

<https://doi.org/10.34883/PI.2024.10.2.013>



Музыченко А.П.¹ ✉, Мороз А.А.²

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

² ООО «Кардиан-мед», Минск, Беларусь

Практические аспекты acne tarda

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: все авторы внесли существенный вклад в создание статьи.

Подана: 10.06.2024

Принята: 17.06.2024

Контакты: anna.muzychenka@gmail.com

Резюме

Акне – одно из самых распространенных кожных заболеваний в общей популяции, особенно среди подростков. Acne tarda (акне взрослых) развивается (поздние акне) или продолжается (персистирующие акне) в возрасте старше 25 лет, чаще встречается у женщин. У женщин с acne tarda и другими симптомами гиперандрогении высока вероятность развития эндокринной патологии, например, синдрома поликистозных яичников. Тщательное изучение анамнеза, целенаправленное клиническое обследование и междисциплинарный подход с участием гинекологов и эндокринологов играют важную роль в диагностике и терапии пациентов с acne tarda.

Ключевые слова: acne tarda, акне взрослых, гормоны, андрогены, мио-инозитол

Muzychenka H.¹ ✉, Moroz A.²

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² LLC «CARDIAN-MED», Minsk, Belarus

Practical Aspects of Acne Tarda

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: all authors contributed equally to the writing of the article.

Submitted: 10.06.2024

Accepted: 17.06.2024

Contacts: anna.muzychenka@gmail.com

Abstract

Acne is one of the most common skin diseases in the general population, especially among adolescents. Acne tarda (adult acne) is defined as acne that develops (late-onset acne) or continues (persistent acne) after 25 years of age. The disease is more common in women. Women with acne tarda and other symptoms of hyperandrogenism have a high probability of endocrine abnormalities such as polycystic ovary syndrome. A thorough

history, a focused clinical examination and an interdisciplinary approach together with gynecologist and endocrinologists are extremely helpful in diagnostic evaluation and therapy of patients with acne tarda.

Keywords: acne tarda, adult acne, hormones, androgens, myo-inositol

Акне – хроническое воспалительное заболевание pilosebaceousного комплекса, является одним из самых распространенных заболеваний кожи во всем мире [10]. По данным систематического анализа, проведенного в рамках исследования «Глобальное бремя болезней» (Global Burden of Disease), которое позволяет количественно оценить потери здоровья от болезней, травм и факторы риска, в 2010 г. вульгарные акне занимали 8-е место в мире по распространенности среди всех заболеваний с распространенностью 650 миллионов случаев, уступая лишь двум другим категориям кожных заболеваний: грибковые заболевания кожи (4-е место) и другие заболевания кожи и подкожной клетчатки (5-е место) [15, 28]. Пик заболеваемости акне приходится на возраст от 15 до 18 лет, при этом юноши и девушки болеют одинаково часто. И, хотя у большинства пациентов после завершения пубертата происходит спонтанный регресс заболевания, в 10% случаев клинические проявления угревой болезни сохраняются в возрасте старше 25 лет и классифицируются как acne tarda (поздние акне) [11]. Этот тип акне может манифестировать (акне с поздним дебютом – 16,7%) или продолжаться (персистирующие акне – 8,3%) после 25 лет [30]. В возрасте старше 25 лет угревая болезнь превалирует у женщин (около 45%). В настоящее время акне относят к болезням цивилизации, тесно связанным с образом жизни, включая особенности питания с повышенным потреблением продуктов с высоким гликемическим индексом и молочных продуктов.

Несмотря на прогресс в изучении патофизиологии акне и механизмов действия имеющихся лекарственных препаратов, лечение acne tarda по-прежнему остается сложной задачей. Это обусловлено частой резистентностью данной формы заболевания к терапии, а также репродуктивным возрастом женщин, связанным с планированием беременности, что оказывает существенное влияние на выбор методов и часто ограничивает имеющиеся терапевтические возможности. В связи с этим понимание патогенеза acne tarda является важной задачей для обоснованного выбора эффективного способа лечения, направленного на устранение не симптомов заболевания, а этиологических факторов.

Патогенез. В последние годы представления о патофизиологии акне существенно расширились. Ключевая роль в патогенезе заболевания принадлежит нарушению активности сальных желез с гиперсебореей и изменением липидного профиля себума, индукции воспаления, дисбалансу состава микробиома рогового слоя, влиянию нейропептидов, фолликулярному гиперкератозу и дисфункции врожденного и адаптивного иммунитета [18, 31].

Важная роль в изменении секреции себума принадлежит повышенной продукции андрогенов – одному из основных звеньев патогенеза акне взрослых. У женщин с acne tarda высока вероятность эндокринных нарушений, включая гиперандрогенизм и гиперандрогенемию [16]. Термин «гиперандрогенизм» включает все возможные андроген-ассоциированные изменения кожи, которые могут быть обусловлены

избыточным местным воздействием андрогенов на кожу и ее придатки. В 20% случаев наблюдается сочетание себореи, акне, гирсутизма и андрогенной алопеции – так называемый синдром SANA, а в некоторых случаях диагностируется синдром поликистозных яичников [33]. Периферический метаболизм андрогенов происходит в различных отделах сально-волосного фолликула и характеризуется изменением активности андроген-ассоциированных ферментов, таких как 5 α -редуктаза, ароматаза, и экспрессии андрогенных рецепторов [8]. Гиперандрогения (гиперандрогения) характеризуется повышением уровня циркулирующих в организме андрогенов. У женщин, помимо типичных симптомов синдрома SANA, наблюдаются сопутствующие системные симптомы, такие как нерегулярный менструальный цикл, клиторомегалия, вирилизация и изменения вторичных половых признаков (тембр голоса, структура волос), синдром поликистозных яичников (СПКЯ), кистозный мастит, бесплодие и метаболический синдром [5]. Синдром HAIR-AN включает совокупность гиперандрогении, инсулинорезистентности и черный акантоз (acanthosis nigricans) и часто рассматривается как подтип синдрома поликистозных яичников [27].

Причины гиперандрогении разнообразны и подразделяются на эндогенные и экзогенные. Эндогенные факторы включают андрогенпродуцирующие доброкачественные или злокачественные новообразования яичников/надпочечников (аденомы/карциномы), гипофиза и гипоталамуса, а также паранеопластический синдром, например, синтез адренокортикотропного гормона (АКТГ) карциномой бронхов, или избыток андрогенов вследствие врожденных аномалий (адреногенитальный синдром, нарушения формирования пола), СПКЯ, болезни Кушинга и эндокринных заболеваний (например, гипертиреоз). Нарушения образа жизни, обычно наблюдаемые у молодых женщин с расстройством пищевого поведения, например, высокий уровень стресса, нервная анорексия и избыточные физические нагрузки, часто могут приводить к типичным симптомам синдрома SANA – так называемому синдрому персистирующего адренархе (преждевременного полового развития) [23]. К экзогенным факторам относят комбинированные оральные контрацептивы, содержащие гестагены с андрогенным действием, андрогены / анаболические стероиды, противоэпилептические препараты, глюкокортикоиды или АКТГ, метирапон (ингибитор стероидов надпочечников) [22].

В патогенезе поздних акне ключевая роль принадлежит андрогенам. Так, повышение уровня дегидроэпиандростерона (ДГЭА) наблюдается у 39,6% женщин, андростендиона – у 21,3%, общего тестостерона – у 10,7% [9]. Инсулиноподобный фактор роста I (ИФР-I) играет ключевую роль в индукции синтеза липидов в себоцитах. Диета с высокой гликемической нагрузкой и потреблением молочного белка коррелирует с активацией ИФР-I-сигнального пути, что сопровождается усилением пролиферации базальных кератиноцитов и активацией ферментов, принимающих участие в синтезе андрогенов в периферических тканях (гиподерме, коже), а также риском развития инсулинорезистентности. В последние годы особое внимание уделяется взаимосвязи инсулинорезистентности, гиперандрогении, хронического воспаления, окислительного стресса при акне tarda с метаболическим синдромом.

Клинические особенности и алгоритм диагностики. Для акне tarda характерны клинические особенности: сочетание воспалительных как поверхностных папул и пустул ≤ 5 мм в диаметре, так и глубоких пустул и/или узлов, локализующихся преимущественно в нижней трети лица, а также множественных невоспалительных

Таблица 1
Клинические формы и степени тяжести acne tarda
Table 1
Clinical forms and severity of acne tarda

Степень тяжести	Форма	Комедоны	Папулы	Узлы	Кисты
Легкая	Комедональная/папуло-пустулезная	<20*	<10*	нет	нет
Умеренная	Папуло-пустулезная/нодулярная	10–40*	10–40*	0–10	нет
Тяжелая	Кистозная/конглобатная	40–100*	>40*	>10*	много

Примечание: * количество элементов акне.

макрокомедонов (микрокист). Вовлечение экстрафациальных областей (кожа туловища) чаще встречается у мужчин [30]. В зависимости от выраженности клинических проявлений выделяют три степени тяжести течения заболевания (табл. 1) [18].

Для более точной клинической диагностики факторов, способствующих возникновению acne tarda, был разработан диагностический алгоритм, согласно которому повышение уровня свободного ДГЭА (ДГЭА-С), не снижаемого при проведении теста с дексаметазоном, указывает на опухоль коры надпочечников; повышение свободного тестостерона (>2 нг/мл) – на опухоль яичников, а 17α-гидроксипрогестерона – на позднюю врожденную гиперплазию надпочечников. Вместе с тем необходимо помнить о СПКЯ, первичной недостаточности яичников и других ассоциированных с акне синдромах (HAIR-AN, SANA, болезнь Кушинга, поздний андрогенитальный синдром) [5]. Для ранней диагностики и своевременной терапии важно учитывать и другие клинические симптомы – аменорею, гиперменорею, олигоменорею, бесплодие и метаболический синдром (табл. 2) [33].

Синдром поликистозных яичников. Поликистоз яичников характеризуется морфологическими изменениями в виде множественных кистозных фолликулярных структур, утолщения коры и соединительнотканной белочной оболочки или гиперплазии внутренней оболочки фолликула (theca interna). При наличии таких симптомов, как олиго-/аменорея, стерильность/бесплодие вследствие хронической ановуляции, или признаков андрогенизации (гирсутизм, гиперандрогенемия, умеренное/тяжелое течение акне, инсулинорезистентность и ожирение) устанавливается

Таблица 2
Диагностическое обследование при подозрении на гиперандрогенемию
Table 2
Diagnostic examination for suspected hyperandrogenemia

Анамнез	Сроки адренархе, телархе, менархе; нарушения менструального цикла (олигоменорея, аменорея); темп роста, потеря/набор веса; беременность, роды, аборт; прием лекарственных препаратов; семейный анамнез
Гинекологический осмотр	Клииторомегалия, вирилизация
Лабораторные показатели	Андростендион, ДГЭА-С, кортизол, тиреотропный гормон (ТТГ), пролактин
Инструментальные методы диагностики	Ультразвуковое исследование органов малого таза (трансабдоминально, трансвагинально)

диагноз СПКЯ [1]. Вместе с тем СПКЯ требует дифференциальной диагностики с надпочечниковой гиперандрогемией, приобретенной формой аденогенитального синдрома, андрогенпродуцирующими опухолями, избытком кортикостероидов (например, при синдроме Кушинга) и гиперпролактинемией при гипофизарных процессах.

Сложность патофизиологии СПКЯ обусловлена взаимодействием генетических и эпигенетических изменений, первичных аномалий яичников, эндокринного и нейроэндокринного дисбаланса. Раннее начало аденоархе может являться первым клиническим симптомом СПКЯ. Наличие дополнительных клинических признаков, таких как гирсутизм, умеренные/тяжелые резистентные к терапии акне, нарушения менструального цикла спустя два года после менархе и повышение уровня андрогенов, может способствовать постановке диагноза. Увеличение объема яичников в сочетании с нарушениями менструального цикла может свидетельствовать о развитии СПКЯ [6]. Повышение уровня общего и свободного тестостерона, лютеинизирующего гормона (ЛГ), а также соотношения ЛГ и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) рассматривают в качестве лабораторных критериев СПКЯ. Более актуальным для взрослых биомаркером является значение антимюллерова гормона (АМГ) – гликопротеина, синтезируемого гранулезными клетками первичных фолликулов. Кроме того, о наличии СПКЯ свидетельствует дисрегуляция секреции гонадотропинов, контролирующих стероидогенез в яичниках. В качестве дополнительных исследований необходимо проведение супрессивного теста с дексаметазоном для дифференциальной диагностики гиперандрогении овариального и надпочечникового генеза и определение уровня кортизола и 17-ОН-прогестерона для исключения синдрома Кушинга или аденогенитального синдрома. Целью лечения является снижение повышенного уровня андрогенов путем регулирования овариального андрогенеза и снижения признаков андрогенизации. К терапии первой линии также относится модификация образа жизни, включающая низкокалорийную диету и высокую физическую активность. Основной задачей является ранняя диагностика СПКЯ, позволяющая при своевременном лечении профилактировать последствия и улучшить показатели качества жизни.

Преждевременная недостаточность яичников (ПНЯ), или ранняя менопауза, – клинический синдром, определяемый как возникновение аменореи в возрасте до 40 лет, сопровождающийся повышением уровня фолликулостимулирующего гормона до менопаузального уровня (>40 мМЕ/мл) и снижением уровня эстрадиола (<50 пг/мл). Встречается у 1% женщин в возрасте до 40 лет и может наблюдаться после прекращения приема гормональных контрацептивов. Преждевременной недостаточности яичников часто сопутствуют типичные изменения кожи – себорея, аспертарда и андрогенная алопеция, являющиеся результатом сопутствующей относительной гиперандрогении. Дефицит эстрогенов непосредственно влияет на гомеостаз кожи и может привести к дисрегуляции периферического метаболизма андрогенов. Доказана ключевая роль андрогенов в гомеостазе эпидермального барьера, заживлении ран, дифференцировке сальных желез и цикличности роста волос [32]. Распространенными симптомами дефицита эстрогенов являются аменорея, потеря веса, ксероз кожи и слизистых оболочек и диспареуния, особенно после прекращения приема гормональных контрацептивов.

Диагностика преждевременной недостаточности яичников основывается на жалобах на нерегулярность менструального цикла и выявлении высокого уровня циркулирующих гонадотропинов, а также низкого уровня эстрадиола и антимюллерова гормона. В частности, АМГ считается важным маркером овариального резерва. Карิโอтипические аномалии, такие как синдром Шерешевского – Тернера (45 X0 либо мозаичный вариант – 45X/46XX), трисомия или полисомия X, могут быть выявлены у подростков с преждевременной недостаточностью яичников, особенно с первичной аменореей. Около 14–30% случаев ПНЯ обусловлены аутоиммунным процессом, а также встречаются при болезни Аддисона, тиреоидите Хашимото, синдроме сухого глаза, миастении, ревматоидном артрите, сахарном диабете, системной красной волчанке [24]. В некоторых случаях ПНЯ является первым признаком общей иммунной дисрегуляции, в частности аутоиммунного полигландулярного синдрома I типа (включает два из трех основных клинических симптомов: гипопаратиреоз, гипокортицизм и кандидоз кожи и слизистых). Пациентки с ПНЯ редко осматриваются дерматологами, а гинекологи, в свою очередь, часто не принимают во внимание сопутствующие изменения кожи. Однако ранняя диагностика ПНЯ имеет большое значение в связи с высокой вероятностью развития бесплодия из-за синдрома истощения яичников.

Синдром Кушинга включает множество клинических симптомов, спровоцированных эндогенными (хронический избыточный синтез глюкокортикоидов) либо экзогенными (ятрогенное длительное лечение стероидами или АКТГ) факторами. АКТГ-зависимый эндогенный синдром Кушинга обусловлен повышением продукции АКТГ вследствие опухоли гипофиза или паранеоплазии, в отличие от АКТГ-независимого (вследствие опухоли надпочечников), при котором примерно в 80% случаев избыток глюкокортикоидов является следствием автономной АКТГ-продуцирующей гипофизарной аденомы [26]. Также к факторам, являющимся причиной гиперкортизолизма, относят стресс, чрезмерные физические нагрузки, беременность, алкоголизм и анорексию. Наиболее частыми симптомами синдрома Кушинга являются увеличение массы тела, ожирение с лунообразным лицом и «буйволиным» затылком, типичными полосами растяжения (стриями) на животе, бедрах и в подмышечных областях, мышечная слабость, депрессивное настроение, расстройство сна и тревожность, нарушение менструального цикла, а также acne tarda у женщин, гирсутизм, остеопороз. Избыточная выработка кортизола приводит к снижению пролиферации клеток эпидермиса и синтеза коллагена, стимуляции выработки кожного сала, что сопровождается атрофией кожи, экхимозами, акнеформными высыпаниями. В случае эктопической гиперпродукции АКТГ часто возникает множественная гиперпигментация. Кроме того, сопутствующая гиперпродукция андрогенов может явиться причиной алопеции.

Терапия acne tarda остается сложной мультидисциплинарной задачей с непосредственным участием не только врачей-дерматологов, но и гинекологов и эндокринологов. Залогом успеха является использование научно обоснованных стратегий диагностики и лечения, направленных не только на купирование симптомов, но и на устранение основных причинно-значимых факторов.

В последние годы на рынке появилось много топических и системных препаратов для лечения акне, направленных на коррекцию одного или нескольких патогенетических факторов, лежащих в основе заболевания: гормональной

стимуляции и гиперсекреции сальных желез, нарушения кератинизации, колонизации *Propionibacterium acnes* и воспаления.

Антиандрогенная терапия показана при торпидных, резистентных к лечению акне, особенно у пациенток с признаками клинической или субклинической гиперандрогении. Комбинированные оральные контрацептивы благодаря общим антиандрогенным свойствам снижают синтез андрогенов яичниками, повышают уровень глобулина, связывающего половые гормоны, снижают уровень свободного тестостерона на 40–50% и активность 5 α -редуктазы и блокируют рецепторы андрогенов.

FDA одобрено использование комбинированных оральных контрацептивов, содержащих норгестимат/этинилэстрадиол, норэтиндрон ацетат / этинилэстрадиол / фумарат железа, дроспиренон/этинилэстрадиол, дроспиренон/этинилэстрадиол/левомефолат, с 14–15 лет [25]. Оральные контрацептивы, содержащие хлормадинона ацетат или ципротерона ацетат в сочетании с 30–35 мкг этинилэстрадиола, подавляют секрецию гонадотропина, тем самым снижая выработку андрогенов яичниками и надпочечниками. Дезогестрел и норгестимат (синтетические прогестины) относятся к прогестагенам III поколения, обладают минимальной андрогенной активностью, не оказывают влияния на обмен веществ и массу тела и являются более эффективными при акне и гирсутизме. Дроспиренон, синтетический гестаген с антиандрогенной и антиминералокортикоидной активностью, в комбинации с этинилэстрадиолом также эффективен в терапии акне.

Противопоказаниями к применению оральных контрацептивов являются наличие в возрасте старше 35 лет артериальной гипертензии, застойной сердечной недостаточности, ожирения, курения, а также цереброваскулярные заболевания, ишемическая болезнь сердца, системная красная волчанка с сосудистыми заболеваниями и/или нефритом в анамнезе, тромбоэмболические заболевания и мигрени. При синдроме поликистозных яичников, обусловленном инсулинорезистентностью, в качестве дополнительного метода лечения необходимо рассматривать метформин и/или мио-инозитол (инсулиносенситайзеры). *Acne tarda* надпочечникового генеза требуют подавления их функции глюкокортикоидами (0,125–0,375 мг дексаметазона перорально) и антиандрогенами. *Acne tarda* на фоне гиперпролактинемии успешно контролируется агонистами дофамина (эрголин, бромокriptин, каберголин). В последние годы широко применяются растительные агонисты дофаминовых рецепторов, в том числе лекарственный препарат Префемин, основным активным компонентом которого является прутняк обыкновенный (*Agnus castus*). Проведенные клинические исследования показали, что назначение 20 мг экстракта прутняка обыкновенного 1 раз в сутки женщинам с умеренными признаками повышенных концентраций пролактина или с повышенным высвобождением пролактина в условиях стресса (так называемой скрытой гиперпролактинемией) приводило к снижению уровней пролактина [12, 20]. Как «золотой стандарт» рассматривается хирургическая резекция аденокортикотропной гормонсекретирующей аденомы гипофиза [7].

В качестве линии терапии поздних акне успешно применяются системные ретиноиды. Изотретиноин оказывает влияние на все основные патогенетические факторы акне, в то же время являясь наиболее эффективным себостатическим препаратом. Длительное лечение низкими дозами и интермиттирующее назначение умеренных доз купирует резистентные, торпидно протекающие акне легкой степени

тяжести или быстро рецидивирующие после прекращения приема системных антибиотиков [4].

По оценкам, у 30–40% женщин с СПКЯ наблюдается нарушение толерантности к глюкозе. В патогенезе инсулинорезистентности основная роль принадлежит дефекту сигнальных инсулиновых рецепторов, тесно связанных с недостаточностью фосфолипидных медиаторов – инозитолсодержащих веществ, которые выступают вторичными мессенджерами в гормональной регуляции, в том числе и уровня инсулина. Учитывая это, теоретически оправданным перспективным подходом к коррекции подобных состояний является использование инсулиносенситайзеров, в частности мио-инозитола. У женщин со среднетяжелой формой акне лечение мио-инозитолом улучшает клиническое состояние кожи за счет снижения гиперандрогении.

Мио-инозитол – одна из наиболее широко используемых форм инозитола. В настоящее время накоплены данные о потенциале использования данной молекулы в коррекции метаболических нарушений, нормализации баланса половых гормонов, положительного влияния на состояние кожи и волос, снижение веса, нормализацию менструального цикла и улучшение репродуктивной функции. Мио-инозитол снижает уровень циркулирующих андрогенов и пролактина, повышает чувствительность к инсулину и уровень связывающего половые гормоны глобулина. Инозитол был открыт в 1848 г. немецким химиком Юстусом фон Либихом. Хотя в некоторых источниках приоритет открытия принадлежит В.И. Палладину (1895 г.), который назвал его фитиновой кислотой. Однако в XIX веке значимой роли ему не отводилось. В 1928 г. инозитол был зарегистрирован как витамин B₈, при этом являясь не истинным витамином, а витаминоподобным веществом, поскольку около 3/4 суточной потребности инозитола вырабатывается организмом человека. Также инозитол называют «витамином юности» в связи с участием в регуляции жирового обмена, снижении уровня холестерина в крови и, как следствие, снижении риска развития атеросклероза и ожирения. Суточная потребность взрослого человека в инозитоле составляет от 4 до 8 г.

Существует 9 различных молекул инозитола, известных как стереоизомеры, к которым относятся: мио-инозитол, сцилоинозитол, мукоинозитол, эпиинозитол, цисинозитол, алоинозитол, неоинозитол, L-хироинозитол, D-хироинозитол. Из всех инозитолов мио-инозитол – наиболее распространенная форма, которая составляет до 99% всего инозитола [14].

Мио-инозитол является наиболее устойчивой и конформационно благоприятной формой инозитолов, обладает хорошим сродством к коже, являясь важным органическим осмолитом, оказывает мягкое увлажняющее действие. Биологическая роль инозитола обусловлена его включением в мембранные липиды в виде фосфатидилинозитола и других форм, являющихся предшественниками вторичных посредников при передаче гормонального сигнала (инозитолфосфатной системы передачи сигнала).

Взаимосвязь гиперандрогении с нарушением регуляторного сигнала от рецептора инсулина подтверждена в клинических исследованиях Zacche M.M. et al. [29] и Minozzi et al. [17]. При назначении мио-инозитола в дозе 4 г/сутки отмечалось положительное влияние на акне и гирсутизм: 53% женщин полностью избавились от акне через 6 месяцев приема; 33% женщин полностью избавились от гирсутизма и 67% женщин отметили значительное улучшение. Миофоллик – это единственный

препарат в Беларуси, содержащий самую высокую терапевтическую дозировку мио-инозитола в 1 саше (1500 мг).

Возникающие при дефиците инозитолов инсулинорезистентность и гиперинсулинемия приводят к нарушению метаболизма андрогенов, являясь одной из причин гирсутизма, акне, андрогенной алопеции [21]. Увеличение уровня 17-альфа-гидроксилазы при стимуляции текальных клеток инсулином опосредовано PI3K, участвующей в сигнальном каскаде инсулина [19]. Следует отметить, что основной функцией мио-инозитола является участие во внутриклеточной передаче сигнала и обеспечении функционирования целого ряда рецепторов – к инсулину, половым гормонам, факторам роста и катехоламинам.

Таким образом, прием мио-инозитола способствует:

- нормализации уровня глюкозы и инсулина в крови, показателей инсулинорезистентности и глюкозотолерантного теста;
- коррекции метаболической дисфункции (снижение уровня триглицеридов и общего холестерина плазмы, снижение индекса массы тела и уровня лептина);
- восстановлению функции яичников (восстановление овуляторного менструального цикла);
- восстановлению гормонального профиля (снижение уровня тестостерона, ЛГ, пролактина, инсулина, соотношения ЛГ/ФСГ).

Комплексный препарат Миофолик (Amaha Ltd, Великобритания), в состав 1 саше которого входит мио-инозитол (1500 мг), фолиевая кислота 4-го поколения (200 мкг), витамин B₁₂ (2,5 мкг) и лактат кальция (62 мг), является единственным в Беларуси среди мио-инозитол-содержащих препаратов с высоким его содержанием. Кроме того, фолиевая кислота представлена в виде ее активной формы – 5-метилтетрагидрофолата, обладающей 100%-ной биодоступностью независимо от наличия мутации гена MTHFR (полиморфизм C677T), снижающей возможность усвоения фолатов [2]. Необходимо отметить, что мио-инозитол потенцирует эффекты витаминов группы B, усвояемость которых снижена в условиях его дефицита [13].

В нашей стране препарат Миофолик применяется врачами разных специальностей с 2020 г. Собственный опыт применения препарата Миофолик у женщин с *acne tarda* также подтвердил его высокую клиническую эффективность. Препарат Миофолик назначался по 1 саше 2 раза в сутки в течение 3–6 месяцев в составе комплексной терапии и позволил достичь улучшения и клинической ремиссии у 79% пациентов, что выражалось в снижении выраженности себореи, уменьшении количества воспалительных акне-элементов и ретенционных кист, а также повышении показателей качества жизни и уменьшении проявлений гирсутизма. Таким образом, Миофолик обеспечивает здоровье и красоту кожи изнутри, лечение акне и гирсутизма происходит благодаря нормализации баланса гормонов в женском организме.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основой эффективного лечения *acne tarda* является комплексное влияние на патогенетические механизмы их формирования и имеющиеся метаболические нарушения.

Мио-инозитол является важным компонентом в лечении акне. Миофолик, инновационный комплекс с терапевтически эффективной дозой мио-инозитола и активной формой фолиевой кислоты, рекомендован в комплексном лечении *acne tarda* у

женщин. Выраженный клинический эффект достигается благодаря корректирующему влиянию Миофолик на гормональный гомеостаз, заключающемся в снижении уровней тестостерона, ЛГ, пролактина, инсулина, соотношения ЛГ/ФСГ.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Burlakova E.S., Merkulova A.E., Loginova E.A., Kshnyaseva S.K., Konstantinova O.D. The relationship between insulin resistance and polycystic ovary syndrome: impact on female reproductive function. *Problemy reprodukcii*. 2022;28(2):47–52. (in Russian)
2. Ivanova A.Yu., Mohort T.V. PCOS: updated recommendations of the 2023 international evidence-based guidelines. Minsk, 2024. (in Russian)
3. Azziz R., Carmina E., Chen Z., Dunaif A., Laven J.S., Legro R.S., Lizneva D., Natterson-Horowitz B., Teede H.J., Yildiz B.O. Polycystic ovary syndrome. *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2016;2:16057.
4. Barbieri J.S., Shin D.B., Wang S., Margolis D.J., Takeshita J. The clinical utility of laboratory monitoring during isotretinoin therapy for acne and changes to monitoring practices over time. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82:72–79.
5. Baroud S., Wu J., Zouboulis C.C. Acne Syndromes and Mosaicism. *Biomedicines*. 2021;9:1735.
6. Bentzen J.G., Forman J.L., Johannsen T.H., Pinborg A., Larsen E.C., Andersen A.N. Ovarian antral follicle subclasses and anti-mullerian hormone during normal reproductive aging. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2013;98:1602–1611.
7. Bray D.P., Rindler R.S., Dawoud R.A., Boucher A.B., Oyesiku N.M. Cushing Disease: Medical and Surgical Considerations. *Otolaryngol. Clin. N. Am*. 2022;55:315–329.
8. Chen W., Tsai S.J., Sheu H.M., Tsai J.C., Zouboulis C.C. Testosterone synthesized in cultured human SZ95 sebocytes derives mainly from dehydroepiandrosterone. *Exp. Dermatol*. 2010;19:470–472.
9. Da Cunha M.G., Fonseca F.L., Machado C.D. Androgenic hormone profile of adult women with acne. *Dermatology*. 2013;226:167–171.
10. Ghodsi S.Z., Orawa H., Zouboulis C.C. Prevalence, severity, and severity risk factors of acne in high school pupils: A community-based study. *J. Investig. Dermatol*. 2009;129:2136–2141.
11. Goulden V., Stables G.I., Cunliffe W.J. Prevalence of facial acne in adults. *J. Am. Acad. Dermatol*. 1999;41:577–580.
12. He Z., Chen R., Zhou Y. Treatment for premenstrual syndrome with Vitex agnus castus: a prospective, randomized, multi-center placebo controlled study in China. *Maturitas*. 2009;63(1):99–103.
13. Lisi F. Pretreatment with myo-inositol in non polycystic ovary syndrome patients undergoing multiple follicular stimulation for IVF: a pilot study. (angl.). *Reproductive biology and endocrinology. RB&E*. 2012;10:52.
14. López-Gambero A.J., Sanjuan C., Serrano-Castro P.J. The Biomedical Uses of Inositols: A Nutraceutical Approach to Metabolic Dysfunction in Aging and Neurodegenerative Diseases. *Biomedicines*. 2020;8(9):295.
15. Lynn D.D., Umari T., Dunnick C.A., Dellavalle R.P. The epidemiology of acne vulgaris in late adolescence. *Adolesc. Health Med. Ther*. 2016;7:13–25.
16. Makrantonaki E., Zouboulis C.C. Hyperandrogenism, adrenal dysfunction, and hirsutism. *Hautarzt*. 71:752–761.
17. Minozzi V., D'Andrea G., Unfer V. Treatment of hirsutism with myo-inositol: a prospective clinical study. 2008;17:579–582.
18. Moradi Tuchayi S., Makrantonaki E., Ganceviciene R., Dessinioti C., Feldman S.R., Zouboulis C.C. Acne vulgaris. *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2015;1:15029.
19. Munir I., Yen H.W., Geller D.H. Insulin augmentation of 17alpha-hydroxylase activity is mediated by phosphatidyl inositol 3-kinase but not extracellular signal-regulated kinase-1/2 in human ovarian theca cells. *Endocrinology*. 2004;145(1):175–83.
20. Naiyerer Haerifar. The Effect of Vitex Agnus Castus Extract on the Blood Level of Prolactin, Sex Hormones Levels, and the Histological Effects on the Endometrial Tissue in Hyperprolactinemic Women. *Crescent Journal of Medical and Biological Sciences*. 2020;7(4):545–550.
21. Nestler J.E., Jakubowicz D.J., de Vargas A.F. Insulin stimulates testosterone biosynthesis by human thecal cells from women with polycystic ovary syndrome by activating its own receptor and using inositolglycan mediators as the signal transduction system. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(6):2001–5.
22. Orfanos C.E., Adler Y.D., Zouboulis C.C. The SAHA syndrome. *Horm. Res*. 2000;54:251–258.
23. Passeron T., Zouboulis C.C., Tan J., Andersen M.L., Katta R., Lyu X., Aguilar L., Kerob D., Morita A., Krutmann J. Adult skin acute stress responses to short-term environmental and internal aggression from exposome factors. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol*. 2021;35:1963–1975.
24. Sammaritano L.R. Menopause in patients with autoimmune diseases. *Autoimmun. Rev*. 2012;11:A430–A436.
25. Tan J. The Personalised Acne Care Pathway-Recommendations to guide longitudinal management from the Personalising Acne: Consensus of Experts. *JAAD International*. 2021.
26. Tatsi C., Flippo C., Stratakis C.A. Cushing syndrome: Old and new genes. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab*. 34:101418.
27. Vigouroux C. What have we learned from monogenic forms of severe insulin resistance associated with PCOS/HAIRAN? *Ann. Endocrinol*. 2010;71:222–224.
28. Vos T. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380:2163–2196.
29. Zacche M.M., Caputo L., Filippis S. Efficacy of myo-inositol in the treatment of cutaneous disorders in young women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 2009;25(8):508–13.
30. Zouboulis C.C. Adulte Akne (Acne tarda) der Frau: Eine Herausforderung für den Dermatologen. *J. Dtsch. Dermatol. Ges*. 16:1177–1179.
31. Zouboulis C.C. Endocrinology and immunology of acne: Two sides of the same coin. *Exp. Dermatol*. 2020;29:840–859.
32. Zouboulis C.C., Achenbach A., Makrantonaki E. Acne tarda and male-pattern baldness unmasking primary ovarian insufficiency: A case and review. *Dermatology*. 2014;229:51–54.
33. Zouboulis C.C., Rabe T. Hormonal antiandrogens in acne treatment. *J. Dtsch. Dermatol. Ges*. 2010;8(Suppl. S1):S60–S74.