

Угревая сыпь – как медико–социальная проблема юношества

Н.В. Кунгуров, М.М. Кохан, О.Н. Курилко, Т.Н. Жукова, Ю.В. Кениксфест, А.Г. Ивашкевич, Е.Н. Хосева, Я.В. Кащеева, О.В. Шабардина

Уральский НИИ дерматовенерологии и иммунопатологии МЗ РФ, г. Екатеринбург

Проблема совершенствования терапии угревой сыпи (син. акне, угри) остается актуальной и в настоящее время, что связано со значительной частотой этого заболевания среди подростков и лиц молодого возраста, достигающей 65,0–95,0% (Данилова А.А., Шеклакова М.Н., 2001, White G.M., 1998). Юношеский возраст является ответственным переходным периодом, когда физиологические системы еще полностью не сформированы, а становление системы половой гормональной регуляции сопровождается ее физиологической нестабильностью (Lucky AW. et al., 1997). В последнее десятилетие дерматологи и косметологи отмечают увеличение обращаемости пациентов с акне, а также фиксируют все большее число больных с угревой сыпью в возрасте старше 30 лет (Goulden V. et al., 1997, Shaw J.C., 2001). Невозможно не заметить того, что в жалобах больных акне часто преобладают психосоциальные переживания, а не конкретные кожные недостатки (Kilkenny M., et al. 1998). Чувство собственной неполноценности, депрессивное состояние, раздражительность, повышенная обидчивость, неверие в возможность излечения усугубляют течение акне. Акне можно отнести к числу психосоматических дерматозов, для которых характерно наличие психовегетативных нарушений, нахождение в состоянии хронического стресса, социальной дезадаптации. Наличие хронического кожного процесса в сочетании с персистирующей психотравмирующей ситуацией может приводить к фиксации больного на своем заболевании и определять неэффективность общепринятой терапии (Fried RG., 2002).

Выбор необходимых и эффективных препаратов для лечения – всегда сложная и ответственная задача, поскольку постоянные проблемы "дефекта внешности" и неуспехи в терапии в значительной мере усугубляют социально-психологические, межличностные отношения у большинства подростков, определяя не

только медицинский, но и социальный характер данного страдания. Исследования показали, что достижение эффекта в лечении акне связано не только с проведением медикаментозной терапии, но и зависит от степени сотрудничества пациента с врачом в процессе лечения, что определяется информированностью пациента, степенью психологического контакта, доверием к лечащему врачу, его назначениям и рекомендациям (Studt H.H., et al., 1986; Gupta M.A. et al., 1990).

Клинические проявления при акне носят разнообразный характер, отличаются по распространенности процесса, глубине формирования воспалительных проявлений, степени выраженности фоновой гиперфункции сальных желез, что отражает клиническая классификация акне (угрей), в которой выделены угри детского возраста, юношеские угри, угри взрослых, акнеформные дерматозы (Krowchuck D.P. et al., 1991, Thiboutot D., 2000).

Для определения наиболее тяжелых, распространенных форм акне, трудно поддающихся лечению, в литературе используется также термин "угревая болезнь", который подчеркивает хроническое, часто рецидивирующее течение дерматоза, сложность его патогенеза, и необходимость комплексного подхода к терапии заболевания (Скрипкин Ю.К. и соавт., 1993, Самцов А.В., Шимановский Н.Л., 1998, Gollick H, Schramm M. 1998).

Акне развиваются на фоне себореи – нарушения функции сальных желез, первичной причиной которой являются генетические факторы, детерминирующие количество, величину и повышенную чувствительность рецепторов клеток сальных желез к мужскому половому стероиду тестостерону и его метаболитам.

Клетки сальных желез имеют высокоаффинные цитоплазматические рецепторы к метаболиту тестостерона – 5-альфа- дегидротестостерону. При их соединении формируется активный андроген–рецепторный белковый комплекс,

который транслоцируется в ядро клетки, где стимулирует целый спектр биологических процессов: активацию продукции кожного сала, усиление пролиферации эпителия сальных желез, приводящих к obturации устьев сальных желез и образованию закрытых комедонов. Одновременно с этим изменяется биохимизм кожного сала, в том числе из-за бактериальных липаз анаэробных микроорганизмов (*Propionibacterium acnes*); нарастает количество свободных жирных кислот и других метаболитов, обладающих комедогенным действием. В связи с гиперсекрецией и гипертрофией сальных желез, колонизированных микроорганизмами, происходит активация провоспалительных цитокинов в очагах, развивается дополнительная воспалительная реакция с привлечением клеток макрофагально-фагоцитарной системы, с формированием пустул. Доказанным является присоединение также вторичной пиогенной инфекции, вызываемой чаще коагулазонегативными *Staphylococcus epidermidis*, в том числе полирезистентными к антибиотикам (Weiss JS. 1997, Cunliffe W.J., 2000). Исходом угревых высыпаний часто являются атрофические рубцы, гипо- или гиперпигментации открытых участков кожи.

Значительное число терапевтических технологий и средств, описанных в литературе и широко применяемых в практике, можно разделить на топические и системные (Таблица 1).

Как правило, выбор средств лечения зависит от степени тяжести клинических проявлений угревой сыпи. При формировании терапевтического комплекса учитываются также патогенетически важные нарушения в органах и системах, требующие дополнительной коррекции (санация очагов локальной инфекции, патология желчевыводящей системы и желудка, нервной системы и др.). Учитывая рецидивирующий, длительный характер заболевания, степень терапевтической интервенции в целом определяется не только клиническими проявлениями заболевания, но эффективностью предшествующих эпизодов терапии, переносимостью и комфортностью лечения для пациента (Leyden J.J., 1997; Wolf J.E., 2002).

У девушек и молодых женщин выявлены также особенности клинических проявлений угревой болезни, которые сочетаются с другими клиническими признаками гиперандрогемии (андрогенизации): гирсутизмом, андрогенной алопецией, нарушением оварияльно-менструального цикла. Среди факторов, оказывающих влияние на появление андроген-зависимых кожных нарушений указывают на повышение уровня яичниковой и/или надпочечниковой продукции андрогенов, повышение чувствительности органов-мишеней к андрогенам, повышение количества циркулирующих свободных андрогенов и активности тканевого фермента 5 α -редуктазы (Rosenfield RL, Deplewski D., 1995; Deplewski D. Rosenfield R.L., 2000).

В последнее десятилетие для лечения подобных состояний в дерматологической практике широко применяются препараты гормональной контрацепции, наиболее эффективным из которых является Диане-35.

В состав препарата Диане-35 входят минимизированные дозы половых стероидов: 35 микрограмм этинил-эстрадиола (ЭЭ) и 2 мг ципротерона ацетата (ЦПА). Ципротерон ацетат это - антиандрогенный препарат, обладающий способностью конкурентно связываться с рецепторами для мужских половых гормонов-андрогенов. Блокируя рецепторы в органах-мишенях, ЦПА уменьшает воздействие продуктов андрогенового метаболизма на сальные железы, таким образом, препятствует активной стимуляции продукции кожного сала и кератинизации фолликулов. Кроме того, ЦПА обладает гестагенной активностью, имитирующей свойства гормона "желтого тела", он угнетает секрецию гипофизом гонадотропных гормонов и тормозит овуляцию, что обуславливает его контрацептивный эффект. Другой компонент лекарства - ЭЭ усиливает действие ЦПА, его влияние на овуляцию и стабилизирует контрацептивный эффект.

Назначение Диане-35 возможно уже в юном возрасте, по рекомендации гинекологов этот препарат назначается девушкам при установившемся в течение 2-х лет менструальном цикле. Противосеборейный и противougревой эффект

Таблица 1. Основные средства, применяемые в терапии угрей

МЕСТНАЯ ТЕРАПИЯ	СИСТЕМНАЯ ТЕРАПИЯ
Спиртосодержащие лосьоны и болтушки	Метаболическая терапия
Окислители	Антибиотикотерапия
Антисептики	Гормонотерапия
Антибиотики	Ретиноиды
Топические ретиноиды	Фотохимioterapia
Комбинированные средства	Комплексное лечение

Таблица 2. Динамика изменения ОТТУ и его составляющих при лечении препаратом Жанин

ОПИСАНИЕ ЭЛЕМЕНТОВ	ПОКАЗАТЕЛЬ	До	1 мес.	3 мес.	6 мес.
Невоспалительные закрытые и открытые комедоны без зритемы	a	13,5	10,6	7,4	2,5
Комедоны с периферической зритемой	b	12	10	4,8	2,6
Поверхностные пустулы диаметром < 2 мм с небольшой зритемой	c	9,6	8,3	3,9	3
Пустулы диаметром > 2 мм	d	10	9,4	4,5	3,8
Пустулы со значительной зритемой	e	12	10,9	6,2	4,7
Глубокие инфильтраты с пустулами или без них, изолированные кисты	f	6	5,9	3,3	3
ОТТУ	ОТТУ	63,1	55,1	30,1	19,6

препарата Диане -35 наблюдается с 2-3 цикла его применения, а выраженная клиническая ремиссия наступает после 4-6 месяцев циклического лечения.

Опыт применения Диане-35 в терапии женщин с акне в клинике дерматологии УрНИИД-ВиИ (более 50 девушек и женщин) свидетельствует о высокой эффективности препарата, монотерапия которым способствовала достижению клинической ремиссии более чем у 75% пациенток. Практика показала, что после достижения регресса угревых высыпаний следует продолжить прием препарата еще в течение 3-4 циклов, для закрепления эффекта.

В течение последних лет в клинике института проведена апробация препарата из новой генерации гормональных контрацептивов - Жанина. Жанин - это низкодозированный оральный контрацептив, содержащий этинилэстрадиол (0,03 мг) и диенгест (2 мг). Диенгест является гибридным гестагеном, близким по свойствам к натуральному прогестерону; он обладает преимущественно периферическим гестагенным эффектом. Жанин обладает антиандрогенным эффектом, метаболически нейтрален, отличается хорошей переносимостью и обеспечивает надежный контроль менструального цикла.

Исследования эффективности Жанина, проведенные в европейских странах (более 6 тысяч женщин с акне), показали, что после 6 циклов применения Жанина улучшение состояния наступило у 61,5% больных, а излечение - у 29,1% женщин. При этом у женщин с легкими формами угревой болезни излечение наступило в 41,4% случаев (Voehte, A, Moore, C., 2001).

В клинике УрНИИДВиИ МЗ РФ проведено клиническое исследование препарата Жанин в терапии угревой сыпи у женщин с исключением динамики изменения показателя общей тяжести течения угрей (ОТТУ) по Liden S. et al. (1980). Результаты исследования приведены в таблице 2.

Исследования выявили однонаправленное уменьшение выраженности всех симптомов уг-

ревой сыпи во время проведения терапии. Значимая положительная динамика ОТТУ наблюдалась к 3 месяцу лечения (снижение ОТТУ в 2,1 раза), а через 6 месяцев показатель ОТТУ уменьшался более чем в 3 раза. Максимальному регрессу подвергались невоспалительные, минимально воспалительные элементы, мелкие, поверхностные пустулы (категории a,b,c).

Одновременно с клиническими данными нами была проведена динамическая оценка дерматологического индекса качества жизни пациенток с угрями (DLQI по Finlay A.Y., 1994). До начала лечения в ответах на вопросы анкеты все пациентки указывали на дискомфорт и снижение качества жизни от имеющегося заболевания, а среднее балльное значение показателя DLQI составило $20,8 \pm 4,1$ из максимального возможных 30,0 баллов. Значимое улучшение параметров качества жизни наступало между 3 и 6 месяцем комплексной терапии, и к моменту окончания лечения индекс DLQI составил в среднем по группе $9,1 \pm 2,9$ баллов, то есть уменьшился в 2,3 раза. После окончания курса терапии пациентки отмечали улучшение самочувствия, повышение активности, оптимизацию личных отношений и высоко оценили комфортность проведенного лечения.

Для лечения больных тяжелыми и распространенными формами угревой болезни (конглобатные, сливные, абсцедирующие, флегмонозные угри) нами был использован препарат из группы ароматических ретиноидов - Роаккутан. Действующим веществом Роаккутана является изотретиноин (13-дис ретиноевая кислота), системный синтетический ретиноид, оказывающий патогенетическое прямое депрессирующее воздействие на функцию и размер сальных желез, подавляющий продукцию кожного сала. Лечение Роаккутаном проводится длительно (4-6 месяцев) и требует особого внимания к клиническому мониторингу больных со своевременной корректировкой дозы препарата, симптоматической терапией побочных явлений и динамическим лабораторным контролем биохимических показателей сыворотки

крови, что обеспечивают безопасности результативность проводимой терапии ретиноидами. Наш опыт применения Роаккутана в терапии тяжелых форм угревой болезни свидетельствует о высокой эффективности препарата, с достижением полной клинической ремиссии и клинического излечения у подавляющего числа пациентов (90-95%).

Наружная терапия является неотъемлемой частью лечебного комплекса при всех формах акне и включает лекарственные препараты, воздействующие на основные факторы локальных звеньев патогенеза. В то же время, практика показывает, что неадекватное применение топических средств может приводить к формированию нежелательных побочных явлений и осложнений (Таблица 3.)

Особое место в терапии угрей занимает крем Скинорен, содержащий 20,0% азелаиновую кислоту (АК). Азелаиновая кислота (С9Н16О4) относится к натуральным дикарбоновым кислотам и ее биологическое, тканевое воздействие проявляется в нормализации процессов кератинизации в фолликуле, антимикробном и противовоспалительном действии, в том числе за счет воздействия на метаболизм нейтрофилов (Leeming J. P. et al., 1986). Кроме того, биологические свойства АК способствуют уменьшению пигментации кожи, за счет воздействия на ферментные системы активированных меланоцитов (Nazzaro-Porro M. 1979).

В настоящее время крем Скинорен широко применяется в мировой практике для лечения угревой сыпи, себорейного дерматита, фолликулярного гиперкератоза, патологических гиперпигментаций, а также розацеа (Gibson J.R. 1996, Rebora A., 2002).

В клинике дерматологии Уральского НИИ дерматовенерологии и иммунопатологии МЗ РФ крем Скинорен (0,2 г микроионизированной азелаиновой кислоты в 1 г водно-эмульсионной

основы - 20% концентрация), был применен для топического лечения угревой сыпи у 57 пациентов (31 женщина и 26 мужчин). Клинические наблюдения показали эффективность применения крема Скинорен с выраженной динамикой регресса воспалительных и невоспалительных угревых высыпаний. Крем Скинорен оказывал противовоспалительное, "подсушивающее" действие на мелкие пустулы, значительно снижал жирность кожи лица, способствовал уменьшению пигментации кожи уже на 3-5 неделе применения. В эти же сроки у отдельных пациентов (8 из 57) отмечались явления реактивной гиперемии, небольшого зуда в местах нанесения крема, что не требовало прекращения терапии. Использование крема Скинорен как в виде монотерапии, так и в составе лечебного комплекса у больных с угревой сыпью способствовало достижению клинической ремиссии, более быстрому разрешению высыпаний и реабилитации кожного покрова. После окончания терапии, которая у большинства больных продолжалась до 3-4 месяцев, полная клиническая ремиссия или значительное улучшение были достигнуты у 75-85% пациентов.

Подводя итог изложенному материалу, следует подчеркнуть, что практика УрНИИДВиИ МЗ РФ по использованию в терапии угревой сыпи у подростков, юношей и девушек самых современных и апробированных терапевтических технологий была реализована на базе отделения хронических дерматозов, отделения детской дерматологии и амбулаторно в Центре по лечению угревой болезни, функционирующем в институте. Наш опыт может быть рекомендован для внедрения в широкую практику врачей дерматологов, что будет способствовать оптимизации терапии угревой болезни и решению этой важной медико-социальной проблемы юношества.

Таблица 3. Характеристика основных средств топической терапии акне

СРЕДСТВА ТЕРАПИИ	МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ	ВОЗМОЖНЫЕ ПОБОЧНЫЕ ЯВЛЕНИЯ, ОСЛОЖНЕНИЯ
Спиртовые протирания содержащие серу, резорцин, борную, салициловую, уксусную кислоты, эфир	Противовоспалительное, противомикробное, кератолитическое, камедонолитическое	Сухость, шелушение кожи, эритема, телеангиоэктазии
Окислители – перекись водорода, бензоил пероксид в различных формах (раствор, гель, пенка для умывания)	Противомикробное, кератолитическое	Сухость, шелушение, эритема, фоточувствительность
Антисептики (диоксидин, фенол, хлоргексидин, диметилсульфоксид) (водные растворы, лосьоны)	Противовоспалительное, противомикробное	Сухость кожи, аллергическая реакция, в т.ч. крапивница
Антибиотики (эритромицин, тетрациклин, клиндамицин, хлорамфеникол) в виде растворов, в составе мазей и паст	Противовоспалительное, противомикробное	Увеличение жирности кожи (мази), аллергические реакции, неэффективность при резистентности возбудителей
Топические ретиноиды	Себостатическое, камедонолитическое, противовоспалительное	Стойкая эритема, сухость, шелушение кожи, фоточувствительность

Литература:

1. Данилова А.А., Шеклакова М.Н. Акне. //Русский медицинский журнал. -2001. -№7. -С.1-6.
2. Масюкова С.А., Гладько В.В., Гунина Н.В., Саламова И.В. Акне у подростков // Consilium Medicum. -2003. -Том 05. -№6.
3. Скрипкин Ю.К., Кубанова А.А., Самсонов В.А., Чистякова И.А., Саламова И.В. Скинорен в терапии угревой болезни. //Вестник дерматологии и венерологии. -1993.-№6. -С.13-14.
4. Самцов А.В., Шимановский Н.А. Скинорен в лечении вульгарных угрей. //Вестник дерматологии и венерологии. - 1998. -№6.-С.39-41.
5. Boehme A., Moore C. Influence of the estrogen-progestin Valette (tm) on carbohydrate metabolism over 6 cycles in young female volunteers // Clinical Study Report, Jenapharm. -2001.
6. Cunliffe W.J. Acne: when, where and how to treat. //Practitioner. -2000. -Vol. 244(1615). -P.865-870.
7. Deplewski D. Rosenfield R.L. Role of Hormones in Pilosebaceous Unit Development // Endocrine Reviews. - 2000. -№21 (4). -P. 363-392.
8. Finlay A.Y., Khan G.K. Dermatology Life Quality Index (DLQI): A simple practical measure for routine clinical use // Clin. and Experim. Dermatol. - 1994. -№19. -P. 210-216.
9. Fried RG. Nonpharmacologic treatments in psychodermatology //Dermatolog Clin. - 2002. - №20(1). -P. 177-185
10. Gibson J.R. Rationale for the development of new topical treatments for acne vulgaris //Cutis. -1996. -Vol.57.-P. 13-19.
11. Gollick H., Schramm M. Topical drug treatment in acne // Dermatology. - 1998. -Vol.196. -P. 119-125.
12. Goulden V., Clark S.M., Cunliffe W.J. Post-adolescent acne: a review of clinical Features. // Br. J. Dermatol. -1997.-Vol.136.-P.66-70.
13. Gupta M.A., Gupta A.K., Schork N.J., Ellis C.N., Voorhees J.J. // Int. J. Dermatol. -1990. -№29(10). -P. 719-721.
14. Kilkenny M., Merlin K., Plunkett A., Marks R. The prevalence of common skin conditions in Australian School students: 3. Acne vulgaris // British J. of Dermatol. - 1998. -№139. -P.840-845.
15. Krowchuk D.P., Stancin T., Keskinen R., Walker R., Bass J., Anglin T.M. The psychosocial effects of acne on adolescents. //Pediatric Dermatol. - 1991. -Vol.8. -P.332-338.
16. Leeming J.P., Holland K.T., Bojar R.A. The in vitro antimicrobial effect of azelaic acid // Br. J. Dermatol. - 1986. -Vol.115(5). P. 551-556.
17. Liden S., Goransson K., Odsell L. Clinical evaluation in acne // Acta Dermatovener (Stockholm). -1980. - Suppl. 89. -P. 47-52.
18. Lucky A.W., Biro F.M., Simbartl L.A., Morrison J.A., Sorg N.W. Predictors of severity of acne vulgaris in young adolescent girls: results of a five-year longitudinal study // J. Pediatr. -1997. -Vol.130. -P.30-39.
19. Nazzaro-Porro M., Passi S., Balus L., Breathnach A., Martin B., Morpurgo G. Effect of dicarboxylic acids on lentigo maligna. //J. Invest. Dermatol. - 1979. -Vol.72(6). P.296-305.
20. Rebera A. The management of rosacea // Am. J. Clin. Dermatol. - 2002. Vol. 3(7). P.489-496.
21. Rosenfield R.L., Deplewski D. Role of androgens in the developmental biology of the pilosebaceous unit // Am. J. Med. -1995. -№98. -P.80-88
22. Shaw J.C., White L.E. Persistent acne in adult women. //Arch. Dermatol. -2001. -Vol.137(9). -P.1252-1253.
23. Studt H.H., Riehl A., Gollnick H. Acne conglobata: personality and psychological sequelae in 13-cis-retinoic acid therapy. Initial results // Z. Hautkr. - 1986. -№ 15;61(10). P. 743-754.
24. Thiboutot D. New treatments and therapeutic strategies for acne. //Arch. Fam. Med. -2000. -Vol.9(2). P.179-187.
25. Weiss J.S. Current options for the topical treatment of acne vulgaris // Pediat. Dermatol. -1997. - Vol.14(6). P.480-488.
26. White G.M. Recent finding in the epidemiologic evidence, classification, and subtypes of acne vulgaris // J. Am. Acad. Dermat. -1998.-Vol.39.-P.34-37.
27. Wolf J. J. Potential anti-inflammatory effects of topical retinoids and retinoid analogues // Adv Ther. -2002. -№19. -P.109-118.