

КОСМЕТИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ У ЖЕНЩИН РАЗНОГО ВОЗРАСТА: ВЗГЛЯД ДЕРМАТОЛОГА И КОСМЕТОЛОГА

Я. Юцковская¹, доктор медицинских наук, профессор,

М. Таран^{1,2}, **О. Золотова**²,

¹Владивостокский государственный медицинский университет, ²Профессорская клиника Юцковских

E-mail: yutsk@mail.ru

Постменопаузальный дефицит эстрогенов оказывает влияние на структурное и функциональное состояние кожи. Наиболее эффективным методом терапии менопаузальных нарушений является заместительная гормональная терапия. Рекомендуется использование препарата Анжелик – низкодозированного препарата с уникальным прогестагеном, который является оптимальным средством для ведения периода менопаузы и обеспечивает высокое качество жизни и сохранение здоровья.

Ключевые слова: эстрогены, гормональная заместительная терапия, климактерий, эндокринная система, эндогенные факторы старения кожи.

В последние годы внимание дерматологов и косметологов сфокусировалось на очень важном в познании процессов старения этапе гормональных изменений женщины – климактерии. С увеличением общей продолжительности жизни современной женщины на этот период в среднем приходится 1/3 жизни. За последние 30 лет доля населения в возрасте 60 лет и старше возросла с 11,6 до 15%. 50–60 лет назад только 28% женщин доживали до возраста менопаузы и лишь 5% – до 75 лет. Сегодня 70% женщин в мире переступают рубеж менопаузы и 55% достигают возраста 75 лет. За последние 20 лет улучшение социально-экономических условий жизни привело к увеличению ее продолжительности и более позднему наступлению менопаузы (инверсия возрастной «пирамиды»), средний возраст наступления которой составляет $49 \pm 0,5$ года [2].

Климактерий (климакс, климактерический период) – переходный период в жизни женщины от репродуктивной фазы к старости, который предполагает следующие стадии развития: переход к менопаузе (пременопауза), менопауза, постменопауза. Выделяют также перименопаузу, которая объединяет период менопаузального перехода (пременопаузу) +1 год (по некоторым данным – +2) после последней менструации. С клинической точки зрения выделение перименопаузы важно, так как именно в этот период происходят адаптация и восстановление физического равновесия к новым условиям, обусловленным угасанием функции яичников.

Климактерический период – это физиологический период в жизни женщины, который определяется инволюционными процессами в репродуктивной системе

и характеризуется прекращением сначала детородной, а затем и менструальной функции. В течение этого периода происходят постепенное истощение фолликулярного аппарата яичников, снижение их функциональной активности, изменение гормональных взаимоотношений. Кроме того, при возрастном выключении функции яичников у 60–80% женщин в перименопаузе или в постменопаузе возможны различные клинические проявления эстрогендефицитного состояния – так называемые климактерические расстройства.

По характеру проявления и времени возникновения обменные нарушения делятся на ранние, средневременные (через первые 2–3 года постменопаузы) и поздние (через 5 лет и более с наступления постменопаузы). Для правильной их оценки и понимания предложена [15] следующая классификация климактерических расстройств:

• **Ранние симптомы:**

- вазомоторные (приливы жара, озноб, повышенная потливость, головная боль, гипотония или гипертония, учащенное сердцебиение);
- эмоционально-вегетативные (раздражительность, сонливость, слабость, беспокойство, депрессия, забывчивость, невнимательность, снижение либидо);
- изменение ритма менструаций и нарушение менструального цикла;
- дисгормональная миокардиодистрофия.

• **Средневременные изменения:**

- урогенитальные расстройства (сухость во влагалище, боль при половом сношении, зуд и жжение, уретральный синдром, цисталгия, недержание мочи);
- дерматологические (сухость и ломкость ногтей, появление морщин, сухость кожи, выпадение волос);
- сексуальная дисфункция;
- артериальная гипертония;
- остеопороз.

• **Поздние нарушения:**

- сердечно-сосудистые заболевания (атеросклероз, ИБС);
- постменопаузальный остеопороз;
- болезнь Альцгеймера.

Традиционно внимание обращали на неблагоприятное воздействие гипоестрогении, развивающейся после наступления менопаузы, на изменения костной массы, состояние сердечно-сосудистой системы и снижение риска возникновения ряда фатальных заболеваний у женщин старше 50 лет. При этом влиянию постменопаузального дефицита эстрогенов на состояние кожи не придавалось должного значения, несмотря на ее важную роль в организме человека (она является самым большим органом и первичным барьером на пути проникновения микробиологических агентов, развития дегидратации, неблагоприятного осмотического, химического, механического, термического и лучевого воздействия, отражает общее состояние организма). Эстрогены наряду с другими половыми гормонами оказывают огромное влияние на структурное и функциональное состояние кожи (см. таблицу).

Впервые на взаимосвязь между половыми гормонами и состоянием кожи женщин в постменопаузе указали F. Albright и соавт. [10], а M. Brincat и соавт. [11] продемонстрировали эффект воздействия экзоген-

Влияние эстрогенов на кожу

Воздействие эстрогенов	Изменение кожи
Ингибируют секреторную активность сальных желез	Снижение жирности
Повышают уровень гиалуроновой кислоты	Увеличение гидратации (содержание воды)
Преобразуют растворимый коллаген в нерастворимую форму	Повышение эластичности
Стимулируют эпидермальный меланогенез	Временная или постоянная гиперпигментация
Уменьшают кожный ответ в реакции гиперчувствительности замедленного типа	Снижение аллергенности



Рис. 1. Пациентка Л., 53 лет

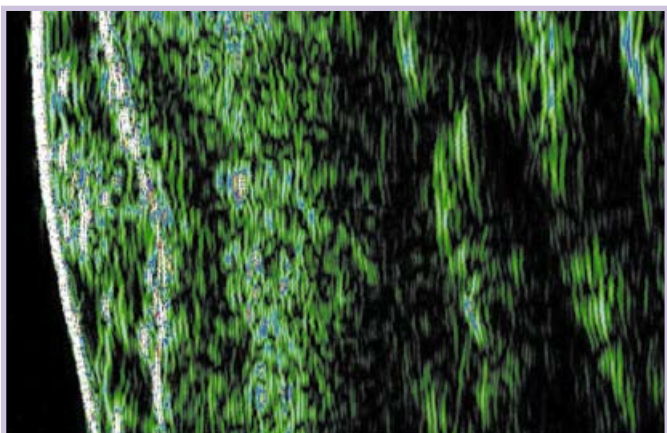


Рис. 2. УЗ-картина изменений эпидермиса у пациентки Л., 53 лет

ных половых гормонов на некоторые ее характеристики. Рецепторы половых стероидов обнаружены в ядрах эпидермиса, фибробластах дермы, базальных кератиноцитах, сальных и потовых железах, волосяных фолликулах, эндотелии сосудов. Поэтому кожа и относится к гормонозависимым органам. Такая зависимость особенно заметна в пубертатный период, когда под влиянием андрогенов практически у всех подростков наблюдаются явления себореи и акне.

Эстрогены имеют непосредственное отношение ко многим аспектам физиологии и патофизиологии кожи человека, оказывая влияние на разные ее компоненты. Они стимулируют процессы пролиферации эпидермиса, влияя на увеличение секреции TGF- β 1 (трансформированный фактор роста- β 1) кожными фибробластами [12], антиоксидантные и противовоспалительные процессы. Экспериментально доказано, что эстрогены регулируют васкуляризацию кожи и соединительной ткани дермы, где происходят накопление мукополисахаридных включений, гидроксипролина, а также изменения в основном веществе кожи [13], стимулируя синтез коллагена, ИЛ1 и ФР-фибробластов, развитие эндотелиальных клеток, процесс пигментации. Андрогены стимулируют клеточные митозы, функцию сальных и потовых желез. Прогестагены участвуют в поддержании тургора кожи, а также стимулируют иммунитет, влияя на фибробласты.

Эстроген имеет первостепенную важность для жизнедеятельности женского организма. Количество этого гормона по отношению к другим, степень изменения его уровня (снижения) оказывают непосредственное влияние на физическое и психическое здоровье женщины. Эстроген действует непосредственно на матку, оказывает влияние на ткани, грудные железы, волосы, кожу, сердце и ЦНС. С определенного возраста продукция гормонов, в том числе половых, начинает уменьшаться. У мужчин этот процесс идет равномерно и постепенно для всех гормонов. У женщин функция половых желез начинает снижаться уже после 25–30 лет, после 40–45 лет снижение происходит особенно быстро. Так, суммарное количество эстрогенных гормонов после 40–45 лет снижается по сравнению со средними значениями в норме примерно в 13 раз, 17 β -эстрадиола – приблизительно в 8 раз, дегидроэпиандростерона – ориентировочно в 5 раз [1].

Изменение гормональных соотношений с наступлением менопаузы наряду с неблагоприятными внешними воздействиями существенно сказывается на состоянии всех слоев кожи и на нижележащих тканях (например, мимических мышцах) [2–4, 14, 15].

Уменьшение содержания основных гормонов в плазме приводит к снижению скорости деления клеток базального слоя эпидермиса и тем самым – к нарушению равновесия процессов, формирующих эпидермис.

Клетки эпидермиса начинают скапливаться на поверхности рогового слоя, в результате чего увеличивается его толщина. Изменение метаболизма в кератиноцитах приводит к нарушению синтеза в них липидов и факторов роста, что влечет за собой уменьшение толщины водно-липидной пленки и ведет к повышенному испарению воды из межучасточной части дермы. Дисбаланс гидролипидного слоя эпидермиса приводит к ксеродермии – сухости кожи, характеризующейся трещинами,

тусклостью и безжизненностью. Отмечают также сглаженность линии базальной мембраны, снижение содержания коллагена VII типа в якорных фибриллах в области дермоэпидермального контакта [16, 17].

В результате кожа становится атрофичной, что клинически проявляется ухудшением ее цвета, избыточным шелушением, возрастными гиперкератозами, появлением пигментных пятен, сенильных кератом и других новообразований (рис. 1).

Ультразвуковые (УЗ) признаки изменения эпидермиса: визуализируются неровность контура, утолщение рельефа эпидермиса с признаками очагового гиперкератоза, эхо-сигнал распределен неравномерно, отграничение от дермы нечеткое, протоки сальных желез расширены (рис. 2).

Наиболее заметные гистологические изменения, связанные с гормональным старением, наблюдаются в дерме. Эстрогенный дисбаланс приводит к функциональному дефициту фибробластов, регистрируется уменьшение количества и размеров фибробластов, снижение их синтетической активности, уменьшение количества и изменение свойств коллагеновых и эластических волокон, что оказывает прямое влияние на состояние коллагено-эластинового каркаса дермы.

Основным возрастным изменением соединительной ткани является уменьшение содержания воды и соотношения основное вещество–волокна, что связано со снижением концентрации гликозаминогликанов (ГАГ). С возрастом изменяются также количественные соотношения между отдельными гликанами: гиалуроновой кислотой, хондроитин-6-сульфатом, гепарином и геперан-сульфатом [5, 6]. Известно, что первые возрастные изменения ассоциированы со снижением содержания гиалуроновой кислоты. Показано, что связанные с возрастом существенные изменения ГАГ регистрируются после 35–40 лет и достигают максимума в период менопаузы. Одновременно постепенно увеличивается количество хондроитинсульфата в сетчатом слое дермы [7, 18], но вместе с тем снижается его экспрессия в сосочковом слое дермы, особенно в глубине морщин в возрасте старше 50 лет [19].

Описанные изменения основного вещества дермы приводят к уменьшению гидратации, тургора и эластичности кожи, способствуют сухости и образованию морщин [19, 20] (рис. 3).

К настоящему времени накоплены обширные сведения о состоянии волокнистых структур дермы при старении кожи. Так, изменяются физико-химические свойства коллагена: снижается содержание растворимых фракций, увеличиваются число и прочность интра- и интермолекулярных поперечных связей, снижаются эластичность и способность к набуханию, а также продукция тканевых ингибиторов металлопротеиназ [23]. Есть указания на снижение растворимости молекул коллагена и изменение их механических качеств [22]. Описано изменение соотношения различных типов коллагена: увеличение содержания коллагена III типа и уменьшение коллагена I типа [2, 21]. С возрастом исчезает упорядоченность ориентации коллагеновых волокон, характерная для молодой кожи [2, 23]. Именно указанные изменения приводят к появлению сначала поверхностных, а затем – более

глубоких морщин, а также к деформации линии овала лица. Снижение эластичности коллагеновых волокон и способности коллагена к набуханию являются причиной появления пастозности и отеков (рис. 4).

УЗ-признаки изменений в дерме: в дермальном слое кожи – неравномерное распределение эхосигнала; увеличивается общая площадь гипоехогенных участков дермы без четких контуров на всем протяжении дермального рисунка с разряжением волокнистых структур; в нижних отделах дермы волокна гиперэхогенны (рис. 5).

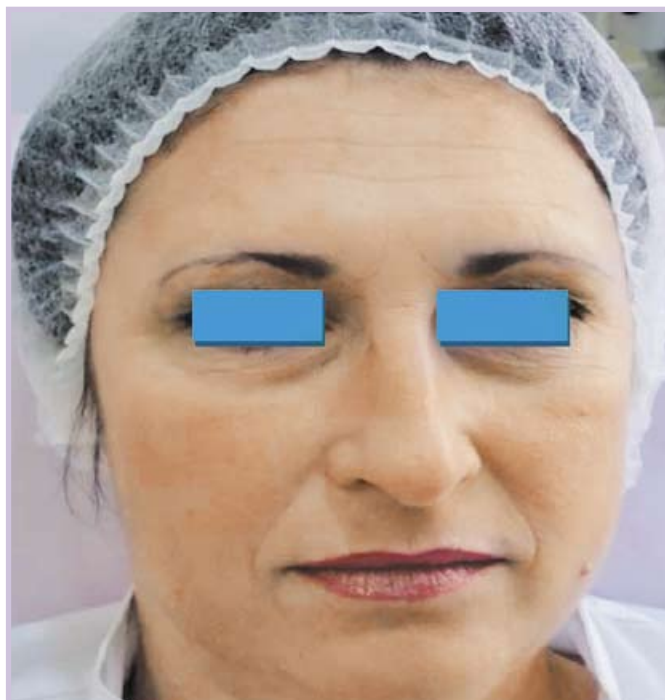


Рис. 3. Пациентка К., 47 лет



Рис. 4. Пациентка Л., 57 лет

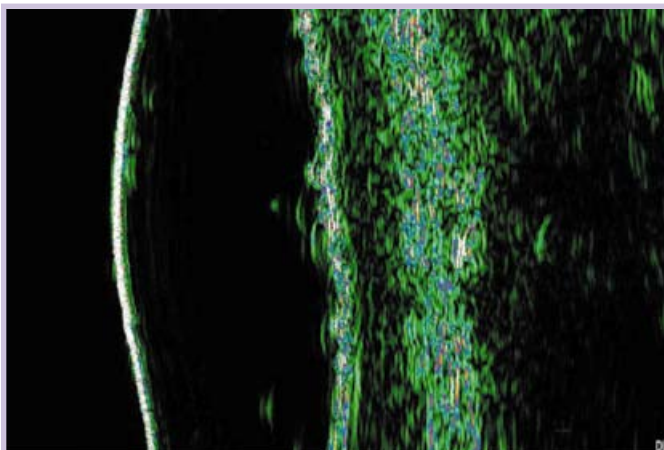


Рис. 5. Эхоструктурные признаки изменения дермы, выявленные у пациентки Л., 57 лет



Рис. 6. Пациентка С., 49 лет

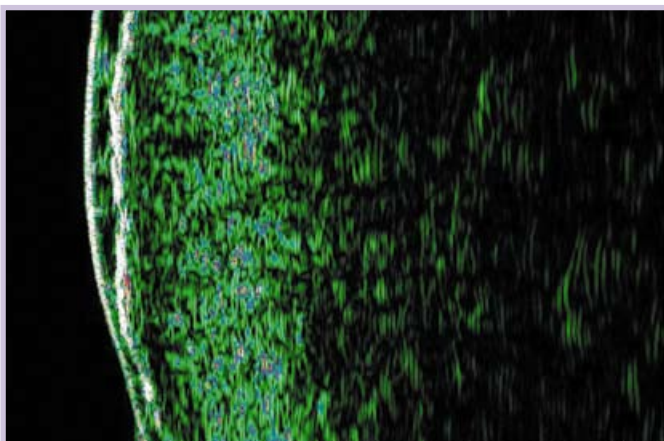


Рис. 7. Эхоструктурные признаки нарушения микроциркуляции у пациентки С., 49 лет

Одновременно при старении происходят существенные изменения в кровеносных сосудах. Сосуды поверхностной и глубокой сетей частично склерозируются, частично расширяются, вследствие чего плазматные элементы выходят в окружающие ткани, что вызывает отечность кожи, ее гипоксию, нарушение лимфооттока и усугубляет дистрофические изменения в дерме и подкожной жировой клетчатке (рис. 6).

УЗ-признаки изменений сосудов поверхностной и глубокой сети: в дермальном слое – неравномерное распределение эхосигнала, увеличение площади гипоэхогенных участков, формируется субэпидермальный слой пониженной эхогенности (признак нарушения микроциркуляции – рис. 7).

Доказаны также физиологическая атрофия адипоцитов и снижение их пероксисомной активности, что ведет к существенным нарушениям регуляции их популяции, а также уменьшению способности аккумулировать жиры [24]. В результате черты лица заостряются, под воздействием гравитации происходят углубление и формирование кожных складок на щеках, в уголках рта, на подбородке.

В настоящее время наиболее эффективным методом терапии менопаузальных нарушений является заместительная гормональная терапия (ЗГТ), которую подбирают индивидуально, что обуславливает минимальные побочные проявления и максимальное положительное воздействие на здоровье и качество жизни пациенток [25].

Качество жизни, связанное со здоровьем, можно определить как степень влияния болезни и(или) лечения на физическое, психоэмоциональное состояние и социальную активность человека [26]. Очевидно, что качество жизни женщины определяется не только состоянием ее здоровья, но в значительной степени зависит и от внешнего вида, состояния кожных покровов, что во многом определяет психоэмоциональное благополучие женщины. Старение кожи является самым заметным, видимым изменением, свидетельствующим о возрасте женщины.

Именно поэтому основными критериями выбора ЗГТ являются: высокая эффективность, возможность комплексной коррекции дефицита половых стероидов, безопасность при длительном применении и максимальное положительное влияние на качество жизни. В связи с этим большой интерес представляет новый комбинированный низкодозированный препарат Анжелик (Шеринг, Германия). Каждая таблетка содержит натуральный эстроген 17β -эстрадиола в низкой дозе (1 мг) и дроспиренон, дериват 17α -спиролактона (2 мг/сут). Важнейшим преимуществом препарата Анжелик являются хорошая переносимость и низкая частота побочных эффектов, что связано не только с низкой дозой эстрогена, но и с уникальными свойствами прогестагенного компонента Анжелик – дроспиренона.

В отличие от прогестагенов, производных 19-нортестостерона или 17α -гидроксипрогестерона, дроспиренон является представителем нового класса синтетических прогестагенов – производных спиронолактона. В результате, обладая в полной мере свойствами прогестерона, дроспиренон одновременно оказывает сопутствующий антиминералокортикоидный и антиадрогенный эффекты. Связываясь с рецепторами

к минералокортикоиду альдостерону, дроспиренон блокирует его влияние на почки, тем самым усиливая выведение натрия и воды (рис. 8). Как следствие – снижаются напряжение в молочных железах, масса тела, улучшается общее состояние [27].

Известно, что в пери- и постменопаузе развивается гормональный дисбаланс за счет снижения биосинтеза эстрогенов при достаточно стабильном длительном времени биосинтеза андрогенов. Поэтому использование дроспиренона, оказывающего антиандрогенное действие, в определенной степени устраняет неблагоприятное влияние андрогенов на метаболические процессы. Кроме того, показано положительное действие дроспиренона (спиронолактона) на состояние и функцию эндотелия, усиление активности оксида азота, подавление конверсии ангиотензина I в ангиотензин II, что также способствует снижению АД, улучшению функции миокарда [28]. Дроспиренон оказывает положительное влияние на состояние липидного профиля [9].

Назначение специфической ЗГТ также повышает содержание ГАГ и восстанавливает эпидермальный барьер кожи при одновременной стимуляции активности сальных желез, что приводит к нормализации гидролипидного баланса кожи. Поскольку значимым аспектом эстрогендефицитного состояния являются снижение содержания коллагена и деградация волокнистых структур, атрофия дермы, особенно ценны результаты, подтверждающие нормализацию гормонального фона, связанные с этим стимуляция неколлагенеза дермальными фибробластами и предотвращение его разрушения. В совокупности все эти эффекты тормозят процесс старения кожи. Кроме того, благодаря антиандрогенным свойствам дроспиренона Анжелик оказывает терапевтическое воздействие на такие андрогензависимые заболевания, как акне, себорея, андрогенетическая алопеция.

Противопоказаниями к использованию препарата Анжелик являются индивидуальная непереносимость (в том числе гиперчувствительность в анамнезе)

компонентов Анжелика; влагалищное кровотечение неясного происхождения; установленный или предполагаемый диагноз рака молочной железы; установленный или предполагаемый диагноз гормонально-зависимого предракового заболевания; гормональнозависимые опухоли печени в настоящее время или в анамнезе (доброкачественные или злокачественные); тяжелые заболевания печени; тяжелые заболевания почек, в том числе в анамнезе (до нормализации показателей почечной функции); острый артериальный тромбоз или тромбоэмболия (в том числе инфаркт миокарда, инсульт); тромбоз глубоких вен в стадии обострения; венозная тромбоэмболия (в том числе в анамнезе); симптомы тромботических нарушений или подозрение на их возникновение; выраженная гипертриглицеридемия; беременность; период грудного вскармливания.

Анжелик следует назначать с осторожностью при следующих заболеваниях: артериальная гипертензия; врожденные гипербилирубинемии (синдромы Жильбера, Дубина–Джонсона и Ротора); холестатическая желтуха или холестатический зуд во время беременности; эндометриоз; миома матки; сахарный диабет.

По нашему мнению, Анжелик – низкодозированный препарат с уникальным прогестагеном – является оптимальным средством для ведения периода менопаузы, обеспечивает высокое качество жизни и сохранение здоровья. По сути, препарат превосходит ожидаемые стандартные эффекты низкодозированной гормональной терапии, обеспечивает дополнительные терапевтические преимущества по сравнению с другими препаратами, применяющимися с традиционной целью «замещения гормонов».

Таким образом, ЗГТ замедляет и смягчает появление многих признаков старения кожи, которые являются результатом закономерных возрастных процессов, включающих и снижение уровня женских половых гормонов. Только совместные действия косметологов и гинекологов

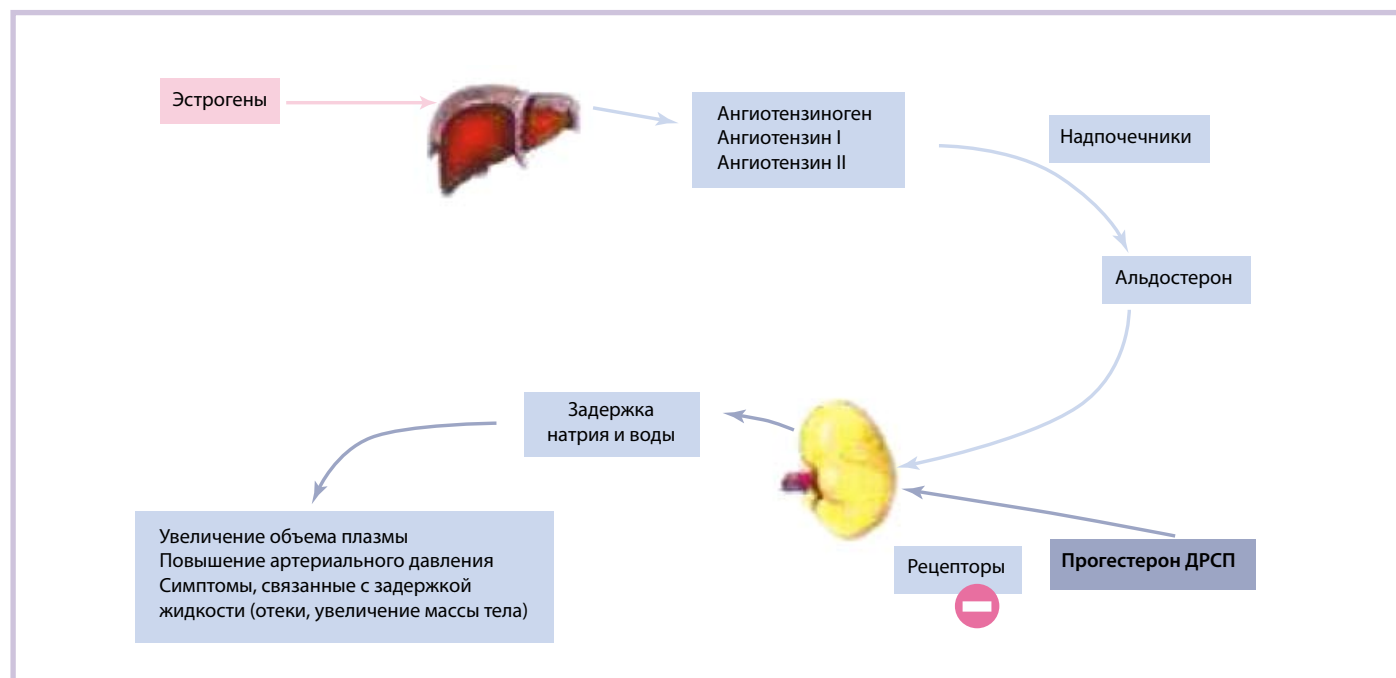


Рис. 8. Влияние дроспиренона на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему [8]

позволят добиться действительно хороших результатов и помочь женщине грамотно сохранить компенсаторные механизмы, заложенные в физиологии кожи.

Литература

1. Вихляева Е.М. Руководство по эндокринной гинекологии. – М., 2000. – С. 179–180.
2. Аравийская Е.Р. Особенности изменений кожи в менопаузе и тактики дерматолога при ведении пациенток // Тезисы докл. VII Всероссийского съезда дерматовенерологов. – М., 2001.
3. Подвысоцкая И.И. О некоторых региональных и индивидуальных особенностях строения старческой кожи // Вестн. дерматол. венерол. – 1962; 11: 15–21.
4. Руководство по дерматокосметологии / под ред. Е.Р. Аравийской и Е.В. Соколовского. – СПб.: Фолиант, 2008. – 632 с.
5. Березов Т.Т., Коровин Б.Ф. Биологическая химия: учебник / под ред. С.С. Дебова. – М.: Медицина, 1983. – 752 с.
6. Быков В.Л. Частная гистология (краткий обзорный курс). – СПб.: АНТ–М, 1994. – 252 с.
7. Ахтямов С.Н., Бутов Ю.С. Практическая дерматокосметология: учебное пособие. – М.: Медицина, 2003. – 400 с.
8. Соболева Г.Н. Коррекция климактерических расстройств: кардио-васкулярные аспекты // Русский медицинский журнал. Кардиология. – 2005; 13: 19.
9. Белоцерковцева Л.Д., Коваленко Л.В., Корнеева Е.В. и др. Возможности заместительной гормональной терапии с дроспиреноном: опыт применения препарата Анжелик // Проблемы репродукции. – 2006; 5: 1276.
10. Albright F., Smith P., Richardson A. Postmenopausal Osteoporosis // JAMA. – 1941; 116: 2465–2474.
11. Brincat M., Moniz C., Studd J. et al. Sex hormones and skin collagen content in Postmenopausal woman // Br. Med. J. – 1983; 287: 1337–1338.
12. Asheroft G., Dodsworth J., van Bostel E. et al. Estrogen accelerates cutaneous wound healing associated with an increase in TGF beta 1 levels // Nat. Med. – 1997; 3 (11): 1209.
13. Grosman N., Hvidberg E., Schou J. The effect of oestrogenic treatment on the acid mucopolysaccharide pattern in skin of mice // Acta Pharmacol Toxicol (Copenh). – 1971; 30 (5): 458–464.
14. Boissic S., Branshet M. Vieillessemencutane chronologique // Cosmetologie et Dermatologie Esthetique. – 2005; 50: 050–A10.
15. Brincat M., Kabalan S., Studd W. et al. A study of the decrease of skin collagen content, skin thickness and bone mass in the postmenopausal women // Gynecol Obstet. – 1987; 70: 840–845.

16. Aumailley M. Laminins of the dermoepidermal junction // Matrix Biology. – 1999; 18: 19–28.
17. Baran R., Maibach H. Textbook of cosmetic Dermatology // Martin Dunitz Ltd., 1998. – P. 99–167.
18. Baumann L. Cosmetic dermatology. – New York: McGraw–Hill, 2002.
19. Contet-Audonnet J. A histological study of human wrinkle structures. Comparison between sun–exposed areas of the face, with or without wrinkles, and sun–protected areas // Brit. J. Dermatol. – 1999; 140 (6): 1038–1047.
20. Spencer S., Kierland R. The aging skin problems and their causes // Geriatrics. – 1970; 25: 81.
21. Baran R., Maibach H. Textbook of cosmetic Dermatology. Martin Dunitz Ltd, 1998. – P.99–167.
22. Campisi J. Molecular mechanisms of intrinsic aging // Ann. Dermatol. Venereol. – 2002; 129: 1100.
23. Lever W., Schaumburg-Lever I. Histopathology of the skin. 5-th edition – J.B. Lippincot Company, 1975. – 793 p.
24. Walsh J., Deutsch T. Er: YAG laser ablation of tissue: measurement of ablation rates // Laser Surg. Med. – 1989; 9: 327–337.
25. Lomax P., Schonbaum E. Postmenopausal hot flushes and their management // Pharmacol. Ther. – 1993; 57 (2–3): 347–358.
26. Fletcher A., Bulpitt C. Measurement of quality of life in clinical trials therapy // Cardiology. – 1987; 75 (1): 41–52.
27. Tanko L., Christiansen C. Effects of 17 b-oestradiol plus different doses of drospirenone on adipose tissue, adiponectin and atherogenic metabolites in postmenopausal women // J. Internal. Med. – 2005; 258: 544–553.
28. White W., Pitt B., Preston R. et al. Antihypertensive effects of drospirenone with 17beta-estradiol, a novel hormone treatment in postmenopausal women with stage 1 hypertension // Circulation. – 2005; 112 (13): 1979–1984.

COSMETIC PROBLEMS IN WOMEN OF DIFFERENT AGES: THE OPINION OF A DERMATOLOGIST AND A COSMETOLOGIST

Professor Ya. Yutskovskaya¹, MD; M. Taran²; O. Zolotova²

¹Vladivostok State Medical University; ³The Yutskovskys Professor Clinic
Postmenopausal estrogen deficiency affects the structural and functional states of the skin. Hormone replacement therapy is the most effective treatment for menopausal disorders. It is recommended to use Angeliq, a low-dose agent with unique progestagen, which is the optimal agent for the management of menopause and assures a high quality of life and health preservation.

Key words: estrogens, hormone replacement therapy, menopause, endocrine system, endogenous factors of skin ageing.

Журнал «Медицинская сестра» — издание, необходимое руководителям медицинских учреждений — главным врачам, их заместителям по сестринскому персоналу, специалистам-практикам, преподавателям и студентам всех медицинских образовательных учреждений

Подписаться можно с любого месяца

Полугодовой подписной индекс:

по каталогу «Роспечать» — 47989

по каталогу «Пресса России» — 44463

по каталогу «Почта России» — 73257

Подписка на электронную версию журнала на сайте www.rusvrach.ru

ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ «РУССКИЙ ВРАЧ»

