

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ТЕРАПИИ АКНЕ

**Росюк Елена Александровна
к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии
ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава РФ**

**Зав. кафедрой:
д.м.н., профессор Обоскалова
Татьяна Анатольевна**

Екатеринбург – 22.03.2018

ТАНДЕМ



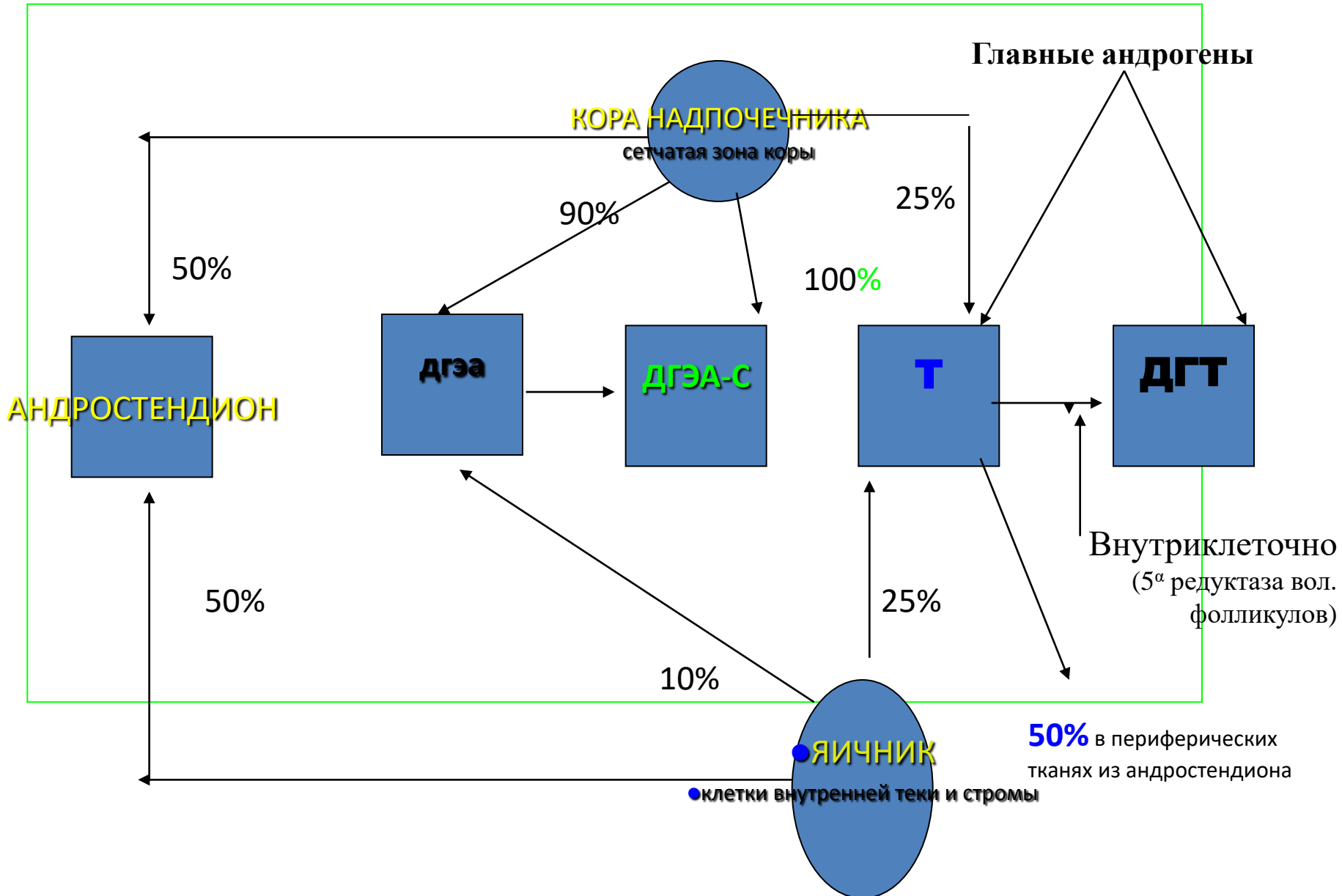
Гиперандрогения – увеличение содержания андрогенов в периферической крови вследствие их повышенной продукции, характеризующееся клиническими проявлениями – гирсутизм, угри и алопеция.

- Гиперандрогения (ГАГ) E28.1 - одно из наиболее частых эндокринных нарушений, наблюдающихся у 5% женщин в популяции и у 5-41% пациенток, страдающих бесплодием, обусловленным хронической ановуляцией.

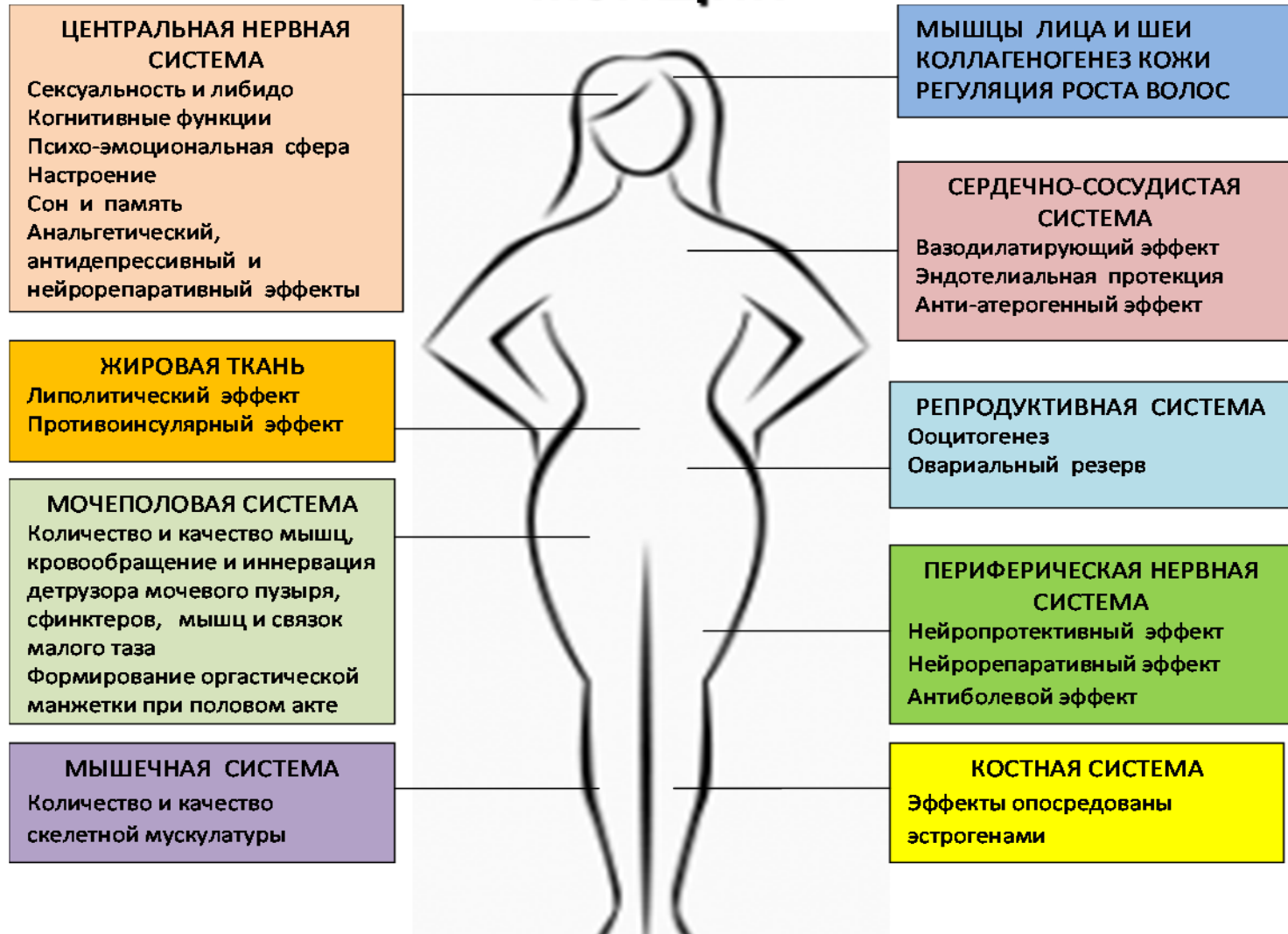
КЛИНИКА ГИПЕРАНДРОГЕНИИ



ОБРАЗОВАНИЕ АНДРОГЕНОВ У ЖЕНЩИН

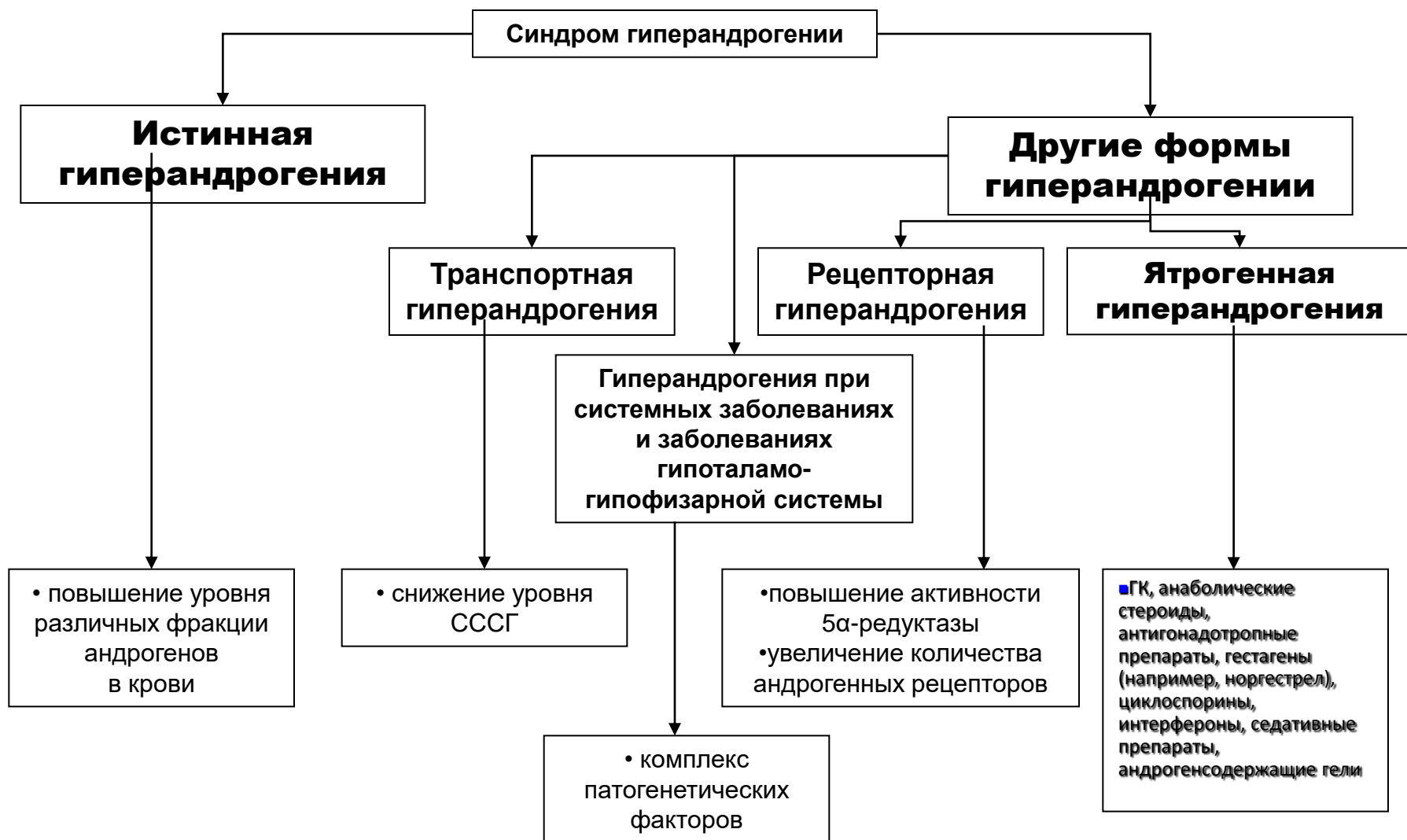


Точки приложения эффектов тестостерона у женщин

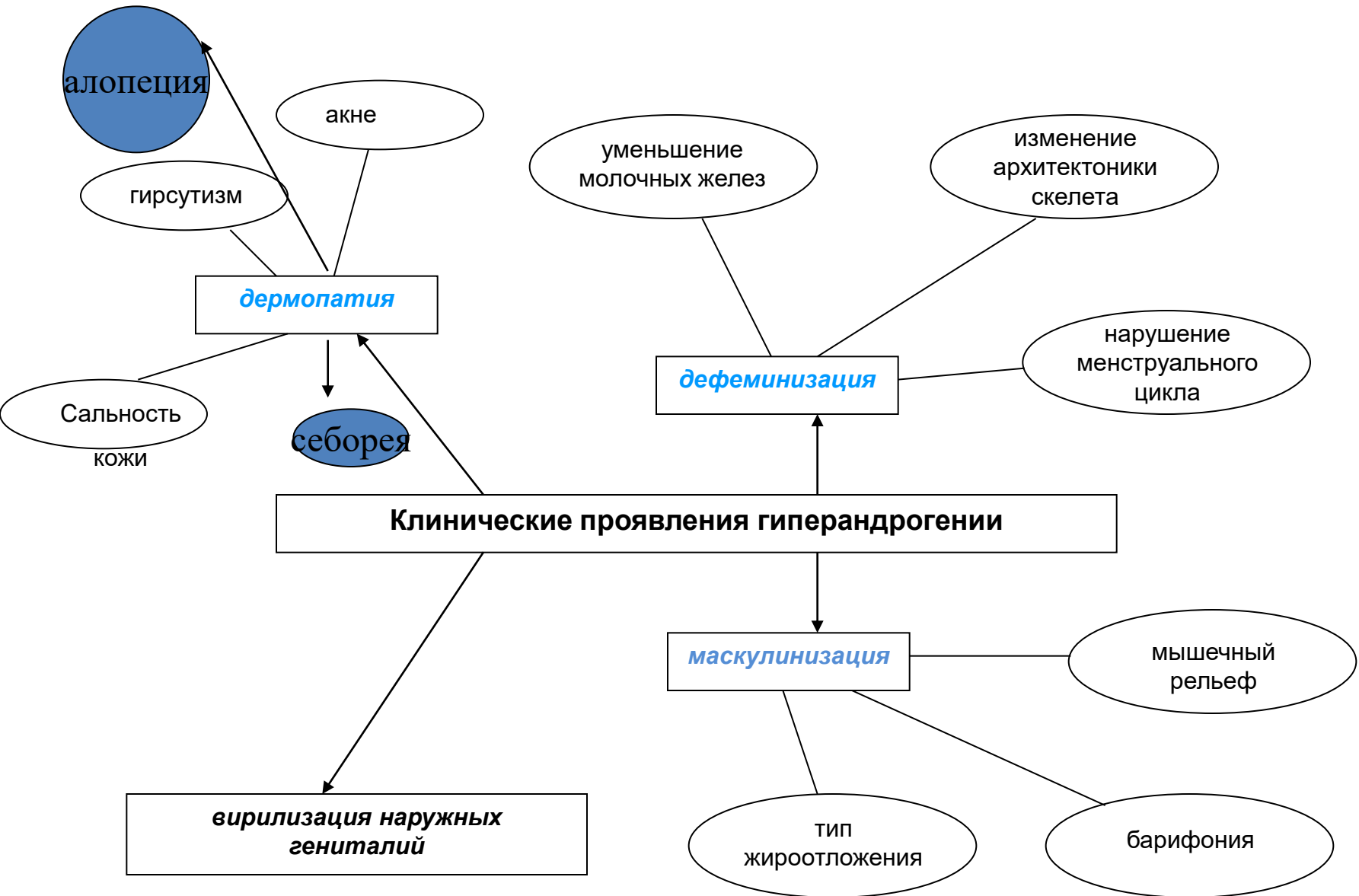


- «Главные андрогены» - Тестостерон и дигидротестостерон
- «Слабые андрогены» - Андростендион и ДГА-С
- Андростендион и тестостерон синтезируется тека-клетками созревающего фолликула яичников под влиянием ЛГ и в сетчатой зоне надпочечников
- ДГА-С – секретируется корой надпочечников(100%) и на периферии превращается в более активные половые стероиды: **ТЕСТОСТЕРОН И ЭСТРОГЕНЫ**

Формы гиперандрогении и их патогенез



Основные клинические проявления гиперандрогении у женщин



Классификация гиперандрогении

ГАГ (Дедов И.И., 1995):

- ***1. Надпочечниковая:*** избыточная продукция андрогенов надпочечникового генеза (ВДКН, вирилизирующие опухоли надпочечников).
- ***2. Яичниковая:*** (СПКЯ, маскулинизирующие опухоли яичников).
- ***3. При поражении гипоталамо-гипофизарной области:*** болезнь Иценко-Кушинга, гипоталамический синдром пубертатного периода, СПГА.
- ***4. ГАГ при нарушении рецепции и обмена андрогенов:*** конституциональная, экзогенная и идиопатические формы гирсутизма

Синдром гиперандрогении включает в себя:

- 1. СПКЯ
 - 2. НК-ВДКН
 - 3. Изолированная андрогензависимая дермопатия
-
- Генез НК-ВДКН известен. Остальные состояния – диагноз исключения.

Диагностика гиперандрогении у женщин с бесплодием

- Сбор акушерско-гинекологического анамнеза.
- Выявление наличия ановуляции.
- Группа риска по развитию ановуляции (Салоники, 2007г.):
преждевременное адренархе (раннее оволосение 5-8 лет 2 ст по Таннеру).
Факторы риска преждевременного адренархе: низкий вес при рождении (менее 3 кг) риск развития ИР, ожирения, ГАГ; →
СПКЯ у матери.

Диагностика гиперандрогении

Для оценки гирсутизма применяют **шкалу Ферримана-Голвея**, в которой учитывается локализация оволосения в 11 областях тела и степень выраженности в баллах от 0 до 4 в каждой области.

Сумма баллов во всех областях (гирсутное число) до 7 считается нормой, от 8 до 12 – пограничной, более 12 – избыточной для женщин славянок

Диагностика гиперандрогении

Биохимическая гиперандрогения

- Мультистероидный одномоментный анализ (10 позиций) путем спектрографии (Карпова Е.А., 2010г., обучающий семинар, г. Екатеринбург)
- В раннюю фолликулярную фазу (5-7 день) -исследование общего Тестостерона, СССГ. И ДГА-С.
- Подсчет Т биодоступного (свободного) по формуле.
- Утренняя концентрация (до 10.00) 17-ОН прогестерона сыворотки крови проводится *с целью исключения НК-ВДКН.*
- **Необходимо** исследование ТТГ и ПРЛ
- *При наличии клинической картины-* тесты, исключающие гиперкортицизм и акромегалию
- Дигидротестерон не исследуется ввиду короткого времени полужизни

Е.Н. Андреева, Е.В.Шереметьева, Щ.З. Григорян. Гиперандрогения у женщин в клинической практике. Практические реком-ии. Москва 2014

- Современные методы гормонального иммуноанализа *общего и свободного Т* не обеспечивают достаточной ТОЧНОСТИ. (*Проблемы эндокринологии, 2008, Т.54, №5*).
- Международной ассоциацией эндокринологов в 2007г заявлено о недопустимости использования прямых методов иммуноанализа для определения Т у женщин и детей. Идеальным считается метод *тандем-масс-спектрометрии*.
- Определяется процентное содержание свободного Т=
$$\frac{\text{Тобщ (нмоль/л)} \times 100}{\text{СССГ (нмоль/л)}}$$
- Нормальными значениями являются 0,8-11%.

*Препараты ГК, используемые в лечении неклассической
ВДКН*

- Гидрокортизон 10-30 мг на 2-3 приема в день
- Преднизолон 2,5-7,5 мг на ночь
- Дексаметазон (только вне беременности) 0,25-0,75 мг на ночь
- Метипред 2-6 мг на ночь

У пациенток с сохраненным менструальным циклом и нормальной репродуктивной функцией, у которых патология стероидогенеза чаще выявляется случайно, скорее применима **выжидательная тактика.**

Показанием к приему ГК может быть тяжесть гирсутизма, но не планирование беременности

Пациенткам с ановуляторным бесплодием, привычным невынашиванием на фоне установленной НК-ВДКН показано лечение ГК планировании беременности и в I триместре беременности.

У пациенток с НК-ВДКН без ановуляторного бесплодия, но с тяжелым гирсутизмом весь период беременности допустимо применение ГК, не преодолевающих плацентарный барьер (Проблемы репродукции, № 3, 2009; к.м.н. Н.Б. ЧАГАЙ, д.м.н., проф. В.В. ФАДЕЕВ).

Подготовка к беременности и I триместр.

(Диагностика и терапия неклассической формы ВДКН; Проблемы репродукции, 3, 2009)

- У больных с привычным невынашиванием на фоне НК-ВДКН цель назначения ГК такова:
- коррекция ГА у матери для устранения неблагоприятных эффектов действия андрогенов на процессы имплантации и формирования фетоплацентарного комплекса.

После формирования плаценты защитную роль от ГА выполняет плацентарная ароматаза, превращающая андрогены в эстрогены, поэтому угроза прерывания беременности резко снижается.

- Глюкокортикоиды по достижении 12 нед гестации могут быть отменены.

Лечение бесплодия у пациенток с ГА

- должно проводиться в два этапа: *на первом этапе* проводится коррекция гормональных нарушений, *на втором этапе* применяются методы восстановления естественной фертильности или ЭКО и ПЭ.
- У пациенток с ГА период использования методов, направленных на восстановление естественной фертильности регламентируется приказом МЗ РФ № 107 (2012) в зависимости от наличия сочетанных факторов бесплодия (трубно-перитонеального, мужского фактора).
- В последующем, при сохраняющемся бесплодии целесообразно применение ЭКО и ПЭ.
- Выбор схемы стимуляции суперовуляции в программе ЭКО при ГА определяется ее формой, а также наличием или отсутствием гормональных признаков гипоталамо-гипофизарной дисфункции.

РОЛЬ ГИНЕКОЛОГА



РОЛЬ ЭНДОКРИНОЛОГА



РОЛЬ ДЕРМАТОЛОГА







Asnotide™ - противомикробный гранулизин-подобный пептид нового поколения. Характеристика. Механизм действия.

«Антимикробная активность гранулизин-подобных пептидов на акне». Доклад профессора Сонг Мин Гю (Южная Корея).

Заключительный отчет о проведении клинического исследования опыта применения препаратов AC Control в топической терапии акне на кафедре кожных болезней под рук. О.Ю. Олисовой в Первом МГМУ им. Сеченова.

Клинические исследования опыта применения препаратов AC Control в топической терапии акне в госпитале Национального Чуннам Университета (Южная Корея).

STEP
01



STEP
02



STEP
03





МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

Антимикробный гранулизин-подобный пептид Aspnotid™ рассматривается в лечении акне в качестве потенциальной альтернативы антибиотикам и как новый класс веществ, способных решить проблему устойчивости штаммов *P. acne* к антибиотикам. Этот гранулизин-подобный пептид можно рассматривать как идеальное средство для лечения акне, поскольку он обладает антимикробным и противовоспалительным эффектами.

ЗАКЛЮЧИТЕЛЬНЫЙ ОТЧЕТ

О ПРОВЕДЕНИИ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ПРОТОКОЛУ

Опыт применения антимикробного пептида CIL-020 в топической терапии пациентов с акне

ИСПОЛНИТЕЛИ ИССЛЕДОВАНИЯ

Олисова Ольга Юрьевна - д.м.н., профессор

Снарская Елена Сергеевна – д.м.н., профессор

МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ:

Клинический центр: клиника кожных и венерических болезней
Первого МГМУ им И.М. Сеченова.

ДАТА: Ноябрь 2016 года – январь 2017 года

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ:

Оценка эффективности и переносимости топического препарата, содержащего антимикробный пептид CIL-020, в топической терапии пациентов с акне.

ОФОРМЛЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ:

Долгосрочное многоцелевое наблюдение, включающее 30 пациентов обоего пола. Сроки наблюдения 60 дней (± 3 дня)

ОТБОР ПАЦИЕНТОВ:

Критерии включения:

Тяжесть течения дерматоза (легкая и средняя степень)

История приема антибактериальной или любой другой системной терапии не менее чем за 30 дней до начала исследования

Тестирование всех участников на аллергическую реакцию перед началом исследования

Информированное согласие участников на участие в исследовании

Мужчины и женщины

Отсутствие соматической или психической патологии

Критерии исключения:

дети до 14 лет

беременные и кормящие женщины

прием антибактериальной или любой другой системной терапии, менее чем за 30 дней до начала исследования

пациенты, не желающие отменять другие топические средства

соматическая и психическая патология

индивидуальная непереносимость компонентов топического препарата

несоблюдение правил применения препаратов, предписанных врачом

ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ

Пациенты исследуемой группы (30 чел.)

Пациенты женского и мужского пола с установленным диагнозом вульгарные угри

Распределение по полу: мужчин - 15, женщин – 15, в возрасте от 14 до 25 лет.

Распределение по клинико-морфологическим формам согласно Европейской классификации (XX Всемирный конгресс по дерматологии, 2002 г.):

Легкая степень- (1) наличие открытых и закрытых комедонов и менее 10 папуло-пустулезных элементов

Средняя степень (2) наличие более 10 , но менее 40 папуло-пустулезных элементов

Тяжелая степень (3) – более 40 папуло-пустулезных элементов, а так же узлы и кисты.

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

- В исследование вошли 30 пациентов с легким, средним и тяжёлым течением вульгарных акне, которые получали монотерапию препаратами, содержащими антимикробный пептид CIL-020 для местного лечения заболевания в течение 60 дней один раз или дважды в день (акне-гель очищающий, затем акне-гель успокаивающий и увлажняющий лосьон).
- 1 визит (0 день) – осмотр больного с подсчетом высыпных элементов, исследование функции сальных желез (себуметрия), исследование влажности кожи (гидрометрия), микробиологическое исследование кожных покровов методом отпечатков, определение дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ), фотографирование (при согласии пациента)
- 2 визит (30 день) - осмотр больного с подсчетом высыпных элементов, исследование функции сальных желез (себуметрия), исследование влажности кожи (гидрометрия), оценка переносимости препаратов
- 3 визит (60 день) - осмотр больного с подсчетом высыпных элементов, исследование функции сальных желез (себуметрия), исследование влажности кожи (гидрометрия), микробиологическое исследование кожных покровов методом отпечатков, оценка переносимости препаратов, фотографирование (при согласии пациента).

ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДУЕМОГО ПРЕПАРАТА:

GDP-20 - гранулизин-производный пептид, обладающий противовоспалительными свойствами и наивысшей среди других гранулизин-производных пептидов (в 1000 раз выше, чем у GDP 04) противомикробной активностью в отношении *P. acnes*. Может разрушать опухолевые клетки и индуцировать апоптоз.

В концентрации 0,6-57 μM GDP-20 оказывает бактерицидное действие в отношении многих Грам-положительных (*S. aureus*, *S. mutans*), Грам-отрицательных (*E. coli*) и кислотоустойчивых бактерий, а также грибов.

- **ВЫВОДЫ:**

1. Топические препараты космецевтической марки Jeu'Demeure серии AC Control (Очищающий гель, затем АкноГель успокаивающий и увлажняющий АкноЛосьон), содержащие GDP-20 - гранулизин-производный пептид, в лечении акне легкой и средней степени тяжести являются эффективными средствами, что подтверждается результатами корнеометрии (гидрометрии), себуметрии.

2. В результате проведенной терапии у 14 (46,7%) больных была достигнута клиническая ремиссия, у 10 (33,3%) больных – значительное улучшение и у 6 (20%) больных улучшение. Лучшие результаты были получены у больных акне легкой степени тяжести.

3. Проведенная местная терапия топическими препаратами, содержащими антимикробный пептид CIL-020, 30 больных с акне легкой и средней степени тяжести способствует нормализации патологического фона обсемененности кожи на 81,5% .

4. Топические препараты космецевтической марки Jeu'Demeure серии AC Control (Очищающий гель, затем АкноГель успокаивающий и увлажняющий АкноЛосьон), содержащие GDP-20 -гранулизин-производный пептид, легко переносятся больными акне: ни у одного пациента не отмечалось развития нежелательных явлений.



- КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ГОСПИТАЛЬ ЧОННАМ НАЦИОНАЛЬНОГО УНИВЕРСИТЕТА.
ЮЖНАЯ КОРЕЯ

Опыт применения антимикробного пептида Acnotide™ в топической терапии пациентов с акне

Первое клиническое испытание препаратов AC Control с гранулизин производным пептидом GDP

20 проводилось в Национальном Чоннам Медицинском Университете Кореи.

29 испытуемых, средний возраст 22 года.

Топически применяли препараты AC Control в течении 12 недель и результаты показали эффективность препаратов.

- Второе Клиническое испытания препаратов AC Control было проведено в Национальном Чуннам медицинском Университете Кореи. 320 испытуемых, средний возраст был 22.6 лет.
- Препараты AC Control были использованы в течение 4 недель, и состояние угревой кожи улучшилось у 80 % испытуемых по сравнению с плацебо без каких либо побочных эффектов.

AIO LQ-0110: a randomized phase II trial comparing oral doxycycline versus local administration of erythromycin as preemptive treatment strategies of panitumumab-mediated skin toxicity in patients with metastatic colorectal cancer.

Kripp M,Prasnikar N,Vehling-Kaiser U,Quidde J,Al-Batran SE,Stein A,Neben K,Hannig CV,Tessen HW,Trarbach T,Hinke A,Hofheinz RD

Conclusions: Based on this data erythromycin cannot be regarded as an alternative to doxycycline as prevention of EGFR-related skin toxicity.

ПАТЕНТ



위의 발명은 「특허법」에 따라 특허등록원부에 등록되었음을 증명합니다.
 This is to certify that, in accordance with the Patent Act, a patent for the invention has been registered at the Korean Intellectual Property Office.



2016년 12월 20일

특허청장
 COMMISSIONER
 KOREAN INTELLECTUAL PROPERTY OFFICE

최동규