Некоторые аспекты диагностики и лечения рефрактерных акне у женщин

Н.Н. ПОТЕКАЕВ[1], М.В. ГОРЯЧКИНА[2]

[1]РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздравсоцразвития РФ; [2]Первый МГМУ им. И.М Сеченова

Certain aspects of diagnostics and treatment of refractory acne in the women

N.N. POTEKAEV, M.V. GORYACHKINA

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation; I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Ключевые слова: акне, диагностика, себометрия, pH-метрия, исследование микрорельефа кожи, тактика ведения.

Key words: acne, diagnostics, sebometry, pH-metry, investigations of skin microrelief, management of disease.

Акне относится к одному из наиболее распространенных заболеваний кожи у пациентов молодого возраста. Угревые высыпания отмечаются у 23% девушек пубертатного периода. Пик заболеваемости приходится на 15—16 лет. У большинства женщин к 25 годам происходит самопроизвольное обратное развитие угревых высыпаний, воспалительный процесс постепенно завершается, оставляя после себя выраженные в той или иной степени косметические дефекты (постакне). Однако в последнее время наметилась тенденция к увеличению количества женщин, у которых дебют угревых высыпаний приходится на возраст 25 лет и старше. Высыпания у данной группы пациенток, характеризуются торпидным течением и резистентностью к традиционно проводимой терапии [1—3].

Инициальным звеном патогенеза угревой болезни является гиперандрогении (ГА). Избыточная продукция андрогенов приводит не только к нарушению менструальной и репродуктивной функций, но и вызывает развитие андрогензависимой дермопатии, наиболее частым симптомом которой являются рефрактерные акне. По данным разных исследований [4—6], ГА выявляется у 70—80% пациенток с рефрактерными акне.

Среди клинических проявлений угревой болезни наиболее распространена папуло-пустулёзная форма — 70—80%, а комедональная форма и самое тяжелое проявление акне — конглобатные угри, встречаются у 10—15% больных [1, 5, 7, 8].

Вульгарные угри относятся к особой группе кожных заболеваний – психосоматическим дерматозам, при которых велика роль психоэмоциональных нарушений, связанных с проблемой «дефекта внешности», что наиболее остро переживается молодыми женщинами. Угревые высыпания, локализующиеся на открытых участках кожи – лице, верхней половине груди, спине, заканчивающиеся образованием многочисленных рубцов и гиперпигментаций, обезображивают внешний вид, приносят больным как физические, так глубокие психические страдания. Угри и их последствия негативно влияют на психику пациентов, вызывая тревогу, депрессию, существенно снижая самооценку и качество жизни, способствуют развитию дисморфофобии и разной степени выраженности социальной дезадаптации. В исследовании W. Bodermer выявлено, что у 40% пациентов кожное заболевание, сопровождающееся косметическим дефектом, приводит к снижению их социального статуса и негативно отражается на профессиональной деятельности. Среди лиц с акне отмечается большое количество (64%) неработающих женщин, а 9,1% с угревыми высыпаниями имеют трудности в создании семьи [9, 10]. Именно поэтому эффективная и своевременная терапия угревой болезни является актуальной проблемой дерматокосметологии.

Под нашим наблюдением находились 40 женщин в возрасте 20—33 лет (средний возраст 23,4 года) с акне разной степени тяжести. Давность забо-

© Н.Н. Потекаев, М.В. Горячкина, 2012

Klin Dermatol Venerol 2012;1:72

[1]e-mail: klinderma@mail.ru
[2]Тел.: +7 (495) 220-75-66

левания варьировала от 1 года до 17 лет (в среднем составляла 6 лет).

Для исследования дерматологического статуса пациенток, помимо клинической оценки, мы использовали следующие методы: себометрию, pH-метрию, а также исследование микрорельефа кожи.

За основу клинической оценки степени тяжести акне (СТА) была взята классификация, предложенная Американской академией дерматологии, в нашей модификации:

— I СТА — комедоны и до 10 папул;

— II СТА — комедоны, папулы, до 10 пустул;

— III СТА — комедоны, папулы, пустулы, до 5 узлов;

— IV СТА — выраженная воспалительная реакция в глубоких слоях дермы с формированием множественных болезненных узлов и кист.

Помимо классического деления с учетом СТА, мы разделили пациенток на подгруппы в зависимости от локализации и распространенности процесса (A, B, C), что более объективно отражает степень тяжести кожного процесса. A — локализация высыпаний в одной анатомической области, B — локализация высыпаний в двух анатомических областях (например, лицо и спина), C — вовлечение в патологический процесс 3 и более анатомических областей.

По данным нашего исследования, у большинства обследованных женщин (24, 60%) преобладала папуло-пустулезная форма дерматоза. У 11 (27,5%) пациенток отмечалась конглобатная форма акне, у 5 (12,5%) — комедональная. У 20 (50%) пациенток процесс локализовался только в одной анатомической области (чаще всего на лице), у 13 (32,5%) — в двух, у 7 (17,5%) — в трех (лицо, спина, область груди). Патологический процесс у пациенток с I СТА локализовался только на лице.

Для изучения функции сальных желез применялся фотометрический метод, позволяющий проводить прямые измерения содержания себума на коже. Исследования проводились на аппарате Sebumeter SM 810 («CK electronic», Германия). Наиболее информативным, на наш взгляд, является обследование T-зоны — области, где сальные железы наиболее активны. У всех 40 женщин обнаружены отклонения от нормальных показателей, характерных для этой зоны (в среднем 267±3,2 мкг/см^2 при норме 100–220 мкг/см^2).

Патогенные микроорганизмы, в частности *Propionibacterium acnes*, выделяют липазы, протеазы, гиалуронидазу, которые расщепляют липиды с выделением большого количества свободных жирных кислот, вследствие этого в норме слабокислая реакция pH кожи сдвигается в щелочную сторону, что ведет к уменьшению бактериостатических свойств кожного сала, поэтому контроль pH кожи необходим для успешного лечения акне. Для определения величины pH кожи в области лица применяется электрохимический потенциалометрический метод, который основан на измерении разности потенциалов двух электродов, помещенных на поверхность кожи. Измерения проводили с помощью аппарата Skin–pH–meter («CK electronic», Германия). При измерении pH кожи смещение величины pH в сторону щелочного диапазона обнаружено у 31 (77,5%) женщины, нормальные значения наблюдались только — у 9 (22,5%).

Для изучения состояния поверхности кожи и оценки влияния проводимого лечения нами проведено исследование микрорельефа поверхности кожи. Применялся метод оптического видеомониторинга, позволяющий оценить изображение поверхности кожи в самых мелких деталях и подсчитать цифровые параметры микрорельефа. Исследования проводились с помощью специальной видеокамеры Visioscan VC 98 («CK electronic», Германия) и программного обеспечения SELS, совместимого с Windows 98.

У пациенток с I СТА изменений параметров микрорельефа не выявлено. У 11 (45,8%) пациенток, имеющих II СТА, обнаружены изменения параметров микрорельефа кожи, проявляющиеся увеличением объемов неровностей, шероховатостей и шелушения. У всех пациенток с III СТА отмечались повышение параметров, характеризующих увеличение объема неровностей, шероховатости и шелушения кожи. Причем выявлена взаимосвязь между длительностью течения дерматоза и нарушениями параметров микрорельефа кожи.

Помимо дерматологического исследования, всем пациенткам было проведено комплексное гинекологическое и эндокринологическое обследование, включающее изучение гормонального спектра крови, стероидного профиля мочи и ультразвукового исследования (УЗИ) органов малого таза.

У 25 (62,5%) обследованных отмечена высокая частота нарушений менструальной функции. Изменения гормонального статуса выявлены у 34 (85%) пациенток.

Повышение 17-OH-прогестерона, гормона яичникового и надпочечникового происхождения, обнаружено у 21 (52,5%) женщины, тестостерона — основного андрогена яичникового происхождения — у 10 (25%), повышение дегидроэпиандростерона сульфата, являющегося маркером ГА надпочечникового генеза, — у 2 (5%). Уровень полового секс-связывающего глобулина (ПССГ) у 35 (87,5%) пациенток находился в пределах нормы и только у 5 (12,5%) был снижен. Уровень лютеинизирующего гормона (ЛГ) в 9 (22,5%) случаях был выше нормы. Гипоэстрогения наблюдалась у 6 (15,0%) обследованных и во всех случаях сочеталась со снижением уровня ПССГ.

Таким образом, у пациенток с акне выявлены гормональные нарушения, свидетельствующие о

той или иной форме абсолютной ГА, причем смешанная форма встречалась у 21 (52,5%) пациентки, яичниковая — у 7 (17,5%), надпочечниковая — у 2 (5%), транспортная — у 4 (10%). Только у 6 (15%) женщин патологии в гормональном спектре крови выявлено не было.

Что касается стероидного профиля мочи, то у всех пациенток суточная секреция тех или иных метаболитов стероидов была нарушена. У 100% больных выявлено повышение андростерона — одного из главных метаболитов тестостерона. Повышение этиохоланолона отмечалось у 19 (47,5%) женщин. Повышение дегидроэпиандростерона — андрогена надпочечникового происхождения — наблюдалось у 16 (40%) пациенток. Экскреция 11в-ОН-этиохоланолона и 11-кетоандростерона была повышена в 6 (12,5%) и 7 (1,75%) случаях. Значение дискриминанты Ван де Калсейда — величины, показывающей вероятность наличия поликистоза яичников, было повышено у 24 (60%) пациенток.

Таким образом, при изучении показателей стероидного профиля мочи выявлено преобладание двух форм ГА — смешанной (18 случаев, 45%) и яичниковой (22, 55%).

При УЗИ органов малого таза изменение структуры яичников обнаружено у 29 (72,5%) женщин, поликистозные яичники (ПКЯ) — у 16 (40%), мультифолликулярные — у 9 (22,5%), киста желтого тела — у 4 (10%).

Нами выявлена прямая корреляция между уровнем повышения концентрации 17-ОН-прогестерона и СТА, что позволяет рассматривать данный показатель как маркер выраженности гиперандрогенизации у женщин и прогностический критерий торпидности течения акне.

После исследования все пациентки были разделены на две равные группы. 1-ю группу составили 20 пациенток (4 женщины — с I СТА, 12 – со II СТА, 4 – с III СТА), которым был назначен низкодозированный монофазный дроспиренонсодержащий комбинированный оральный контрацептив (КОК) *Джес* (дроспиренон 3 мг, этинилэстрадиол 0,02 мг) в сочетании с топической терапией (дифферин, базирон АС, скинорен-гель). Во вторую группу, состоящую также из 20 пациенток (1 — с I СТА, 12 — со II СТА, 7 — с III СТА), вошли женщины, которые принимали монофазный ципротеронсодержащий КОК Диане-35 (ципротерона ацетат 2 мг, этинилэстрадиол 0,035 мг) в сочетании с топической терапией (дифферин, базирон АС, скинорен-гель).

КОК Диане-35 принимали по одной таблетке 1 раз в сутки в одно и то же время в течение 21 дня. Затем делали 7-дневный перерыв, в течение которого наступала менструация. После перерыва начинали новую упаковку препарата. Препарат *Джес* имеет другой режим дозирования: 24+4 (первые 24 таблетки являются гормонсодержащими, а 4 последние — плацебо). При приеме *Джеса* перерывов делать не требуется и женщина сразу начинает прием следующей упаковки.

Курс лечения пациенток в обеих группах составил 6 мес.

Через 3 мес у пациенток обеих групп со II СТА отмечено уменьшение количества воспалительных элементов, в большей степени пустул (на 30%) и папул (на 25%). Наблюдалось значительное уменьшение жирности кожи, она становилась матовой и ровной, исчезал воспалительный оттенок. У 30% больных pH кожи сдвигался в сторону слабокислого диапазона. Более торпидно отвечали на лечение пациентки, которые имели тяжелые распространенные проявления акне. Положительные сдвиги в виде уменьшения гиперсекреции сала, нормализации pH, уменьшения папуло-пустулезных и конглобатных высыпаний на 35% отмечались лишь к концу 4-го месяца лечения.

После проведенной терапии у 38 (95%) женщин в обеих группах наблюдались нормальные значения показателей себометрии и pH-метрии. К 6-му месяцу лечения у 34 (85%) пациенток кожа очистилась от высыпаний полностью, у 6 (15%) сохранялись лишь единичные поверхностные папулы и пустулы и минимальное количество комедонов. Пациентки отмечали выраженное улучшение текстуры кожи в виде уменьшения неровности, грубости, толщины, исчезал неприятный запах кожи. Кожа приобретала естественный розовато-телесный оттенок, становилась более гладкой и тонкой, что было подтверждено данными оптического видеомониторинга.

После курса лечения у пациенток во всех группах отмечалось достоверное изменение параметров микрорельефа кожи (рис. 1, 2). У всех женщин отмечалось снижение исходно повышенных параметров шероховатости, шелушения и объема неровностей кожи (SEr, SEsc и Volume), а также повышение уровня гладкости (рис. 3).

Графическим отражением изменений микрорельефа после проведенного лечения служат результаты цифровой обработки увеличенных снимков, полученных методом оптического видеомониторинга. Профиль микрорельефа кожи становится однородным, при этом число пикселей темного цвета становится меньше (график «спускается» по оси ординат ниже), т.е. сокращаются количество и глубина неровностей (темный цвет на снимке) (рис. 4). График распределения пикселей на снимке кожи от светлого к темному цвету становится уже после проведенного лечения, сдвигается в сторону светлого цвета, что также свидетельствует об уменьшении количества пикселей темного цвета (неровности, шероховатости, шелушение) (рис. 5). Наглядными были результаты 3D-обработки полученных изображений кожи до и после лечения: четко визуализировалась нормализация параме-



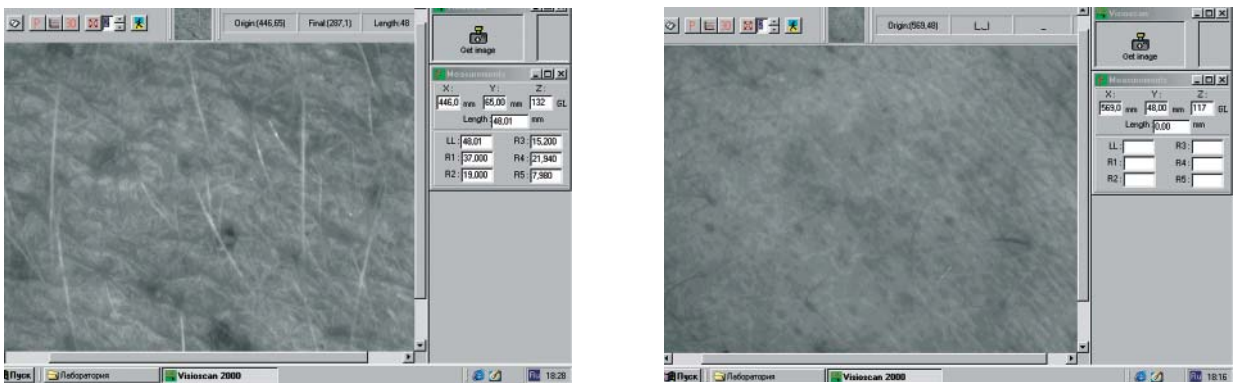
а б

Рис. 1. **Пациентка с III СТА до (а) и после (б) лечения (Диане-35+дифферин+базирон АС).**



а б

Рис. 2. **Пациентка со II СТА до (а) и после (б) лечения (*Джес*+скинорен-гель).**



а б

Рис. 3. **Макрофотографии кожи пациентки *Д.* (24 года) с III СТА и явлениями постакне до (а) и после (б) лечения.**

тров микрорельефа кожи (увеличение объема гладкости кожи) (рис. 6).

На 3-м месяце лечения отмечена нормализация менструального цикла у 9 из 25 женщин. По данным УЗИ, у всех пациенток, имевших кисту желтого тела, и 4 пациенток с мультифолликулярными яичниками наблюдалась нормализация ультразвуковой картины.

К 6-му месяцу лечения в гормональном спектре крови отмечено достоверное снижение ЛГ, основ-

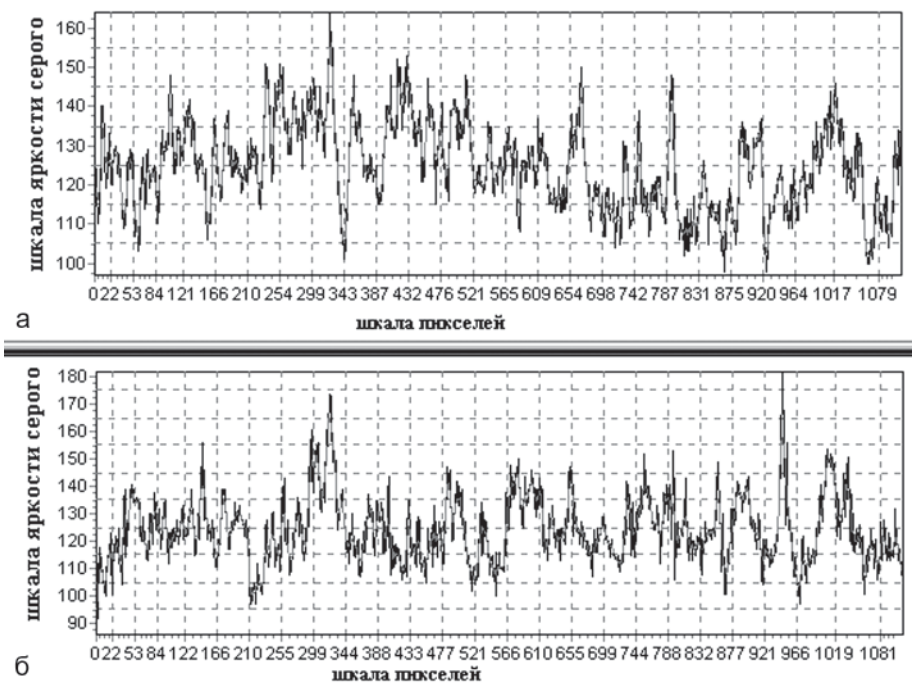


Рис. 4. **Профиль микрорельефа кожи до (а) и после (б) лечения Диане-35 и топическими препаратами.**

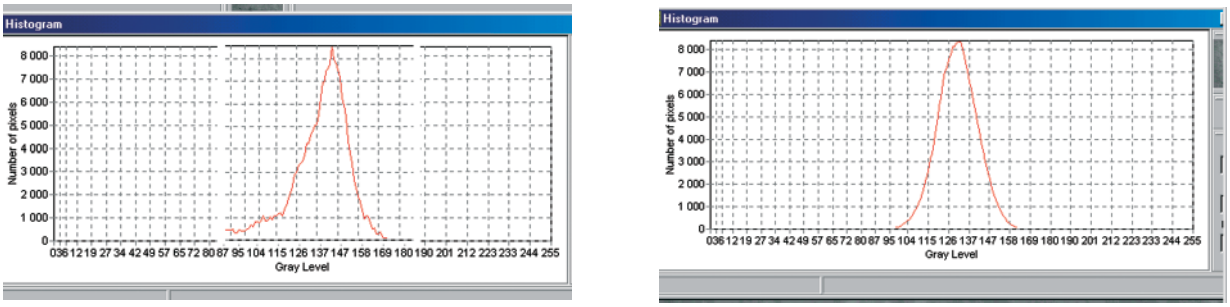


Рис. 5. **Гистограммы до (а) и после (б) лечения Диане-35 и топическими препаратами.**

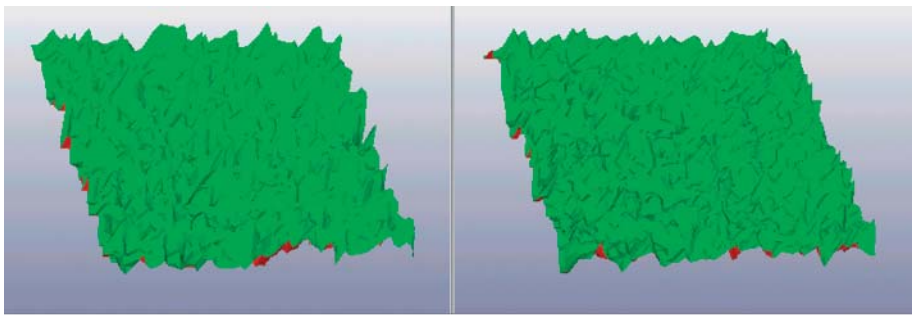


Рис. 6. **Трехмерное изображение поверхности кожи: а — исходное состояние, б — состояние кожи после лечения Диане-35 и топическими препаратами.**

ных андрогенов, а также увеличение ПССГ и эстрадиола, только у 2 пациенток уровень 17-ОН-прогестерона оставался незначительно повышен и в среднем составил 1,05 нг/мл (норма 0,1—0,8 нг/мл). На фоне терапии у женщин в обеих группах происходили достоверное снижение концентрации основных стероидов в моче и нормализация дискриминанты Ван де Калсейда. У 4 (10%) женщин концентрация андростерона достоверно снизилась, но оставалась выше нормы (в среднем до 16,05 мкмоль/24 ч при верхней границе нормы 15,1 мкмоль/24 ч).

После 6 мес лечения у оставшихся 14 женщин наблюдался нормальный менструальный цикл. Пациентки, принимавшие *Джес*, отмечали также уменьшение выраженности клинических проявлений предменструального синдрома.

При анализе ультразвуковых данных после 6 мес терапии у всех пациенток на фоне приема КОК выявлена нормализация эхографической картины яичников. Достоверных различий между препаратами по воздействию на структуру яичников не выявлено.

Таким образом, в результате лечения клиническая ремиссия наступила у 34 (85%) больных, значительное улучшение (регресс высыпаний на 70—80%) — у 6 (15%) пациенток.

Выводы

1. Для объективной оценки патологического процесса и контроля лечения целесообразно применять неинвазивные дерматологические исследования (себометрию, pH-метрию, оптический видеомониторинг кожи).

2. Всем женщинам, страдающим угревой болезнью, необходимо комплексное обследование с учетом не только дерматологического, но и гинекологического статусов, что позволит оптимизировать тактику ведения данной категории больных.

3. Терапия акне должна проводиться длительно с учетом стадии заболевания.

4. У женщин наилучшие результаты лечения достигаются при назначении оральных контрацептивов, направленных на коррекцию гиперандрогенной дермопатии в сочетании с местной терапией.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Майорова А.В., Шаповалов В.С., Ахтямов С.Н.* Угревая болезнь в практике врача-дерматокосметолога. М:«Фирма Кавель» 2005.
2. *Dreno B., Poli F.* Epidimiology of acne. 20-th World Congress 2003.
3. *Plewig G., Kligman A.M.* Acne and Rosacea. Springer 2000.
4. *Роговская С.И., Телунц А.В., Савельева И.С.* Акне как проявление синдрома гиперандрогении: методы коррекции. Provisorum 2002; 8: 28—30.
5. *Azziz R., Sanchez L.A., Knochenhauer E.S. et al.* Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 2: 453—462.
6. *Vexiau P., Baspeyras M., Chaspoux C. et al.* Acne in adult women: data from national study on the relaitionship between type of acne and markes of clinical hyperandrogenism. Ann Dermatol Venerol 2002; 129: 2: 174—178.
7. *Адаскевич В.Л.* Акне вульгарные и розовые. М: Медицинская книга, Н.Новгород: НГМА 2003.
8. *Cordain L., Lindeberg S., Hurtado M. et al.* Acne vulgaris: a disease of Western civilization. Arch Dermatol 2002; 138: 12: 1584—1590.
9. *Bodermer W.* Psychosodermatology. Med J 2001; 6: 297—302.
10. *Stangier U.* Hautkrankheiten und Koerperdysmorphe Stroerung. Hogrefe-Verlag 2002.