



¹ГКБ № 14,
г. Москва

²Центр
теоретических
проблем физико-
химической
фармакологии
РАН

Комбинированная терапия тяжелых форм акне у женщин

Н.Л. КОРОТАЕВА¹, И.Л. СОРКИНА¹,
д.м.н., проф. И.М. КОРСУНСКАЯ²

Относительная гиперандрогения является частой причиной возникновения акне у женщин, для этиопатогенетической терапии могут использоваться препараты, оказывающие антиандрогенное воздействие. Исследования показывают, что применение комбинированного орального контрацептива Джес, оказывающего антиминералокортикоидное и антиандрогенное действие, способствует уменьшению выраженности акне, в том числе при тяжелой и среднетяжелой формах заболевания. Наибольших успехов удастся достичь при применении препарата Джес в сочетании с Акнекутаном (изотретиноин).

В настоящее время, несмотря на обилие препаратов как местного, так и системного действия, терапия акне остается сложной задачей, что в значительной степени связано с патогенезом заболевания. В патогенезе акне большое значение имеют такие факторы, как патологический фолликулярный кератоз, образование избыточного секрета в сальных железах, размножение *Propionibacterium acnes* и воспаление. У больных акне наблюдается замедление отторжения кератиноцитов в устье сально-волосяных фолликулов, что связано со снижением дезинтеграции десмосом, а также с изменением качествен-

ного и количественного состава кожного сала. Эти процессы приводят к закупорке протоков сально-волосяных фолликулов роговыми массами и образованию комедонов [1].

В условиях нарушения оттока кожного сала начинает активно размножаться резидентная липофильная микрофлора. *P. acnes* могут жить как в аэробных, так и в анаэробных условиях, поэтому в открытых и закрытых комедонах эти бактерии получают питательный субстрат и благоприятные условия для размножения. Количество этих микроорганизмов на коже больных акне во много раз превышает количество аэробных бактерий.

P. acnes повышают липолитическую активность микрофлоры, что, в свою очередь, стимулирует миграцию нейтрофилов в патологический очаг и способствует формированию воспалительных высыпаний. Наряду с *P. acnes* воспаление инициируют провоспалительные цитокины, выделяемые эпителиальными и иммунными клетками, разрыв стенки протока сальной железы с выходом содержимого в дерму, вторичное инфицирование аэробной микрофлорой, в частности стрепто- и стафилококками [2].

Тесная связь всех указанных факторов патогенеза ведет к образованию своеобразного замкнутого круга: проявление одного из факторов вызывает цепную реакцию, к которой незамедлительно присоединяются остальные.

Определенное влияние на развитие акне оказывают генетические факторы, предполагается аутосомно-доминантный тип наследования этого заболевания, однако генетические исследования не дали однозначного подтверждения этой гипотезы. Тем не менее наличие у пациентов с акне в семейном анамнезе близких родственников с этим заболеванием имеется всегда, и чем тяжелее протекало акне у них,



тем тяжелее оно протекает у пациента [3, 4].

Одним из основных звеньев в патогенезе акне является генетически обусловленная гиперандрогения, которая может быть как абсолютной (увеличение общего количества гормонов), так и относительной (повышенная чувствительность рецепторов кожи к нормальному или низкому количеству андрогенов). Наиболее часто врачи сталкиваются с относительной гиперандрогенией.

Возникновению акне в пубертатном периоде способствует изменение гормонального статуса организма. Под влиянием гормонов происходит стимуляция секреции сальных желез и изменение состава кожного сала, что обуславливает пик проявления акне именно в этот период.

Специальные рецепторы, которые находятся на поверхности кератиноцитов и себоцитов и влияют на себосекреторную функцию, обладают высокой чувствительностью к влиянию половых гормонов (андрогенов и эстрогенов), ретиноидов, а также соматотропина, меланокортина и кортикотропин-рилизинг-гормона (КРГ) [5–7].

В стимуляции секреции кожного сала принимает участие только 1–2% несвязанного тестостерона. При попадании в клетки сальных желез тестостерон под воздействием внутриклеточных ферментов преобразуется в более активный метаболит дигидротестостерон, который активизирует процессы роста и созревания себоцитов и образования кожного сала [8].

Сложные патогенетические механизмы развития акне, а также различные клинические формы этого заболевания предполагают многообразие используемых методов лечения. Индивидуальный подход к подбору как системных (при более тяжелых или осложненных формах акне), так и топических препаратов способствует достижению хороших терапевтических результатов у пациентов с акне; применение комплексной терапии позволяет достичь лучших результатов за

более короткий срок и добиться более длительной ремиссии. Назначение специальных вспомогательных средств для ухода за кожей во время наружного или системного лечения дает возможность уменьшить дозы и кратность применения лекарственных средств, обеспечить более комфортное состояние кожи пациента. Терапия акне обязательно должна проводиться с учетом особенностей развития и течения болезни [8, 9].

В связи с вышесказанным, средством этиопатогенетической терапии акне у женщин являются препараты, оказывающие антиандрогенное воздействие. К таким препаратам относятся комбинированные оральные контрацептивы (КОК). При тяжелых формах акне применение КОК и ретиноидов может оказать наиболее выраженный эффект.

Изотретиноин – стереоизомер полностью транс-ретиноевой кислоты (третиноина). Точный механизм действия изотретиноина пока не установлен, однако показано, что улучшение клинической картины тяжелых форм акне связано с подавлением активности сальных желез и гистологически подтвержденным уменьшением их размеров. Кожное сало – основной субстрат для роста *P. acnes*, поэтому уменьшение образования кожного сала подавляет бактериальную колонизацию протока. Акнекутан угнетает пролиферацию себоцитов и воздействует на акне, восстанавливая нормальный процесс дифференцировки клеток, стимулирует регенерационные процессы. Кроме того, доказано противовоспалительное действие изотретиноина на кожу. Одним из препаратов, которые можно применять для лечения акне у женщин, является Джес. Джес – гормональный контрацептив с антиминералокортикоидным и антиандрогенным эффектами. Одна таблетка препарата содержит этинилэстрадиол 20 мкг, дроспиренон 3 мг. Дроспиренон обладает выраженной антиандрогенной активностью

и способствует уменьшению акне, жирности кожи и волос. Это действие дроспиренона подобно действию естественного прогестерона, вырабатываемого организмом.

Дроспиренон не обладает андрогенной, эстрогенной, глюкокортикоидной и антиглюкокортикоидной активностью. В сочетании с антиминералокортикоидным и антиандрогенным действием это обеспечивает дроспиренону биохимический и фармакологический профиль, сходный с таковым естественного прогестерона. В сочетании с этинилэстрадиолом дроспиренон оказывает благоприятное действие на липидный профиль, характеризующийся повышением уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП).

Эффективность применения Джеса при акне была изучена в рандомизированном двойном слепом исследовании, проведенном в 32 центрах США при участии женщин в возрасте от 14 до 45 лет. Было показано, что кожные высыпания у пациенток, получавших этинилэстрадиол (20 мкг) и дроспиренон (3 мг) в течение 6 циклов длительностью по 28 дней, к концу исследования полностью разрешились. При этом отношение шансов в данной группе по сравнению с группой плацебо составляло 4,31 (95% ДИ 2,11–9,60) [10].

Аналогичные результаты были получены и в другом зарубежном исследовании эффективности применения этинилэстрадиола/дроспиренона, в котором принимали участие 583 пациентки.

Дроспиренон обладает выраженной антиандрогенной активностью и способствует уменьшению акне, жирности кожи и волос. Это действие дроспиренона подобно действию естественного прогестерона, вырабатываемого организмом.



Рис. 1. Состояние кожи пациенток: А – до начала терапии, Б – через 4–5 недель комплексной терапии, В – через 3 месяца от начала терапии

Полный регресс высыпаний наблюдался у 46,3% больных, отношение шансов по сравнению с плацебо составляло 3,31 (95% ДИ 1,69–5,81) [11].

Исследования, проведенные в России, также продемонстрировали высокую эффективность препарата Джес в терапии акне.

При обследовании 112 пациенток было отмечено, что при комплексной терапии с применением препарата Джес уже через три месяца среднее значение дерматологического индекса акне (ДИА) снизилось на 60,51%, а через год – на 92,66%. Отмечалось достоверное снижение уровня лютеинизирующего гормона (ЛГ) более чем в 2 раза в сочетании с нормализацией показателей гонадотропного индекса. Повышенная секреция себума к концу лечения сохранялась лишь у 10,26% пациенток [12, 13].

В другом исследовании с участием 40 пациенток после применения Джеса показатели себометрии и рН-метрии нормализовались у 95% больных [14].

Под нашим наблюдением находилось 26 женщин в возрасте от 19 до 32 лет с тяжелой и среднетяжелой формой акне. Все пациентки ранее получали антибиотики системно и топические препараты с незначительным эффектом. Прием Акнекутана (изотретиноин) в дозе 32 мг в сутки начинали

При обследовании 112 пациенток было отмечено, что при комплексной терапии с применением препарата Джес уже через три месяца среднее значение дерматологического индекса акне (ДИА) снизилось на 60,51%, а через год – на 92,66%.

на 11-й день от отрицательного теста на беременность и после месячного приема препарата Джес в соответствии с инструкцией по его применению. В качестве средства ухода за проблемной кожей лица использовалась лечебная косметика (рис. 1, А).

Уже через 4–5 недель комплексной терапии у всех пациенток отмечена положительная динамика: отсутствовали узлы, уменьшилось количество папуло-пустулезных элементов (рис. 1, Б). Это позволило уменьшить дозу Акнекутана до 16 мг в сутки на фоне приема препарата Джес. Через 3 месяца от начала терапии на коже лица пациенток оставались рубцовые изменения, единичные папулезные элементы, комедоны (рис. 1, В).

Далее лечение продолжали по следующей схеме: Акнекутан по 8 мг в сутки в течение 1 месяца, в последующие 2–3 месяца Акнекутан назначался по 8 мг 2–3 раза в неделю до полной отмены в зависимости от клинической картины. Препарат Джес пациентки полу-

чали в течение всего периода приема Акнекутана, а после окончания его приема – в течение от 3 до 6 месяцев.

В результате терапии клиническая ремиссия наступила у 19 пациенток, значительное улучшение наблюдалось у 7 женщин. Переносимость Акнекутана была хорошей, длительный прием малых доз препарата не давал нежелательных побочных эффектов. В то же время прием КОК обеспечивал отсутствие наступления беременности и усиливал положительный эффект терапии акне. Проблема сухости кожи решалась посредством применения лечебной косметики. Обследование пациенток, проведенное через 6–8 месяцев после окончания приема Акнекутана, показало стабильность полученных результатов.

Таким образом, сочетанное использование КОК и Акнекутана у женщин согласно предложенной схеме терапии демонстрирует удобство применения и высокую эффективность. ●



Литература

- фармакотерапия в дерматовенерологии и дерматокосметологии. 2010. № 1. С. 32–34.
2. *Перламутров Ю.Н. и др.* Отчет о клиническом исследовании по протоколу № 04/09. Москва, 2010.
 3. *Черненко Ю.В., Гуменюк О.И., Раскина Е.Е.* Современные подходы к лечению детей с атопическим дерматитом: применение лактазосодержащих препаратов // *Consilium medicum*. Педиатрия. 2010. № 2. С. 68–71.

Н.Л. КОРОТАЕВА, И.Л. СОРКИНА, И.М. КОРСУНСКАЯ Комбинированная терапия тяжелых форм акне у женщин

1. *Bollag W., Holdener E.E.* Retinoids in cancer prevention and therapy // *Ann. Oncol.* 1992. Vol. 3. № 7. P. 513–526.
2. *Fritsch P.O.* Retinoids in psoriasis and disorders of keratinization // *J. Am. Acad. Dermatol.* 1992. Vol. 27. № 6. Pt. 2. P. S8–S14.
3. *Gudas L.J., Sporn M.B., Roberts A.B.* Cellular biology and biochemistry of the retinoids // *The Retinoids: Biology, Chemistry, and Medicine*. 2nd ed. / Ed. by M.B. Sporn, A.B. Roberts, D.S. Goodman. New York: Raven Press, 1994. P. 443–520.
4. *Mangelsdorf D.J., Umesono K., Evans R.M.* The retinoid receptors // *The Retinoids, Biology, Chemistry, and Medicine*. 2nd ed. / Ed. by M.B. Sporn, A.V. Roberts, D.S. Goodman. New York: Raven Press, 1994. P. 319–350.
5. *Orfanos C.E., Schmidt H.W., Mahrle G. et al.* Retinoic acid in psoriasis: its value for topical therapy with and without corticosteroids. Clinical, histological and electron microscopical studies on forty-four hospitalized patients with extensive psoriasis // *Br. J. Dermatol.* 1973. Vol. 88. № 2. P. 167–182.
6. *Orfanos C.E., Zouboulis C.C., Almond-Roesler B., Geilen C.C.* Current use and future potential role of retinoids in dermatology // *Drugs*. 1997. Vol. 53. № 3. P. 358–388.
7. *Ross S.A., McCaffery P.J., Drager U.C., De Luca L.M.* Retinoids in embryonal development // *Physiol. Rev.* 2000. Vol. 80. № 3. P. 1021–1054.
8. *Thielitz A., Krauthaim A., Gollnick H.* Update in retinoid therapy of acne // *Dermatol Ther.* 2006. Vol. 19. № 5. P. 272–279.
9. *Layton A.* The use of isotretinoin in acne // *Dermatoendocrinol.* 2009. Vol. 1. № 3. P. 162–169.
10. *Koltun W., Lucky A.W., Thiboutot D. et al.* Efficacy and safety of 3 mg drospirenone/20 mcg ethinylestradiol oral contraceptive administered in 24/4 regimen in the treatment of acne vulgaris: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Contraception*. 2008. Vol. 77. № 4. P. 249–256.
11. *Maloney J.M., Dietze P. Jr., Watson D. et al.* Treatment of acne using a 3-milligram drospirenone/20-microgram ethinyl estradiol oral contraceptive administered in a 24/4 regimen: a randomized controlled trial // *Obstet. Gynecol.* 2008. Vol. 112. № 4. P. 773–781.
12. *Перламутров Ю.Н., Чижова С.К., Корчевая Т.А., Ольховская К.Б.* Сравнительная эффективность и переносимость различных методов терапии акне у женщин // *Клиническая дерматология и венерология*. 2012. № 3. С. 72–77.

13. *Чижова С.К.* Исследование эффективности комбинированной терапии акне у женщин // *Экспериментальная и клиническая дерматокосметология*. 2012. № 3. С. 51–55.
14. *Потекаев Н.Н., Горячкина М.В.* Некоторые аспекты диагностики и лечения рефрактерных акне у женщин // *Клиническая дерматология и венерология*. 2012. № 1. С. 72–78.

Н.Н. МУРАШКИН, М.И. ГЛУЗМИН, А.И. МАТЕРИКИН, А.А. ХОТКО Корнеотерапия как метод коррекции эпидермальных нарушений при хронических дерматозах у детей

1. *Аравийская Е.Р., Соколовский Е.В., Соколов Г.Н. и др.* Эритема лица, особенности диагностики и ухода за кожей // *Клин. дерматология и венерология*. 2003. № 3. С. 69–73.
2. *Скрипкин Ю.К.* Кожные и венерические болезни. Руководство для врачей в 4-х т. Т. 3. М.: Медицина, 1995. С. 239–292.
3. *Суворова К.Н., Тогоева Л.Т., Гришко Т.Н. и др.* Корнеотерапия при воспалительных и десквамативных дерматозах у детей // *Вопр. соврем. педиатрии*. 2005. Т. 4. № 6. С. 39–44.
4. *Kligman A.M.* The biology of the stratum corneum // *Montagna W., Lobitz M.C. The Epidermis*. Jerusalem – New York: Academic press, 1964. 387–433.
5. *Эрнандес Е., Марголина А., Петрухина А.* Липидный барьер кожи и косметические средства // М.: ИД «Косметика и медицина», 2005. С. 9–37.
6. *Nickoloff B.J., Naidu Y.* Perturbation of epidermal barrier function correlates with initiation of cytokine cascade in human skin // *J. Am. Acad. Dermatol.* 1994. Vol. 30. № 4. P. 535–546.
7. *Короткий Н.Г., Тихомиров А.А., Таганов А.В., Моисеенко А.В.* Атопический дерматит у детей. Руководство для врачей. Тверь: Издательство «Триада», 2003. С. 35–39.
8. *Мазитова Л.П.* Роль микробной гиперсенсibilизации в развитии аллергодерматозов у детей // *Вестн. дерматологии и венерологии*. 2007. № 2. С. 36–38.
9. *Leyden J.J., Marples R.R., Kligman A.M.* Staphylococcus aureus in the lesions of atopic dermatitis // *Br. J. Dermatol.* 1974. Vol. 90. № 5. P. 525–530.
10. *Смирнова Г.И.* Современные технологии местного лечения атопического дерматита у детей // *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2003. № 3. С. 75–82.
11. *Man MQ M., Feingold K.R., Thornfeldt C.R., Elias P.M.* Optimization of physiological lipid mixtures for barrier repair // *J. Invest. Dermatol.* 1996. Vol. 106. № 5. P. 1096–1101.
12. *The Lanolin Book* / Ed. by U. Hoppe. Hamburg: Beiersdorf AG, 1999.
13. *Clark E.W., Steel I.* Microstructure of human stratum corneum treated with lanolin. Poster presentation at American Academy of Dermatology meeting. Poster № 2. Washington D.C., 1993.
14. *Clark E.W., Steel I.* Investigations into biomechanisms of the moisturizing function of lanolin // *J. Soc. Cosmet. Chem.* 1993. Vol. 44. P. 181–195.