

2. Cote T.R., Mohan A.K., Polder J.A., Walton M.K., Braun M.M. Botulinum toxin type A injections: adverse events reported to the US Food and Drug Administration in therapeutic and cosmetic cases. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2005; 53(3): 407—15.
3. Timerbaeva S.L. Problem of ineffective treatment and иммуно-резистентности in botulinum toxin therapy. *Injection Methods in Cosmetology* (Timerbaeva S.L. Problema nejeffektivnosti lechenija i immunorezistentnosti v botulinoterapii. In'ekcionnye Metody v Kosmetologii). 2012; 1: 3—14.
[Тимербаева С.Л. Проблема неэффективности лечения и иммунорезистентности в ботулинотерапии. Инъекционные методы в косметологии. 2012; 1: 3—14]. (in Russian)
4. Ravichandran E., Gong Y., Fetweh H., Ancharski D.M., Joshi S.G., Simpson L.L. An initial assessment of the systemic pharmacokinetics of botulinum toxin. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2006; 318(3): 1343—51.
5. Atassi M.Z., Oshima M. Structure, activity, and immune (T and B Cell) recognition of botulinum neurotoxins. *Crit. Rev. Immunol.* 1999; 19(3): 219—60.
6. Dressler D. Clinical relevance of botulinum toxin antibodies. *Nervenarzt.* 2008; 79(Suppl. 1): 36—40.
7. Schrader C., Benecke R., Deuschl G., Hilker R., Kupsch A., Lange M., et al. Deep brain stimulation for dystonia: consensus recommendations of the German Deep Brain Stimulation Association. *Nervenarzt.* 2009; 80(6): 656—61.
8. Lange O., Bigalke H., Dengler R., Wegner F., deGroot M., Wohlfarth K. Neutralizing antibodies and secondary therapy failure after treatment with botulinum toxin type A: much ado about nothing? *Clin. Neuropharmacol.* 2009; 32(4): 213—8.
9. Brin M.F., Comella C.L., Jankovic J., Lai F, Naumann M.; CD-017 BoNTA Study Group. Long-term treatment with botulinum toxin type A in cervical dystonia has low immunogenicity by mouse protection assay. *Mov. Disord.* 2008; 23(10): 1353—60.
10. Simpson L.L., Maksymowych A.B., Kiyatkin N. Botulinum toxin as a carrier for oral vaccines. *Cell Mol. Life Sci.* 1999; 56(1—2): 47—61.
11. Zdanovskaia M.V., Los G., Zdanovsky A.G. Recombinant derivatives of clostridial neurotoxins as delivery vehicles for proteins and small organic molecules. *J. Protein Chem.* 2000; 19(8): 699—707.

Поступила 06.02.13

© С.А. МОНАХОВ, 2013
УДК 616.53-002.25-085

Рациональная терапия акне

С.А. Монахов

Кафедра дерматовенерологии и дерматоонкологии (зав. — проф. В. А. Молочков) ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского

Приведены сведения о патогенезе акне и современной терапии этого заболевания. Обобщены данные относительно молекулярных механизмов действия ретиноидов, а также собственные предположения об их влиянии на развитие ретиноидного дерматита. Рассмотрен комплексный подход к терапии заболевания с учетом тяжести и распространенности высыпаний с применением раствора Зеркалин. Основное внимание уделено наиболее эффективному противоугревому препарату Акнекутан.

Ключевые слова: акне, RAR_{γ} , RXR_{γ} , ретиноиды, изотретиноин, Акнекутан, раствор Зеркалин

RATIONAL THERAPY OF ACNE

S.A. Monakhov

M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russia

Data on the pathogenesis of acne and its modern therapy are presented. The molecular mechanisms of retinoid activity are reviewed and the authors' hypotheses on their impact for the development of retinoid dermatitis are discussed. A comprehensive approach to disease therapy making use of Zerkalin solution with consideration for the severity and prevalence of eruptions is discussed. Special attention is paid to acnecutan, an acne control drug.

Key words: acne, RAR_{γ} , RXR_{γ} , retinoids, isotretinoin, acnecutan, Zerkalin solution

Среди хронических воспалительных дерматозов неинфекционного генеза вульгарные угри занимают исключительное положение. Акне является одной из наиболее частых патологий кожи среди подростков

(заболеваемость до 85%). Заболевание характеризуется прогрессивным течением, формированием нозогенных психоэмоциональных расстройств преимущественно депрессивного ряда примерно у

Сведения об авторе:

Монахов Сергей Анатольевич — доктор мед. наук, профессор (samskin@yandex.ru).

половины пациентов (как результат персистенции заболевания на протяжении десятилетий в связи с неадекватной противоиугревой терапией), резко снижает качество жизни больных, однако независимо от выраженности клинической картины оно может быть полностью излечено. Встречаемость тяжелых форм, приводящих к тяжелым косметическим изъянам в виде гипо- и гипертрофических рубцов, составляет от 5 до 15% от всех случаев акне [1, 2].

Патоморфологическим субстратом акне является сально-волосяной фолликул (СВФ), состоящий из зачаточного волоса, который практически не выходит на поверхность кожи, и больших многодольчатых сальных желез. В патогенезе акне ведущее значение отводится четырем факторам. Инициальным звеном является наследственно обусловленная гиперандрогения, которая может проявляться в виде абсолютного увеличения количества гормонов или в виде повышенной чувствительности рецепторов к нормальному или сниженному количеству андрогенов в организме. В клетках сальных желез (себоцитах) тестостерон под действием фермента 5 α -редуктазы 1-го типа переходит в более активный метаболит — дигидротестостерон, являющийся непосредственным стимулятором роста и созревания себоцитов, образования кожного сала [3].

Ключевым звеном в патогенезе заболевания является фолликулярный гиперкератоз. В увеличенном объеме кожного сала снижается концентрация незаменимой α -линоленовой кислоты (полностью *цис*-9, 12, 15-октадекатриеновая кислота, ЛК). Ее недостаток может быть обусловлен как нехваткой в пище, так и недостаточностью ферментных систем, обеспечивающих ее поступление и распределение в организме. Подавляя экспрессию фермента трансглутаминазы, ЛК является основным регулятором дифференцировки кератиноцитов. Повышенная активность трансглутаминазы вызывает ретенционный гиперкератоз в протоке СВФ. Преобладание процессов пролиферации и дискератоза над десквамацией эпителия в конечном счете приводит к закрытию протока СВФ и создает благоприятные анаэробные условия для размножения факультативных анаэробов *Propionibacterium acnes* и *P. granulosum* [3].

В протоке СВФ обитают аэробные стафилококки и микрококки, факультативные анаэробы *P. acnes* и *P. granulosum*. Анаэробные условия в нижней части протока СВФ неприемлемы для аэробных бактерий, и поэтому стафилококки и микрококки локализуются в верхней части протока СВФ и не играют существенной роли в патогенезе акне, в отличие от *P. acnes* [4]. Плотность колонизации кожи микроорганизмами *P. acnes* варьирует с возрастом, достигая максимума к периоду пубертата. Наибольшая плотность *P. acnes* отмечается в себорейных зонах, поскольку кожное сало является питательной средой для данных микроорганизмов. Установлено, что *P. acnes* прямо и косвенно оказывают влияние на возникновение как невоспалительных (открытые и закрытые комедоны), так и воспалительных (папулы, пустулы, узлы) акне. Внеклеточная липаза микроорганизмов гидролизует триглицериды кожного сала до глицерина, являющегося питательным субстратом для микроорганизмов и свободных жирных кислот, которые обладают комедоногенными свойствами.

Провоспалительные цитокины, такие как ИЛ-1 α , ИЛ-1 β и ИЛ-8; фактор некроза опухоли α , воздействуя на стенку СВФ, активируют процессы кератинизации, внося существенный вклад в реализацию ключевого звена патогенеза акне — фолликулярного гиперкератоза. Концентрация ИЛ-1 α в области открытых комедонов в 1000 раз превышает таковую на участках здоровой кожи [4, 5]. ИЛ-1 α активирует процессы гиперкератоза путем прямого активирования рецепторов к ИЛ-1 α на кератиноцитах и стимулирует высвобождение других биологически активных молекул (например, сосудистого эндотелиального фактора роста и белка, связывающего ретиноевую кислоту). Кроме того, установлено, что *P. acnes* продуцируют вазоактивные амины, подобные гистамину, усиливающие воспаление. Провоспалительные цитокины активируют фермент циклооксигеназу, в результате чего из арахидоновой кислоты образуется главный медиатор воспаления — лейкотриен В₄. Последний стимулирует клетки Лангерганса, нейтрофилы, Т-лимфоциты, моноциты и эозинофилы с последующим высвобождением ими гидролитических ферментов и монооксида азота (NO). Разрушение стенки сальной железы с выходом ее содержимого в дерму обуславливает картину воспаления, что проявляется в виде папул, пустул, узлов и кист.

Высокая заболеваемость акне, а также распространенность тяжелых форм обусловлена, в частности, архаичными взглядами на этиопатогенез заболевания, мистической верой в терапевтическую мощь наружной терапии, нежеланием (а в ряде случаев необоснованными опасениями) использовать радикальные методы терапии в виде антиандрогенных препаратов в составе комбинированных оральных контрацептивов у женщин и системного изотретиноина (СИ). Несмотря на "рекомендации и стандарты" отечественных и зарубежных авторов, позиционирующих системные антибактериальные препараты как базисный метод лечения папуло-пустулезного акне, на практике специалисту приходится довольствоваться незначительным перманентным противовоспалительным действием данных "противоиугревых" средств, а пациенту (при длительной терапии) — расплачиваться побочными явлениями в виде грамотрицательного фолликулита и дисбактериоза кишечника.

Серьезной проблемой является безрецептурный отпуск из аптечной сети наружных противоиугревых средств, чему в большой степени способствует их реклама в средствах массовой информации.

Следует признать, что единственным методом в арсенале дерматовенеролога, заинтересованного в излечении больного акне (независимо от пола, тяжести и распространенности высыпаний), а не желающего достичь только перманентного косметического эффекта с помощью наружных средств, является проведение стандартного курса терапии системным ретиноидом изотретиноином (ИТ). Согласно международным рекомендациям, а также опыту (в частности, личному) отечественных авторов, показаниями к терапии СИ могут являться тяжелые формы акне (конглобатное); папулопустулезные акне средней тяжести, при которых несколько видов традиционной терапии были неэффективны; папулопустулезные

акне средней тяжести, при которых 2 или 3 раза отмечался хороший эффект от традиционной терапии, но после отмены или в ходе пероральной терапии быстро развивался рецидив; обострение акне с выраженной склонностью к образованию рубцов; депрессии и дисморфофобии при акне (в том числе и при акне легкой формы); применение пероральных контрацептивов у женщин с акне с симптомами периферической гиперандрогении; выраженная себорея.

Ретиноиды — одна из наиболее перспективных групп дерматотропных лекарственных средств. Препараты этой группы используются для лечения акне, псориаза, розацеа, болезни Дарье, Т-клеточных лимфом кожи, сенильных комедонов, комедональных невусов, линейного бородавчатого невуса, подошвенных бородавок, псевдофолликулитов, большой группы заболеваний, связанных с нарушением процессов ороговения. Их используют для предупреждения и уменьшения размеров послеродовых "растяжек", морщин, солнечных ожогов, пигментных пятен, целлюлита, ускорения роста волос и ногтей. Показана эффективность ретиноидов у больных с атрофией кожи при длительном применении кортикостероидных мазей. Ретиноиды применяют при предраковых состояниях, онкологических заболеваниях кожи, слизистых оболочек, крови и молочной железы. Обнаружена способность ретиноидов ослаблять побочные эффекты цитостатиков и повышать иммунитет. Установлено, что витамин А препятствует образованию язв и возникновению желудочных кровотечений. Имеются сведения о сердечно-сосудистом препарате, содержащем высокие концентрации витаминов А и Е [6].

Ретиноидами (*лат.* retina — сетчатка, *oid* — производное чего-либо) называют любые агенты, способные вызывать специфические биологические ответы в результате связывания и активации рецепторов ретиноевой кислоты — РК (M. Sporn, 1976). В 1962 г. G. Stüttgen обнаружил, что местное применение третриноина (транс-РК — тРК) эффективно при многих дерматозах. Он предположил также, что третриноин образуется вследствие окисления ретинола и высокие дозы принятого внутрь витамина А более эффективны, чем местное применение третриноина. Позже W.E. Veeg подтвердил эти предположения, но местная форма третриноина не нашла широкого применения из-за его высокой концентрации (0,3%), которая вызывала сильное раздражение кожи. В 1969 г. A. Kligman сообщил, что третриноин эффективен при акне и впервые попытался объяснить механизм его действия усилением пролиферации и ускорением десквамации кератиноцитов протока СВФ. В 1974 г. участники Международного конгресса по изучению ретиноидов сообщили о обнадеживающих терапевтических результатах применения третриноина при акне, ихтиозе, гиперкератозах, псориазе, красном плоском лишае, бородавках, актиническом кератозе и немеланомных формах рака кожи, что явилось началом эры ретиноидной терапии [7, 8].

Успехи в использовании местных форм ретиноидов побудили исследователей к поиску препаратов для приема внутрь. Так, в начале 1980-х годов был синтезирован изомер третриноина — изотретриноин (13-цис-РК — 13цРК), революционизировавший лечение

тяжелых форм акне. Ко 2-му поколению ретиноидов относят вещества с одним ароматическим кольцом в структуре (аротиноиды) — ацитретин и этретинат, применяемые в качестве системных препаратов для лечения псориаза и дерматозов, сопровождающихся явлениями гиперкератоза. К 3-му поколению относят полиароматические соединения, в частности бексаротен, используемые в онкологической практике (Т-клеточная лимфома кожи). В последнюю (4-ю) генерацию ретиноидов вошли два вещества с ретиноидоподобным действием — тазаротен в виде 0,05% и 0,1% геля для лечения псориаза, а также 0,1% гель/крем адапален для терапии акне [1, 2, 9].

С биохимической точки зрения, действие ретиноидов при поражениях кожи, в частности при акне, объясняется следующим образом. Витамин А играет важную роль в процессах пролиферации и дифференцировки структур эпидермиса. Поступив в организм, молекула витамина А гидролизуется до трансетринола (тР) и какой-либо жирной кислоты (чаще всего витамин А является эфиром тР и пальмитиновой кислоты). β -Каротин состоит из 2 молекул ретинола и содержится в зеленых и желто-оранжевых фруктах и овощах. Кукуруза содержит зеаксантин, красные морепродукты (креветки, раки) — астаксантин. Ферментами кишечника β -каротин гидролизуется до тР и 14-гидрокси-4,14-ретро ретинола, который затем восстанавливается и изомеризуется в тР. Таким образом, эфиры тР (витамин А) и β -каротин являются 2 важными молекулами — предшественниками тР в нашей пище. Являясь гидрофобной молекулой, после всасывания в кишечнике ретинол в плазме крови связывается с ретинолсвязывающим белком, который транспортирует его в клетку. В клетке тР может эстерифицироваться в неактивные компоненты — эфиры или окисляться до тРК, которая постоянно изомеризуется, переходя в 9-цис-РК (9цРК) или в 13цРК. Образуясь в одной клетке, тРК, 9цРК и 13цРК с помощью транспортного белка, связывающего РК, могут транспортироваться в другую. В коже часть тРК, 9цРК и 13цРК с помощью цитохрома P_{450} окисляется в более полярные, но неактивные 4-гидроксипроизводные (4-ОН). Цитохром P_{450} инактивируется кетоконазолом и лиарозолом, применение которых позволяет поддерживать высокие концентрации активных изомеров РК в коже более длительное время. Дальнейшее окисление 4-гидроксо — форм тРК, 9цРК и 13цРК (4ОН-тРК, 4ОН-9цРК, 4ОН-13цРК) переводит их в самые активные метаболиты РК: 4-оксо-РК (4о-РК), 4-оксо-9-цис-РК (4о-9цРК) и 4-оксо-13-цис-РК (4о-13цРК). 4о-9цРК является самым стабильным, а 4о-13цРК — самым активным производным ретинола [7]. Таким образом, 1 молекула витамина А в организме является предшественником 1 молекулы ретинола, а 1 молекула β -каротина способна генерировать 2 молекулы.

В 1987 г. с открытием ядерных рецепторов к РК началась эра изучения молекулярных механизмов действия ретиноидов. Ядерные рецепторы к РК (Retinoic Acid Receptor — RAR_s) представляют собой димерные белки, одним из компонентов которых всегда является ядерный рецептор Retinoic X (неизвестные) Receptor (RXR- α). В зависимости от разновидности второго бел-

ка, лигандами к которому являются тРК, витамин D, тироксин и медиаторы воспаления, существует 4 вида димеров. Для активации димерного рецептора необходимо одновременное взаимодействие 2 лигандов с соответствующими рецепторными участками. Выделяют 3 подтипа RAR_s (α -, β - и γ -RAR), лигандами для которых выступают тРК, 13цРК и их 4-оксо-метаболиты. Позже RAR_s были открыты RXR_s (α -, β - и γ -RXR), с которыми связываются молекулы — ретиноиды (9цРК и 4о-9цРК) [10—13]. После взаимодействия комплекс "рецептор—ретиноид" связывается с определенной нуклеотидной последовательностью ДНК, результатом чего является повышение синтеза белка-регулятора транскрипции гена, отвечающего за пролиферацию и дифференцировку кератиноцитов или сальных желез. RAR - β у человека отсутствуют, на долю RAR - γ приходится 87% всех RAR , а на долю RAR - α — 13%. В коже человека количество всех типов RXR выше, чем RAR_s , в 5 раз и на 90% они представлены RXR - α . Нормализация процесса кератинизации и усиление десквамации кератиноцитов в *infracfundibulum* СВФ происходит за счет связывания ретиноидов с RAR - γ , а воздействием на RAR - α кератиноцитов в *acroinfundibulum* и на коже объясняются побочные реакции. В себоцитах, наоборот, преобладают RXR - α , стимуляция которых приводит к апоптозу себоцитов и как следствие к уменьшению салообразования [7, 8, 14, 15].

В настоящее время на российском фармацевтическом рынке СИ — 13-цис ретиноевая кислота (13цРК) — для лечения акне представлен инновационным препаратом Акнекутан (АО "Ядран", Хорватия), который характеризуется высокой клинической эффективностью, повышенной биодоступностью, высоким профилем системной безопасности, лучшей переносимостью, а также фармакоэкономическими преимуществами по сравнению с обычной формой изотретиноина. Препарат выпускается в капсулах по 8 и 16 мг. В Бельгии данный препарат зарегистрирован под торговым наименованием *Isosupra Lidose*[®] и производится компанией "Laboratoires SMB S.A." Инновационная технология *Lidose*[®], используемая при производстве препарата, позволила достичь увеличения растворенной фракции 13цРК на 13,5% по сравнению с препаратами обычной формы изотретиноина, что привело к повышению биодоступности ИТ на 20% и как следствие позволило увеличить коэффициент полезного действия препарата, снизить разовую и курсовую дозы, а также уменьшить частоту и выраженность побочных явлений.

Являясь жирорастворимой молекулой, 13цРК плохо всасывается из кишечника при отсутствии липидов, что диктовало необходимость приема старых препаратов на основе 13цРК в конце приема пищи, содержащей растительные или животные жиры. При использо-

Акнекутан — на все звенья патогенеза акне



Рис. 1. Механизм действия препарата Акнекутан на звенья патогенеза акне.

вании технологии *Lidose*[®] растворенная часть 13цРК в инновационном препарате Акнекутан составляет около 55%, а его биодоступность при приеме натощак увеличилась почти в 2 раза по сравнению с таковой препаратов-предшественников. Таким образом, Акнекутан представляет собой самостоятельный уникальный препарат по сравнению с препаратами-предшественниками на основе СИ. Образной аналогией может являться сравнение биодоступности (а следовательно, и эффективности) глюкокортикостероидного средства в чистом виде при наружном применении и глюкокортикостероидного средства, разведенного в универсальном проводнике в кожу — димексиде.

Молекула Акнекутана (13цРК) является пролекарством. Попав в организм, 13цРК всасывается в кишечнике и разносится в связанном состоянии с транспортным белком кровью по организму. Клиническая эффективность Акнекутана объясняется его внутриклеточной изомеризацией в 2 основные молекулы — транс-РК и 9цРК, которые затем окисляются до метаболитов: самого активного — 4-оксо-13цРК и самого стабильного — 4-оксо-9цРК. Выраженное себостатическое действие (снижение секреции кожного сала и уменьшение размеров сальной железы) и, следовательно, действие на этиологическое звено патогенеза заболевания объясняется воздействием 4-оксо-9цРК на рецепторы RXR - α себоцитов. Влияние Акнекутана на комедоны и, следовательно, на ключевое звено патогенеза объясняется действием на процессы дифференцировки и кератинизации корнеоцитов протока СВФ за счет связывания тРК и 4-оксо-13цРК с RAR - γ . Подавляя продукцию провоспалительных цитокинов и лейкотриена V_4 благодаря блокаде toll-рецепторов 2-го типа на поверхности иммунокомпетентных клеток, Акнекутан оказывает выраженное влияние на воспалительные элементы, а восстановление аэрации в протоке СВФ и уменьшение выработки кожного сала как питательной среды

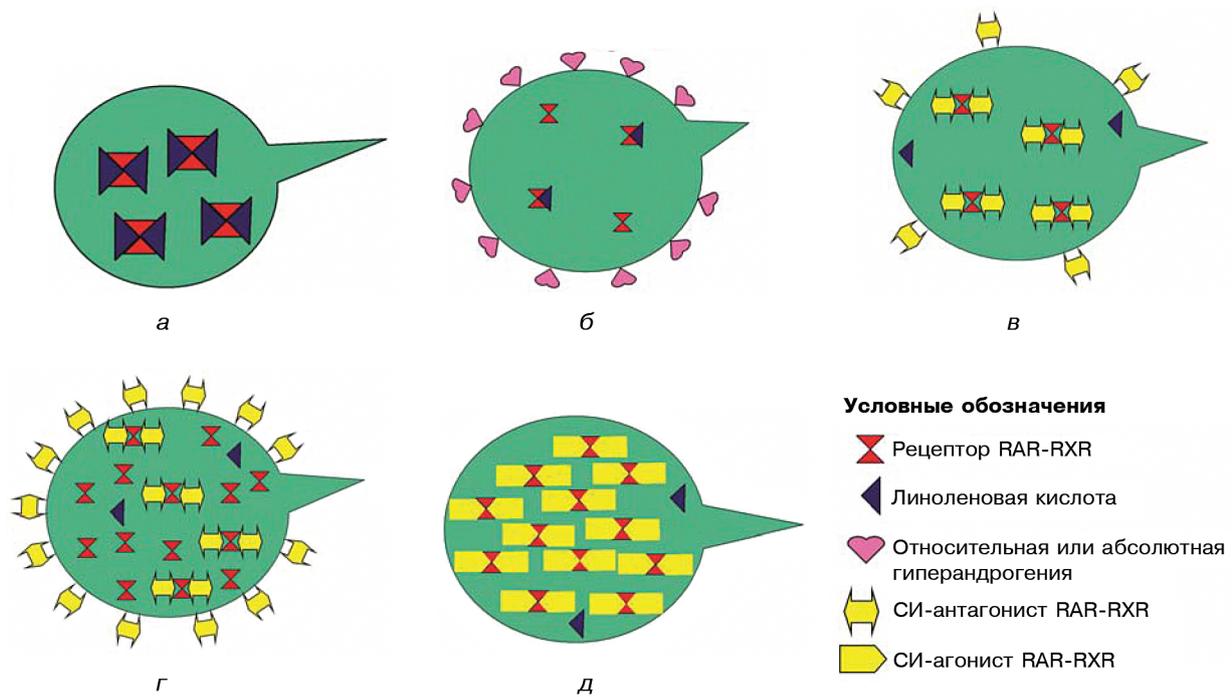


Рис. 2. Механизм действия системного изотретиноина как частичного агониста ретиноидных рецепторов:

a — концентрация ЛК соответствует количеству RAR_s — RXR_s; кератинизация и десквамация в протоке сально-волосного фолликула в норме, акне отсутствуют;
б — гиперандрогения, снижение концентрации линоленовой кислоты в увеличенном объеме кожного сала, усиление кератинизации и снижение десквамации протока сально-волосного фолликула, появление акне;
в — начало лечения, блокада системным изотретиноином RAR_s — RXR_s, обострение акне и явления ретиноидного дерматита (сухость, эритема, шелушение, жжение);
г — в ответ на блокаду рецепторов и отсутствие эффекта клетка компенсаторно экспрессирует дополнительное количество RAR_s — RXR_s;
д — концентрация RAR_s — RXR_s и системного изотретиноина становится несоизмеримо больше по сравнению с концентрацией линоленовой кислоты; системный изотретиноин проявляет себя как полный агонист RAR_s — RXR_s (полностью эмитирует эффекты линоленовой кислоты), регресс акне.

для факультативных анаэробов реализует косвенное бактериостатическое действие препарата [16] (рис. 1).

До начала терапии препаратом Акнекутан, каждый месяц в процессе лечения и по его окончании пациентам необходимо проводить биохимический анализ крови для определения сохранности дезинтоксикационной функции печени (аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза) и липидного профиля (общие триглицериды и общий холестерин). До начала терапии также оценивают почечный клиренс (креатинин). Поскольку системный 13цРК может оказать негативное влияние на плод (тератогенный эффект), женщинам детородного периода до начала терапии, в конце каждого месяца и через 1 мес после завершения курса лечения необходимо делать тест на беременность, а также брать с них расписку об их обязанности использовать на протяжении всего курса и 1 мес по его окончании два метода контрацепции (гормональный и барьерный или химический). По параметрам системной безопасности предпочтение среди ораль-

ных контрацептивов следует отдавать монофазным низкодозированным (по этинилэстрадиолу) дроспиренонсодержащим препаратам, так как данный гестаген является метаболитически нейтральным и не влияет на липидно-холестериновый профиль женщины, чем исключается потенцирование данного побочного явления СИ. Лечение женщин начинают с 1-го дня ближайшего менструального цикла при отрицательном результате теста на беременность [17].

Препарат Акнекутан применяют для лечения акне в суточной дозировке 0,4—0,8 мг на 1 кг массы тела 1 или 2 раза в сутки, желательно в конце приема пищи. Оптимальный результат терапии наблюдается по достижении суммарной дозы (СД) препарата в организме, равной 100—120 мг на 1 кг массы тела. Превышение СД 120 мг/кг не оказывает более выраженного действия на акне, но сопряжено с высоким риском развития побочных реакций. Продолжительность лечения зависит от варьирования суточной дозы препарата на протяжении курса лечения. Так, продолжительность лечения при постоянной суточной дозе 0,4 мг на 1 кг массы тела больного и СД 100 мг/кг составит 8 мес. Очевидное уменьшение воспалительных изменений на лице наблюдается к концу 1-го месяца терапии, а на туловище — на 6—8-й неделе. Полный регресс высыпаний отмечается на 4—5-й месяц, а выздоровление наступает только по достижении СД, равной 100—120 мг/кг! [16, 18].

Системный ИТ прекрасно зарекомендовал себя при лечении не только типичных проявлений вульгарных



Рис. 3. Пространственное сходство молекул системного изотретиноина и линоленовой кислоты.

Таблица 1

Противоугревая эффективность различных методов терапии акне

Регресс элементов	0,1% адапален, гель	15% азелаиновая кислота, гель	5% бензоила пероксид, гель	Цинк-эритромициновый комплекс, раствор	Системный изотретиноин per se	Системный изотретиноин + Lidose®
Число больных:						
мужчины	82	29	27	13	62	20
женщины	62	38	21	31	25	4
Открытые комедоны, %	78	83	91	36	99	100
Закрытые комедоны, %	71	60	81	48	97	99
Папулы, %	63	74	42	90	98	97
Пустулы, %	76	65	94	96	100	100
Узлы, %	-	-	-	-	100	100
Ремиссия, мес	2,2 ± 0,3	2,7 ± 0,4	1,2 ± 0,1	1,9 ± 0,4	н/о	н/о

Примечание. н/о — пациенты после курса терапии повторно не обращались.

угрей, но и таких акнеподобных состояний, как абсцедирующий и подрывающий фолликулит и перифолликулит Гоффманна, масляное акне, хлоракне, грамтрихателльный фолликулит, молниеносное акне (асе fulminans) и синдром Аперта (врожденная повышенная чувствительность тканей к нормальному уровню андрогенов, проявляющаяся тяжелыми кистозными акне и деформациями костей черепа, верхних и нижних конечностей). Отмечена высокая эффективность препарата при таких родственных акне состояниях, как розацеа (в том числе ее конглобатная разновидность и солидный персистирующий отек лица — болезнь Морбиган) и гнойный рецидивирующий гидраденит.

В течение первых месяцев использования ИТ неизбежно появление симптомов так называемого ретиноидного дерматита (РД) в виде сухости, шелушения кожи, незначительной эритемы и чувства стягивания кожи, а также появление новых акне-высыпаний. Явления РД объясняются тремя факторами. Во-первых, проявления симптомов РД особенно выражены при использовании наружных препаратов, являющихся производными третиноина и ИТ, которые провоцируют РД, стимулируя RAR-α на поверхности кожи (эффект пилинга). Во-вторых, явления РД особенно выражены в весенне-летнее время, когда отмечается наибольшая солнечная нагрузка на кожу. УФ-лучи, вызывая простой контактный дерматит, потенцируют побочные явления ретиноидов, что проявляется в виде эритемы и шелушения и не является фотосенсибилизацией! В-третьих, по-видимому, натуральные ретиноиды и их синтетические аналоги являются частичными агонистами RAR_s и RXR_s, т.е. в присутствии другого лиган-

да (полного агониста этих рецепторов) они ведут себя как антагонисты, и биологический эффект извращается или не проявляется, а при отсутствии естественного агониста ретиноиды стимулируют RAR_s и RXR_s со 100% биологическим эффектом [20]. Представляется вероятным, что полным агонистом RAR_s и RXR_s является ЛК. В первые недели терапии как системными, так и наружными ретиноидами неизбежно обострение процесса в виде увеличения количества высыпаний, появления эритемы, сухости, шелушения и чувства жжения [7, 14, 21—26]. Возникновение этих реакций объясняется тем, что в присутствии даже небольшого количества ЛК проникшие в кожу в виде лекарств ретиноиды ведут себя как антагонисты и блокируют RAR_s и RXR_s. В ответ на блокаду рецепторов и отсутствие биологического эффекта клетка начинает экспрессировать дополнительное количество ядерных RAR_s и RXR_s. Через несколько дней при продолжении лечения ретиноидами их концентрация в коже, видимо, становится несоизмеримо большей по сравнению с концентрацией ЛК, а значительно возросшее количество RAR_s и RXR_s позволяет ретиноидам проявить себя как полные агонисты последних, полностью эмитируя ЛК (рис. 2). В пользу нашего предположения говорит также пространственное сходство молекул СИ и ЛК, позволяющее им связываться с RAR-RXR-рецепторами (рис. 3).

Таким образом, принимая во внимание нашу концепцию патогенетически обусловленной неизбежности РД и обострения акне в первые месяцы терапии СИ, следует предупреждать об этом пациентов перед началом лечения. Для компенсации явлений сухости и шелушения целесообразно применение

Таблица 2

Переносимость различных видов противоугревой терапии (в баллах по трехбалльной системе)

Симптом	0,1% адапален, гель	15% азелаиновая кислота, гель	5% бензоила пероксид, гель	Цинк-эритромициновый комплекс, раствор	Системный изотретиноин per se	Системный изотретиноин + Lidose®
Число больных:						
мужчины	82	29	27	13	62	20
женщины	62	38	21	31	25	4
Эритема	1,8 ± 0,2	1,6 ± 0,3	2,4 ± 0,1	-	0,7 ± 0,2	0,2 ± 0,05
Шелушение	2,2 ± 0,3	2,7 ± 0,4	1,2 ± 0,1	-	1,1 ± 0,2	0,8 ± 0,1
Сухость	-	-	2,1 ± 0,2	0,6 ± 0,1	2,2 ± 0,3	1,4 ± 0,1
Жжение	1,7 ± 0,4	1,9 ± 0,2	2,0 ± 0,2	-	-	-
Продолжительность, дни	23 ± 4,1	20 ± 2,8	36 ± 3,0	16 ± 1,7	106 ± 12,7	74 ± 5,6



Рис. 4. Больная Л., 24 года, 4-я степень тяжести акне:

а — до лечения;

б — спустя 6 нед терапии раствором Зеркалин и 5 мес препаратом Акнекутан.

увлажняющих противовоспалительных средств лечебной косметики, специально разработанных для данных побочных явлений (например, крем Себиум Гидра). Учитывая обострение акне в начале курса лечения (что является хорошим прогностическим признаком — "лечение через обострение"), а также отсроченность противоугревого действия СИ на воспалительные элементы, в первые 1,5—2 мес рекомендуется использовать наружные противоугревые препараты. Причем препараты группы бензоила пероксида, наружных ретиноидов и азелаиновой кислоты для данной комбинированной терапии не подходят, так как за счет своего раздражающего действия будут потенцировать РД от СИ и с высокой долей вероятности приведут к отказу со стороны пациента от продолжения терапии. В данном случае в качестве адъювантных противоугревых средств могут рассматриваться лишь антибактериальные препараты. Следует помнить, что системные антибиотики тетрациклиновой группы (наиболее популярной в терапии акне) нельзя назначать совместно с СИ ввиду высокого риска развития внутричерепной гипертензии. Среди наружных антибактериальных средств выделяют препараты эритромицина и клиндамицина, которые назначают при ограниченных очагах при 2—3-й степени тяжести процесса как в качестве монотерапии, так и в комбинации с наружными и системными противоугревыми препаратами. У женщин возможно сочетание применения местных антибактериальных препаратов и комбинированных оральных контрацептивов с антиандрогенным и антиминералокортикоидным действием (КОК + ААД) [3, 5, 27, 28].

Новый антибактериальный препарат для наружного лечения акне — 1% раствор клиндамицина — Зеркалин (АО "Ядран", Хорватия). Существенным преимуществом раствора Зеркалин перед противоугревыми препаратами других групп является отсут-

ствие развития фотосенсибилизации, что позволяет использовать препарат в периоды повышенной солнечной активности (в частности, в весенне-летний период).

Обобщая результаты ведения больных акне среднетяжелой (2—3-й) и тяжелой (4-й) степени, приводим результаты эффективности и переносимости различных наружных (адапален, азелаиновая кислота, бензоила пероксид, антибактериальные препараты) средств и СИ (СИ *per se*, СИ + Lidose®). Больным с 2—3-й степенью тяжести акне назначали различные наружные противоугревые медикаменты в соответствии с частотой аппликации, предусмотренной инструкцией по применению, на срок 3 мес. Терапию СИ (СИ *per se*, СИ + Lidose®) получали как часть больных с 2—3-й степенью тяжести акне, так и все пациенты с 4-й

степенью тяжести акне в соответствии с параметрами "стандартная суточная дозировка" и "СД". Соответственно противоугревую эффективность оценивали до и после окончания курса (табл. 1). Также оценивали переносимость терапии по трехбалльной шкале выраженности симптомов (табл. 2).

Приведенные данные отчетливо демонстрируют, что по параметрам эффективности и продолжительности ремиссии процесса препараты на основе СИ являются стратегией выбора при лечении больных как среднетяжелыми, так и конглобатными акне (рис. 4). Вместе с тем лучшая переносимость терапии СИ в виде препарата Акнекутан позволяет рассматривать его в качестве наиболее адекватного системного противоугревого препарата независимо от пола пациента, тяжести и распространенности процесса, а применение раствора Зеркалин в первые 1,5—2 мес терапии позволяет избежать выраженного обострения процесса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адаскевич В.П. Акне вульгарные и розовые. М.: Медицинская книга, Н. Новгород: Издательство НГМА; 2003.
2. Самгин М.А., Монахов С.А. Акне. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2005; 3: 45—52.
3. Монахов С.А., Иванов О.Л. Акне. Этиопатогенез, клиника, терапия. Методическое пособие для врачей. М.: Bayer Health Care; 2012.
4. Eady E.A., Gloor M., Leyden J.J. Propionibacterium acnes resistance: a worldwide problem. *Dermatology*. 2003; 20(6): 54—6.
5. Gollnick H., Cunliffe W., Berson D., Dreno B., Finlay A., Leyden J.J. et al.; Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. Management of acne: A report form a Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2003; 49(1, Suppl.): S1—37.
6. Гузев К.С., Ноздрин В.И. Новые отечественные лекарственные средства с ретиноидами. М.: ФНПП "Ретиноиды"; 2003.
7. Kang S., Voorhees J.J. Topical retinoids. In: Fitzpatrick T. B., Eisen A. Z., Wolf K., et al. *Dermatology in general medicine*. New Work: McGraw-Hill; 1999 (Vol. II): 2726—32.
8. Retinoids. In: Product data. Switzerland: Galderma; 1998.
9. Монахов С.А. Рациональная тактика ведения больных акне. В сборнике материалов научно-практической конференции дерматовенерологов ЦФО "Актуальные вопросы дерматовенерологии и дермато-

- онкологии". Москва, МОНИКИ, 23—24 мая 2013 г. Москва; 2013: 66—70.
10. *Cunliffe W.J., Holland D.B., Clark S.M., Stables G.I.* Comedonogenesis: some new aetiological, clinical and therapeutic strategies. *Br. J. Dermatol.* 2000; 142(6): 1084—91.
 11. *Levin A.A., Sturzenbecker L.J., Kazmer S., Bosakowski T., Huselton C., Allenby G., et al.* 9-cis retinoic acid stereoisomer binds and activates the nuclear receptor RXR α . *Nature.* 1992; 355(6358): 359—613.
 12. *Freedberg I., Irwin M.* Regulation of epidermal proliferation and differentiation. In: *Fitzpatrick T.B., Eisen A.Z., Wolf K., et al.* *Dermatology in general medicine.* New York: McGraw-Hill; 1999 (Vol. I): 80—2.
 13. *Rizova E., Kligman A.* New photographic techniques for clinical evaluation of acne. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2001; 15(Suppl. 3): 13—8.
 14. *Czernielewski J., Michel S., Bouclier M., Baker M., Hensby J.C.* Adapalene biochemistry and the evolution of a new topical retinoid for treatment of acne. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2001; 15(Suppl. 3): 5—12.
 15. *Zouboulis C.C., Xia L., Akamatsu H., Seltmann H., Fritsch M., Hornemann S., et al.* The human sebocyte culture model provides new insights into development and management of seborrhea and acne. *Dermatology.* 1998; 196(1): 21—31.
 16. *Монахов С.А.* Радикальная терапия акне. Клиническая дерматология и венерология. 2012; 5: 39—48.
 17. *Монахов С.А.* Акне: клиника и терапия. Методическое пособие для врачей. М.: BayerSheringPharma; 2013.
 19. *Халдин А.А., Мареева Е.Б., Скворцова А.И.* Патогенетические подходы к терапии вульгарных угрей. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2012; 3: 34—7.
 19. *Борова А.С., Олисова О.Ю.* Применение системного изотретиноина в лечении вульгарных угрей. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2012; 5: 47—51.
 20. *Marri P., Grenner D., Mejes P., Rodujell V.* Биохимия человека. Пер. с англ. М.: Мир; 1993. т.2: 205—20, 228—46.
 21. *Gollnick H.* Current perspectives on the treatment of acne vulgaris implications for future directions. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2001; 15(Suppl. 3): 1—4.
 22. *Millikan L.E.* Pivotal clinical trials of adapalene in the treatment of acne. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2001; 15(Suppl. 3): 19—22.
 23. *Shalita A.* The integral role of topical and oral retinoids in the early treatment of acne. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2001; 15(Suppl. 3): 43—9.
 24. *Tu P., Li G.Q., Zhu X.J., Zheng J., Wong W.Z.* A comparison of adapalene gel 0.1% vs tretinoin gel 0.025% in the treatment of acne vulgaris in China. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2001; 15(Suppl. 3): 31—6.
 25. *Wolf J.E.* An update of recent clinical trials examining adapalene and acne. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2001; 15(Suppl. 3): 23—9.
 26. *Zouboulis C.C.* Exploration of retinoid activity and the role of inflammation in acne: issues affecting future directions for acne therapy. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2001; 15(Suppl. 3): 63—7.
 27. *Campo M., Zuluaga A., Escobar P.* A comparative study on the effectiveness of lymecycline and adapalene versus minocycline and adapalene in the treatment of acne vulgaris. In: *Proceedings 20th World Congress of Dermatology,* 1—5 July 2002, Paris, France. 2002: 5.
 28. *Levy R.M., Huang E.Y., Roling D., Leyden J.J., Margolis D.J.* Effect of antibiotics on the oropharyngeal flora in patients with acne. *Arch. Dermatol.* 2003; 139(4): 467—71.
 29. *Dréno B., Bettoli V., Ochsendorf F., Layton A., Mobacken H., Degreef H.; European Expert Group on Oral Antibiotics in Acne.* European recommendations on the use of oral antibiotics for acne. *Eur. J. Dermatol.* 2004; 14(6): 391—9.
 30. *Ross J.I., Snelling A.M., Carnegie E., Coates P., Cunliffe W.J., Bettoli V., et al.* Antibiotic-resistant acne: lessons from Europe. *Br. J. Dermatol.* 2003; 148(3): 467—78.
 6. *Guzev K.S., Nozdrin V.I.* New blighty medicinal products with retinoid (Novye otechestvennye lekarstvennye sredstva s retinoidami. Moscow: FNPP "Retinoidy"; 2003.
 7. *Kang S., Voorhees J.J.* Topical retinoids. In: *Fitzpatrick T.B., Eisen A.Z., Wolf K., et al.* *Dermatology in general medicine.* New York: McGraw-Hill; 1999 (Vol. II): 2726—32.
 8. *Retinoids.* In: *Product data.* Switzerland: Galderma. 1998.
 9. *Monahov S.A.* Rational tactic treatment of patients with acne. In proceedings of the scientific-practical conference dermatovenerologists CFD "Actual issues of Dermatology and Venereology and Dermatooncology." Moscow, MONICI, 23—24 May 2013 Moscow (Racional'naja taktika vedenija bol'nyh akne. V sbornike materialov nauchno-prakticheskoj konferencii dermatovenerologov CFO "Aktual'nye voprosy dermatovenerologii i dermatooncologii". Moscow, MONIKI, 23—24 maja 2013 g. Moskva; 2013: 66—70.
 10. *Cunliffe W.J., Holland D.B., Clark S.M., Stables G.I.* Comedonogenesis: some new aetiological, clinical and therapeutic strategies. *Br. J. Dermatol.* 2000; 142(6): 1084—91.
 11. *Levin A.A., Sturzenbecker L.J., Kazmer S., Bosakowski T., Huselton C., Allenby G., et al.* 9-cis retinoic acid stereoisomer binds and activates the nuclear receptor RXR α . *Nature.* 1992; 355(6358): 359—613.
 12. *Freedberg I., Irwin M.* Regulation of epidermal proliferation and differentiation. In: *Fitzpatrick T.B., Eisen A.Z., Wolf K., et al.* *Dermatology in general medicine.* New York: McGraw-Hill; 1999. v. I: 80—2.
 13. *Rizova E., Kligman A.* New photographic techniques for clinical evaluation of acne. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2001; 15(Suppl. 3): 13—8.
 14. *Czernielewski J., Michel S., Bouclier M., Baker M., Hensby J.C.* Adapalene biochemistry and the evolution of a new topical retinoid for treatment of acne. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2001; 15(Suppl. 3): 5—12.
 15. *Zouboulis C.C., Xia L., Akamatsu H., Seltmann H., Fritsch M., Hornemann S., et al.* The human sebocyte culture model provides new insights into development and management of seborrhea and acne. *Dermatology.* 1998; 196(1): 21—31.
 16. *Monahov S.A.* Radical therapy acne. *Clinical dermatology and venereology (Radikal'naja terapija akne. Klinicheskaja dermatologija i venerologija).* 2012; 1: 39—48.
 17. *Monahov S.A.* Acne clinics and therapy. Guidelines for doctors (Akne: klinika i terapija. Metodicheskoe posobie dlja vrachej). Moscow: Bayer-SheringPharma; 2013.
 18. *Haldin A.A., Mareeva E.B., Skvorcova A.I.* Pathogenetic approach to the therapy of acne vulgaris. *Russian Journal of Skin and Sexually Transmitted Diseases (Patogeneticheskie podhodu k terapii vul'garnyh ugrej. Rossijskij zhurnal kozhnyh i venericheskikh boleznij).* 2012; 3: 34—7.
 19. *Borovaja A.S., Olishova O.Ju.* Application of a system of isotretinoin in the treatment of acne vulgaris. *Russian Journal of Skin and Sexually Transmitted Diseases (Primenenie sistemnogo izotretinoina v lechenii vul'garnyh ugrej. Rossijskij zhurnal kozhnyh i venericheskikh boleznij).* 2012; 5: 47—51.
 20. *Marri R., Grenner D., Mejes P., Rodujell V.* Biochemistry man (Biohimija cheloveka). Moscow: Mir; 1993. t.2: 205—20, 228—46.
 21. *Gollnick H.* Current perspectives on the treatment of acne vulgaris implications for future directions. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2001; 15(Suppl. 3): 1—4.
 22. *Millikan L.E.* Pivotal clinical trials of adapalene in the treatment of acne. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2001; 15(Suppl. 3): 19—22.
 23. *Shalita A.* The integral role of topical and oral retinoids in the early treatment of acne. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2001; 15(Suppl. 3): 43—9.
 24. *Tu P., Li G.Q., Zhu X.J., Zheng J., Wong W.Z.* A comparison of adapalene gel 0.1% vs tretinoin gel 0.025% in the treatment of acne vulgaris in China. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2001; 15(Suppl. 3): 31—6.
 25. *Wolf J.E.* An update of recent clinical trials examining adapalene and acne. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2001; 15(Suppl. 3): 23—9.
 26. *Zouboulis C.C.* Exploration of retinoid activity and the role of inflammation in acne: issues affecting future directions for acne therapy. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2001; 15(Suppl. 3): 63—7.
 27. *Campo M., Zuluaga A., Escobar P.* A comparative study on the effectiveness of lymecycline and adapalene versus minocycline and adapalene in the treatment of acne vulgaris. In: *Proceedings 20th World Congress of Dermatology,* 1—5 July 2002, Paris, France. 2002: 5.
 28. *Levy R.M., Huang E.Y., Roling D., Leyden J.J., Margolis D.J.* Effect of antibiotics on the oropharyngeal flora in patients with acne. *Arch. Dermatol.* 2003; 139(4): 467—71.
 29. *Dréno B., Bettoli V., Ochsendorf F., Layton A., Mobacken H., Degreef H.; European Expert Group on Oral Antibiotics in Acne.* European recommendations on the use of oral antibiotics for acne. *Eur. J. Dermatol.* 2004; 14(6): 391—9.
 30. *Ross J.I., Snelling A.M., Carnegie E., Coates P., Cunliffe W.J., Bettoli V., et al.* Antibiotic-resistant acne: lessons from Europe. *Br. J. Dermatol.* 2003; 148(3): 467—78.

Поступила 06.11.13

REFERENCES

1. *Adaskevich V.P.* Acne vulgaris and pink (Akne vul'garnye i rozovye). M.: Medicinskaja kniga, N. Novgorod: Izdatel'stvo NGMA; 2003.
2. *Samgin M.A., Monahov S.A.* Acne. *Russian Journal of Skin and Sexually Transmitted Diseases (Akne. Rossijskij zhurnal kozhnyh i venericheskikh boleznij).* 2005; 3: 45—52.
3. *Monahov S.A., Ivanov O.L.* Acne. Etiopathogenesis, clinical presentation, treatment. Guidelines for doctors (Akne. Jetiopatogenez, klinika, terapija. Metodicheskoe posobie dlja vrachej). M.: Bayer Health Care; 2012.
4. *Eady E.A., Gloor M., Leyden J.J.* Propionibacterium acnes resistance: a worldwide problem. *Dermatology.* 2003; 20(6): 54—6.
5. *Gollnick H., Cunliffe W., Berson D., Dreno B., Finlay A., Leyden J.J., et al.; Global Alliance to Improve Outcomes in Acne.* Management of acne: A report from a Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2003; 49(1, Suppl.): S1—37.