

И.М. КОРСУНСКАЯ¹, д.м.н., профессор, Е.В. ДВОРЯНKOVA^{1,2}, д.м.н.¹ Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук, Москва² Семейный медицинский центр «Пангея»

ПРЕИМУЩЕСТВА ТЕРАПИИ АКНЕ

ОРАЛЬНЫМИ КОНТРАЦЕПТИВАМИ

В работе представлены эпидемиологические данные об акне у женщин, описана взаимосвязь заболевания с гормональными процессами и нарушениями. Приведены результаты комплексной терапии 49 пациенток с акне фолатосодержащими оральными контрацептивами. Отмечено влияние терапии не только на кожный процесс, но и на психоэмоциональный и физический статус пациенток. Субъективная оценка пациенток подтверждает высокую эффективность предложенного лечения.

Ключевые слова: акне, фолатосодержащие оральные контрацептивы, субъективная оценка терапии.

I.M. KORSUNSKAYA¹, MD, Prof., E.V. DVORYANKOVA^{1,2}, MD¹ Center of Theoretic Problems of Physical and Chemical Pharmacology of the Russian Academy of Sciences, Moscow² Family Medical Center Pangea

ADVANTAGES OF ACNE THERAPY BY ORAL CONTRACEPTIVES

The article provides epidemiologic data on acne in women, an interrelation of the disease with hormonal processes and disturbances is described. Results of complex therapy of 49 patients with acne by folate-containing oral contraceptives. Therapy effect not only on the skin process but on the psychoemotional and physical status of patients is noted. The subjective evaluation of patients confirms high effectiveness of the proposed therapy.

Key words: acne, folate-containing oral contraceptives, objective evaluation of therapy.

Внешний вид кожи лица всегда волновал женщин всех возрастов. Изменения и поражения кожи лица вызывают ряд психологических проблем: неуверенность, тревожность, депрессию и социальную дезадаптацию [1]. Наиболее частым дерматозом лица являются акне. Они представляют собой мультифакториальное хроническое заболевание. В основе патогенеза акне ключевую роль играют такие факторы, как патологический фолликулярный кератоз, образование избыточного секрета в сальных железах, размножение *Propionibacterium acnes* и воспаление.

Ряд исследований также указывает на влияние генетических факторов на патогенез и тяжесть течения акне. Отмечено, что у пациентов с акне в семейном анамнезе всегда имеются родственники с данным заболеванием, при этом чем тяжелее протекало акне у них, тем тяжелее протекает акне у пациента [2].

Принято считать, что акне чисто юношеское заболевание, первые проявления акне действительно начинаются в возрасте 12–14 лет у девочек. К 20 годам заболевание регрессирует у большинства пациенток. Однако в отдельных случаях заболевание носит хронический рецидивирующий характер и может к 30–40 годам привести к диагнозу «поздние акне» (*acne tarda*) [3].

В настоящее время исследования по эпидемиологии акне демонстрируют его распространенность у лиц старше 20 лет, большинство из которых женщины [4, 5]. Акне встречается более чем у 50% женщин старше 18 лет, у 82% из них отмечена персистирующая форма заболевания, регрессирующая после 44 лет [5]. У 80% женщин заболевание обостряется в предменструальный период [6].

Причиной позднего дебюта акне у женщин обычно являются различные патологические состояния половой

сферы, например синдром гиперандрогении у 15–30% женщин репродуктивного возраста. Кроме того, у данной категории пациенток акне нередко сопутствуют и другие андрогензависимые дерматозы: себорейный дерматит, гирсутизм, алопеция.

Гиперандрогения у женщин может быть как абсолютной при увеличении концентрации андрогенов в периферической крови, так и относительной – при изменении соотношения женских и мужских половых гормонов в сторону увеличения последних либо при повышенной чувствительности органов-мишеней к относительно нормальному количеству андрогенов [7, 8].

Необходимо учитывать присутствие в коже большого количества андрогенов, действующих интракринно и паракринно. Их уровень зависит от экспрессии ферментов синтеза андрогенов в соответствующих клетках. Главными поставщиками являются сальные и потовые железы [9]. 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 волосяных фолликулов способны изменять дегидроэпиандростерон, андростендион и, возможно, дегидроэпиандростерон-С в тестостерон и дигидротестостерон [10].

Под воздействием половых гормонов стимулируется выработка секрета сальных желез, при этом его качественный состав значительно меняется. Так, в кожном сале снижается уровень альфа-линоленовой кислоты, участвующей в регуляции дифференцировки фолликулярных кератиноцитов, что приводит к повышению кератинизации выводных протоков сальных желез и, как

следствие, к формированию комедонов и затруднению оттока кожного сала. Так создается благоприятная среда для активного размножения резидентной анаэробной липофильной микрофлоры [11].

P. acnes повышают липолитическую активность микрофлоры, что, в свою очередь, стимулирует миграцию нейтрофилов в патологический очаг, и, таким образом, принимают участие в формировании 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 [12, 13].

Тесная связь этих факторов ведет к образованию своеобразного замкнутого круга: проявление одного из них вызывает цепную реакцию, к нему незамедлительно присоединяются остальные.

Клиническая картина акне достаточно вариабельна. Высыпания, как правило, локализуются на лице, реже – в области верхней трети груди и спины. При легкой форме заболевания наблюдаются единичные папулы или пустулы с комедонами, без узлов. Для акне средней тяжести характерно наличие от нескольких до множественных папул и пустул с единичными или множественными узлами. Тяжелая форма акне характеризуется многочисленными высыпаниями, узлами с выраженной инфильтрацией, поражением глубоких слоев дермы [14, 15].

Особенности патогенетических механизмов развития акне, а также вариабельность клинических форм заболевания обуславливают многообразие используемых методов лечения. Очевидно, что для успешной терапии акне требуется индивидуальный подход к подбору как системных (при более тяжелых или осложненных формах акне), так и топических препаратов. Назначение специальных вспомогательных средств для ухода за кожей дает возможность во время наружного или системного лечения 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 [16, 17]. С учетом вышесказанного патогенетически обоснованным будет включение в состав комплексной терапии акне у женщин препаратов, оказывающих антиандрогенное воздействие, таких как комбинированные оральные контрацептивы (КОК).

Препарат Джес Плюс сочетает преимущества низкой дозы эстрогенов 0,02 мг/сут и инновационного прогестгена дроспиренона. Кроме того, Джес Плюс содержит левомефолат кальция (451 мкг) – стабильную и метаболически активную соль фолиевой кислоты (ФК).

Эффективность КОК Джес Плюс при акне можно объяснить следующим:

- Прямое антиандрогенное действие (блокада рецепторов дигидротестостерона).
- Непрямое антиандрогенное действие.
- Антигонадотропная активность.
- Стимуляция этинилэстрадиолом и дроспиреноном синтеза секс-гормонсвязывающего глобулина (СГСГ) печенью.

- Отсутствие вытеснения тестостерона из связи с СГСГ (так как дроспиренон переносится кровью в связанном виде с альбуминами).

- Супрессивное действие на РААС (блокада дроспиреноном альдостероновых рецепторов) [18].

Последнее свойство препарата является очень важным, особенно у женщин, отмечающих обострение акне во второй половине цикла [19].

Благодаря антиминералокортикоидному действию дроспиренона, данный КОК препятствует задержке натрия и воды в организме, уменьшая побочные эффекты, связанные с задержкой жидкости, такие как нагрубание молочных желез и увеличение массы тела, вследствие чего улучшаются переносимость препарата и возможность его длительного использования.

Фолаты участвуют в обмене пуринов, гомоцистеина, холина, гистидина, осуществляют синтез аминокислот, нуклеиновых кислот, пиримидинов, эссенциальных фосфолипидов, нейротрансмиттеров (серотонин, мелатонин, адреналин, дофамин), а также клеточных рецепторов. Экспериментальные исследования установили, что антидепрессивный эффект ФК объясняется ее взаимодействием с норадренергическими (альфа-1 и альфа-2) и серотонинергическими рецепторами (5-гидрокситриптаминавыми 5-НТ1А и 5-НТ2А/2С). Признаками дефицита ФК также являются субклинические нарушения углеводного и жирового обмена, усталость и дезадаптация – неспособность переносить физические и умственные нагрузки [20].

Принято считать, что акне чисто юношеское заболевание, первые проявления акне действительно начинаются в возрасте 12–14 лет у девочек. Однако в отдельных случаях заболевание носит хронический рецидивирующий характер и может к 30–40 годам привести к диагнозу «поздние акне» (*acne tarda*)

Под нашим наблюдением находилось 49 женщин с диагнозом «акне средней тяжести» в возрасте от 18 до 31 лет. Ранее проводимая терапия местными препаратами не давала стойкой ремиссии и не удовлетворяла пациенток. 15 пациенток ранее получали оральные контрацептивы: ципротерон + этинилэстрадиол (9) и этинилэстрадиол + дезогестрел (6). Пациентки отказались от приема КОК в связи с увеличением массы тела и изменением настроения. При углубленном гинекологическом обследовании у 24 пациенток был выявлен поликистоз яичников с гиперандрогенией. У остальных каких-либо значимых изменений со стороны репродуктивной системы не обнаружено. Всем пациенткам был назначен Джес Плюс с одновременным топическим применением геля с азелаиновой кислотой и лечебной косметики для ухода за кожей. Все женщины нуждались в контрацепции и были предупреждены о контрацептивном эффекте Джес Плюс.

В процессе терапии проводилось анкетирование, направленное на оценку комплаентности проводимой

Рисунок 1. Состояние кожи пациентки до начала терапии Джес Плюс



Рисунок 2. Состояние кожи пациентки через 3 мес. терапии Джес Плюс



отпадает необходимость применения геля с азелаиновой кислотой, остается лечебная косметика для ухода за кожей.

Увеличение массы тела отмечалось только у 2 пациенток в первые 2 месяца приема. Остальные отмечали легкое колебание веса в первый месяц приема, в дальнейшем вес нормализовался. 27 пациенток отмечали снижение болезненности менструаций.

терапии. Пациенткам предлагалось оценить как состояние своей кожи, так и общее состояние, включая физические и психоэмоциональные изменения. Результаты проводимой терапии оценивались пациентами каждые 2 месяца. 19 пациенток отметили значительное улучшение состояния кожи через 2 месяца, остальные оценивали эффект как удовлетворительный (рис. 1, 2). Через 4 месяца от начала терапии все пациентки были полностью довольны полученными результатами: значимым уменьшением количества открытых и закрытых комедонов, отсутствием папуло-пустулезных высыпаний.

Благодаря антиминералокортикоидному действию дроспиренона, КОК Джес Плюс препятствует задержке натрия и воды в организме, уменьшая побочные эффекты, связанные с задержкой жидкости, такие как нагрубание молочных желез и увеличение массы тела, вследствие чего улучшаются переносимость препарата и возможность его длительного использования

Однако 14 пациенток отмечали появление единичных папулезных элементов в период приема 4 таблеток-плацебо. К 6-му месяцу терапии высыпания отсутствуют,

Рисунок 3. Динамика субъективной оценки эффективности терапии пациентками с акне



Необходимо отметить, что все пациентки указывали на улучшение и отсутствие перепадов настроения к 4-му месяцу терапии. 13 пациенток стали чувствовать себя увереннее уже через 2 месяца терапии (рис. 3).

Полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности Джес Плюс в комплексе с топическими препаратами в терапии среднетяжелых форм акне у женщин репродуктивного возраста. Препарат необходимо назначать не менее чем на 6 месяцев, для достижения стойкой ремиссии желательно продлевать курс до 1 года и более.

ЛИТЕРАТУРА

- Orion E, Wolf R. Psychological factors in skin diseases: stress and skin: facts and controversies. *Clin Dermatol*, 2013, 31(6): 707–11.
- Адаскевич И.П. Акне вульгарные и розовые. Н. Новгород: Издательство НГМА, 2003. 160 с.
- Самцов А.В. Клинические особенности течения акне у женщин. *Вестник дерматологии и венерологии*, 2012, 6: 60–62.
- Collier C, Harper J, Cafardi J et al. The prevalence of acne in adults 20 years and older. *J Am Acad Dermatol*, 2008, 58: 56–59.
- Goulden V, Stables GI, Cunliffe WJ. Prevalence of facial acne in adults. *J Am Acad Dermatol*, 1999, 41: 577–580.
- Shaw J, White L. Persistent acne in adult women. *Arch Dermatol*, 2001, 137: 1252–1253.
- Гунина Н.В., Масюкова С.А., Пищулин А.А. Роль половых стероидных гормонов в патогенезе акне. *Экспериментальная и клиническая дерматокосметология*, 2005, 5: 55–62.
- Роговская С.И., Телунц А.В., Савельева И.С. Акне как проявление синдрома гиперандрогении: методы коррекции. *Provisorium*, 2002, 8: 28–30.
- Zouboulis CC. The human skin as a hormone target and an endocrine gland. *Hormones (Athens)*, 2004, 3(1): 9–26.
- 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.*, 1998, 111(3): 390–395.
- Thiboutot D. Overview of acne and its treatment. *Cutis*, 2008, 81(S1): 3–7.
- Haider A, Shaw JC. Treatment of acne vulgaris. *JAMA*, 2004, 292(6):726–735.
- Clarke S, Nelson A, George R, et al. Pharmacologic modulation of sebaceous gland activity: Mechanisms and clinical applications. *Dermatol Clin.*, 2007, 25: 137–146.
- Williams C, Layton AM. Persistent acne in women: implications for the patient and for therapy. *Am. J. Clin. Dermatol.*, 2006, 7: 281–290.
- Rivera R, Guerra A. Management of acne in women over 25 years of age. *Actas Dermosifiliogr*, 2009, 100: 33–37.
- Монахов С.А. Комплексная терапия акне. *Экспериментальная и клиническая дерматокосметология*, 2008, 2: 29–34.
- Redmond GP, Olson WH, Lippman JS et al. Effectiveness of norgestimate and ethinyl estradiol in treating moderate acne vulgaris. *J Acad Dermatol*, 1997, 37: 746–754.
- Монахов С.А. Фолатсодержащие антиандрогенные оральные контрацептивы: дерматологические аспекты. *Гинекология*, 2016, 18(4): 54–58.
- Джес Плюс. Монография по продукту. М.: Bayer HealthCare, 2012.
- Кузнецова И.В., Коновалов В.А. Фолиевая кислота и ее роль в женской репродукции. *Гинекология*, 2014, 16(4): 17–23.