаеннек (Б)

цию они развивают секреторную активность в семь раз выше, чем другие потовые железы. Их избыток может быть причиной развития гипергидроза [5].

Эстрогены

Существует два внутриклеточных рецептора к эстрогенам – альфа и бета. Они принадлежат к суперсемейству ядерных гормональных рецепторов и гомологичны примерно на 60%. Кроме того, рецепторы обладают одинаковой аффинностью к эстрадиолу.

В большинстве случаев эстрогены действуют по классическому геномному пути, то есть связываются с рецептором в зоне ядра и влияют на геном клетки. Однако в ряде случаев клеточный ответ на эстрогены наступает быстрее, чем это возможно при чисто геномном ответе. Эстрогеновые рецепторы (ЭР) могут активировать сигнальные каскады вторичных мессенджеров, в том числе аденилатциклазу, циклический аденозинмонофосфат, фосфолипазу С, протеинкиназу С, лиганд- и вольтажзависимые ионные каналы. В одних случаях ЭР-альфа противостоит ЭР-бета, в других – выступает как его гетеродимер или гомодимер, регулируя активность ряда генов, в том числе антипролиферативных [6]. Изучение первичной культуры фибробластов женской кожи показало, что эти клетки экспрессируют мРНК и белки для ЭР-альфа и ЭР-бета. С помощью методов иммуногистохимии выявлено, что ЭР-бета экспрессируется преимущественно в зоне ядра, ЭР-альфа – в ядре и цитоплазме. Это еще раз подтверждает, что эстрадиол не только воздействует на экспрессию генов, но и вызывает клеточный ответ. Интересно, что в фибробластах кожи в период постменопаузы эстрадиол повышает экспрессию собственных рецепторов [7]. Возможно, это позволяет сохранить на необходимом уровне клеточные эффекты эстрадиола в условиях системной гипоестрогении.

Эстрогены препятствуют старению кожи, истончению эпидермиса, поддерживая тургор.

Изменения кожи и способы их коррекции

Пери- и постменопауза – самые сложные периоды в онтогенезе женской репродуктивной системы. После многих лет ритмических колебаний эстрогенов и прогестерона в рамках менструального цикла начинается период перестройки. Нарушается координация между гипоталамусом, гипофизом и яичниками. По мере снижения количества фолликулов и, следовательно, уровня ингибина увеличивается уровень фолликулостимулирующего гормона. Уровень эстрадиола сначала резко колеблется, потом неуклонно снижается. Его влияние на органы и системы женского организма ослабевает, развивается гипоестрогения.

Выключение функции яичников физиологично, однако очень часто организм женщины не может в полной мере адаптироваться к его последствиям. Такая дезадаптация проявляется вазомоторными (приливы жара, ночная потливость) и психосоматическими (раздражительность, вялость, головные боли, расстройства сна и др.) симптомами, которые отмечаются у 35–80% женщин в пери- и постменопаузе. Указанные симптомы значительно ухудшают качество жизни. Со временем к указанным симптомам присоединяются урогенитальные проблемы и разные обменные нарушения [8].

В пери- и постменопаузе кожа представляет особый интерес для клиницистов. Во-первых, проблемы кожи более очевидны. Изменение состояния кожи может стать причиной обращения к врачу и мотивацией начать лечение.

Во-вторых, при угасании функции яичников кожа переходит на самообеспечение эстрогенами. Нормализация ее функции позволит локально компенсировать гипоестрогению.



Улучшение состояния кожи будет способствовать улучшению психологического состояния женщины. Как следствие, повысятся адаптационные возможности организма. Кожные проблемы в перименопаузе разнообразны. Снижение уровня эстрадиола при сохранной активности тестостерона приводит к выделению более вязкого секрета сальными железами. Кожа становится более сухой, в некоторых случаях развивается акне.

Кроме того, тестостерон стимулирует рост волос, особенно в области лица.

Гипоэстрогения обуславливает перераспределение подкожной жировой клетчатки. В результате появляются морщины, кожа теряет свою подвижность. Уменьшение объема жировой ткани в молочных железах обуславливает изменение их формы.

Дефицит эстрогенов приводит к снижению синтеза и регенерации коллагена и эластина. Волокна изнашиваются, особенно при перегрузке солнечной радиацией, развивается эластоз.

Поскольку эстрогены отчасти контролируют рост и функцию кожных капилляров, вследствие их дефицита снижается и кожный кровоток. Базальный слой эпидермиса лишается необходимого количества кислорода и микронутриентов. Рост кожи замедляется, она становится тоньше, а за счет более активной потери влаги – более сухой.

Такая кожа не способна выполнять свои функции как прежде, в том числе гормональные.

Чтобы устранить или отсрочить указанные выше изменения кожи, необходима как топическая, так и системная терапия.

С этиотропной точки зрения целесообразна менопаузальная гормональная терапия (МГТ). Однако у такой терапии есть ряд противопоказаний. Поэтому согласно рекомендациям Международного общества по менопаузе женщины, которым МГТ противопоказана, а также женщины, которые отказываются применять

гормональные препараты, могут использовать иные средства для предотвращения проблем со здоровьем в перименопаузе [9].

Кроме того, для оздоровления кожи одних гормонов недостаточно. Коже необходимы минералы, мукополисахариды, нуклеиновые и органические кислоты. Различные витаминно-минеральные комплексы не решают данную проблему, поскольку такой состав очень сложно сформировать искусственно и многие низкомолекулярные органические вещества имеют низкую биодоступность. Возможный выход – использование плацентарных препаратов (ПП). Одним из наиболее изученных препаратов этой группы является Лаеннек (корпорация Japan Bio Products). Препарат разработан в Японии при поддержке правительства страны и сейчас применяется во многих странах мира. Лаеннек представляет собой раствор очищенного гидролизата плаценты человека, содержащий нуклеиновые кислоты, витамины, жирные кислоты, минералы, интерлейкины и др. Препарат выпускается в ампулах объемом 2 мл для в/м и в/в капельных инъекций.

Производственный цикл препарата Лаеннек состоит из нескольких этапов с многократным контролем качества согласно требованиям GMP (Good Manufacturing Practice – Надлежащая производственная практика). Это обеспечивает стерильность биологического материала.

Лаеннек применяется для антиэйджинговой терапии и в косметологии. Он обладает антиоксидантными и противовоспалительными эффектами. Его применение способствует улучшению регенерации кожи и восстановлению ее функций, в том числе гормональной.

Несмотря на системную гипоэстрогению, кожа начинает регулировать собственные обменные и трофические процессы посредством интракринного и аутокринного действия ее стероидов. При этом

необходимость в синтезе эстрогенов *de novo* отсутствует – нужной концентрации можно достичь путем конверсии андростендиона и дегидроэпиандростерона, содержащихся в препарате Лаеннек. Этот процесс также уравнивает андрогенные и эстрогенные кожные эффекты.

На фоне терапии препаратом Лаеннек уменьшается количество морщин и пигментных пятен, повышаются эластичность и тонус кожи. Указанные эффекты близки к эффектам МГТ.

На этом сходство действия ПП и МГТ не заканчивается.

В рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании изучалась эффективность препарата Лаеннек для облегчения климактерических симптомов. 108 его участниц были разделены на две группы. Пациентки основной группы в течение четырех недель получали ПП в виде инъекций. На фоне проводимой терапии отмечено достоверное снижение индекса Купермана – -12,3 против -7,15 балла в контрольной группе, $p = 0,012$ [10]. В другом исследовании с аналогичным дизайном в основной группе данный индекс снизился на $14,0 \pm 9,4$ балла, в контрольной – на $7,6 \pm 5,7$ балла ($p < 0,001$) [11].

Еще в одном исследовании пациентки в возрасте от 40 до 64 лет применяли Лаеннек в течение восьми недель. Контрольная группа получала инъекции физиологического раствора. На фоне терапии ПП достоверно сократилось количество баллов по шкале степени менопаузы (MRS II) ($p = 0,03$), а также повысился уровень эстрадиола ($p = 0,03$) [12].

Перспективным представляется сочетание препарата Лаеннек с мелатонином, который за счет тканевых антиоксидантных эффектов и влияния на гипоталамо-гипофизарную систему купирует климактерические симптомы.

Эффективность ПП в целом и препарата Лаеннек в частности в отношении улучшения состоя-



ния кожи достигается не только за счет опосредованного воздействия на интра- и паракринную гормональную функцию, но и за счет увеличения концентрации инсулиноподобного фактора роста 1 в сыворотке крови [12], стабилизации уровня холестерина, ферментов печени в сыворотке крови [13], индуцирования восстановления естественной пигментации кожи и волос вследствие модуляции экспрессии

медь-зависимого фермента тирозиназы и тирозиназа-связанных белков 1 и 2 [14].

Заключение

Интракринные, паракринные и аутокринные эффекты эстрогенов, образующихся в тканях-мишенях, позволяют поддержать состояние организма в условиях гипоестрогении. К сожалению, эти механизмы очень чувствительны к различным видам стресса.

Избыток свободных радикалов, дефицит микронутриентов и другие факторы препятствуют сбалансированной конверсии андрогенов в эстрогены. Гормональный дисбаланс обуславливает запуск механизмов старения. Прежде всего это отражается на состоянии и функциях кожи.

Улучшить состояние кожи в период пери- и постменопаузы и восстановить ее функции возможно с помощью препарата Лаеннек. ●

Литература

1. Labrie F., Luu-The V., Labrie C. et al. Intracrinology and the skin // *Horm. Res.* 2000. Vol. 54. № 5–6. P. 218–229.
2. Zouboulis C.C. The human skin as a hormone target and an endocrine gland // *Hormones (Athens)*. 2004. Vol. 3. № 1. P. 9–26.
3. Ibáñez L., Ong K.K., Mongan N. et al. Androgen receptor gene CAG repeat polymorphism in the development of ovarian hyperandrogenism // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003. Vol. 88. № 7. P. 3333–3338.
4. Thiboutot D., Martin P., Volikos L., Gilliland K. Oxidative activity of the type 2 isozyme of 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase (17beta-HSD) predominates in human sebaceous glands // *J. Invest. Dermatol.* [Internet]. 1998. Vol. 111. № 3. P. 390–395.
5. Zouboulis C.C., Chen W.C., Thornton M.J. et al. Sexual hormones in human skin // *Horm. Metab. Res.* 2007. Vol. 39. № 2. P. 85–95.
6. Saji S., Hirose M., Toi M. Clinical significance of estrogen receptor beta in breast cancer // *Cancer Chemother. Pharmacol.* [Internet]. 2005. Vol. 56. Suppl. 1. P. 21–26.
7. Haczynski J., Tarkowski R., Jarzabek K. et al. Differential effects of estradiol, raloxifene and tamoxifen on estrogen receptor expression in cultured human skin fibroblasts // *Int. J. Mol. Med.* [Internet]. 2004. Vol. 13. № 6. P. 903–908.
8. Сметник В.П., Ильина Л.М. Роль половых гормонов в развитии метаболических расстройств у женщин в пери- и ранней постменопаузе // *Климактерий*. 2009. № 1. С. 8–13.
9. Birkhäuser M.H., Panay N., Archer D.F. et al. Updated practical recommendations for hormone replacement therapy in the peri- and postmenopause // *Climacteric* [Internet]. 2008. Vol. 11. № 2. P. 108–123.
10. Lee Y.K., Chung H.H., Kang S.B. Efficacy and safety of human placenta extract in alleviating climacteric symptoms: prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* [Internet]. 2009. Vol. 35. № 6. P. 1096–1101.
11. Kim J.H. The effect of human placenta extract on postmenopausal symptoms, estradiol and FSH. Seoul, 2008.
12. Kong M.H., Lee E.J., Lee S.Y. et al. Effect of human placental extract on menopausal symptoms, fatigue, and risk factors for cardiovascular disease in middle-aged Korean women // *Menopause* [Internet]. 2008. Vol. 15. № 2. P. 296–303.
13. Минушкин О.В., Калинин А.В., Масловский Л.В. Лаеннек: опыт внутривенного капельного введения при лечении некоторых диффузных заболеваний печени // *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2005. № 2. С. 27–30.
14. Mallick S., Singh S.K., Sarkar C. et al. Human placental lipid induces melanogenesis by increasing the expression of tyrosinase and its related proteins in vitro // *Pigment Cell Res.* 2005. Vol. 18. № 1. P. 25–33.

Hormones and Skin Health

D.I. Burchakov¹, A.G. Stenko², A.M. Talybova², A.V. Gilels³

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

² Institute of Plastic Surgery and Cosmetology, Moscow

³ Corporation RHANA, Moscow

Contact person: Denis Igorevich Burchakov, dr.burchakov@yandex.ru

Human skin maintains hormone-dependent homeostasis by means of auto-, intra- and paracrine action of locally produced sex steroids. This production is executed by balanced conversion of hormone precursors. Perimenopause and subsequent systemic lack of estrogen disrupt this balance. Skin condition deteriorates, worsening psychological difficulties, typical for this period of life. Human placenta extracts with their complex compound of active substances recover skin's ability to self-regulate hormone action and restore its esthetics and function.

Key words: perimenopause, skin, paracrine hormone action, human placenta extracts

ЛАЕННЕК

гидролизат плаценты человека

ГЕПАТОПРОТЕКТОР • ИММУНОМОДУЛЯТОР • ГЕРОПРОТЕКТОР



Реклама

УНИКАЛЬНЫЙ СОСТАВ • ЭНЕРГИЯ МОЛОДОСТИ

Разглаживание морщин, регуляция обменных и трофических процессов, восстановление качества и естественной пигментации кожи и волос за счет:

- опосредованного воздействия на интра- и паракринную гормональную функцию;
- увеличения концентрации IGF-1 в сыворотке крови;
- стабилизации уровня холестерина ферментов печени в сыворотке крови;
- модуляции экспрессии медь-зависимого фермента тирозиназы и тирозиназа-связанных белков TRP-1 и TRP-2;
- антиоксидантной защиты;
- противовоспалительного действия.

JAPAN BIO PRODUCTS CO., LTD.

Эксклюзивный дистрибьютор в РФ –
Медицинская корпорация RHANA
125009, г. Москва, Леонтьевский пер., д. 2а, стр.1
+7(495) 609 98 01, +7(495) 609 98 03
www.laennec.ru, www.rhanaopt.ru





Хронические заболевания кожи через призму патологии желудочно-кишечного тракта

Ю.Б. Успенская

Адрес для переписки: Юлия Борисовна Успенская, jusp@mail.ru

Анализ литературы свидетельствует о высокой распространенности у пациентов с хроническими дерматозами (псориазом, акне, розацеа) заболеваний гепатобилиарной системы и кишечника, приводящих к нарушению его микробиоценоза и проницаемости. В статье продемонстрирована общность механизмов изменения иммунного ответа и метаболизма при хроническом воспалительном процессе в коже и желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). Рассмотрена целесообразность включения в комплексную терапию псориаза, акне, розацеа мероприятий, направленных на нормализацию функции ЖКТ. Это может оказать адъювантное действие на уровне кожи и нивелировать неблагоприятные последствия длительного применения базисной терапии.

Ключевые слова: псориаз, акне, розацеа, желудочно-кишечный тракт, гепатобилиарная система, неалкогольная жировая болезнь печени, синдром избыточного бактериального роста в тонком кишечнике, кишечная микрофлора, *Helicobacter pylori*

В последние десятилетия многие дерматологические заболевания рассматриваются не как локальный патологический процесс, а как системное нарушение. Исследования в этом направлении были индуцированы неясностью их этиологии, недостаточной эффективностью топической терапии и высокой частотой рецидивов. В результате полиэтиологическими сегодня признаны акне, розацеа и псориаз.

Помимо наследственных факторов и факторов внешней среды, нарушений иммунных реакций, психоэмоциональных расстройств в ответ на воздействие стрессоров все большее значение в развитии и поддержании патологий кожи придается нарушениям желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Органы ЖКТ играют важную роль не только в расщеплении, усвоении питательных веществ, экскреции продуктов

обмена, но и в поддержании иммунного и обменного гомеостаза. Нарушение одной из этих функций может привести к изменениям в различных органах и системах, в том числе коже.

Псориаз

Псориаз относится к хроническим иммуноопосредованным воспалительным гиперпролиферативным заболеваниям кожи, которым страдают около 2–3% населения [1]. В его этиологии наиболее значимыми считаются генетические факторы, нарушения иммунной системы и факторы окружающей среды. Вместе с тем именно в отношении псориаза накоплено наибольшее количество доказательств его взаимосвязи с патологиями органов пищеварения.

Одна из широко обсуждаемых гастроэнтерологических коморбидностей псориаза – хронические заболевания кишечника.

Установлено, что распространенность псориаза у пациентов с болезнью Крона значительно выше, чем в популяции, – 9,6% [2, 3]. Болезнь Крона – хроническое прогрессирующее воспалительное заболевание, поражающее любой отдел пищеварительного тракта. Болезнь Крона, как и псориаз, имеет аутоиммунную этиологию.



Исследования взаимосвязи этих заболеваний были начаты в 90-х гг. прошлого века. К настоящему времени общность нарушений врожденного и приобретенного иммунитета доказана. Прежде всего это высокая частота корреляции полиморфизма генов – регуляторов иммунного ответа, расположенных в локусах хромосом 6p22, 16q, 1p31 и 5q33. Установлено также, что развитие неконтролируемого воспаления при псориазе и болезни Крона – результат дисбаланса про- и противовоспалительных цитокинов, сдвига субпопуляций Т-лимфоцитов (Th) с увеличением Th17, Th22 и снижением активности Т-регулирующих клеток. Подтверждением также является аналогичная эффективность специфической иммуотропной терапии [4].

Недавно появились данные о коморбидности псориаза и целиакии (глютеновой энтеропатии). Целиакия – хроническое заболевание кишечника иммунной этиологии, ассоциированное со специфической воспалительной реакцией слизистой оболочки тонкого кишечника при употреблении продуктов, содержащих белок злаков – глютен. Увеличение уровня серологических маркеров целиакии (антитела к глиадину, иммуноглобулин А) отмечено у 14% пациентов с псориазом, в контрольной группе – у 5%. Кроме того, их значения коррелируют с тяжестью течения псориаза. В то же время при псориазе на фоне повышения антител, специфичных для целиакии, не всегда выявлялись гистологические маркеры повреждения слизистой оболочки кишечника. Это может свидетельствовать о предрасположенности части пациентов с псориазом к развитию непереносимости глютена. Получены данные, свидетельствующие о снижении выраженности клинических проявлений псориаза и лабораторных маркеров целиакии при соблюдении безглютеновой диеты [5, 6]. Гипотезы о взаимосвязи псориаза и целиакии основываются на общих генетических факторах

нарушения врожденного и приобретенного иммунного ответа, повышении кишечной проницаемости, дефиците витамина D, абсорбция которого снижается при глютеновой энтеропатии [7–10].

Таким образом, наличие у больных псориазом симптомов кишечной дисфункции (диареи, вздутия живота, бурления), анемии и мальабсорбции служит основанием определения сывороточных маркеров целиакии. При выявлении повышенного уровня антител соблюдение безглютеновой диеты может иметь положительный эффект в отношении проявлений псориаза [11].

Патофизиологические параллели развития псориаза и хронических заболеваний кишечника не ограничиваются предрасположенностью к иммунной аутоагрессии. Так, утяжеление течения псориаза при различных заболеваниях ЖКТ, сопровождающихся повреждением кишечной стенки, связывают с повышением проницаемости кишечного барьера [13]. Врожденную или приобретенную повышенную кишечную проницаемость некоторые авторы относят к значимым звеньям патогенеза псориаза. Кишечник, как и кожа, является барьером между внешней и внутренней средой организма. Повышение кишечной проницаемости в результате воспалительных процессов или нарушений микробиоценоза приводит к увеличению транслокации продуктов микробного метаболизма, микробных антигенов, токсинов во внутренние среды организма. Как следствие, избыточная стимуляция иммунной системы и развитие локальных и системных аномальных воспалительных и аллергических реакций [13]. Эти нарушения отмечают как в тонком, так и в толстом кишечнике.

Таким образом, первичной причиной персистирующего системного воспаления при псориазе может быть патология кишечника.

Нарушение функции кишечного барьера может быть результатом существенного изменения его микробиоты. Так, у пациентов

с псориазом и псориатическим артритом выявлено снижение разнообразия состава кишечной микрофлоры [14]. Это наблюдается и при хронических воспалительных заболеваниях кишечника. Значительное число публикаций последних лет свидетельствует о взаимосвязи псориаза с патологией гепатобилиарной системы, в большей степени с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) и желчнокаменной болезнью (ЖКБ). Это соответствует современным представлениям о патогенезе псориаза. Коморбидными псориазу признаны артропатии, увеиты, воспалительные заболевания кишечника, сердечно-сосудистые заболевания, остеопороз, метаболический синдром и тревожно-депрессивные расстройства [15]. В основе развития НАЖБП лежит избыточное накопление триглицеридов в ткани печени. Заболевание начинается с жирового гепатоза, далее переходит в стеатогепатит и в случае дальнейшего прогрессирования в фиброз и цирроз [16]. НАЖБП считается одной из составляющих метаболического синдрома и даже рассматривается как его печеночное проявление.

Распространенность НАЖБП и метаболического синдрома среди больных псориазом составляет 10–25%. Это выше, чем в общей популяции.

У пациентов с НАЖБП и псориазом увеличивается риск развития более тяжелых фибротических изменений в ткани печени по сравнению с пациентами с НАЖБП, не страдающими псориазом [7, 17]. В исследовании «случай – контроль», проведенном P. Gisondi и соавт. (2009), НАЖБП диагностировалась приблизительно у половины пациентов с псориазом и у трети лиц группы контроля. При этом у большинства больных псориазом НАЖБП сочеталась с метаболическим синдромом и более высокими значениями маркеров воспаления (С-реактивный белок) [18]. Важно отметить, что наличие НАЖБП коррелирует с величиной индекса



распространенности и тяжести псориаза (PASI). Аналогичные данные получены в крупном когортном исследовании E.A. van der Voort и соавт. (2014) [19]. При этом псориаз признан одним из независимых факторов риска развития НАЖБП.

Одним из ключевых факторов развития НАЖБП являются ожирение и метаболический синдром. Ожирение также предрасполагает к развитию псориаза, а наличие псориаза повышает риск ожирения. Так, у больных псориазом коэффициент риска развития ожирения равен 1,18. Кроме того, ожирение напрямую коррелирует с тяжестью проявлений псориаза [20, 21].

При этих двух заболеваниях отмечается хроническое умеренное воспаление. В жировой ткани вырабатывается комплекс биологически активных веществ, оказывающих медирующее воздействие на разные параметры метаболизма и активность воспалительных реакций. С увеличением массы жировой ткани индуцируется продукция адипокинов и цитокинов, таких как лептин, фактор некроза опухоли альфа (ФНО-альфа), интерлейкин (ИЛ) 6, 17 и резистин, играющих ключевую роль в патогенезе метаболического синдрома и обладающих провоспалительными свойствами. В то же время в адипоцитах снижается синтез противовоспалительного адипоцитокина – адипонектина. Для НАЖБП и псориаза характерен дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов [22]. Содержание ФНО-альфа, регулирующего иммунные и воспалительные реакции, обусловлено индексом массы тела, процентным содержанием жировой ткани, гиперинсулинемией. У пациентов с НАЖБП его уровень повышен [22]. Помимо ожирения факторами развития НАЖБП считаются инсулинорезистентность, гиперинсулинемия, дислипидемия. ФНО-альфа ингибирует фосфорилирование тирозина инсулинового рецептора и субстрата 1 инсулинового

рецептора, что приводит к снижению биологического ответа тканей на инсулин и нарушению транспорта глюкозы в клетки. Развитие инсулинорезистентности – один из первых этапов к развитию НАЖБП [23]. Уменьшение массы тела, наоборот, способствует снижению уровня ФНО-альфа и инсулинорезистентности [22].

У пациентов с псориазом уровень ФНО-альфа значительно повышен и пропорционален индексу PASI [24]. При псориазе ФНО-альфа индуцирует пролиферацию кератиноцитов, продукцию провоспалительных цитокинов, молекул эндотелиальной клеточной адгезии и активрует процессы ангиогенеза [25, 26].

При ожирении отмечаются повышение уровня лептина и лептинорезистентность, которые вовлечены в патогенез НАЖБП. Увеличение содержания лептина наблюдается и при псориазе, при этом псориаз признан фактором риска гиперлептинемии. Предполагают, что, смещая баланс цитокинов с Th2- в сторону Th1-иммунного ответа (в сторону последних), лептин стимулирует воспалительные реакции, пролиферативные и антиапоптотические процессы в Th [27].

Провоспалительные цитокины ИЛ-6 и -17 участвуют в иммунновоспалительных реакциях как при псориазе, так и при НАЖБП. Метаболический синдром, нарушение толерантности к глюкозе, инсулинорезистентность, часто сопутствующие обоим заболеваниям, характеризуются повышенной выработкой указанных провоспалительных агентов [28–30]. При этом у пациентов с псориазом и ожирением содержание ИЛ-6 значительно превышает таковое у лиц в контрольной группе [31, 32].

Предполагают, что ИЛ-17 при НАЖБП играет определенную роль в прогрессировании стеатогепатоза в стеатогепатит [30]. При псориазе ИЛ-17 стимулирует продукцию кератиноцитами ИЛ-6. В свою очередь ИЛ-6 индуцирует миграцию Th в кожу и регулирует

пролиферацию и дифференцировку клеток дермы и эпидермиса [24]. Степень кожных проявлений псориаза положительно коррелирует с сывороточным уровнем ИЛ-6 и -17 [30].

Адипонектин, продуцируемый жировой тканью, относится к противовоспалительным адипоцитокинам. Он оказывает противоположное воздействие на метаболизм. Его содержание в крови обратно пропорционально индексу массы тела и значительно снижено у пациентов с ожирением, сахарным диабетом 2 типа и НАЖБП [33, 34]. Адипонектин способствует повышению чувствительности тканей к инсулину. Его противовоспалительный эффект как при псориазе, так и при НАЖБП осуществляется за счет супрессии Th1-иммунного ответа [35, 36]. Этот эффект складывается из ингибирования синтеза провоспалительных цитокинов ФНО-альфа, ИЛ-6, снижения продукции молекул адгезии эндотелия сосудов 1, реактивных форм кислорода и активации экспрессии противовоспалительного цитокина ИЛ-8 [37]. При псориазе и НАЖБП продукция адипонектина подавляется высокими концентрациями провоспалительных агентов, и его уровень обратно пропорционален значениям ФНО-альфа и ИЛ-6 [25, 26, 38–40]. Примечательно, что у больных псориазом, который сочетается с НАЖБП, уровень сывороточного адипонектина ниже, чем у больных псориазом без поражений печени [35].

Велика вероятность вклада НАЖБП в усугубление тяжести течения псориаза вследствие продукции медиаторов воспаления печени на фоне минимального хронического воспалительного процесса. У пациентов с НАЖБП существенно выше содержание провоспалительных цитокинов (С-реактивный белок, ИЛ-6, реактивные формы кислорода), чем у здоровых лиц [41, 42]. Как упоминалось выше, перечисленные биологические медиаторы поддерживают воспаление и способс-



твуют нарушению процессов пролиферации в коже при псориазе. Порочный круг замыкается.

Таким образом, взаимосвязь псориаза и НАЖБП обусловлена нарушениями углеводного и жирового обмена, а также комплексом локальных и системных иммунных нарушений, поддерживающих персистирующее воспаление умеренной активности.

Терапия псориаза предполагает применение топических и системных препаратов. Некоторые из них (используемые преимущественно для лечения тяжелых и резистентных форм заболевания) известны своими токсическими эффектами, особенно у пациентов с сочетанной патологией печени. Так, иммуносупрессивная терапия метотрексатом при НАЖБП сопряжена с повышенным риском развития токсического гепатита. Повышение лабораторных маркеров повреждения гепатоцитов отмечается примерно у половины пациентов с псориазом, принимавших метотрексат [43]. Аналогичные неблагоприятные эффекты возможны при использовании циклоспорина А [44].

С учетом высокой ассоциации псориаза с НАЖБП перед назначением иммуносупрессивной терапии и в процессе лечения необходимо контролировать состояние печени: оценивать как лабораторные маркеры ее повреждения, так и степень выраженности фиброза (эластометрия).

Специфических рекомендаций по лечению пациентов с псориазом и НАЖБП не существует. Однако рекомендации по изменению рациона питания и образа жизни могут иметь большое значение для коррекции нарушений метаболизма, сопутствующих псориазу. У пациентов с избыточной массой тела или ожирением продемонстрировано значительное уменьшение степени тяжести кожных проявлений псориаза при снижении массы тела [45]. Это можно объяснить нормализацией уровней и соотношения про- и противовоспа-

лительных адипокинов и цитокинов, секретируемых жировой тканью, и, как следствие, снижением активности системного воспаления [46].

Интересные данные получены в исследовании L.X. Tong и соавт. (2015) в отношении повышения риска развития псориаза у лиц с ЖКБ [47]. Причины этого не до конца ясны. Однако в одном из последних исследований установлено, что гиперхолестеринемия является одним из факторов риска развития псориаза. Следовательно, она может быть общим патогенетическим звеном псориаза и ЖКБ [48]. Установлено, что длительная (более семи лет) гиперхолестеринемия значимо повышает вероятность развития псориаза [48].

В связи со сказанным, пациентов с псориазом необходимо рассматривать как группу риска развития НАЖБП и ЖКБ. Поэтому важно выявлять данную патологию на ранних этапах и предпринимать меры для предотвращения ее прогрессирования.

Акне

Акне (угревая болезнь) – очень распространенное заболевание в развитых странах. Его частота встречаемости неуклонно растет со второй половины прошлого века. Ранее пик заболеваемости приходился на пубертатный период, в настоящее время – на взрослое население [49].

Акне является хроническим воспалительным заболеванием сальных желез и волосяных фолликулов, в основе патогенеза которого лежат повышенная продукция кожного сала, фолликулярный гиперкератоз, повышенное высвобождение медиаторов воспаления. В развитии перечисленных механизмов значимую роль играют локальное воздействие андрогенов и присутствие микробных факторов [35, 50].

Кроме того, отмечается частая коморбидность акне и различных патологий ЖКТ. В одном из исследований с участием около 13 тыс. подростков установлено,

что пациенты с акне чаще страдают функциональными расстройствами ЖКТ, сопровождающимися запорами, неприятным запахом изо рта и желудочно-пищеводным рефлюксом [51]. Нарушения в составе кишечной микрофлоры с развитием синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке (СИБР) у пациентов с себорейным дерматитом зафиксированы в исследовании Н. Zhang и соавт. (1999) [52]. Расстройства кишечного микробиома выявлены у 54% пациентов с акне в исследовании Л.А. Волковой и соавт. (2001) [53]. Напомним, что СИБР характеризуется увеличением содержания микроорганизмов в тонком кишечнике более чем 10^5 КОЕ/мл аспирата из тощей кишки. При этом степень выраженности дисбиотических нарушений кишечной микрофлоры напрямую связана с тяжестью кожных проявлений, а значительное изменение ее состава – с длительным, рецидивирующим течением заболевания и резистентностью к проводимому лечению [54]. Последствиями СИБР, опосредованно способствующими поддержанию патологического процесса в коже, являются нарушение расщепления, синтеза и абсорбции макро- и микронутриентов. Кроме того, избыточная продукция микроорганизмами токсичных метаболитов может приводить не только к нарушению усвоения питательных веществ, но и к повреждению клеток кишечного эпителия [55]. При повреждении энтероцитов и снижении плотности межклеточных контактов нарушается функция кишечного барьера. В результате повышается кишечная проницаемость для микробных метаболитов и фрагментов их клеток.

Нарушенная кишечная проницаемость может влиять на степень выраженности акне.

У пациентов с акне в крови чаще обнаруживается липополисахаридный эндотоксин *Escherichia coli* и определяется высокая реактивность к нему [56]. В исследо-



вании L. Juhlin и соавт. (1983) [57] повышенная реактивность к липополисахаридному эндотоксину *E. coli* была выявлена в 65% случаев в группе пациентов с акне и ни в одном случае в группе здоровых лиц. Увеличение в крови под влиянием кишечных микроорганизмов концентрации циркулирующих эндотоксинов указывает на значимость у части пациентов с акне повышенной кишечной проницаемости.

Роль нарушения моторной кишечной функции при угревой болезни не доказана. И хотя в исследовании Н. Zhang и соавт. (2008) [51] установлена более высокая распространенность запоров у подростков с угревой болезнью, однозначных доказательств влияния данного фактора на развитие заболевания пока нет. Вместе с тем известно, что у пациентов с функциональным запором снижены концентрации нормальных представителей кишечной микрофлоры в фекальных массах, повышена кишечная проницаемость и выражены реакции системного иммунного ответа [58], что, по-видимому, может быть экстраполировано и на пациентов с угревой болезнью.

При обсуждении возможности регулирования кишечной микрофлоры у больных акне в первую очередь следует обратить внимание на алиментарные факторы. В ряде исследований продемонстрирована взаимосвязь особенностей питания с выраженностью акне и частотой рецидивов. Высокожировая или высокоуглеводная диета приводит к снижению бифидобактерий в кишечной микрофлоре и увеличению кишечной проницаемости и пассажа липополисахаридных токсинов через кишечный барьер. Это способствует активации окислительного стресса и умеренно выраженного системного воспалительного ответа [59].

Прием пробиотических препаратов уменьшает риск попадания липополисахаридных эндотоксинов в системный кровоток и реактивность иммунной системы на них,

в результате снижается выраженность системного воспаления [60]. Употребление сладкой, жареной и высококалорийной пищи с низким содержанием необходимых нутриентов и клетчатки ассоциировано с проявлениями угревой болезни [42, 61–63], что может быть результатом как прямого влияния на воспалительный процесс в коже, так и опосредованного – через изменение кишечного микробиоценоза.

Кроме того, микрофлора способна регулировать углеводный обмен и влиять на толерантность к глюкозе [64]. Пероральный прием *Bifidobacterium lactis* способствует нормализации тощаковых уровней инсулина даже при высокожировой диете [65]. Данный эффект представляет особый интерес, если учитывать ассоциированность периода пубертата (пик распространенности акне) с физиологической транзитной инсулинорезистентностью [66]. В исследовании Н. S. Ejtahed и соавт. (2012) употребление пациентами с сахарным диабетом 2 типа йогуртов, обогащенных пробиотическими штаммами, способствовало снижению уровня глюкозы натощак, улучшению системной антиоксидантной активности и общего антиоксидантного статуса [67]. Эти эффекты являются значимыми и при терапии акне.

Доказано положительное влияние на течение акне употребления молочных продуктов, в частности обезжиренного молока, и отрицательное – ферментированных или кисломолочных продуктов. Предполагается, что негативное влияние молока обусловлено наличием в нем синтетических и естественных гормонов роста [68]. Известно, что инсулиноподобный фактор роста 1 (ИПФР-1) вовлечен в патогенез угревой болезни, и дополнительное его поступление с молоком может усилить ее проявления [69]. Обогащение молока пробиотическими культурами нормальной кишечной микрофлоры, в особенности лак-

тобациллами, которые в процессе ферментативных реакций утилизируют ИПФР-1, снижает содержание последнего в четыре раза в ферментированных и кисломолочных продуктах по сравнению с обезжиренным молоком [70]. Меньшее число исследований посвящено изучению роли патологии гепатобилиарной системы и поджелудочной железы в патогенезе акне. Однако даже эти немногочисленные данные свидетельствуют о высокой распространенности хронической патологии билиарных путей и поджелудочной железы у указанной категории больных – до 35% [71].

Таким образом, дисбаланс кишечной микрофлоры обуславливает нарушение иммунной реактивности организма, метаболизма эссенциальных микронутриентов и витаминов и, как следствие, может вносить значительный вклад в патогенез акне [72]. Полученные данные требуют дальнейших исследований для уточнения механизмов влияния кишечной микрофлоры на развитие заболевания.

Розацеа

Розацеа считается чрезвычайно распространенной патологией кожи. Примерно у одного, а по некоторым данным, у двух из десяти жителей планеты отмечаются проявления розацеа [73]. Розацеа чаще встречается у женщин 30–40-летнего возраста. Однако ринофима, форма розацеа, проявляющаяся гипертрофией соединительной ткани и салльных желез кожи носа, чаще наблюдается у мужчин [74].

Несмотря на схожесть клинических проявлений розацеа с клиническими проявлениями акне, причины его развития до конца не ясны. Ключевым фактором считается хроническое воспаление кожи, триггером которого могут выступать стресс, тревожные расстройства, инсоляция, особенности питания, прием некоторых лекарственных препаратов и аллергены [75, 76]. Помимо хронического воспаления в патогенезе розацеа определенная роль



отводится нарушениям реакции врожденного иммунного ответа, изменением функции сосудов, окислительному стрессу, ультрафиолетовому облучению и микробным факторам [19].

В отсутствие лечения розацеа, как правило, приобретает хроническое прогрессирующее течение и лишь в небольшом количестве случаев спонтанно разрешается [77]. Заболевание локализуется на коже лица. Его симптомами являются приливы крови, транзиторная, при прогрессировании заболевания – стойкая эритема, телеангиэктазии, папулы, пустулезные и узловые элементы. Среди стимулирующих факторов сосудистых и воспалительных реакций указывают экзогенные и эндогенные физического и химического происхождения. Одним из эндогенных факторов признаны заболевания ЖКТ, которые широко распространены у данной категории больных. Так, патология желудка отмечается у 50–90% пациентов, воспалительные изменения в тонком кишечнике – примерно у 30% [78, 79]. Различные симптомы диспепсии наблюдаются более чем у 50% больных.

В ряде работ показана связь розацеа с хронической патологией кишечника – язвенным колитом, целиакией [34]. Их влияние на появление симптомов розацеа объясняется дисбалансом вазоактивных молекул с повышенной продукцией вазодилатирующих веществ, таких как простагландин E_2 , способствующих приливу крови и расширению сосудов кожи [80].

Наибольшее внимание исследователей из возможных микробных агентов – соучастников патогенеза розацеа вызывает *Helicobacter pylori*, а также микробные нарушения при СИБР [50, 81, 82].

Распространенность *H. pylori* в популяции достигает 25–30%. Данный микробный агент признан этиологическим фактором язвенной болезни и рака желудка [44, 83]. В то же время обсуждается его роль в патогенезе хро-

нической крапивницы, псориаза, очаговой алопеции, атопического дерматита, кожного зуда, пурпуры Шейлена – Геноха, красного плоского лишая, иммунной тромбоцитопении и др. [84–89].

Гипотезы относительно участия *H. pylori* в патогенезе розацеа основаны на способности микроорганизмов активировать окислительный стресс и гиперпродукцию сосудорасширяющих субстанций [31]. Успешность лечения розацеа как системными, так и топическими антиоксидантными препаратами также подтверждает участие в патогенезе заболевания активации выработки реактивных форм кислорода и недостаточности антиоксидантных ресурсов [90].

У пациентов, инфицированных *H. pylori*, повышена продукция реактивных форм кислорода и снижено плазменное содержание антиоксидантов, в частности витамина С [91, 92]. Дефицит витамина – значимый фактор развития заболеваний кожи, ассоциированных с недостаточной антиоксидантной защитой [93].

Кроме того, бактерия *H. pylori* способна увеличивать в сыворотке крови и тканях содержание оксида азота (NO), который принимает участие во многих физиологических кожных реакциях, включая вазодилатацию, воспаление и иммуномодуляцию [91, 92]. Поэтому считается, что NO, продуцируемый *H. pylori*, может быть причиной приливов крови, эритемы, характерных для розацеа, или участвовать в процессах воспаления [94]. Подтверждением тому служит значительное улучшение симптомов розацеа после эрадикации *H. pylori*. При этом частичная или полная регрессия кожных проявлений была достигнута у 85,7% пациентов с розацеа второй стадии и у 80% пациентов с розацеа третьей стадии [31]. Аналогичные благоприятные эффекты в отношении течения розацеа продемонстрированы и в других исследованиях [39, 95]. Однако некоторые исследователи не обнаружили этой положительной взаимосвязи [96, 97].

Возникает вопрос: чем же обусловлено улучшение симптомов розацеа – элиминацией патогенного микроорганизма вследствие эрадикации или неспецифическим воздействием антибактериальных препаратов? Необходимо отметить, что среди пациентов, у которых эрадикационная терапия в отношении инфекции, ассоциированной с *H. pylori*, оказалась неэффективной, улучшение симптомов розацеа наблюдалось лишь в 37,5% случаев [31].

Достаточно противоречивы данные о взаимосвязи СИБР с развитием розацеа. Распространенность СИБР в популяции колеблется от 2,5 до 22% [98]. У пациентов с СИБР розацеа выявляется в 46% случаев. При этом коррекция СИБР приводит к снижению симптомов розацеа [82].

В небольшом количестве наблюдений успешная эрадикация СИБР невсасываемым кишечным антибиотиком (рифаксимин) сопровождалась статистически недостоверным улучшением розацеа у 75% пациентов. Интересно, что и в подгруппе наблюдения, в которой антибактериальная терапия не была успешной в отношении СИБР, в 50% случаев отмечен регресс выраженности заболевания [31]. Является ли это результатом специфического взаимодействия антибиотика с кишечной микрофлорой при розацеа, еще предстоит выяснить в дальнейших исследованиях.

Таким образом, пациентам с розацеа при резистентности или недостаточной эффективности лечения и наличии симптомов желудочной или кишечной диспепсии целесообразно назначить обследование на наличие СИБР (водородный дыхательный тест) и *H. pylori*-инфекции.

Адьювантная терапия хронических дерматопатий

Сегодня при лечении хронических заболеваний кожи все чаще предпочтение отдают комплексному воздействию на организм.

Базисная терапия псориаза, розацеа и акне предполагает проведе-



ние длительных курсов и зачастую применение высоких доз препаратов для достижения клинического эффекта и обеспечения продолжительной ремиссии. В то же время многие современные фармацевтические средства, используемые для лечения заболеваний кожи, потенциально способны оказывать неблагоприятные эффекты. Еще одна серьезная проблема современной медицины – антибиотикорезистентность, обуславливающая снижение и даже потерю эффекта антибактериальной терапии, в том числе при лечении хронических воспалительных заболеваний кожи (акне, розацеа). Сказанное выше определяет необходимость поиска адъювантной терапии, способной нивелировать побочные реакции базисной терапии и имеющей дополнительные эффекты.

Таким потенциалом обладают препараты, воздействующие на кишечную микрофлору.

Разные формы взаимодействия микрофлоры и организма обуславливают патогенез воспалительных заболеваний [99]. Иммунная система оказывает значительное влияние на состав микрофлоры, последние определяют нормальное функционирование иммунной системы [100].

Как отмечалось выше, СИБР и нарушение кишечной проницаемости часто сопутствуют хроническим воспалительным заболеваниям кожи. В коррекции СИБР неоднократно доказана эффективность пробиотических препаратов [101].

Идея таргетного воздействия на кишечник для нормализации и поддержания микробиоты, восстановления функции кишечного барьера при терапии хронических дерматозов не нова. Еще в 60-х гг. прошлого века исследование, проведенное R.H. Siver, продемонстрировало эффективность пробиотического препарата, содержащего *Lactobacillus acidophilus* и *Lactobacillus bulgaricus*, у 80% пациентов с акне. Всего в исследовании приняло участие 300 больных. Несмотря на методологическое

ограничение работы (отсутствие группы контроля), ее автор предположил связь между метаболическими процессами в ЖКТ и кожными симптомами [102]. В последовавших за этим зарубежных и отечественных исследованиях показана лучшая эффективность и переносимость лечения при сочетании традиционной терапии акне и терапии пробиотиками по сравнению с применением только традиционной терапии [103, 104].

В недавнем клиническом исследовании установлена синергичная эффективность антибиотиков и пробиотиков при воспалительных формах акне [105]. Так, применение антибактериальных и пробиотических препаратов оказалось более эффективным в снижении выраженности и распространенности кожных симптомов, чем применение антибиотиков или пробиотиков [105].

Применение *Lactobacillus reuteri* значительно снижает степень перифолликулярного воспаления. По мнению исследователей, это происходит вследствие ограничения количества клеток главного комплекса гистосовместимости II класса, окружающих волосяную фолликул [106]. Поскольку перифолликулярное воспаление – одна из первых ступеней патогенеза акне, воздействие на него может способствовать профилактике развития заболевания.

СИБР часто является вторичным синдромом и может сопровождать большинство гастроэнтерологических заболеваний.

Нарушения переваривания пищи, снижение поступления в просвет пищеварительного тракта пищеварительных соков, желчи, обладающих бактерицидным действием, расстройства моторной функции с развитием застоя, ускоренного пассажа или ретроградного движения кишечного содержимого, инфекционные и воспалительные процессы могут приводить к изменению микробного пейзажа тонкого и толстого кишечника. Описанные патологические

изменения наблюдаются при заболеваниях желудка или приеме лекарственных препаратов, сопровождающихся снижением кислотности желудочного сока; хроническом панкреатите с экскреторной недостаточностью поджелудочной железы; патологии желчевыводящих путей с развитием билиарной недостаточности; хронических воспалительных и невоспалительных заболеваниях тонкого и толстого кишечника; аутоиммунных, метаболических и злокачественных заболеваниях, приводящих к нарушениям кишечной моторики [107].

Следовательно, при наличии у пациентов с хроническими заболеваниями кожи неспецифических симптомов кишечной дисфункции (метеоризм, нарушения дефекации, бурление в животе и т.д.) необходимо проведение обследования для исключения сопутствующей и, возможно, утяжеляющей течение кожного процесса патологии органов пищеварения.

Несмотря на недостаточную изученность терапии, тропной к кишечному микробиоценозу и органам пищеварения у пациентов с заболеваниями кожи, данные об участии органов ЖКТ в их патогенезе позволяют предположить дополнительные терапевтические преимущества восстановления нормального кишечного биоценоза. На первом этапе коррекция дисбиотических нарушений в толстом кишечнике предполагает элиминацию избыточного числа условно патогенных и патогенных микроорганизмов с помощью неабсорбируемых антисептиков и антибиотиков (нифураксазид, фуразолидон, Интетрикс, рифаксимин) или бактериальных препаратов (*Bacillus subtilis*, *Bacillus cereus*, *Saccharomyces boulardii*). На втором – восстановление соотношения нормальных представителей кишечной микрофлоры с помощью пребиотических, пробиотических и синбиотических препаратов.



В состав пробиотиков входят различные штаммы и комбинации бифидобактерий, лактобактерий, энтерококков, стрептококков и кишечной палочки.

Одним из комбинированных пробиотических препаратов является Экобион Баланс Микрофлоры. Он содержит *L. rhamnosus* и *Bifidobacterium lactis*. Заключение в капсулы из материала растительного происхождения пробиотические штаммы адресно и без потерь попадают в тонкий кишечник, где и происходит их высвобождение. Помимо поддержания кишечной микрофлоры данные пробиотические микроорганизмы оказывают локальные и системные воздействия. Во многих исследованиях доказана эффективность *L. rhamnosus* в снижении заболеваемости респираторными инфекциями, продолжительности инфекционной диареи, в том числе и антибиотикоассоциированной. Кроме того, *L. rhamnosus* ингибирует токсическое воздействие стафилококка на эпидермальные кератиноциты [108] и способствует уменьшению выраженности симптомов атопического дерматита [109]. Кроме того, продемонстрирован протективный эффект *L. rhamnosus* в отношении токсического повреждения гепатоцитов при алкогольной болезни печени. Это стало результатом повышения плотности межклеточных контактов в слизистой оболочке кишечника, способствующего восстановлению кишечной проницаемости, нормализации кишечного микробиоценоза, активации антиоксидантной защиты (повышение уровней глутатиона, супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы) и снижению сыровороточных и печеночных уровней триглицеридов и холестерина [110].

Аналогичные защитные механизмы, включающиеся при применении *L. rhamnosus*, обнаружены и при НАЖБП. Известно, что ассоциированная с ожирением НАЖБП ассоциирована также с повышением кишечной проницаемости и транслокацией

продуктов бактериального метаболизма в печень. Необходимо отметить, что до настоящего времени не существует достоверно эффективной терапии НАЖБП. Однако доказано благоприятное воздействие на ее течение снижения массы тела.

На экспериментальных моделях НАЖБП продемонстрировано положительное влияние приема *L. rhamnosus* на кишечную микрофлору, снижение уровня ингибирующего каппа В-протеина и восстановление белка плотных контактов эпителиоцитов тонкого кишечника. Снижение концентрации липополисахаридов в воротной вене сочеталось с уменьшением экспрессии матричной РНК провоспалительных цитокинов в печени (ФНО-альфа, ИЛ-8, ИЛ-1-бета). Об улучшении состояния печени свидетельствовало снижение лабораторных маркеров повреждения и накопления жира в гепатоцитах [111].

B. lactis обладает выраженными адгезивными свойствами в отношении энтероцитов слизистой оболочки кишечника. Таким образом бактерия препятствует колонизации кишечника патогенными бактериями. Высокая ферментативная активность *B. lactis* обеспечивает расщепление углеводов с образованием молочной кислоты, что приводит к снижению рН кишечного содержимого. Такая среда неблагоприятна для роста условно патогенной и патогенной микрофлоры.

Иммуномодулирующее влияние обоих штаммов осуществляется за счет повышения локальной продукции секреторного иммуноглобулина А и активации синтеза провоспалительных цитокинов, защищающих от внутриклеточных патогенов. В то же время данные штаммы обеспечивают баланс между про- и противовоспалительными реакциями, повышая синтез противовоспалительного цитокина ИЛ-10, который способен ингибировать избыточный воспалительный Th1-ответ при хронических воспалительных и аутоиммунных за-

болеваниях, сопровождающихся повреждением собственных тканей [112].

Таким образом, применение Экобион Баланс Микрофлоры у пациентов с хроническими дерматозами может оказать дополнительный эффект вследствие влияния на общие патофизиологические составляющие и снизить риск развития неблагоприятных реакций базисной терапии. Это в свою очередь способствует повышению приверженности лечению. Другой потенциальной терапевтической мишенью комплексного лечения хронических заболеваний кожи являются печень и желчевыводящие пути.

Частое сочетание НАЖБП с псориазом и взаимоусиливающий эффект этих двух заболеваний указывают на необходимость такого воздействия [77]. В исследовании S. Itoh и соавт. (2007) [113] лечение НАЖБП у пациентов с псориазом препаратами урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) способствовало ремиссии кожного воспалительного процесса, резистентного к стандартной терапии. Положительный эффект УДХК, скорее всего, связан с ингибированием продукции низкомолекулярной фосфолипазы А, участвующей в синтезе арахидоновой кислоты – предшественника воспалительных медиаторов (простагландины, лейкотриены, тромбоксаны). Известно, что у больных псориазом существенно повышена сыровороточная и тканевая активность фосфолипазы А. Билиарная недостаточность и дефицит желчных кислот в просвете кишечника приводят к избыточному росту микрофлоры, повышенному содержанию продуктов микробного метаболизма и эндотоксинов и их проникновению в кровотоки через кишечную стенку. Желчные кислоты, обладающие детергентными свойствами, расщепляют кишечные эндотоксины на нетоксичные фрагменты, препятствуя таким образом развитию системных и локальных воспалительных реакций [114]. В исследов-



довании K. Gyurcsóvics и соавт. использование препаратов холеретического действия (дигидрохоловая кислота) способствовало достижению ремиссии псориаза в 78,8% случаев. При этом через два года результат терапии сохранялся в 57,9% случаев. В группе стандартного лечения таковых было 24,9 и 6,0% соответственно. Наиболее значимым эффектом терапии желчными кислотами оказался в группе острого псориаза: эффективность в отношении кожных проявлений отмечена в 95% случаев, сохранения ремиссии – в 79,9% (против 7,2% случаев в группе стандартной терапии). Современная терапия патологий гепатобилиарной системы проводится препаратами с гепатопротекторными свойствами и желчегонными

препаратами. К группе гепатопротекторов относятся препараты УДХК, L-аденозинметионин, тиктовая кислота, Силимарин, эссенциальные фосфолипиды, витамины, антиоксиданты и др. К группе желчегонных препаратов – синтетические и растительные препараты с холеретическим и холекинетическим эффектами (гимекромон, Холензим, Аллохол, УДХК, расторопша, цветки бессмертника, берберин, магnezия, Холосас и др.).

Учитывая возможную роль *H. pylori*-инфекции в патогенезе розацеа, целесообразно обследовать пациентов групп риска на предмет инфицирования (урезный дыхательный тест, анализ кала на антигены *H. pylori*) и при его подтверждении назначить эрадикационную терапию.

Заключение

С одной стороны, хронические дерматозы могут быть маркером нарушений ЖКТ и гепатобилиарной системы (общие патогенетические детерминанты). С другой – стандартная терапия заболеваний кожи может неблагоприятно влиять на ЖКТ. Поэтому для оптимизации ведения пациентов с хронической патологией кожи целесообразно проведение обследования органов пищеварения. Включение в комплекс лечебных мероприятий розацеа, акне и псориаза препаратов, нормализующих состояние органов ЖКТ, может иметь дополнительный положительный эффект в отношении снижения кожных проявлений заболеваний и способствовать улучшению переносимости базисной терапии. ●

Литература

1. Elder J.T., Bruce A.T., Gudjonsson J.E. et al. Molecular dissection of psoriasis: integrating genetics and biology // *J. Invest. Dermatol.* 2010. Vol. 130. № 5. P. 1213–1226.
2. Lee F.I., Bellary S.V., Francis C. Increased occurrence of psoriasis in patients with Crohn's disease and their relatives // *Am. J. Gastroenterol.* 1990. Vol. 85. № 8. P. 962–963.
3. Nair R.P., Henseler T., Jenisch S. et al. Evidence for two psoriasis susceptibility loci (HLA and 17q) and two novel candidate regions (16q and 20p) by genome-wide scan // *Hum. Mol. Genet.* 1997. Vol. 6. № 8. P. 1349–1356.
4. Skroza N., Proietti I., Pampena R. et al. Correlations between psoriasis and inflammatory bowel diseases // *Biomed Res. Int.* 2013. Vol. 2013. ID 983902.
5. Michaëlsson G., Ahs S., Hammarström I. et al. Gluten-free diet in psoriasis patients with antibodies to gliadin results in decreased expression of tissue transglutaminase and fewer Ki67+ cells in the dermis // *Acta Derm. Venereol.* 2003. Vol. 83. № 6. P. 425–429.
6. Michaëlsson G., Gerdén B., Hagforsen E. et al. Psoriasis patients with antibodies to gliadin can be improved by a gluten-free diet // *Br. J. Dermatol.* 2000. Vol. 142. № 1. P. 44–51.
7. Addolorato G., Parente A., de Lorenzi G. et al. Rapid regression of psoriasis in a coeliac patient after gluten-free diet. A case report and review of the literature // *Digestion.* 2003. Vol. 68. № 1. P. 9–12.
8. Frikha F., Snoussi M., Bahloul Z. Osteomalacia associated with cutaneous psoriasis as the presenting feature of coeliac disease: a case report // *Pan Afr. Med. J.* 2012. Vol. 11. P. 58.
9. Humbert P., Bidet A., Treffel P. et al. Intestinal permeability in patients with psoriasis // *J. Dermatol. Sci.* 1991. Vol. 2. № 4. P. 324–326.
10. Montalto M., Cuomo L., Ricci R. et al. Immunohistochemical analysis of ZO-1 in the duodenal mucosa of patients with untreated and treated celiac disease // *Digestion.* 2002. Vol. 65. № 4. P. 227–233.
11. Bhatia B.K., Millsop J.W., Debbaneh M. et al. Diet and psoriasis, part II: celiac disease and role of a gluten-free diet // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2014. Vol. 71. № 2. P. 350–358.
12. Хардикова С.А., Белобородова Э.И., Пестерев П.Н. Псориаз, кишечное всасывание (особенности при сочетании с описторхозом). Томск: НТЛ, 2000.
13. Kurokawa I., Danby F.W., Ju Q. et al. New developments in our understanding of acne pathogenesis and treatment // *Exp. Dermatol.* 2009. Vol. 18. № 10. P. 821–832.
14. Scher J.U., Ubeda C., Artacho A. et al. Decreased bacterial diversity characterizes the altered gut microbiota in patients with psoriatic arthritis, resembling dysbiosis in inflammatory bowel disease // *Arthritis Rheumatol.* 2015. Vol. 67. № 1. P. 128–139.
15. Boehncke W.H., Boehncke S. More than skin-deep: the many dimensions of the psoriatic disease // *Swiss Med. Wkly.* 2014. Vol. 144. ID w13968.
16. Kotronen A., Yki-Järvinen H. Fatty liver: a novel component of the metabolic syndrome // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2008. Vol. 28. № 1. P. 27–38.
17. Vanni E., Bugianesi E., Kotronen A. et al. From the metabolic syndrome to NAFLD or vice versa? // *Dig. Liver Dis.* 2010. Vol. 42. № 5. P. 320–330.
18. Gisondi P., Targher G., Zoppini G., Girolomoni G. Non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis // *J. Hepatol.* 2009. Vol. 51. № 4. P. 758–764.
19. Van der Voort E.A., Koehler E.M., Dowlatshahi E.A. et al. Psoriasis is independently associated with nonalcoholic fatty liver disease in patients 55 years old or older: Results from a population-based study // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2014. Vol. 70. № 3. P. 517–524.



баланс микрофлоры

Сбалансированная комбинация лакто и бифидобактерий в оптимально высокой концентрации для нормализации микрофлоры кишечника.

Состав:

Lactobacillus rhamnosus 109 КОЕ

Bifidobacterium lactis 109 КОЕ

Эффекты, достигаемые применением Экобион Баланс Микрофлоры:

- Доказанное антагонистическое действие Lactobacillus rhamnosus на патогенную микрофлору
- Нормализация процессов пищеварения за счет активации пристеночного пищеварения, систем ферментации в кишечнике, а также перистальтики и пассажа из кишечника.
- Активация систем местного и гуморального иммунитета
- Нормализация микрофлоры кишечника при системной антибиотикотерапии



Формы выпуска:

- капсулы для приема внутрь №15

Способ применения/ рекомендованный курс приема:

- по 1-2 капсуле 1 раз в день, продолжительность приема 7-14 дней



20. *Armstrong A.W., Harskamp C.T., Armstrong E.J.* The association between psoriasis and obesity: a systematic review and meta-analysis of observational studies // *Nutr. Diabetes*. 2012. Vol. 2. ID e54.
21. *Carrascosa J.M., Rocamora V., Fernandez-Torres R.M. et al.* Obesity and psoriasis: inflammatory nature of obesity, relationship between psoriasis and obesity, and therapeutic implications // *Actas Dermosifiliogr*. 2014. Vol. 105. P. 131–144.
22. *Ronti T., Lupattelli G., Mannarino E.* The endocrine function of adipose tissue: an update // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2006. Vol. 64. № 4. P. 355–365.
23. *Hotamisligil G.S.* Inflammatory pathways and insulin action // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2003. Vol. 27. Suppl. 3. P. S53–55.
24. *Pietrzak A.T., Zalewska A., Chodorowska G. et al.* Cytokines and anticytokines in psoriasis // *Clin. Chim. Acta*. 2008. Vol. 394. № 1–2. P. 7–21.
25. *Gerdes S., Rostami-Yazdi M., Mrowietz U.* Adipokines and psoriasis // *Exp. Dermatol.* 2011. Vol. 20. № 2. P. 81–87.
26. *Saraceno R., Schipani C., Mazzotta A. et al.* Effect of anti-tumor necrosis factor-alpha therapies on body mass index in patients with psoriasis // *Pharmacol. Res.* 2008. Vol. 57. № 4. P. 290–295.
27. *Wang Y., Chen J., Zhao Y. et al.* Psoriasis is associated with increased levels of serum leptin // *Br. J. Dermatol.* 2008. Vol. 158. № 5. P. 1134–1135.
28. *Eder K., Baffy N., Falus A., Fulop A.K.* The major inflammatory mediator interleukin-6 and obesity // *Inflamm. Res.* 2009. Vol. 58. № 11. P. 727–736.
29. *Fernández-Real J.M., Ricart W.* Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome // *Endocr. Rev.* 2003. Vol. 24. № 3. P. 278–301.
30. *Tang Y., Bian Z., Zhao L. et al.* Interleukin-17 exacerbates hepatic steatosis and inflammation in non-alcoholic fatty liver disease // *Clin. Exp. Immunol.* 2011. Vol. 166. № 2. P. 281–290.
31. *Gravina A., Federico A., Ruocco E. et al.* Helicobacter pylori infection but not small intestinal bacterial overgrowth may play a pathogenic role in rosacea // *United European Gastroenterol. J.* 2015. Vol. 3. № 1. P. 17–24.
32. *Johnston A., Arnadottir S., Gudjonsson J.E. et al.* Obesity in psoriasis: leptin and resistin as mediators of cutaneous inflammation // *Br. J. Dermatol.* 2008. Vol. 159. № 2. P. 342–350.
33. *Kadowaki T., Yamauchi T., Kubota N. et al.* Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome // *J. Clin. Invest.* 2006. Vol. 116. № 7. P. 1784–1792.
34. *Targher G., Bertolini L., Scala L. et al.* Decreased plasma adiponectin concentrations are closely associated with nonalcoholic hepatic steatosis in obese individuals // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2004. Vol. 61. № 6. P. 700–703.
35. *Krueger G., Ellis C.N.* Psoriasis – recent advances in understanding its pathogenesis and treatment // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2005. Vol. 53. № 1. Suppl. 1. P. S94–100.
36. *Rácz E., Prens E.P.* Molecular pathophysiology of psoriasis and molecular targets of antipsoriatic therapy // *Expert Rev. Mol. Med.* 2009. Vol. 11. ID e38.
37. *Ouchi N., Walsh K.* Adiponectin as an anti-inflammatory factor // *Clin. Chim. Acta*. 2007. Vol. 380. № 1–2. P. 24–30.
38. *Diehl A.M.* Tumor necrosis factor and its potential role in insulin resistance and nonalcoholic fatty liver disease // *Clin. Liver Dis.* 2004. Vol. 8. № 3. P. 619–638.
39. *Szlachcic A.* The link between Helicobacter pylori infection and rosacea // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2002. Vol. 16. № 4. P. 328–333.
40. *Tilg H., Hotamisligil G.S.* Nonalcoholic fatty liver disease: Cytokine-adipokine interplay and regulation of insulin resistance // *Gastroenterology*. 2006. Vol. 131. № 3. P. 934–945.
41. *Chalasanani N., Deeg M.A., Crabb D.W.* Systemic levels of lipid peroxidation and its metabolic and dietary correlates in patients with nonalcoholic steatohepatitis // *Am. J. Gastroenterol.* 2004. Vol. 99. № 8. P. 1497–1502.
42. *Wei B., Pang Y., Zhu H. et al.* The epidemiology of adolescent acne in North East China // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2010. Vol. 24. № 8. P. 953–957.
43. *Ng L.C., Lee Y.Y., Lee C.K., Wong S.M.* A retrospective review of methotrexate-induced hepatotoxicity among patients with psoriasis in a tertiary dermatology center in Malaysia // *Int. J. Dermatol.* 2013. Vol. 52. № 1. P. 102–105.
44. *Erarslan E., Ekiz F., Uz B. et al.* Effects of erdosteine on cyclosporine-A-induced hepatotoxicity in rats // *Drug Chem. Toxicol.* 2011. Vol. 34. № 1. P. 32–37.
45. *Mrowietz U., Steinz K., Gerdes S.* Psoriasis: to treat or to manage? // *Exp. Dermatol.* 2014. Vol. 23. № 10. P. 705–709.
46. *Rolland C., Hession M., Broom I.* Effect of weight loss on adipokine levels in obese patients // *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 2011. Vol. 4. P. 315–323.
47. *Tong L.X., Wu S., Li T. et al.* Personal history of gallstones and risk of incident psoriasis and psoriatic arthritis in U.S. women // *Br. J. Dermatol.* 2015. Vol. 172. № 5. P. 1316–1322.
48. *Wu S., Li W.Q., Han J. et al.* Hypercholesterolemia and risk of incident psoriasis and psoriatic arthritis in US women // *Arthritis Rheumatol.* 2014. Vol. 66. № 2. P. 304–310.
49. *Silverberg N.B., Weinberg J.M.* Rosacea and adult acne: a worldwide epidemic // *Cutis*. 2001. Vol. 68. № 2. P. 85.
50. *Strauss J.S., Krowchuk D.P., Leyden J.J. et al.* Guidelines of care for acne vulgaris management // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2007. Vol. 56. № 4. P. 651–663.
51. *Zhang H., Liao W., Chao W. et al.* Risk factors for sebaceous gland diseases and their relationship to gastrointestinal dysfunction in Han adolescents // *J. Dermatol.* 2008. Vol. 35. № 9. P. 555–561.
52. *Zhang H., Yu L., Yi M., Li K.* Quantitative studies on normal flora of seborrhoeic dermatitis // *Chin. J. Dermatol.* 1999. Vol. 32. P. 399–400.
53. *Волкова Л.А., Халиф И.Л., Кабанова И.Н.* Влияние дисбактериоза кишечника на течение вульгарных угрей // *Клиническая медицина*. 2001. Т. 79. № 6. С. 39–41.
54. *Васильева Е.С., Савостьянова О.В.* Состояние микроэкологии кишечника у больных угревой болезнью // *Русский медицинский журнал*. 2007. Т. 15. № 19. С. 1398–1399.
55. *Toskes P.P.* Bacterial overgrowth of the gastrointestinal tract // *Adv. Intern. Med.* 1993. Vol. 38. P. 387–407.
56. *Juhlin L., Michaëlsson G.* Fibrin microclot formation in patients with acne // *Acta Derm. Venereol.* 1983. Vol. 63. № 6. P. 538–540.



57. *Juhlin L., Michaëlsson G.* Fibrin microclot formation in patients with acne // *Acta Derm. Venereol.* 1983. Vol. 63. № 6. P. 538–540.
58. *Attaluri A., Jackson M., Valestin J., Rao S.S.* Methanogenic flora is associated with altered colonic transit but not stool characteristics in constipation without IBS // *Am. J. Gastroenterol.* 2010. Vol. 105. № 6. P. 1407–1411.
59. *Cani P.D., Possemiers S., Van de Wiele T. et al.* Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving GLP-2-driven improvement of gut permeability // *Gut.* 2009. Vol. 58. № 8. P. 1091–1103.
60. *Schiffrin E.J., Parlesak A., Bode C. et al.* Probiotic yogurt in the elderly with intestinal bacterial overgrowth: endotoxaemia and innate immune functions // *Br. J. Nutr.* 2009. Vol. 101. № 7. P. 961–966.
61. *Bowe W.P., Joshi S.S., Shalita A.R.* Diet and acne // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2010. Vol. 63. № 1. P. 124–141.
62. *Ghodsi S.Z., Orawa H., Zouboulis C.C.* Prevalence, severity, and severity risk factors of acne in high school pupils: a community-based study // *J. Invest. Dermatol.* 2009. Vol. 129. № 9. P. 2136–2141.
63. *Jung J.Y., Yoon M.Y., Min S.U. et al.* The influence of dietary patterns on acne vulgaris in Koreans // *Eur. J. Dermatol.* 2010. Vol. 20. № 6. P. 768–772.
64. *Kleerebezem M., Vaughan E.E.* Probiotic and gut lactobacilli and bifidobacteria: molecular approaches to study diversity and activity // *Annu. Rev. Microbiol.* 2009. Vol. 63. P. 269–290.
65. *Burcelin R.* Intestinal microflora, inflammation, and metabolic diseases. Abstr. 019. Keystone Symposia – Diabetes Whistler, British Columbia, Canada, 2010.
66. *Goran M.I., Gower B.A.* Longitudinal study on pubertal insulin resistance // *Diabetes.* 2001. Vol. 50. № 11. P. 2444–2450.
67. *Ejtahed H.S., Mohtadi-Nia J., Homayouni-Rad A. et al.* Probiotic yogurt improves antioxidant status in type 2 diabetic patients // *Nutrition.* 2012. Vol. 28. № 5. P. 539–543.
68. *Melnik B.C., Schmitz G.* Role of insulin, insulin-like growth factor-1, hyperglycaemic food and milk consumption in the pathogenesis of acne vulgaris // *Exp. Dermatol.* 2009. Vol. 18. № 10. P. 833–841.
69. *Ben-Amitai D., Laron Z.* Effect of insulin-like growth factor-1 deficiency or administration on the occurrence of acne // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2011. Vol. 25. № 8. P. 950–954.
70. *Kang S.H., Kim J.U., Imm J.Y. et al.* The effects of dairy processes and storage on insulin-like growth factor-I (IGF-I) content in milk and in model IGF-I-fortified dairy products // *J. Dairy Sci.* 2006. Vol. 89. № 2. P. 402–409.
71. *Сыздыкова Ж.А.* Клинические особенности течения угревой болезни // *Медицина.* 2012. № 5. С. 43–44.
72. *Васильева Е.С.* Дисбактериоз кишечника как важное патогенетическое звено угревой болезни // *Вестник последипломного медицинского образования.* 2008. № 1. С. 75–76.
73. *Coleman W.P.* Acne and rosacea: epidemiology, diagnosis, and treatment. London, UK: Manson Publishing Ltd, 2012. P. 1–96.
74. *Chosidow O., Cribier B.* Epidemiology of rosacea: updated data // *Ann. Dermatol. Venereol.* 2011. Vol. 138. Suppl. 2. P. S124–128.
75. *Abram K., Silm H., Maaros H., Oona M.* Risk factors associated with rosacea // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2010. Vol. 24. № 5. P. 565–571.
76. *Gallo R.L., Nakatsuji T.* Microbial symbiosis with the innate immune defense system of the skin // *J. Invest. Dermatol.* 2011. Vol. 131. № 10. P. 1974–1980.
77. *İkizoğlu G.* Red face revisited: Flushing // *Clin. Dermatol.* 2014. Vol. 32. № 6. P. 800–808.
78. *Заславский Д.В., Егорова Ю.С., Оловянишников О.В., Волкова Н.С.* К вопросу об истории и комплексном лечении розацеа // *Клиническая дерматология и венерология.* 2009. № 3. С. 80–84.
79. *Лалаева А.М., Данилов С.И., Пирятинская В.А., Грибанова Т.В.* Современные представления о патогенезе и лечении розацеа // *Клиническая дерматология и венерология.* 2003. № 2. С. 29–34.
80. *Бабкин А.В., Федотова М.В.* Состояние желудочно-кишечного тракта и иммунитета у больных с розацеа // *Вестник Российской военно-медицинской академии.* 2011. № 3 (35). С. 231–234.
81. *Culp B., Scheinfeld N.* Rosacea: a review // *P T.* 2009. Vol. 34. № 1. P. 38–45.
82. *Parodi A., Paolino S., Greco A. et al.* Small intestinal bacterial overgrowth in rosacea: clinical effectiveness of its eradication // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2008. Vol. 6. № 7. P. 759–764.
83. *Romano M., Ricci V., Zarrilli R.* Mechanisms of disease: Helicobacter pylori-related gastric carcinogenesis – implications for chemoprevention // *Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol.* 2006. Vol. 3. № 11. P. 622–632.
84. *Başkan E.B., Türker T., Gülten M., Tunali S.* Lack of correlation between Helicobacter pylori infection and autologous serum skin test in chronic idiopathic urticarial // *Int. J. Dermatol.* 2005. Vol. 44. № 12. P. 993–995.
85. *Cecchi R., Torelli E.* Schönlein-Henoch purpura in association with duodenal ulcer and gastric Helicobacter pylori infection // *J. Dermatol.* 1998. Vol. 25. № 7. P. 482–484.
86. *Corrado G., Luzzi I., Pacchiarotti C. et al.* Helicobacter pylori seropositivity in children with atopic dermatitis as sole manifestation of food allergy // *Pediatr. Allergy Immunol.* 2000. Vol. 11. № 2. P. 101–105.
87. *Galadari I.H., Sheriff M.O.* The role of Helicobacter pylori in urticaria and atopic dermatitis // *Skinmed.* 2006. Vol. 5. № 4. P. 172–176.
88. *Magen E., Mishal J., Schlesinger M., Scharf S.* Eradication of Helicobacter pylori infection equally improves chronic urticaria with positive and negative autologous serum skin test // *Helicobacter.* 2007. Vol. 12. № 5. P. 567–571.
89. *Rigopoulos D., Katsambas A., Karalexis A. et al.* No increased prevalence of Helicobacter pylori in patients with alopecia areata // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2002. Vol. 46. № 1. P. 141.
90. *Woźniacka A., Sysa-Jedrzejowska A., Adamus J., Gebicki J.* Topical application of NADH for the treatment of rosacea and contact dermatitis // *Clin. Exp. Dermatol.* 2003. Vol. 28. № 1. P. 61–63.
91. *Ding S.Z., Minohara Y., Fan X.J. et al.* Helicobacter pylori infection induces oxidative stress and programmed cell death in human gastric epithelial cells // *Infect. Immun.* 2007. Vol. 75. № 8. P. 4030–4039.



92. Sato D., Yanaka A., Shibahara T. et al. Peroxiredoxin I protects gastric mucosa from oxidative injury induced by H. pylori infection // J. Gastroenterol. Hepatol. 2008. Vol. 23. № 4. P. 652–659.
93. Trouba K.J., Hamadeh H.K., Amin R.P., Germolec D.R. Oxidative stress and its role in skin disease // Antioxid. Redox Signal. 2002. Vol. 4. № 4. P. 665–673.
94. Güreler M.A., Erel A., Erbaş D. et al. The seroprevalence of Helicobacter pylori and nitric oxide in acne rosacea // Int. J. Dermatol. 2002. Vol. 41. № 11. P. 768–770.
95. Utaş S., Ozbakir O., Turasan A., Utaş C. Helicobacter pylori eradication treatment reduces the severity of rosacea // J. Am. Acad. Dermatol. 1999. Vol. 40. № 3. P. 433–435.
96. Bamford J.T., Tilden R.L., Blankush J.L., Gangness D.E. Effect of treatment of Helicobacter pylori infection on rosacea // Arch. Dermatol. 1999. Vol. 135. № 6. P. 659–663.
97. Gedik G.K., Karaduman A., Sivri B., Caner B. Has Helicobacter pylori eradication therapy any effect on severity of rosacea symptoms? // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2005. Vol. 19. № 3. P. 398–399.
98. Bures J., Cyrany J., Kohoutova D. et al. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome // World J. Gastroenterol. 2010. Vol. 16. № 24. P. 2978–2990.
99. Virgin H.W., Todd J.A. Metagenomics and personalized medicine // Cell. 2011. Vol. 147. № 1. P. 44–56.
100. Hooper L.V., Littman D.R., Macpherson A.J. Interactions between the microbiota and the immune system // Science. 2012. Vol. 336. № 6086. P. 1268–1273.
101. Barrett J.S., Canale K.E., Geary R.B. et al. Probiotic effects on intestinal fermentation patterns in patients with irritable bowel syndrome // World J. Gastroenterol. 2008. Vol. 14. № 32. P. 5020–5024.
102. Siver R.H. Lactobacillus for the control of acne // J. Med. Soc. N. J. 1961. Vol. 59. P. 52–53.
103. Marchetti F., Capizzi R., Tulli A. Efficacy of regulators of the intestinal bacterial flora in the therapy of acne vulgaris // Clin. Ter. 1987. Vol. 122. № 5. P. 339–343.
104. Volkova L.A., Khalif I.L., Kabanova I.N. Impact of the impaired intestinal microflora on the course of acne vulgaris // Klin. Med. (Mosk). 2001. Vol. 79. № 6. P. 39–41.
105. Jung G.W., Tse J.E., Guha I., Rao J. Prospective, randomized, open-label trial comparing the safety, efficacy, and tolerability of an acne treatment regimen with and without a probiotic supplement and minocycline in subjects with mild to moderate acne // J. Cutan. Med. Surg. 2013. Vol. 17. № 2. P. 114–122.
106. Arck P., Handjiski B., Hagen E. et al. Is there a 'gut-brain-skin axis'? // Exp. Dermatol. 2010. Vol. 19. № 5. P. 401–405.
107. Белоусова Е.А. Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке в свете общей концепции о дисбактериозе кишечника: взгляд на проблему // Фарматека. 2009. № 2. С. 8–16.
108. Mohammadsaeed W., McBain A.J., Cruickshank S.M., O'Neill C.A. Lactobacillus rhamnosus GG inhibits the toxic effects of Staphylococcus aureus on epidermal keratinocytes // Appl. Environ. Microbiol. 2014. Vol. 80. № 18. P. 5773–5781.
109. Ciszek-Lenda M., Nowak B., Sróttek M. et al. Immunoregulatory potential of exopolysaccharide from Lactobacillus rhamnosus KL37: effects on the production of inflammatory mediators by mouse macrophages // Int. J. Exp. Pathol. 2011. Vol. 92. P. 382–391.
110. Tian F., Chi F., Wang G. et al. Lactobacillus rhamnosus CCFM1107 treatment ameliorates alcohol-induced liver injury in a mouse model of chronic alcohol feeding // J. Microbiol. 2015. Vol. 53. № 12. P. 856–863.
111. Ritze Y., Bárdos G., Claus A. et al. Lactobacillus rhamnosus GG protects against non-alcoholic fatty liver disease in mice // PLoS One. 2014. Vol. 9. № 1. ID e80169.
112. Rajput I.R., Li L.Y., Xin X. et al. Effect of Saccharomyces boulardii and Bacillus subtilis B10 on intestinal ultrastructure modulation and mucosal immunity development mechanism in broiler chickens // Poult. Sci. 2013. Vol. 92. № 4. P. 956–965.
113. Itoh S., Kono M., Akimoto T. Psoriasis treated with ursodeoxycholic acid: three case reports // Clin. Exp. Dermatol. 2007. Vol. 32. № 4. P. 398–400.
114. Gyurcsovics K., Bertók L. Pathophysiology of psoriasis: coping endotoxins with bile acid therapy // Pathophysiology. 2003. Vol. 10. № 1. P. 57–61.

Chronic Skin Diseases Viewed Through Gastro-Intestinal Tract Pathologies

Yu.B. Uspenskaya

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Yuliya Borisovna Uspenskaya, jusp@mail.ru

By analyzing publications regarding hepatobiliary system and intestinal diseases resulting in disturbed gut microbiosis and permeability it was found that they had high incidence in patients with chronic dermatosis (psoriasis, acne, rosacea). Changes in immune response and metabolism during chronic inflammatory processes in the skin and gastrointestinal tract (GIT) were demonstrated to develop by common mechanisms. A rationale for inclusion of interventions aimed at normalization of GIT functions into a combination therapy in patients with psoriasis, acne, and rosacea is discussed. It may exert an adjuvant effect on the skin and alleviate unfavorable consequences caused by long-term basal therapy.

Key words: psoriasis, acne, rosacea, gastrointestinal tract, hepatobiliary system, non-alcoholic fatty liver disease, small bowel bacterial overgrowth syndrome, gut microbiota, Helicobacter pylori



29–30 ноября 2016 года состоится XV ассамблея «Здоровье Москвы».
Местом проведения форума станет Международный выставочный центр «Крокус Экспо», Москва

Организаторы

Правительство Москвы
Департамент здравоохранения города Москвы
НИИ организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента
здравоохранения города Москвы

Целевая аудитория

Главные врачи, организаторы здравоохранения, директора НИИ, заведующие отделениями, научные сотрудники, врачи и специалисты следующих направлений: терапия, кардиология, эндокринология, гастроэнтерология, неврология, ревматология, пульмонология, нефрология, инфекционные болезни, педиатрия, неонатология, хирургия, акушерство и гинекология, урология, травматология и ортопедия, нейрохирургия, анестезиология и реаниматология, оториноларингология, офтальмология, стоматология, онкология, дерматовенерология, психиатрия и психотерапия, фтизиатрия и аллергология, гематология и трансфузиология, наркология, фармакология, репродуктология, гериатрия, комбустиология, рентгенология и радиология, реабилитология, лабораторные исследования, колопроктология и др.

Основные направления научной программы

- Модернизация сферы здравоохранения и фармацевтической отрасли в России
- Совершенствование системы обязательного медицинского страхования и ее законодательные изменения в 2016 году
- Специализированная медицинская помощь
- Интеграция программ модернизации и оптимизации структуры современных ЛПУ
- Современные модели непрерывного медицинского образования в России
- Юридические и правовые аспекты деятельности врача и медицинского персонала
- Научно-практическая деятельность специалистов
- Профилактика, диагностика, лечение и реабилитация различных заболеваний и пр.

Выставка

В рамках ассамблеи будет организована выставка современных достижений в области разработки и производства лекарственных средств, медицинских технологий и оборудования, расходных материалов, имеющих опыт успешного использования и применения на практике в лечебно-профилактических учреждениях города Москвы. В рамках ассамблеи будет представлена новейшая медицинская литература и информация.

Доклады и тезисы

Специалисты, чья научно-практическая деятельность соответствует тематике ассамблеи, могут опубликовать тезисы своих работ в сборнике материалов. Поданные работы могут быть заявлены к устному докладу. Тезисы принимаются **до 15 сентября 2016 г.**

Секретариат ассамблеи:
тел.: +7 (495) 722-64-20, +7 (495) 518-26-70,
e-mail: info@moscowhealth.ru
Подробнее о мероприятии: www.moscowhealth.ru



Конгресс-оператор:
ООО «КСТ Интерфорум»



¹ Первый
Московский
государственный
медицинский
университет
им. И.М. Сеченова

² Московский
научно-
практический
центр
дерматовенерологии
и косметологии

Генитальный герпес: современные подходы к решению проблемы (обзор литературы)

И.В. Кузнецова¹, Е.А. Хлыстова²

Адрес для переписки: Елена Александровна Хлыстова, dermacentr@gmail.com

Герпетическая инфекция является одной из самых распространенных вирусных инфекций. Сложность терапии герпетической инфекции связана не только с частой встречаемостью, но и с многообразием органных поражений и клинической симптоматики. Проблема герпетической инфекции затрагивает интересы самых разных сфер медицины и является поистине междисциплинарной. Между тем, несмотря на активное создание лечебных концепций, до сегодняшнего дня не существует оптимальной схемы лечения данного инфекционного заболевания. Развитие направления терапии герпетической инфекции, очевидно, должно лежать в плоскости комбинированного лечения с использованием как противовирусных препаратов, так и лекарственных средств, повышающих иммунную защиту и позволяющих контролировать симптомы заболевания.

Ключевые слова: герпетическая инфекция, лечение, ацикловир, интерферон, Герпферон

Введение

В современном мире чрезвычайно высока распространенность вирусных инфекций, среди которых лидирующие позиции занимают вирус гриппа (35,8%) и вирус простого герпеса (ВПГ) – 15,8%. Особую актуальность герпетическая инфекция приобрела в связи с одновременной циркуляцией в организме человека нескольких серотипов вирусов. Учитывая растущие показатели бессимп-

томных форм инфекции, считается, что около 90% городского населения всех стран мира инфицировано ВПГ [1, 2].

За последние десять лет число случаев генитального герпеса увеличилось на 168%, и к настоящему времени, по данным Всемирной организации здравоохранения на 2013 г., более 530 млн человек инфицировано ВПГ 2-го типа [3]. Около 20% населения США страдают генитальным герпе-

сом, и каждый год регистрируется около 500 тыс. новых случаев инфицирования. Увеличение заболеваемости зарегистрировано и в развитых странах Европы, где распространенность в общей популяции составляет 10–13%. В Азии заболеваемость несколько ниже – 7–14%. Среди групп населения с низким социально-экономическим статусом специфические антитела определяются в 80% случаев. В странах Африки, Центральной и Южной Америки заболеваемость составляет до 40% от общей популяции [4].

По данным официальной статистики, заболеваемость генитальным герпесом в Российской Федерации имела тенденцию к увеличению в период с 1994 по 2005 г. – число случаев возросло с 7,4 до 21,6 случая на 100 тыс. населения. К 2012 г. отмечалось некоторое снижение заболеваемости, с 21,6 до 16,8 случая на 100 тыс. населения, однако в некоторых регионах (Приволжский, Уральский, Дальневосточный) тенденция к росту заболеваемости по-прежнему остается стабильной [2, 3, 5, 6].

Рецидивирующее течение простого герпеса, особенно генитальной или аноректальной локализации, представляет серьезную как ме-



дицинскую, так и психосоциальную проблему, существенно ухудшая качество жизни пациентов [7, 8]. Подобное течение заболевания является стрессогенным и психотравмирующим фактором, ограничивающим социальную активность пациентов. Кроме того, примерно в 10% случаев оно становится причиной развития депрессивных состояний, острых психозов и суицидальных тенденций.

Необходимо отметить возможную роль ВПГ 2-го типа в развитии онкологических заболеваний человека, в частности рака предстательной железы и шейки матки. Предполагается, что ВПГ 2-го типа может выступать как кофактор канцерогенеза, инициируя развитие дисплазии и поддерживая ее в состоянии стабилизации. Вирусы герпеса способны инициировать процессы атеросклероза, где ВПГ 2-го типа выступает в ассоциации с цитомегаловирусом [2]. Обсуждается роль ВПГ в развитии болезни Альцгеймера – эта дискуссия развернулась после демонстрации роли вируса в накоплении бета-амилоида в тканях головного мозга, где в амилоидных бляшках в большинстве случаев обнаруживали вирусную ДНК ВПГ 1-го типа [9, 10].

Важным обстоятельством, сопутствующим ВПГ 1-го и 2-го типов, признаны нарушения иммунного ответа на другие инфекции, выражающиеся в дисрегуляции продукции гамма-интерферона и интерлейкина 10, причем у пациентов с манифестной формой инфекции и склонностью к частым рецидивам степень дисрегуляции более существенна по сравнению с пациентами со стертой клинической картиной инфекции. Следует также учитывать, что активные проявления герпеса, сопровождающиеся нарушением целостности защитного кожно-слизистого барьера, являются входными воротами для патогенных агентов, в том числе вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), а при наличии ВИЧ-

позитивного статуса и вирусемии служат дополнительным фактором распространения инфекции. Установлено, что вирусы герпеса могут активировать геном ВИЧ, находящегося в стадии провируса, и являются кофактором прогрессирования ВИЧ-инфекции [1, 3, 11–13].

Герпесвирусные инфекции занимают первое место среди перинатальных TORCH-инфекций. Серьезной проблемой в настоящее время является неблагоприятное, часто фатальное влияние герпетической инфекции на течение беременности и родов, высокая ее роль в развитии патологии плода и новорожденных [2, 6].

Этиология

По современным представлениям, понятие «генитальный герпес» отражает лишь локализацию рецидивирующего простого герпеса и не является отдельной нозологией. Этиологическим фактором генитального герпеса в 80% случаев является ВПГ 2-го типа, в 20% – ВПГ 1-го типа. В последние годы наблюдается повышение частоты генитального герпеса, вызываемого ВПГ 1-го типа [5], что объясняют возросшей популярностью оргенитального секса. Так, в странах Западной Европы генитальный герпес у женщин 20–40 лет в 8–50% случаев был обусловлен ВПГ 1-го типа [1, 3]. Уровень серопозитивности к ВПГ 2-го типа и частота клинически активных случаев заболевания ассоциированы с рядом факторов, к числу которых относятся:

- ✓ пол (женщины болеют чаще мужчин);
- ✓ раннее начало половой жизни;
- ✓ число половых партнеров в течение жизни (наиболее высокая частота заболевания отмечена у лиц, оказывающих интимные услуги);
- ✓ социально-бытовой уровень жизни (чаще отмечается в группах населения с низким уровнем жизни);
- ✓ возраст (первый пик заболеваемости приходится на 20–29 лет; второй – на 35–40 лет);

- ✓ наличие в анамнезе инфекций, передаваемых половым путем;
- ✓ гомосексуализм и др.

Вирус простого герпеса передается при тесном контакте с больным или вирусоносителем. Вирус проникает через слизистые оболочки половых органов, уретры, прямой кишки или микротрещины кожи. Он может выделяться со спермой, описаны случаи заражения женщин даже при искусственном оплодотворении. В парах, где один из партнеров инфицирован, вероятность заражения второго партнера в течение года составляет 10%. В большинстве случаев заражение происходит, когда инфицированный партнер не имел клинически выраженного рецидива генитального герпеса и не знал о наличии у него заболевания. Инфицирование ВПГ 1-го типа, которое чаще происходит в детстве, не исключает риск заражения ВПГ 2-го типа, но повышает частоту бессимптомного течения инфекции, вызванной ВПГ 2-го типа. Бессимптомное носительство ВПГ чаще отмечается у женщин и более типично для ВПГ 2-го типа, чем для ВПГ 1-го типа.

В настоящее время наряду с многочисленными предрасполагающими экзогенными факторами (такими как переохлаждение, инсоляция, физическое и эмоциональное переутомление, нарушение режима питания и сна) немаловажное место в этиологии ВПГ отводится генетической предрасположенности к заболеванию герпетической инфекцией. Группой американских исследователей [14] был обнаружен ген, условно названный C21orf91, определяющий восприимчивость организма к ВПГ 1-го типа. Показано, что наличие данного гена определяет более тяжелое клиническое течение заболевания, чем таковое в его отсутствие. Вместе с тем сведений о роли данного гена в отношении ВПГ 2-го типа пока нет, так как цитируемое исследование является первым посвященным ВПГ в масштабном цикле генетических изысканий, направленных на выделение генов, стимулирующих



восприимчивость или невосприимчивость человека к различным родам заболеваний, как инфекционным, так и неинфекционным.

Патогенез

Строение частицы вируса (вириона) разных типов герпеса практически одинаково. Собственно частица (капсид) окружена наружной оболочкой, состоящей из липидов клеточного происхождения и белкового слоя, представленного различными специфическими белками, в частности гликопротеинами (gB, gD, gE), которые отвечают за взаимодействие с молекулами рецепторов на наружной мембране клеток-мишеней, благодаря чему он присоединяется к тканям экто- и энтодермального происхождения (пантропизм), то есть поражает кожу, слизистые оболочки, центральную и периферическую нервную систему, печень, эндотелий сосудов, клетки крови (Т-лимфоциты, эритроциты, тромбоциты). Тропизм ВПГ к эпителиальным и нервным клеткам обуславливает полиморфизм клинических проявлений герпетической инфекции.

Геном ВПГ расположен внутри капсида и представлен двухцепочечной ДНК, включающей в себя 75 открытых рамок считывания. Геном состоит из двух областей: длинного фрагмента (82% генома) и короткого фрагмента (18% генома). ВПГ как ДНК-содержащий вирус может интегрировать генетический аппарат клеток хозяина и вызывать их злокачественную трансформацию [15, 16]. Давление внутри капсида ВПГ 1-го типа составляет несколько десятков атмосфер и объясняется, вероятно, высокой плотностью и объемом вирусного генома, а также его ограниченностью внутри капсида [17]. Такое высокое внутреннее давление объясняет способ, посредством которого все восемь известных разновидностей вируса герпеса вводят свои гены с высокой скоростью и силой в инфицируемые клетки.

Важным звеном патогенеза герпетической инфекции является ин-

фицирование сенсорных ганглиев вегетативной нервной системы с пожизненной персистенцией ВПГ в организме. Уже на ранних этапах герпетической инфекции вирусные частицы внедряются вначале в нервные окончания кожи и слизистой оболочки, продвигаются центростремительно по аксоплазме, достигают периферических, затем сегментарных и регионарных чувствительных ганглиев центральной нервной системы, где ВПГ пожизненно сохраняется в латентном состоянии в нервных клетках. Распространение ВПГ в центробежном направлении во время рецидива определяет анатомическое постоянство очагов поражения при рецидивах герпеса. При герпесе гениталий это ганглии пояснично-крестцового отдела позвоночника, служащие резервуаром вируса.

Процесс распространения ВПГ по нервной системе приводит к нарушению передачи нервных импульсов, блокируя движение митохондрий в нейронах [18, 19]. Активность органелл определяется, в частности, концентрацией кальция во внутриклеточном матриксе, которая достигает максимума в момент получения сигнала от другого нейрона. Митохондриальный белок Miro позволяет митохондриям зафиксировать этот момент и переместиться на участок синапса, где наблюдается выброс кальция при попадании вируса герпеса внутрь нервной клетки. Там Miro инактивирует митохондрии, тем самым блокируя передачу нервных импульсов. Передвижение митохондрий осуществляется вдоль микротрубочек, пронизывающих матрикс клетки, при помощи моторных белков динеина и кинезина I. Поскольку при повышенной концентрации кальция митохондрии лишены способности двигаться, кинезин I оказывается свободным. В результате вирус герпеса использует его для собственного перемещения внутри нервной клетки, что позволяет ему распространяться по нервным путям [18, 19]. Зараженные вирусом

простого герпеса нейроны не погибают. Вирусный геном сохраняется в них в подавленном – латентном – состоянии, совместимом с нормальной жизнедеятельностью клеток. В латентном состоянии происходит транскрипция лишь ограниченного числа вирусных генов. Впоследствии вирусный геном может активироваться, при этом восстанавливается нормальная репродукция вируса герпеса. Вышедшие из нейронов вирусы проникают в эпителиальные клетки и начинают в них размножаться. Этот процесс называется реактивацией [16]. В отношении процессов перехода ВПГ в латентное состояние и его реактивации ведутся исследования, так как это важное звено патогенеза остается до конца не изученным и представляет интерес в отношении разработки новых методов борьбы с герпетической инфекцией.

Клиническая картина

Согласно эпидемиологическим исследованиям, только 20% инфицированных ВПГ 2-го типа лиц имеют диагностированный симптоматический генитальный герпес, 60% – нераспознанный симптоматический герпес (атипичную форму) и 20% – бессимптомный герпес [20]. Кроме риска передачи инфекции половому партнеру, бессимптомное выделение вируса у женщин, очевидно, является источником неонатальной инфекции.

Тяжесть течения и разнообразие клинических проявлений герпеса объясняются особенностями местного и общего иммунитета и влияют на последующую частоту рецидивов, которые, по данным различных исследователей, наблюдаются у 50–70% пациентов после исчезновения первичных проявлений заболевания. При этом тяжесть и продолжительность клинических проявлений при рецидивах генитального герпеса менее выражены, чем при манифестной форме, а рецидивы возникают раньше и чаще при инфицировании ВПГ 2-го типа, чем при ВПГ 1-го типа [21].



Типичное проявление генитального герпеса сопровождается классическими субъективными и объективными симптомами и не вызывает сложностей в диагностике. Однако в последние годы все чаще встречаются атипичные формы герпетической инфекции гениталий, характеризующиеся следующими объективными признаками [22]:

- ✓ гиперемия и отечность области поражения при отсутствии патологических высыпаний;
- ✓ рецидивирующие трещины слизистой оболочки наружных половых органов, которые самостоятельно эпителизируются в течение четырех-пяти дней;
- ✓ геморрагическая форма: единичные или множественные везикулезные элементы с геморрагическим содержимым;
- ✓ абортивная форма: очаг поражения проявляется в виде зудящего пятна или папулы, разрешающихся за один – три дня, везикулезные элементы отсутствуют;
- ✓ субклиническая форма: кратковременное появление на слизистой оболочке наружных половых органов поверхностных трещинок, сопровождающихся незначительным зудом.

Атипичные клинические признаки зачастую затрудняют диагностику герпетической инфекции и требуют обязательного проведения лабораторных исследований. Необходимость применения лабораторных методов диагностики обуславливается и частотой носительства ВПГ с вирусовыделением при отсутствии его клинических проявлений, что играет очень важную роль в распространении инфекции.

Диагностика

К современным технологиям диагностики генитального герпеса относятся следующие методы.

1. Полимеразная цепная реакция (ПЦР). Преимуществами данного метода являются высокая чувствительность (95–97%), специфичность (90–100%) и быстрота проведения (один-два часа).

Материалом для исследования служит соскоб эпителиальных клеток из уретры или цервикального канала. Недостатком ПЦР являются ложноположительные реакции из-за загрязнения посторонней ДНК или субоптимального праймер-матричного соотношения. В настоящее время существует метод, лишенный вышеперечисленных недостатков, – это метод ПЦР в режиме реального времени (Real-Time PCR). Отсутствие стадии электрофореза позволяет максимально снизить риск контаминации продуктами ПЦР и уменьшить число ложноположительных результатов. Метод Real-Time PCR в отличие от классической ПЦР позволяет количественно определить отношение ДНК к РНК инфекционных агентов в исследуемом материале, автоматически регистрирует и интерпретирует полученные результаты [2, 21].

2. Иммуноферментный анализ (ИФА) имеет большое значение, так как выделение вируса из урогенитального тракта происходит не постоянно и зависит от формы заболевания и реактивности организма, в то время как антитела в крови остаются пожизненно. Метод ИФА основан на обнаружении в венозной крови пациентов антител иммуноглобулинов классов М и G (IgM и IgG). При «свежем» инфицировании вначале появляются IgM, их уровень достигает максимума ко второму месяцу, затем происходит снижение на фоне появления и увеличения IgG. В дальнейшем IgM, как правило, не определяются, а IgG остаются у человека на всю жизнь. При рецидиве инфекции возможно появление IgM на фоне увеличения титра IgG. Определение только антител с подсчетом их титров в сыворотке крови в момент забора не является основанием для установления диагноза активного процесса и назначения лечения.

3. Метод прямой иммунофлюоресценции ранее использовался с целью дифференциальной диагностики генитального гер-

песа и сифилиса. При иммунофлюоресцентной микроскопии выявляются наличие цитоплазматических включений и их морфологические особенности, а также процент инфицированных клеток в мазках и соскобах. Несмотря на экономическую доступность, высокую специфичность и быстроту выполнения (один-два часа), в последнее время данный метод не пользуется особой популярностью в медицинской практике из-за своей субъективности вследствие отсутствия контроля качества тест-систем [2, 21, 22].

Лечение

Основные принципы лечения генитального герпеса заключаются в двух положениях:

- 1) подавление репликации вируса с целью ограничения распространения инфекции;
- 2) нормализация иммунного ответа с целью формирования полноценной защиты.

Существуют следующие подходы к противовирусной терапии [2]:

- лечение первичного эпизода генитального герпеса;
- эпизодическая противовирусная терапия (для купирования рецидивов);
- профилактическая (превентивная или супрессивная) терапия – непрерывное лечение на протяжении определенного времени с целью предупреждения рецидивов.

Препаратами выбора, обладающими высокой противогерпетической активностью, являются нуклеозиды и их производные. Первый лечебный синтетический нуклеозид – ацикловир (ациклический аналог гуанозина) стал золотым стандартом противогерпетической химиотерапии. В последнее время синтезированы и широко используются новые противовирусные препараты этой группы – валацикловир и фамцикловир [2, 23]. Валацикловир (L-валиловый эфир ацикловира) под действием гидролазы в печени и кишечнике быстро и почти полностью превращает-



ся в ацикловир. При пероральном его применении биодоступность в три-четыре раза больше, чем у ацикловира. Фамцикловир (пероральная форма пенцикловира) имеет тот же спектр противовирусного действия, однако биодоступность его выше, чем у ацикловира, и составляет около 77%. Профили безопасности валацикловира и фамцикловира аналогичны ацикловиру. Режим, предусматривающий более редкий по сравнению с ацикловиром прием разовых доз препаратов, обеспечивает высокую приверженность пациентов лечению.

К сожалению, в последнее время отмечаются рост резистентности возбудителя к данным препаратам и повышение частоты рецидивов. Ацикловирорезистентные штаммы ВПГ у иммунокомпрометированных пациентов выделяются примерно в 5% наблюдений. В наибольшей степени формирование резистентности характеризует ацикловир, и этот процесс может развиваться по одному из четырех механизмов [24]:

- 1) отсутствие продукции вирусной тимидинкиназы (TK-negative mutants);
- 2) частичное уменьшение продукции вирусной тимидинкиназы (TK-partial mutants);
- 3) изменение специфичности субстрата вирусной тимидинкиназы, что приводит к фосфорилированию тимидина, но не ацикловира (TK-altered mutants);
- 4) изменение вирусной ДНК-полимеразы (DNA polymerase mutants).

При лечении герпетической инфекции, вызванной штаммами, резистентными к ацикловиру, могут использоваться следующие препараты: фоскарнет, цидофовир, трифлуридин, эдоксудин, лобукавир. Данные препараты целесообразно применять местно, так как при парентеральном введении они способны оказывать выраженные побочные эффекты, а при пероральном приеме не обладают высокой биодоступностью.

Иммунные нарушения при герпетической инфекции стали основа-

нием для применения в терапии иммуномодуляторов. В Европе одним из наиболее изученных препаратов является пидотимод, синтетический иммуномодулятор, представляющий собой 3-L-пироглютомат-L-тиазолидин-4-карбоксильную кислоту. Это лекарственное средство пептидной структуры, обладающее высокой биодоступностью при приеме внутрь. В экспериментальных исследованиях было показано, что пидотимод оказывает корригирующее действие на функциональную активность фагоцитов, НК-лимфоцитов, регулирует продукцию цитокинов, выявлено его протективное действие в отношении как бактериальных, так и вирусных инфекций. Препарат используется для лечения папилломатоза, но есть исследования о его эффективности в отношении генитального герпеса, выражающейся в снижении частоты рецидивов заболевания [25, 26].

К настоящему времени накоплен большой опыт применения препаратов интерферона в качестве заместительной иммунотерапии. Так, препараты интерферона успешно применяются для лечения таких кожных заболеваний, как остроконечные кондиломы гениталий (папилломавирусная инфекция), опоясывающий лишай, вызываемый вирусом ветряной оспы (*Varicella zoster*), а также других форм герпетических инфекций даже у пациентов с иммунной недостаточностью [27].

В 1965 г. Н.С. Потеев и соавт. сообщили об эффективности интерферонотерапии у больных с герпетическим поражением кожи и слизистых. Было отмечено значительное уменьшение рецидива заболевания и быстрое стихание субъективной симптоматики при его местном применении. Позже препараты человеческого интерферона при простом герпесе стали применять системно в виде внутримышечных инъекций. Показано, что при этом значительно быстрее наступает регресс высыпаний, а курс из пяти инъекций обеспечивал

длительное отсутствие клинических манифестаций заболеваний [28]. В дальнейшем получило оправданное развитие создание новых, более эффективных форм препаратов интерферона – мазевых и гелевых (для местного применения) и в виде суппозиториев. Препараты интерферона в виде мазей и гелей оказались более эффективными, чем его водные растворы [29].

Клетки генитального тракта, инфицированные вирусом генитального герпеса, сами производят интерфероны в ответ на вирус, но сила этого ответа недостаточна. Вирус герпеса содержит белки, подавляющие функционирование противовирусных молекул клеток хозяина, в первую очередь интерферонов первого типа. Это свидетельствует о важности своевременного применения топических препаратов интерферона для лечения генитального герпеса. Доказано, что использование интерферона значительно эффективнее в первые два-три дня с момента проявления симптомов герпетической инфекции по сравнению с более поздним началом терапии (с пятого дня и позже). Как лейкоцитарный, так и рекомбинантный интерферон в низких дозах (20 000 МЕ/г) после трех дней применения подавляет размножение вирусов в очагах воспаления и образование новых везикул [30, 31]. Крем с содержанием лейкоцитарного интерферона рекомендован для лечения первых проявлений генитального герпеса [32]. Обработка мест возникновения проявлений генитального герпеса способствует исчезновению рецидивов инфекции [33, 34]. Оправданно совместное применение интерферонов с препаратами нуклеозидов, при котором наблюдается значительное усиление противовирусного действия [35].

Лекарственные средства для лечения герпетической инфекции существуют в виде пероральных, парентеральных и местных (топических) форм. При остром процессе возможно назначение исключи-



тельно местной терапии, но при рецидивирующем течении генитального герпеса целесообразно сочетать топические препараты с системными. Средства для местной терапии применяются от трех до шести раз в сутки, в течение 5–12 дней [1]. Возможно дополнительное использование противовоспалительных субстанций, облегчающих течение заболевания. Например, ряд исследований показал эффективность сульфата цинка при местном применении в лечении генитального герпеса. Было установлено, что сульфат цинка в наиболее оптимальной концентрации 4% не только оказывает хороший терапевтический эффект, но и значительно сокращает частоту рецидивов генитального герпеса, при этом не имея побочных эффектов [36]. Противовоспалительный и обезболивающий эффект можно также получить при помощи местных анестетиков.

Роль топической терапии не стоит недооценивать. Но в практической деятельности перед врачом и пациентом часто встает непростой выбор между различными видами оправданной местной терапии – противовирусной, иммуномодулирующей или противовоспалительной. Использование нескольких препаратов оказывается неприемлемым из-за необходимости слишком частого их применения. Следовательно, существует потребность в комбинированных лекарственных средствах, имеющих многоцелевую направленность.

В этой связи заслуживает внимания оригинальная комбинация интерферона, ацикловира и лидокаина (Герпферон®) в виде мази для местного и наружного применения, которая может использоваться при первичных и рецидивирующих герпетических поражениях кожи и слизистых оболочек, генитальном герпесе и опоясывающем герпесе. Герпферон® содержит в 1 г мази 20 000 МЕ интерферона альфа-2b человеческого рекомбинантного, 30 мг ацикловира и 10 мг лидока-

ина гидрохлорида. Комбинация перечисленных активных компонентов обладает этиотропным противовирусным (ацикловир, интерферон альфа-2b), иммуномодулирующим (интерферон альфа-2b) и местным обезболивающим (лидокаин) действиями. Поскольку возбудитель инфекции обнаруживается в виде вирусов в эпителиальных клетках кожи и слизистых оболочках в местах локализации предыдущих рецидивов при электронной микроскопии гистологических биоптатов, включение в комплекс терапии местных противовирусных средств (ацикловир) представляется обоснованным и необходимым [37]. Интерферон альфа-2b не менее значим, поскольку наряду с системным иммунным дефицитом при герпетической инфекции наблюдается снижение местной резистентности кожи и слизистых оболочек и ослабление локальных иммунных реакций, противодействующих развитию инфекции [1]. Следовательно, использование экзогенного интерферона альфа-2b в первые часы вирусной инвазии непосредственно во входных воротах инфекции является и своевременным, и необходимым компонентом лечения. Вместе с иммуномодулирующим действием, направленным на активацию естественного иммунитета (активация натуральных киллеров и цитотоксических Т-лимфоцитов), интерфероны оказывают опосредованный противовирусный эффект за счет подавления внутриклеточной репродукции возбудителей. Отсутствие непосредственного влияния на вирусы не позволяет последним выработать резистентность к интерферонам. Противовирусный механизм действия ацикловира и интерферона альфа-2b различается, но оба действующих вещества подавляют репликацию вирусов герпеса в инфицированных клетках. Их сочетание в препарате Герпферон® обеспечивает двойное противогерпетическое

действие, способствует усилению лечебного эффекта и расширению фармакотерапевтических возможностей. Синергизм активных субстанций и высокая биодоступность ацикловира в сочетании с интерфероном позволили уменьшить его концентрацию с 5 до 3%, что не только снижает риск вероятных побочных эффектов, но и является экономически выгодным.

Наличие в составе мази Герпферон® лидокаина обеспечивает местное обезболивающее действие и быстрое снятие зуда, улучшая качество жизни пациентов. Вспомогательные вещества полиэтиленоксида стабилизируют компоненты препарата, пролонгируют их действие и способствуют проникновению действующих субстанций в кожу и слизистые оболочки [38, 39].

Проведенные доклинические испытания на лабораторных животных и культурах клеток продемонстрировали, что Герпферон® отличается высокой эффективностью, при том что у него отсутствуют симптомы острой и хронической токсичности, местное раздражающее действие [38]. В рандомизированных клинических исследованиях проводилось сравнение терапевтического эффекта мазей Герпферон® и ацикловира [38]. Полученные результаты свидетельствовали о достоверной положительной динамике общего самочувствия пациентов уже на второй день терапии, тогда как в контрольной группе аналогичный показатель достигался к третьему дню лечения – к этому времени в опытной группе наблюдался в два раза больший эффект. Статистически значимые отличия между группами были получены благодаря меньшим срокам купирования клинических симптомов и симптомов интоксикации у пациентов, получавших Герпферон®. Опыт исследователей из Омска [40] свидетельствует об эффективности применения системной и местной терапии в лечении простого герпеса: валацикловир перорально 500 мг два раза в сутки,



мазь Герпферон® местно четыре-пять раз в сутки в течение пяти – десяти дней, до исчезновения клинических признаков заболевания. Улучшение отмечалось в 100% наблюдений на третий день терапии и проявлялось в уменьшении отека тканей в очаге вирусного поражения, прекращении экссудации, отсутствии новых высыпаний. Субъективно больные отмечали значительное уменьшение болезненности, зуда и жжения в области очага поражения. Клиническое выздоровление наступало в 82% случаев на седьмой день и в 100% наблюдений к десятому дню терапии. Авторы отметили также хорошую переносимость терапии и отсутствие местных побочных реакций. Обобщение накопленных на сегодняшний день результатов клинических исследований позволяет говорить о целесообразности применения Герпферона как в виде монотерапии, так и в комплексной терапии с пероральными противовирусными препаратами (ацикловиром, валацикловиром, фамцикловиром), в зависимости от тяжести эпизода инфекции и характера течения заболевания [41]. Проблема профилактики и эффективного лечения генитального герпеса не теряет актуальности и требует новых разработок. Представляют интерес данные исследований нового препарата – ингибитора комплекса хеликазы-примазы прителовира [42, 43]. Прителовир относится к новому классу препаратов, которые блокируют репликацию вируса герпеса. Лекарство воздействует на комплекс ферментов, напрямую связанных с синтезом вирусной ДНК. В этапе предварительных клинических испытаний этого лекарственного средства принимали участие 156 человек, наличие у которых в организме ВПГ 2-го типа было подтверждено с помощью лабораторного исследования. По результатам испытаний авторы отметили, что прием препарата один раз в день в дозе 75 мг приводит к снижению риска распространения вируса на 87%

по сравнению с приемом плацебо. Было также показано, что прителовир не только сокращает продолжительность и остроту клинических проявлений генитального герпеса, но и снижает бессимптомное выделение ВПГ 2-го типа. При этом не были отмечены нежелательные побочные эффекты экспериментального лекарственного средства.

Особенности патогенеза герпетической инфекции не позволяют организовать мероприятия по вакцинопрофилактике (ввиду высокой персистенции вируса в популяции), однако применение вакцинации как лечебного и иммуномодулирующего средства является перспективным. Одним из наиболее актуальных направлений повышения лечебной и профилактической эффективности вакцин является разработка их сочетанного применения с иммуномодуляторами. Согласно данным исследований, профилактика рецидивов генитального герпеса инактивированной герпетической дивакциной против ВПГ 1-го и 2-го типов, разработанной в Научно-исследовательском институте вирусологии им. Д.И. Ивановского, имеет ряд преимуществ перед наиболее часто используемой в практике симптоматической терапией: прекращение рецидивов или их достоверное сокращение и соответственно увеличение продолжительности межрецидивного периода, уменьшение степени проявления клинических симптомов рецидивов, отсутствие привыкания к действующему препарату.

На основе вакцины, используемой для внутрикожного введения, была разработана лекарственная форма вакцины в виде суппозиториев по оригинальной прописи [44, 45]. Испытуемая вакцина представляет собой цельновирионную инактивированную формалином культуральную вакцину против ВПГ 1-го и 2-го типов в виде суппозиториев, предназначенную для использования в качестве иммунобиологического

препарата для профилактики рецидивов герпесвирусной инфекции. Данная лекарственная форма герпетической вакцины имеет стандартные размеры и содержит в жировой основе три дозы лиофилизированной вакцины для парентерального применения. Для решения вопроса о внедрении в медицинскую практику герпетической вакцины в форме суппозиториев были проведены дополнительные исследования, результаты которых были сравнимы с данными, полученными при использовании сухой инактивированной вакцины. Таким образом, новая технология производства лекарственной формы вакцинного препарата в виде ректальных суппозиториев в отличие от уже существующих герпетических культуральных инактивированных поливакцин позволяет не только усилить иммуногенность и протективные свойства вакцины, но и сократить кратность ее применения при одновременном повышении лечебно-профилактических свойств.

За последние десять лет вышло много зарубежных исследований, посвященных вакцинам, включающим гликопротеиды gD2, gB2 и различные адъюванты. Однако результаты исследований часто оказывались спорными. Так, например, показав неплохие результаты в отношении ВПГ 1-го типа, вакцины оказывались неэффективными при ВПГ 2-го типа или выявлялись существенные различия эффективности в тестовых группах по половому признаку (отсутствие эффективности при применении у мужчин). С учетом опыта предыдущих исследований в настоящее время проходят клинические испытания вакцин на основе gD2 с подбором новых адъювантов [46]. Много новых перспективных решений может быть найдено в результате исследований, направленных на разработку вакцин в отношении именно ВПГ 2-го типа. Показав неплохие результаты, вакцина HerpV, разработанная на основе



вирусных белков с адьювантом Qs-21, и вакцина Gen-003, основанная на комбинированном действии белков ICP4 и gD2 с матрицей-адьювантом М-2, прошли уже вторую фазу клинических исследований; вакцина HSV-529, разработанная на принципе инактивации двух ключевых белков, играющих решающую роль в репликации вируса, находится также в процессе исследования. Все вакцины на первых этапах клинических испытаний показали высокую эффективность в отношении генерации иммунного ответа к ВПГ 2-го типа, ста-

тистически значимое снижение вирусывыделения при бессимптомных формах герпетической инфекции, а также хороший терапевтический эффект в виде уменьшения выраженности клинических симптомов у инфицированных лиц. По предварительным данным, окончательные результаты исследований в отношении эффективности и безопасности данных препаратов можно ожидать уже в 2016 г. Результаты новых научных трудов, направленных на изучение генетических и патогенетических аспектов столь актуальной

в настоящее время медицинской и психосоциальной проблемы, как генитальный герпес, активно ведущиеся исследования в отношении разработки, а также имеющийся уже успешный опыт использования комбинированных препаратов для местного применения открывают перспективы создания и внедрения в медицинскую практику новых методов лечения и профилактики герпеса, что значительно улучшит качество жизни многих пациентов, а возможно, и предотвратит распространение вируса в будущем. ●

Литература

- Исаков В.А., Архипова Е.Н., Исаков Д.В. Герпесвирусные инфекции человека. Руководство для врачей. 2-е изд. СПб.: СпецЛит, 2013.
- Информационный бюллетень № 110. ВОЗ, 2013.
- Боровкова Л.В., Замыслова В.П. Современные методы диагностики и лечения генитального герпеса // Медицинский альманах. 2011. № 6 (19). С. 102–106.
- Fatahzadeh M., Schwartz R.A. Human herpes simplex virus infections: epidemiology, pathogenesis, symptomatology, diagnosis, and management // J. Am. Acad. Dermatol. 2007. Vol. 57. № 5. P. 737–763.
- Хрянин А.А., Решетников О.В., Кандрушина М.П. Многолетние тенденции в распространении вируса простого герпеса в популяции Сибири // Вестник дерматологии и венерологии. 2010. № 5. С. 96–101.
- Никонов А.П., Асцатурова О.Р. Генитальный герпес и беременность // Consilium Medicum. 2008. № 6. С. 27–31.
- Дидковский Н.А., Малащенко И.К., Сарсания Ж.Ш. и др. Актуальные вопросы тяжелой герпетической инфекции у взрослых // Лечащий врач. 2006. № 9. С. 8–12.
- Sexually Transmitted Diseases: Summary of 2015 CDC Treatment Guidelines // J. Miss. State Med. Assoc. 2015. Vol. 56. № 12. P. 372–375.
- Wozniak M.A., Frost A.L., Preston C.M., Itzhaki R.F. Antivirals reduce the formation of key Alzheimer's disease molecules in cell cultures acutely infected with herpes simplex virus type 1 // PLoS One. 2011. Vol. 6. № 10. ID e25152.
- Wozniak M.A., Mee A.P., Itzhaki R.F. Herpes simplex virus type 1 DNA is located within Alzheimer's disease amyloid plaques // J. Pathol. 2009. Vol. 217. № 1. P. 131–138.
- Lebrun-Vignes B., Bouzamondo A., Dupuy A. et al. Meta-analysis treatment to prevent genital herpes outbreaks // J. Am. Acad. Dermatol. 2007. Vol. 57. № 2. P. 238–246.
- Сенчукова С.Р. Патологический микробиоценоз у пациентов с рецидивирующим генитальным герпесом // Медицинские науки. 2013. № 9. Ч. 1. С. 127–131.
- Исаков В.А., Пайкачева Ю.М., Гавриш Н.А. Эффективность индукторов интерферона в терапии рецидивирующего генитального герпеса // Медицинский альфаит. Фармакотерапия. 2013. № 1 (6). С. 54–61.
- Kriesel J.D., Jones B.B., Matsunami N. et al. C21orf91 genotypes correlate with herpes simplex labialis (cold sore) frequency: description of a cold sore susceptibility gene // J. Infect. Dis. 2011. Vol. 204. № 11. P. 1654–1662.
- Мурадова Е.О., Ткаченко К.В. Микробиология. М.: Эксмо, 2009. С. 240–241.
- КокOLEVA A.C., Ахматов Э.А. Цитологические изменения при поражениях вирусом простого герпеса // Успехи современного естествознания. 2011. № 8. С. 108–109.
- Bauer D.W., Huffman J.B., Homa F.L., Evilevitch A. Herpes virus genome, the pressure is one // J. Am. Chem. Soc. 2013. Vol. 135. № 30. P. 11216–11221.
- Kramer T., Enquist L.W. Alphaherpesvirus infection disrupts mitochondrial transport in neurons // Cell Host Microbe. 2012. Vol. 11. № 5. P. 505–514.
- Kramer T., Enquist L.W. Directional spread of alphaherpesviruses in the nervous system // Viruses. 2013. Vol. 5. № 2. P. 678–707.
- Workowski K.A., Berman S. Sexually transmitted diseases treatment guidelines // MMWR Recomm. Rep. 2010. Vol. 59 (RR-12). P. 1–110.
- Клинические рекомендации по ведению больных инфекциями, передаваемыми половым путем (ИППП), и урогенитальными инфекциями. РОДК. М., 2012.
- Чернова Н.И., Волкова Е.Н. Герпетическая инфекция: клиника, диагностика, лечение. Методические рекомендации. М., 2009. С. 5–8.
- Панкратов О.В. Иммуномодуляторы в лечении герпетической инфекции // Охрана материнства и детства. 2011. № 1 (17). С. 80–84.
- Levin M.J., Bacon T.H., Leary J.J. Resistance of herpes simplex virus infections to nucleoside analogues in HIV-infected patients // Clin. Infect. Dis. 2004. Vol. 39. Suppl. 5. P. S248–257.
- Хорошилова Н.В. Имунорик (Пидотимод): новые возможности иммунотерапии // Педиатрия. 2008. Т. 87. № 6. С. 129–133.



26. Li Y., Dai Y., Deng B. et al. Effect of pidotimod on interleukin-13 of patients with recurrent genital herpes // J. Hain. Med. Univ. 2011. Vol. 17. № 8. P. 1068–1071.
27. Niimura M. Interferon in skin diseases // Gan To Kagaku Ryoho. 1984. Vol. 11. № 2. P. 221–226.
28. Потеекаев Н.С., Константинов А.В., Вильнер Л.М. Актуальные вопросы вирусных инфекций // Материалы XII научной сессии Института полиомиелита и вирусных энцефалитов РАМН. М., 1965. С. 390–391.
29. Eron L.J., Toy C., Salsitz B. et al. Therapy of genital herpes with topically applied interferon // Antimicrob. Agents Chemother. 1987. Vol. 31. № 7. P. 1137–1139.
30. Alecu M., Ghyka G.R., Călugăru A., Coman G. Interferon efficiency in the treatment of herpetic dermatitis. I. A double-blind placebo controlled study // Med. Interne. 1989. Vol. 27. № 2. P. 127–135.
31. Ghyka G., Alecu M., Călugăru A., Coman G. Interferon efficiency in the treatment of herpetic dermatitis. II. Comparison between human leukocyte interferon (Ginterferon) and a recombinant interferon (Roferon) // Med. Interne. 1989. Vol. 27. № 3. P. 229–236.
32. Syed T.A., Cheema K.M., Kahlon B.M. et al. Human leukocyte interferon-alpha in cream for the treatment of genital herpes in Asian males. A placebo-controlled, double-blind study // Dermatology. 1995. Vol. 191. № 1. P. 32–35.
33. Kuhls T.L., Sacher J., Pineda E. et al. Suppression of recurrent genital herpes simplex virus infection with recombinant alpha 2 interferon // J. Infect. Dis. 1986. Vol. 154. № 3. P. 437–442.
34. Glezerman M., Lunenfeld E., Cohen V. et al. Placebo-controlled trial of topical interferon in labial and genital herpes // Lancet. 1988. Vol. 1. № 8578. P. 150–152.
35. Темичева Е.В., Малиновская В.В., Монахова Л.С. и др. Комбинированное действие нуклеозидов и альфа-интерферона в ингибировании репродукции простого вируса герпеса второго типа // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1987. Т. 104. № 10. С. 490–492.
36. Mahajan B.B., Dhawan M., Singh R. Herpes genitalis – topical zinc sulfate: an alternative therapeutic and modality // Indian J. Sex. Transm. Dis. 2013. Vol. 34. № 1. P. 32–34.
37. Лавров В.Ф., Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В. Естественный иммунитет и герпетическая инфекция // Вопросы вирусологии. 2006. № 3. С. 4–9.
38. Кузин В.Б., Ребров А.П., Гапонюк П.Я., Катикова А.Ю. Результаты использования мази Герпферон при лечении простого герпеса // Клиническая дерматология и венерология. 2009. № 6. С. 96–101.
39. Противогерпетические препараты. Справочник / под ред. О.А. Мирошника. Омск: Полиснаб, 2010.
40. Охлопков В.А., Зубарева Е.Ю., Новиков Ю.А. и др. Оценка клинической эффективности комбинированной терапии герпетической инфекции ациклическими синтетическими нуклеозидами, рекомбинантным интерфероном альфа-2b и лидокаина гидрохлоридом // Клиническая дерматология и венерология. 2014. Т. 12. № 3. С. 28–32.
41. Корягина М.С., Посисеева Л.В. Герпферон: опыт применения при герпесвирусной инфекции // Эффективная фармакотерапия. 2015. Вып. 33. Дерматовенерология и дерматокосметология. № 2. С. 14–16.
42. Wald A., Corey L., Kriesel J., Birkmann A. et al. Helicase-primase inhibitor pritelivir for HSV-2 infection // N. Eng. J. Med. 2014. Vol. 370. № 3. P. 201–210.
43. Edlefsen P.T., Birkmann A., Huang M.L. et al. No evidence of pritelivir resistance among herpes simplex virus type 2 isolates after 4 weeks of daily therapy // J. Infect. Dis. 2016. Vol. 214. № 2. P. 258–264.
44. Баринский И.Ф., Алимбарова Л.М., Лазаренко А.А. и др. Вакцина как средство иммунокоррекции при герпетических инфекциях // Медицина и образование в Сибири. 2013. № 5 // <http://ngmu.ru/cozo/mos/article/pdf.php?id=1123>.
45. Баринский И.Ф., Алимбарова Л.М., Лазаренко А.А. и др. Эффективность применения поливакцины «Витагерпавак» и иммуномодулятора Гиаферон в противорецидивной терапии генитального герпеса // Terra Medica. 2013. № 3. С. 12–18.
46. Dropulic L.K., Cohen J. The challenge of developing a herpes simplex virus 2 vaccine // Expert. Rev. Vaccines. 2012. Vol. 11. № 12. P. 1429–1440.

Genital Herpes: Modern Treatment Approaches (Literature Review)

I.V. Kuznetsova¹, Ye.A. Khlystova²

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

² Moscow Scientific and Practical Center of Dermatology and Cosmetology

Contact person: Yelena Aleksandrovna Khlystova, dermacentr@gmail.com

Herpes is one of the most common viral infections. The treatment difficulty of herpes does not only relate to its frequent occurrence, but also to a great variety of organ-specific manifestations and clinical symptoms. The herpetic infection is a truly interdisciplinary problem that affects different branches of medicine. Despite the active creation of different therapeutic concepts, to date there is no optimal treatment regime for this infectious disease. It is clear that the development of proper herpes therapy should include the combination treatment with the use of both antiviral medications and preparations that allow us to strengthen the immune system and control clinical symptoms of the disease.

Key words: herpes infection, treatment, acyclovir, interferon, Herpferon

РОССИЙСКАЯ НЕДЕЛЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ



РОССИЙСКАЯ
НЕДЕЛЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
RUSSIAN HEALTH CARE WEEK

5–9 декабря 2016



ЗА ЗДОРОВУЮ
ЖИЗНЬ

ЗА ЗДОРОВУЮ ЖИЗНЬ

VII Международный форум по профилактике неинфекционных заболеваний и формированию здорового образа жизни



ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

26-я международная выставка «Здравоохранение, медицинская техника и лекарственные препараты»



ЗДОРОВЫЙ ОБРАЗ ЖИЗНИ

10-я международная выставка «Средства реабилитации и профилактики, эстетическая медицина, оздоровительные технологии и товары для здорового образа жизни»



Реклама

 **ЭКСПОЦЕНТР**
МОСКВА

Организаторы:

- Государственная Дума ФС РФ
- Министерство здравоохранения РФ
- АО «Экспоцентр»

При поддержке:

- Совета Федерации ФС РФ
- Министерства промышленности и торговли РФ
- Правительства Москвы
- Российской академии наук
- Торгово-промышленной палаты РФ
- Всемирной организации здравоохранения

www.rnz-expo.ru

www.zdravo-expo.ru

www.health-expo.ru





135 лет со дня рождения В.Ф. Зеленина

XI Национальный конгресс терапевтов

23–25 ноября 2016 года

Москва

 КРОКУС ЭКСПО

ст. метро Мякинино, 65 км МКАД

Зарегистрироваться на сайте www.congress2016.rnmot.ru

Оргкомитет:

117420, Москва, а/я 1
телефон: +7 (495) 518-26-70
электронная почта: mail@interforum.pro
www.rnmot.ru

Конгресс-оператор:

 ООО «КСТ Интерфорум»
Москва, ул. Профсоюзная, д. 57
телефон: +7 (495) 722-64-20
электронная почта: mail@interforum.pro
www.rnmot.ru



КОНФЕРЕНЦИЯ ПО ДЕТСКОЙ АЛЛЕРГОЛОГИИ И ИММУНОЛОГИИ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

18–19 НОЯБРЯ 2016 ГОДА



*Ассоциация детских аллергологов
и иммунологов России приглашает:*

- педиатров и аллергологов-иммунологов;
- детских дерматологов;
- детских пульмонологов;
- детских оториноларингологов;
- а также всех специалистов, работающих в смежных областях

*принять участие в работе V конференции по детской
аллергологии и иммунологии для практикующих врачей*

г. Москва

По вопросам участия в программе и выставке конференции
обращаться в оргкомитет: тел. (495) 518-31-09

Информация о конференции в интернете на сайте www.adair.ru

Электронная почта: adair@adair.ru

Видора®

дроспиренон + этинилэстрадиол

Управлять будущим просто!



🌹 **Полный цикл производства в Испании¹**

🌹 **Наличие таблеток плацебо^{2,3}**

🌹 **Лечебный эффект при:**

- ПМС^{*4}
- задержке жидкости^{*4}
- дисменорее^{**5}
- акне и себорее⁶

Реклама

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТОВ ВИДОРА® И ВИДОРА® МИКРО:

ВИДОРА®: Регистрационный номер: ЛП-002870 от 24.02.2015. МНН: дроспиренон + этинилэстрадиол. Состав: 1 активная таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит: дроспиренон – 3,0 мг, этинилэстрадиол – 0,03 мг; 1 таблетка плацебо содержит: лактоза безводная – 89,5 мг; повидон-К-30 – 10,0 мг, магния стеарат – 0,5 мг.

ВИДОРА® МИКРО: Регистрационный номер: ЛП-002881 от 25.02.2015. МНН: дроспиренон + этинилэстрадиол. Состав: 1 активная таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит: дроспиренон – 3,0 мг, этинилэстрадиол – 0,02 мг; 1 таблетка плацебо содержит: лактоза безводная – 89,5 мг; повидон-К-30 – 10,0 мг, магния стеарат – 0,5 мг.

Форма выпуска: 21 активная таблетка вместе с 7 таблеток плацебо по 1 блистеру в упаковке. **Показания к применению:** контрацепция. **Противопоказания:** гиперчувствительность к любому из компонентов препарата; тромбозы (венозные и артериальные) в настоящее время или в анамнезе (в т.ч. тромбоз глубоких вен, тромбоз легочной артерии, инфаркт миокарда, цереброваскулярные нарушения); состояния, предшествующие тромбозу (в т.ч. транзиторные ишемические атаки, мерцательная аритмия, стенокардия) в настоящее время или в анамнезе; наличие множественных или выраженных факторов риска венозного или артериального тромбоза, в т.ч.: осложненные поражения клапанного аппарата сердца, фибрилляция предсердий, заболевания сосудов головного мозга или коронарных артерий; неконтролируемая артериальная гипертензия, длительная иммобилизация, объемное хирургическое вмешательство, хирургические операции на нижних конечностях, обширные травмы, курение в возрасте старше 35 лет, ожирение с индексом массы тела >30 кг/м²; наследственная или приобретенная предрасположенность к венозным или артериальным тромбозам, такая как резистентность к активированному протеину С (АПС), дефицит антитромбина III, дефицит протеина S, гипергомоцистемия и наличие антифосфолипидных антител (антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт); мигрень с очаговой неврологической симптоматикой в настоящее время или в анамнезе; сахарный диабет с диабетической ангиопатией; печеночная недостаточность и тяжелые заболевания печени (до нормализации показателей функциональных проб печени и в течение 3 месяцев после возвращения этих показателей в норму); опухоли печени в настоящее время или в анамнезе; тяжелая или острая почечная недостаточность; выявленные гормонозависимые злокачественные заболевания или подозрение на них; кровотечения из влагалища неясного генеза; беременность или подозрение на нее; лактация; панкреатит с выраженной гипертриглицеридемией в настоящее время или в анамнезе; наследственная непереносимость лактозы, дефицит лактазы или синдром мальабсорбции глюкозы-галактозы. **Способ применения и дозы:** внутрь, целиком, не разжевывая, желательно в одно и то же время, с небольшим количеством воды, по 1 таблетке в день непрерывно в течение 28 дней, в последовательности указанной на упаковке. Во время приема неактивных таблеток (плацебо) наблюдается менструальноподобное кровотечение, которое обычно начинается на 2-3 день после приема последней активной таблетки, и может не закончиться до начала приема таблеток из новой упаковки. Прием препарата из каждой последующей упаковки начинается без перерыва, на следующий день, как только заканчиваются таблетки в предыдущей упаковке. При переходе с контрацептивов, содержащих только гестагены, прием препарата осуществляется: с «мини-пили» – в любой день (без перерыва), с имплантата – в день его удаления, с инъекционной формы – со дня, когда должна была быть сделана следующая инъекция. После аборта в I триместре беременности можно начать прием немедленно. После родов или аборта во II триместре беременности рекомендовано начать прием препарата на 21-28 день. **Условия хранения:** При температуре не выше 25°C. Хранить в недоступном для детей месте. **Срок годности:** 2 года. **Условия отпуска из аптеки:** по рецепту.

1. Data on file; 2. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Видора®; 3. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Видора® микро 21/7; 4. Гестаген IV поколения дроспиренон: новое явление в современной гинекологии? Клиническая лекция. – М.: StatusPraesens, 2011, 20с.; 5. Прилещкая В.Н. Руководство по контрацепции. 2-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2010. С. 55–60; 6. Tan J.K., Ediriweera C. Efficacy and safety of combined ethinylestradiol/drosiprone oral contraceptives in the treatment of acne // Int J Womens Health, 2010. №1. P. 213–221;

* Видора®; ** Видора® микро



Все вопросы по обращению лекарственного препарата на территории РФ следует направлять в Московское представительство компании «Эксэлтис Хелскеа, С.Л.» по адресу: 119435, Москва, ул. Малая Пироговская, д. 16, офис 61, тел./факс: + 7 (495) 648-39-47 www.exeltis.com