

Терапевтическая коррекция состояния кожи пациенток в менопаузе

П.Н. Веропотвелян¹, Н.П. Веропотвелян¹, И.В. Гужевская²

¹ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», г. Кривой Рог

²Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

На основании изучения многочисленных публикаций литературных источников представлен современный взгляд на состояние кожи пациенток в менопаузе.

В статье представлены данные о том, что дефицит эстрогенов ускоряет процессы старения кожи у пациенток в менопаузе, а заместительная гормональная терапия их замедляет и даже может способствовать обратному развитию многих неблагоприятных изменений.

Ключевые слова: менопауза, постменопауза, кожа, заместительная гормональная терапия.

Многочисленные клиничко-физиологические исследования свидетельствуют, что менопауза является закономерным физиологическим состоянием, однако гормональный дисбаланс, который происходит в этот период, особенно резкое снижение уровня эстрогенов, существенно влияет на изменение качества жизни и патогенез многих возрастных заболеваний женщин.

Каждая женщина стремится быть привлекательной, особенно в переходном климактерическом возрасте, одним из наибольших органов является кожа, на которой заметны изменения, связанные со старением. Данный факт – ухудшение состояния кожи и внешности в целом – с возрастом отмечает большинство пациенток. На возрастные изменения кожи оказывают влияние генетические, экологические и гормональные факторы [29].

Исследование S. Aoga и соавторов установило, что рецепторы к эстрогенам и андрогенам были идентифицированы в кожных фибробластах, эпидермальных кератиноцитах, фолликулах волос и потовых железах, а также в эндотелии сосудов, то есть в тех структурах кожи, которые отвечают за репаративные процессы и связаны с процессами старения и нарушением их функционирования [30].

Кожа является одним из важнейших органов-мишеней для половых гормонов. N. Raine-Fenning и соавторы [1] указывают, что классический – закономерный – путь связан с прямым взаимодействием эстрогена со специфическим внутриядерным рецептором (ЭР) с последующей регуляцией генной транскрипции.

M. Muramatsu, S. Inoue [2] в своих исследованиях установили, что ЭР представлены практически во всех структурах кожи: в кератиноцитах, в клетках Лангерганса, меланоцитах, фибробластах, сальных железах и кровеносных сосудах. Экспрессия ЭР в отдельных областях различна. Как констатируют M. Thornton и соавторы [3], было обнаружено значительно большее количество ЭР в коже лица, чем например, в коже молочных желез или бедер. Авторы сообщают, что в большинстве структур кожи ЭР-α представлены шире по сравнению с ЭР-β, но в то же время, например, в сальных железах экспрессия обоих типов ЭР сходна [3].

S. Verdier-Sevraign и соавторы [4] отмечают, что эстрадиол усиливает пролиферацию кератиноцитов, экспрессирующих оба типа рецепторов, но в физиологических концентрациях в большей мере повышает ЭР-β в этих клетках эпидермиса.

J. Haczynski и соавторы [5] сообщают, что у человека в фибробластах кожи выявляют ЭР-α мРНК и ЭР-β и мРНК, наличие которых подтверждает, что влияние эстрадиола на кожу осуществляется при непосредственном участии ЭР, но, тем не менее, точные механизмы повышения содержания коллагена под их влиянием до конца не раскрыты.

A. Taylor, F. Al-Azzawi [6] информируют, что на сегодня доказано, что эстрогены способны оказывать на клетку и более быстрые (негеномные) эффекты, которые реализуются в течение нескольких секунд.

Различные неклассические эффекты зависят от способности эстрогенов взаимодействовать как с мембранными ЭР, так и с нестероидными гормональными рецепторами типа GPR30, в результате чего активируются киназы митогенактивированного протеина (МАРК-пути), который позволяет ритмично регулировать транскрипцию специфических генов.

S. Kousteni и соавторы [7] продемонстрировали, что новые стероидные гормоны оказывают также влияние на клетки посредством механизмов, не предполагающих генную транскрипцию /экспрессию, благодаря активации цитоплазматических сигнальных путей, таких, как Src/She/ERK.

Эти вторичные передатчики, как известно, активируются с помощью многих трансмембранных тирозинкиназных рецепторов факторов роста, что свидетельствует о дополнительном воздействии эстрогенов путем активации рецепторов к факторам роста.

E. Fillardo [8] отмечает, что существует перекрестное взаимодействие между эстрогенами и такими факторами роста, как инсулиноподобный фактор роста 1 (ИПФР-1) и трансформирующий фактор роста α (ТФР-α), широко представленные во многих тканях.

Такие важные негеномные эффекты обнаружены в фибробластах и клетках Hela и непосредственно включены в защиту от апоптоза (запрограммированная гибель клеток).

G. Ashcroft и соавторы [9] свидетельствуют, что помимо этого регулирующее влияние имеет трансформирующий фактор роста β (ТФР-β), участвующий в усилении образования коллагена.

Исследователь R. Punnonen [10] еще в начале 70-х годов XX столетия установил, что атрофические процессы, происходящие в эпидермисе, могут подвергнуться обратному развитию под влиянием эстрогенной терапии. В 2001–2003 гг. в двух различных исследованиях было подтверждено стимулирующее влияние эстрадиола на кератиноциты и проанализированы его возможные механизмы.

R. Niiyama и соавторы, N. Kanda и соавторы [11, 12] сообщают, что эстрадиол подавляет апоптоз кератиноцитов путем промотирования экспрессии антиапоптотического белка Bel-2, а также индукции важного регулятора клеточного цикла – циклина D2.

С. Юрнева и соавторы [13] отмечают, что этот эффект осуществляется путем взаимодействия эстрадиола с мембранным рецептором GPR30, активирующим циклический аденозинмонофосфат/сигнальный путь протеинкиназы A.

Было обнаружено также, что эстрадиол стимулирует экспрессию другого важного регуляторного протеина клеточно-цикла – циклина D1.

Эффекты эстрадиола реализуются с помощью мембранных рецепторов ЭР-β, активирующих МАРК-пути [4]. Результаты этих двух исследований подчеркивают важную роль мембранных рецепторов и активацию негеномного пути эстрогенного влияния на кожу, сходного с эффектами в других репродуктивных тканях-мишенях.

Эпидермис играет важнейшую роль в механизмах трансдермальной потери влаги. В этом аспекте еще 1969 г. L. Rauramo и соавторы [14] определили не только увеличение толщины эпидермиса, но и улучшение гидратации дермы у пациенток в постменопаузе уже спустя 3 мес от начала коррекции эстрогенами. Затем в ряде исследований A. Callens и соавторов [15] с помощью методов корнеметрии и себуметрии были обнаружены изменения толщины и характеристик липидного слоя, покрывающего эпидермис, и его способности удерживать влагу в зависимости от эстрогенного статуса и влияния заместительной гормональной терапии (ЗГТ) (трансдермальных и пероральных форм) по сравнению с исходным уровнем.

В литературе появилось множество работ, направленных на изучение влияния эндогенных эстрогенов и ЗГТ на отдельные структурные компоненты кожи у пациенток в постменопаузе, в основном сфокусированных на профилактике атрофических изменений коллагена и потери гликозаминогликанов (ГАГ), приводящих к уменьшению толщины и гидратации дермы и усугубляющих старение кожи в целом.

Ряд исследований свидетельствуют, что толщина кожи у женщин увеличивается до 35–49 лет, а затем начинает уменьшаться, что связано в основном с изменениями количественных и качественных характеристик коллагеновых и эластических волокон [16]. M. Savvas и соавторы [17] отмечают, что соотношение коллагена III типа/I типа с возрастом снижается и что если у взрослых женщин содержание коллагена в дерме уменьшается в среднем примерно на 1% в год, то в течение 15–20 лет этот процесс в коже ускоряется (примерно на 2,1%), при этом наибольшая потеря коллагена приходится на первые 5 лет постменопаузы (около 30% от общего количества) вследствие резкого дефицита эстрогенов.

Кожная биопсия, иммуногистохимические методы и компьютерный анализ, проведенный P. Affinito и соавторами [18], проиллюстрировали снижение содержания кожного коллагена в целом и соотношения коллагена III типа/ I типа уже в ранней постменопаузе по сравнению с аналогичными показателями у пациенток в пременопаузе. Однако пока до конца не ясны точные механизмы влияния эстрогенов на интегративные свойства коллагена.

A. Mahonen и соавторы [19] в своих экспериментальных исследованиях установили, что эстрогены способны подавлять дегградацию коллагена, но они не оказывают стимулирующего действия на синтез проколлагена в культуре кожных клеток.

По данным исследований A.V.D. Sauerbronn и соавторов [20], у пациенток, получавших ЗГТ эстрогенами, по результатам гистологических исследований дермальных биоптатов и компьютерного анализа данных отмечено повышение содержания волокон коллагена в коже от 0,8% до 6,5% в зависимости от типа, дозы, пути введения и длительности терапии по сравнению с теми, кто не получал данное лечение, или с исходным уровнем. В то же время M. Brincat и соавторы сообщают, что полученные результаты нередко трудно сравнивать, поскольку в отдельных исследованиях применяли разные методы для определения содержания коллагена [21].

По данным K. Fuchs и соавторов [22] установлено, что повышение содержания коллагена способствовало увеличению

толщины кожи (от 7% до 25%) на фоне различных эстрогенных препаратов, что было достоверно выше по сравнению с аналогичным показателем у пациенток, не получавших ЗГТ. Как отмечают С. Юреньева и соавторы [13], эстрогенный дефицит приводит к уменьшению толщины кожи во многом за счет ускорения ее атрофии, и эти изменения могут подвергнуться обратному развитию под влиянием гормональной терапии.

Следует отметить, что в отношении коллагена благоприятное действие эстрогенов на толщину кожи зависит от ее исходной величины. Эффективность своевременно начатой терапии в ранней постменопаузе будет выше, поскольку в более поздние сроки изменения кожи могут носить необратимый характер [13].

M. Shah, H. Maibach [23] сообщают, что значительно влияет на повышение сухости кожи, появление морщин и атрофию в целом снижение с возрастом содержания ГАГ в коже. Авторы считают, что развитие возрастных изменений коллагена также во многом определяется снижением гидратации кожи.

W. Roberts [24] установил, что при повышении уровня эстрадиола в организме пациентки, например во время беременности, улучшаются гигроскопические свойства кожи и, наоборот, – снижение содержания эстрогенов приводит к развитию сухости дермы, являющейся наиболее частым кожным симптомом у пациенток старшего возраста.

L. Dunn и соавторы [25] обследовали 3875 пациенток в постменопаузе. Результаты исследования свидетельствовали, что на фоне эстрогенной терапии статистически значимо снижалась вероятность развития сенильной сухой кожи по сравнению с тем, кто не принимал данной терапии (отношение риска = 0,76; 95% ДИ 0,60–0,97).

J. Waller, H. Maibach [26] в ряде проспективных рандомизированных двойных слепых контролируемых исследований получили аналогичные результаты.

Авторы связывают положительное влияние эстрогенной терапии на способность кожи удерживать влагу с повышением уровня мукополисахаридов и гиалуроновой кислоты в коже, что коррелировало с увеличением содержания в ней воды.

N. Grosman и соавторы [27] в своих экспериментальных исследованиях подтвердили такие клинические результаты, которые показали повышение содержания ГАГ в коже уже через 2 нед от начала эстрогенной терапии.

Ранее отмечалось, что у пациенток в постменопаузе, не получающих ЗГТ, быстро нарастает чрезмерная растяжимость кожи, отражая взаимосвязь между снижением уровня эстрогенов и дегенеративными изменениями эластических волокон кожи. G. Pelletier, L. Ren [28] отмечают, что у пациенток в результате увеличения растяжимости и потери тонуса кожи прогрессивно развиваются и/или усугубляются кожные складки и морщины.

S. Bosset и соавторы [31] указывают, что кожа, подобно всем тканям, подвержена инволютивным процессам, проявляющимся постепенным истончением, атрофией, сухостью, уменьшением прочности и появлением морщин. Морщины – это проявления старения кожи, появляющиеся на областях, подверженных солнечному воздействию (фотостарение). Кроме того, появление морщин зависит от таких факторов, как экология, наследственность, этническая принадлежность, гормональные воздействия и патологические состояния. Гистологическая картина морщин характеризуется атрофией кожного коллагена, изменением эластических волокон, а также уменьшением ГАГ.

M. Calvin считает, что сухость кожи и снижение тургора связаны со снижением способности кожи удерживать влагу, которое объясняется снижением синтеза коллагена, влияющего на степень полимеризации ГАГ и синтез гиалуроновой кислоты, а также изменением в содержании финголипидов рогового слоя кожи (strata corneum), которые играют основ-

ную роль в поддержке функционирования липидной мантии кожи [32]. Это приводит к снижению тургора гигроскопических свойств кожи. Исследования установили истончение эпидермиса при снижении эстрогенного влияния и активности кератиноцитов, а также наличие изменений в микроциркуляторном русле кожи.

С. Castelo-Branco, F. Figueras [33] установили, что структурные изменения на молекулярном уровне ведут к возрастным проявлениям на коже, в то время как атрофия коллагена является главным фактором в процессе старения кожи. Изменение количества волокон коллагена происходит в течение всей жизни.

Изучалось влияние эстрогенов на вялость кожи в нескольких исследованиях с помощью компьютерного измерения способности кожи к деформации, в большинстве из которых было выявлено улучшение ее механических характеристик на фоне терапии. Так, С. Pierard-Franchimont и соавторы [34] в своем исследовании с помощью оптической профилометрии и компьютерного анализа имиджа сравнивали кожную растяжимость в трех группах женщин: 43 пациентки в менопаузе, 46 пациенток в постменопаузе на фоне ЗГТ (0,625 мг КЭЭ + 5 мг медрогестона в последние 12 дней каждого цикла) и 25 пациенток в постменопаузе без ЗГТ. Авторы обнаружили достаточно резкое повышение способности кожи к растяжению у пациенток в постменопаузе, не получавших ЗГТ, и наоборот, использование ЗГТ способствовало снижению числа и глубины морщин. Результаты упомянутого выше исследования First National Health and Nutrition Examination Survey продемонстрировали то, что использование эстрогенов предупреждает появление морщин у пациенток в постменопаузе [13].

Как известно, активность кожных сальных желез зависит от уровня половых гормонов: эстрогены снижают число и величину этих желез, в то время как андрогены обладают обратным влиянием, стимулируя их секреторную активность.

М. Thornton и соавторы [3] отмечают, что в области волосяного фолликула и сальных желез ЭР- α расположены обособленно от ЭР- β и андрогенных рецепторов, но, тем не менее, клиническая значимость такого распределения рецепторов пока не известна. Е. Jacobsen и соавторы [35] установили в своих клинических исследованиях, что с возрастом секреция кожного сала уменьшается.

По сравнению с эстрогенами в постменопаузе уровень андрогенов снижается более плавно. В связи с этим у ряда пациенток может отмечаться значительное преобладание андрогенов, секретлируемых клетками стромы яичников под влиянием возросшего уровня гонадотропинов, клинически проявляющегося жирной пористой кожей, акне, себореей, гирсутизмом и андрогенной алопецией. A.V.D. Sauerbronn и соавторы [20] сообщают, что в таких случаях проводят терапию эстрогенами, которая оказывает ингибирующее влияние на активность сальных желез и ослабляет эти проявления.

С. Юренева, Л. Ильина, С. Муллабаева [13] рекомендуют правильный выбор прогестагенного компонента в составе ЗГТ, чтобы использовать не только многочисленные благоприятные эффекты эстрадиола, о которых упоминалось выше. Таким препаратом является Дроспиренон (ДРСП) – прогестаген IV поколения.

Авторы констатируют, что антиандрогенные свойства ДРСП определяются его непосредственным конкурентным опосредованным влиянием, поскольку, в отличие от прогестагенов 19-нестероидного ряда, он не связывается с глобулином, связывающим половые стероиды (ГСПС), и не снижает его уровень, а значит, уменьшает содержание свободных фракций андрогенов.

Представляет интерес исследование Ю. Моргулис и соавторов [36]: у 55 пациенток (средний возраст $44,2 \pm 1,3$ года) с проявлениями эстрогенного дефицита после односторон-

ней или двусторонней овариэктомии оценивали ряд физиологических параметров кожи с использованием корнеометрии для определения уровня трансэпидермальной потери жидкости (теваметрия), себуметрии, рН-метрии, эластометрии и кутометрии (методы оценки эластичности и тургора кожи) исходно, а затем после полугода лечения препаратом Анжеликом, включающим 1 мг 17 β -эстрадиола + 2 мг ДРСП (1-я группа – n=23), в сравнении с кремом Новодиол на основе изофлавонов сои (2-я группа – n=17) и группа сравнения, не получавшая никакой терапии (3-я группа – n=15). Исходно 56,5% пациенток предъявляли жалобы на сухость кожи. К 6-му месяцу терапии Анжеликом корнеометрические параметры в 1-й группе свидетельствовали о повышении гидратации кожи и соответствовали пременопаузальному уровню, во 2-й группе они были значимо ниже, а в 3-й группе все осталось без изменений. А также в 1-й группе была зарегистрирована нормализация параметров салоотделения по данным себуметрии, во 2-й группе показатели были лучше, чем в 3-й группе, но в тоже время не достигали возрастной нормы. Кислотно-щелочная реакция (в норме слабкокислая) нормализовалась у 90% пациенток 1-й группы, во 2-й группе – у 43,3%, в 3-й группе осталась без изменений. Кроме того, отмечено снижение количества мимических и статистических морщин, которые были также подтверждены в исследовании Ю. Доброхотовой и соавторов [37] с участием 15 пациенток (средний возраст – $52,0 \pm 1,25$ года) с длительностью постменопаузы в среднем $3,8 \pm 0,91$ года. Перед началом терапии и через 3 мес проводили объективное оценивание состояния кожи лица в височной области и в области наружного угла глаза, включающее оценку гладкости, упругости, шероховатости и морщинистости при помощи аппарата Visioscan VC98 («Courag+Khazaka», Германия). Сравнение снимков в динамике на фоне проводимой терапии показало заметное улучшение состояния кожи лица: уменьшение шелушения на 81,6%, шероховатости – на 64%, морщинистости – на 20% и, кроме того, увеличение гладкости кожи на 8%.

Следовательно, авторы некоторых публикаций [13] отмечают, что нормализация корнеосебуметрических параметров, ослабление субъективных ощущений сухости, уменьшение числа мелких морщин и улучшение внешнего вида кожи у женщин, применявших Анжелик, свидетельствуют о его широких терапевтических преимуществах в отношении стареющей кожи. Ряд авторов – G.M. Thornton и соавторы; G. Pelletier, L. Ren [3, 28] – информируют, что, в отличие от ЭР- α , ЭР- β наряду с андрогенными рецепторами широко экспрессируются в волосяных фолликулах, в клетках сосочкового слоя кожи и утолщенной части наружного слоя корня волоса. Это демонстрирует то, что эстрогены оказывают влияние на волосяные фолликулы путем прямого связывания со специфическими рецепторами и подтверждает их важную роль в процессе роста волос [13].

У. Lunfield [38] установил, что высокий уровень системных эстрогенов в период беременности способствует росту и повышает густоту волос на голове, и наоборот – достаточно резкое снижение уровня эстрогенов в послеродовой период может сопровождаться усиленным выпадением волос. Выпадение волос в постменопаузе может быть связано с развитием относительной гиперандрогении помимо снижения уровня эстрогенов.

Андрогены у женщин сокращают фазу анагена и удлиняют фазу телогена, как известно, уменьшающих размеры волосяных фолликулов; способствуют обеднению микроциркуляторного русла дермы и нарушению трофики волосяного сосочка, активации провоспалительных цитокинов с образованием зон хронического иммунного воспаления в области волосяных фолликулов.

По данным S. Kossard и соавторов [39], для пациенток в постменопаузе наиболее характерной является так называемая

мая фронтальная фиброзная алопеция, попытки применить ЗГТ при этой патологии не увенчались успехом.

A. Rebora [40] отмечает, что данная андрогенная алопеция, развивающаяся у пациенток с наследственной предрасположенностью, является второй по частоте формой потери волос в этот период и связана с усилением влияния наиболее мощного андрогена – дигидротестостерона (ДГТ), способствующего миниатюризации андрогенчувствительных волосяных фолликулов.

По данным результатов иммуногистохимических исследований M. Wallace, B. Smoller [41], относительное преобладание андрогенов при данной патологии коррелирует со снижением концентрации андрогенных рецепторов к эстрогенам и высокой концентрацией андрогенных рецепторов в области волосяных фолликулов. Необходимо обратить внимание, что при резком развитии андрогенной алопеции и других признаков вирилизации следует, в первую очередь, исключить у женщины наличие андрогенпродуцирующих опухолей яичников или надпочечников.

F. Samacho-Martinez [42] рекомендует в тяжелых случаях пациенткам применять препараты с системным антиандрогенным влиянием, однако результаты эффективности этой терапии, вызывающие дискуссию, – противоречивы, к тому же большинство этих препаратов провоцируют выраженные побочные эффекты.

Целесообразно отметить тот факт, что исследования R. Hoffmann и соавторов [43] по локальному использованию эстрогенов при андрогенной алопеции оказались достаточно эффективными. Авторы проиллюстрировали модулирующее влияние эстрадиола на метаболизм андрогенов в волосяных фолликулах и снижение уровня ДГТ в сосочках дермы за счет индукции активности фермента ароматазы. Ароматаза отвечает за превращение тестостерона в эстрадиол, повышение ее активности приводит к снижению количества тестостерона, способного превратиться в ДГТ. Исследователи отмечают, что клинически на фоне эстрогенной терапии было отмечено увеличение фазы анагена и уменьшение фазы телогена по сравнению с аналогичными показателями у пациенток, получавших плацебо. На фоне применения Анжелика в упомянутом выше исследовании [36] отмечалось, что прогестерон с андрогенным влиянием может обладать значительной эффективностью в отношении алопеции – было отмечено увеличение объема волос в зоне их поредения, которое требует дальнейшего изучения.

Доброхотова Ю.Э. и соавторы на протяжении 2,5 лет проводили исследование влияния Ливиала, содержащего активный ингредиент тиболан. С целью оценки влияния тканеселективного регулятора эстрогенной активности тиболона на содержание С-терминальных телопептидов коллагена I типа в сыворотке крови обследованы 32 женщины в менопаузе, находящиеся в постменопаузе. Контрольную группу составили 10 пациенток, находящихся в постменопаузе и не принимавших гормональные препараты. Установлено, что на фоне лечения тиболоном улучшилось состояние кожи больных (повысилась ее гладкость, уменьшились шероховатости, шелушение и

морщинистость), выявлена зависимость между концентрацией С-терминальных телопептидов коллагена I типа, объемом и морщинистостью кожи. При назначении гормональной терапии женщинам в менопаузе в период постменопаузы следует учитывать ее воздействие на состояние кожи больных [44].

Следовательно, ключевым признаком старения кожи является деградация и структурные изменения коллагена и эластина, которые обуславливают потерю эластичности кожи, уменьшение ее толщины, формирование морщин. А также у пациенток в менопаузе резко снижаются влагоудерживающие свойства кожи и васкуляризация. Необходимо учитывать повышение хронологического возраста, влияние неблагоприятных факторов внешней среды, менопаузу, сопровождающуюся резким снижением уровня половых гормонов, что оказывает глубинное воздействие на кожу, относящуюся к эстрогенчувствительным тканям. Основным методом лечения менопаузы является ЗГТ, которую используют во всем мире как «золотой стандарт», – терапия симптомов, связанных с формирующимся в менопаузе дефицитом половых стероидов. Проведение ЗГТ – это совместное решение врача и пациентки, причем врачу необходимо не только оценить показания, противопоказания к назначению ЗГТ, но и предоставить пациентке всю необходимую для принятия решения информацию. В частности, пациентка должна знать о том, что планируемое лечение эффективно при дефиците гормонов и в профилактике старения кожи.

Согласно данным множества исследований ЗГТ замедляет или смягчает появление многих закономерных возрастных признаков старения кожи. ЗГТ несомненно должна занять достойное место в комплексной стратегии омоложения кожи в практической дерматокосметологии. Определенное положительное действие ЗГТ, включающей прогестероны с антиандрогенными свойствами, также доказано при себорее, акне, гирсутизме, андрогенной алопеции, связанных с развивающейся нередко в постменопаузе относительной гиперандрогенией [13].

ВЫВОДЫ

Благодаря заместительной гормональной терапии (ЗГТ) наблюдается стойкий, эстетический эффект состояния кожи, что благотворно отражается на внешнем виде пациентки, качестве жизни, положительно влияет на психоэмоциональное состояние и сексуальную функцию. Дополнительным аргументом в пользу ЗГТ является ее благоприятное влияние и на другие органы и ткани: урогенитальный тракт, костную ткань и сосудистые стенки, что полностью укладывается в концепцию сохранения фенотипа «здорового старения». Таким образом, согласно данным литературы и собственных исследований [29, 45, 46] установлено, что для необходимого лечения и профилактики старения кожи и замедленного формирования морщин, обусловленного дефицитом эстрогенов, несомненно, целесообразно проводить ЗГТ в дополнение к комплексному уходу за кожей. Своевременная профилактика старения кожи у пациенток при менопаузе проводится совместными усилиями гинекологов и дерматокосметологов.

Терапевтична корекція стану шкіри пацієнток у менопаузі

П.М. Веропотвелян, М.П. Веропотвелян, І.В. Гужевська

На підставі вивчення чисельних публікацій літературних джерел представлений сучасний погляд на стан шкіри пацієнток у менопаузі. У статті наведені дані про те, що дефіцит естрогенів прискорює процеси старіння шкіри у пацієнток у менопаузі, а замісна гормональна терапія їх сповільнює і навіть може сприяти зворотному розвитку багатьох несприятливих змін.

Ключові слова: менопауза, постменопауза, шкіра, замісна гормональна терапія.

Therapeutic correction of skin condition menopausal patients

P.N. Veropotvelyan, N.P. Veropotvelyan, I.V. Guzhevskaya

Based on the study of numerous publications in the published literature, shows the modern views on the condition of skin during menopause. This article shows that estrogen deficiency accelerates skin ageing patients during menopause and hormone replacement therapy (HRT) softens them and may even promote regression of many unfavorable changes.

Key words: menopause, postmenopause, skin, hormone replacement therapy.

Сведения об авторах

Веропотвелян Петр Николаевич – ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, 3а; тел.: (0564) 92-36-09. E-mail: genetika@ukrpost.ua
Веропотвелян Николай Петрович – ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, 3а; тел.: (0564) 92-36-09. E-mail: genetika@ukrpost.ua
Гужевская Ирина Витальевна – Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9; тел.: (050) 394-95-50. E-mail: gujevskaja.i@ukr.net

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Raine-Fenning N.J., Brincat M.P., Muscat-Baron Y. Skin aging and menopause: implications for treatment // *Am. J. Clin. Dermatol.* – 2003. – Vol. 4. – P. 371–384.
- Muramatsu M., Inoue S. Estrogen receptors: how do they control reproductive and non-reproductive functions? // *Biochem Biophys. Res. Commun.* – 2000. – Vol. 270. – P. 1–10.
- Thornton M.J., Taylor A.H., Mulligan K. et al. The distribution of estrogen receptor beta is distinct to that of estrogen receptor alpha and the androgen receptor in human skin and the pilosebaceous unit // *J. Invest. Dermatol. Symp. Proc.* – 2003. – Vol. 8. – P. 100–103.
- Verdier-Sevrain S., Yaar M., Cantatore J. et al. Estradiol induces proliferation of keratinocytes via receptor-mediated mechanisms // *FASEB J.* – 2004. – Vol. 18. – P. 1252–1254.
- Haczynski J., Tarkowski R., Jarzabek K. et al. Human cultured skin fibroblasts express estrogen receptor alpha and beta // *Int. J. Mol. Med.* – 2002. – Vol. 10. – P. 149–153.
- Taylor A.H., Al-Azzawi F. Immunolocalization of estrogen receptor beta in human tissues // *J. Mol. Endocrinol.* – 2000. – Vol. 24. – P. 145–155.
- Kousteni S., Bellido T., Plotkin L.I. et al. Non-genotropic, sex-nonspecific signaling through the estrogen or androgen receptors; dissociation from transcriptional activity // *Cell.* – 2001. – Vol. 104. – P. 719–730.
- Fillardo E.J. Epidermal growth factor receptor (EGFR) transactivation by estrogen via the G-protein-coupled receptor, GPR30; a novel signaling pathway with potential significance for breast cancer // *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* – 2002. – Vol. 277. – P. 8531–8537.
- Ashcroft G.S., Dodsworth J., van Boxtel E. et al. Estrogen accelerates cutaneous wound healing associated with an increase in TGF-beta1 levels // *Nat. Med.* 1997. – Vol. 3, № 11. – P. 1209–1215.
- Punnonen R. On the effect of castration and peroral estrogen therapy on the skin // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 1971. – Vol. 9, Suppl. 9. – P. 32–36.
- Niiyama R., Happle R., Hoffmann R. Influence of estrogens on the androgen metabolism in different subunits of human hair follicles // *Eur. J. Dermatol.* – 2001. – Vol. 11, № 3. – P. 165–168.
- Kanda N., Watanabe S. et al. 17beta-estradiol inhibits oxidative stress-induced apoptosis in keratinocytes by promoting Bcl-2 expression // *J. Invest. Dermatol.* – 2003. – Vol. 121. – P. 1500–1509.
- Юреньева С.В., Ильина Л.М., Муллабаева С.М. Кожа и половые гормоны (эффекты менопаузы и заместительной гормональной терапии) // *Журнал Акушерство и гинекология.* – 2010. – № 6. – С. 16–22.
- Rauramo L., Punnonen R. Wirkung einer oralen oestrogen-therapie mit oestradiol succinat auf die Haut kastrierter Frauen // *Z. Haut Geschl. Kr.* – 1969. – Vol. 44. – P. 463–470.
- Callens A., Valliant L., Lecomte P. et al. Does hormonal skin aging exist? A study of the influence of different hormone therapy regimens on the skin of oestropausal women using non-invasive measurement techniques // *Dermatology.* – 1996. – Vol. 193. – P. 289–294.
- Brincat M., Kabalan S., Studd J.W. et al. A study of the decrease of skin collagen content, skin thickness, and bone mass in the postmenopausal woman // *Obstet. Gynecol.* – 1987. – Vol. 70. – P. 840–845.
- Sawas M., Bishop J., Laurent G. et al. Type III collagen content in the skin of postmenopausal women receiving oestradiol and testosterone implants // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* – 1993. – Vol. 100. – P. 54–156.
- Affinito P., Palomba S., Sorrentino C. et al. Effects of postmenopausal hypoestrogenism on skin collagen // *Maturitas.* – 1999. – Vol. 33. – P. 239–247.
- Mahonen A., Jukkola A., Risteli L. et al. Type I procollagen synthesis is regulated by steroids and related hormones in human osteosarcoma cells // *J. Cell. Biochem.* – 1998. – Vol. 68. – P. 151–163.
- Sauerbronn A.V.D., Fonseca A.M., Bagnoli V.R. et al. The effects of systemic hormone replacement therapy on the skin of the postmenopausal woman // *Int. J. Gynecol. Obstet.* – 2000. – Vol. 68. – P. 35–41.
- Brincat M.P., Baron Y.M., Galea R. Estrogens and the skin // *Climacteric.* – 2005. – Vol. 8. – P. 110–123.
- Fuchs K.O., Solis O., Tapawan R. et al. The effects of an estrogen and glycolic acid cream on the facial skin of postmenopausal women: a randomized histologic study // *Cutis.* – 2003. – Vol. 71. – P. 481–488.
- Shah M.G., Maibach H.I. Estrogen and skin: an overview // *Am. J. Clin. Dermatol.* – 2001. – Vol. 2. – P. 143–150.
- Roberts W.E. Dermatologic problems of older women // *Dermatol. Clin.* – 2006. – Vol. 24. – P. 271–80.
- Dunn L.B., Damesyn M., Moore A.A. et al. Does estrogen prevent skin aging? Results from the First National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES I) // *Arch. Dermatol.* – 1997. – Vol. 133. – P. 339–342.
- Waller J.M., Maibach H.I. Age and skin structure and function, a quantitative approach (II): protein, glycosaminoglycan, water, and lipid content and structure // *Skin Res. Technol.* – 2006. – Vol. 12. – P. 145–154.
- Grosman N., Hvidberg E., Schou J. The effect of estrogenic treatment on the acid mucopolysaccharide pattern in skin of mice // *Acta Pharmacol. Toxicol.* – 1971. – Vol. 30. – P. 458–464.
- Pelletier G., Ren L. Localization of sex steroid receptors in human skin // *Histol. Histopathol.* – 2004. – Vol. 19, № 2. – P. 629–636.
- Веропотвелян П.Н., Юрьева Л.Н., Веропотвелян Н.П., Воленко Н.В., Пивнева Н.В. Климактерические расстройства и их терапия // *Здоровье женщины.* – 2012. – № 4 (70). – С. 158–165.
- Arora S., Veves A., Coballaro A.E. et al. Estrogen improves endothelial function (discussion 1447). *J Vase Surg* 1998; 27; 6; 1441-1446.
- Bosset S., Borre P., Chalaw A. et al. Skin ageing: clinical and histopathologic study of permanent and reducible wrinkles. *Eur J. Dermatol* 2002; 12: 247–252.
- Calvin M. Estrogens wound healing. *Maturitas* 2000; 34; 195–210.
- Castelo-Branco C., Figueras F. Facial wrinkling in postmenopausal women. Effects of smoking status and hormone replacement therapy. *Maturitas* 1998; 29; 75–86.
- Pierard-Franchimont C., Cornil F., Dehavy J. et al. Climacteric skin ageing of the face – a prospective longitudinal comparative trial on the effect of oral hormone replacement therapy // *Maturitas.* – 1999. – Vol. 32. – P. 87–93.
- Jacobsen E., Billings J.K., Frantz R.A. et al. Age-related changes in sebaceous wax ester secretion rates in men and women // *J. Invest. Dermatol.* – 1985. – Vol. 85. – P. 483–485.
- Моргулис Ю.В., Потекаев Н.Н., Корсунская И.М. Терапевтическая коррекция состояния кожи после хирургической менопаузы // *Рус. мед. журн.* – 2008. – № 19. – С. 1257–1261.
- Доброхотова Ю.Э., Корсунская И.М., Зеленская Е.М. и др. Анжелик: клиническая эффективность и влияние на некоторые лабораторные показатели // *Гинекология.* – 2006. – Т. 8, 3. – С. 51–53.
- Lynfield Y.L. Effect of pregnancy on the human hair cycle // *J. Invest. Dermatol.* – 1960. – Vol. 35. – P. 323–327.
- Kossard S., Lee M.S., Wilkinson B. Postmenopausal frontal fibrosing alopecia: a frontal variant of lichen planoidaris // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 1997. – Vol. 36. – P. 59–66.
- Rebora A. Pathogenesis of androgenetic alopecia // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2004. – Vol. 50, № 5. – P. 77–79.
- Wallace M.L., Smoller B.R. Estrogen and progesterone receptors in androgenic alopecia versus alopecia areata // *Am. J. Dermatopathol.* – 1998. – Vol. 20. – P. 160–163.
- Camacho-Martinez F.M. Hair loss in women // *Semin. Cutan. Med. Surg.* – 2009. – Vol. 28. – P. 19–32.
- Hoffmann R., Niiyama S., Huth A. et al. 17 alpha-estradiol induces aromatase activity in intact human anagen hair follicles ex vivo // *Exp. Dermatol.* – 2002. – Vol. 11, № 4. – P. 376–380.
- Доброхотова Ю.Э., Зеленская Е.М. «Ливиял: влияние на кожу у пациенток в постменопаузе» // *Российский вестник акушера-гинеколога.* – 2009. – № 5. – С. 69–71.
- Венцовская Б.М., Веропотвелян П.Н., Веропотвелян Н.П. и др. «Остеопороз, обусловленный синдромом истощения яичников у женщин репродуктивного возраста» // *Медицинские аспекты здоровья женщины.* – 2010, 7, С. 5–12.
- Веропотвелян П.М., Синица О.Л., Веропотвелян М.П., Костиница И.В. «Менопауза: сердечно-сосудистые заболевания» // *ПАГ.* – 2011. – Т. 73, № 5. – С. 102–106.

Статья поступила в редакцию 28.03.2014