

исчезала только к 10–12-м суткам и на 3–4-е сутки расценивалась по шкале ВАШ в 3–3,5 балла.

Способ профилактического низкоинтенсивного лазерного воздействия представляется весьма действенным, медицински безопасным и немедикаментозным средством предупреждения осложнений и оптимизации вмешательств по поводу контурной инъекционной пластики врожденных и приобретенных деформаций лица.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адамян А.А. Основные направления и перспективы в создании и клиническом применении полимерных имплантатов. *Материалы III международной конференции РАМН института хирургии им. А.В. Вишневского*. М.; 1998: 209–12.
2. Виссарионов В.А., Змазова В.Г., Чайковская Е.А. Возможности применения материала «Рестилайн» для коррекции возрастных изменений кожи. В сборнике научных трудов *Института пластической хирургии и косметологии «Актуальные вопросы пластической, эстетической хирургии и дерматокосметологии»*. М.; 2001: 13–6.
3. Данишчук И.В. Использование препарата «Artecoll» для коррекции мелких косметических дефектов кожи лица. *Материалы научно-практической конференции «Нехирургические методы коррекции морщин и складок, методы восстановления и омоложения кожи лица»*. М.; 2000: 1–3.
4. Макаров Е.В., Пухов А.Г., Артемьев И.Н. и др. Использование препаратов гиалуроновой кислоты для коррекции возрастных изменений тканей лица. *Материалы научно-практической конференции «Нехирургические методы коррекции морщин и складок, методы восстановления и омоложения кожи лица»*. М.; 2000: 7–8.
5. Неробеев А.И., Лопатин В.В. Инъекционные импланты для увеличения объема мягких тканей – реальность и перспективы (материалы к дискуссии). *Анналы пластической,*

реконструкционной и эстетической хирургии. 2003; 1: 41–6.

6. Чайковская Е.А. Материалы для инъекционной контурной пластики. *Материалы III Международного конгресса по пластической, реконструкционной и эстетической хирургии*. М.; 2002: 164–6.

Поступила 11.12.13

REFERENCES

1. Adamyan A.A. Main directions and prospects in development and clinical application of polymeric implants. In: *Materials of III international conference of the Russian Academy of medical Sciences of the A.V. Vishnevsky Institute of surgery*. Moscow; 1998: 209–12. (in Russian)
2. Vissarionov V.A., Zmazova V.G., Chaykovskaya E.A. Possible use of the material «Restylane» for correction of age changes of a skin. In: *Materials of the Institute of plastic surgery and cosmetology «Topical issues of plastic, aesthetic surgery and dermatology»*. Moscow; 2001: 13–6. (in Russian)
3. Danishchuk I.V. The use of the drug «Artecoll» for the correction of minor cosmetic defects of the skin. In: *Materials of scientific-practical conference «non-Surgical methods of correction of wrinkles and folds, methods of restoration and rejuvenation of the skin»*. Moscow; 2000: 1–3. (in Russian)
4. Makarov E.V., Pukhov A.G., Artemiev I.N. et al. Use of hyaluronic acid preparations for correction of age changes of facial tissues. In: *Materials of scientific-practical conference «Non-Surgical methods of correction of wrinkles and folds, methods of restoration and rejuvenation of the skin»*. Moscow; 2000: 7–8. (in Russian)
5. Nerobeev A.I., Lopatin V.V. Injectable implants to increase the amount of soft tissue – reality and prospects (materials for the discussion). *Annaly plasticheskoy, rekonstruktsionnoy i esteticheskoy khirurgii*. 2003; 1: 41–6. (in Russian)
6. Chaykovskaya E.A. Materials injective contour plastics. In: *Materials of III International Congress of plastic, reconstructive and aesthetic surgery*. Moscow; 2002: 164–6. (in Russian)

Received 11.12.13

Минолексин и его место в стандартах лечения вульгарных угрей

Снарская Е.С.¹, Минакова М.Э.², Кузнецова Е.В.¹

¹Кафедра кожных и венерических болезней (зав. – проф. В.А. Молочков) ГБОУ ВПО ФППОВ Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, ²Кожно-венерологический диспансер (главный врач М.Э. Минакова), г. Раменское, Московская область

Установлено, что *Propionibacteria asne* способны взаимодействовать с маркерами врожденного иммунитета, такими как Толл-подобные (TLR) и протеазоактивируемые рецепторы (PAR). В эпидермисе TLR экспрессируются на эпителиоцитах, кератиноцитах, клетках Лангерганса, макрофагах, моноцитах, гранулоцитах, принимая непосредственное участие в формировании антимикробного ответа. Роль PAR в патогенезе угревой болезни состоит в индукции и усилении имеющегося воспалительного процесса посредством усиления экспрессии интерлейкина-1 α , фактора некроза опухоли α , человеческого β -дефензина 2 (hBD2), матриксных металлопротеиназ ММП-1, ММП-2, ММП-3, ММП-9, ММП-13. Таким образом, P.asne принимают участие во многих звеньях патогенеза вульгарных угрей, включая воспаление, гиперкератоз и избыточную продукцию себума, что обуславливает необходимость его эрадикации и является важным компонентом комплексной терапии. Минолексин® (миноциклин) является высокоэффективным препаратом для лечения среднетяжелых и тяжелых форм вульгарных угрей и включен в Европейские рекомендации по лечению. Препарат дает выраженный бактериостатический эффект, обладает высоким уровнем липофильности, быстро проникает через липидный слой бактерий и интенсивно кумулируется в сальных железах.

Ключевые слова: вульгарные угри; патогенез; Толл-подобные (TLR) и протеазоактивируемые рецепторы (PAR); лечение; Минолексин® (миноциклин).

MINOLEXIN AND ITS PLACE IN STANDARD THERAPY FOR ACNE VULGARIS

Snarskaya E.S.¹, Minakova M.E.², Kuznetsova E.V.¹¹I.M. Setchenov First Moscow Medical University, 119991, Moscow, Russia; ²Center of Cutaneous and Sexually-Transmitted Diseases, 140105, Ramenskoe, Moscow region, Russia

Propionibacteria acne react with congenital immunity markers – Toll-like (TLR) and protease-activated (PAR) receptors. In the epidermis TLR is expressed on epitheliocytes, keratinocytes, Langerhans' cells, macrophages, monocytes, and granulocytes, and is directly involved in the formation of antibacterial response. The role of PAR in the pathogenesis of acne consists in induction and stimulation of the unfolding inflammatory process via stimulation of expression of IL-1 α , tumor necrosis factor- α , human b-defensin 2 (hBD2), matrix metalloproteinases MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-9, and MMP-13. Hence, P. acne is involved in many processes in the pathogenesis of acne vulgaris, including inflammation, hyperkeratosis, and excessive production of the sebum, this necessitating its eradication – an important component of combined therapy. Minolexin® (minocyclin) is a highly effective drug for therapy of medium-severe and severe forms of acne vulgaris. The drug is included in the European recommendations for therapy. The drug is characterized by a pronounced bacteriostatic effect and is highly lipophilic, rapidly penetrates through the bacterial lipid layer, and intensely cumulates in the sebaceous glands.

Key words: *acne vulgaris; pathogenesis; TLR; PAR; therapy; minocyclin.*

Основными факторами в патогенезе развития вульгарных угрей являются гиперпродукция кожного сала, фолликулярный гиперкератоз, воспаление внутри и в окружности сальной железы и размножение бактерий *Propionibacteria acne* (*P. acne*) [1]. Механизм действия последних остается предметом детального изучения ученых (см. **рисунок**).

Установлено, что *P. acne* способны взаимодействовать с маркерами врожденного иммунитета, такими как Толл-подобные (TLR) и протеазоактивируемые рецепторы (PAR) [2–4].

TLR (Toll-like receptor) – трансмембранные клеточные рецепторы, являются частью иммунной системы, а именно врожденного иммунитета, и располагаются в барьерных тканях (кожа и слизистые оболочки, пищеварительный тракт, легкие). В эпидермисе TLR экспрессируются на эпителиоцитах, кератиноцитах, клетках Лангерганса, макрофагах, моноцитах, гранулоцитах, принимая непосредственное участие в формировании антимикробного ответа [2, 3]. TLR распознают патогенассоциированные молекулярные паттерны (РАМР) микроорганизмов (бактерий, дрожжеподобных грибов или вирусов), и нарушения в процессах рецепции приводят к дискоординации ответных реакций организма. Мутации в генах этих рецепторов повышают риск развития инфекционных заболеваний, а также хронических воспалительных заболеваний кожи [4].

При гистологическом исследовании биоптатов из очагов пораженной кожи больных вульгарными угрями обнаружено повышение экспрессии TLR2 на макрофагах, локализованных вокруг волосяных фолликулов, а также TLR4 на кератиноцитах эпидермиса в очагах поражения, причем установлено, что лигандом для TLR2 является основной компонент клеточной стенки *P. acnes* – пептидогликан, а для TLR4, предположительно, липополисахариды клеточной стенки *P. acnes* [3]. Поскольку про-

пиобактерии acne практически неуязвимы для нейтрофилов и моноцитов человека, то первичной реакцией является способность врожденного иммунитета подавлять агрессию возбудителя. Активность *P. acnes* приводит к выработке большого количества провоспалительных цитокинов, миграции моноцитов, нейтрофилов и лимфоцитов в ткани, окружающую сальную железу. Устойчивость этих бактерий и дефект В-клеточного ответа приводят к персистенции возбудителя и выработке еще большего количества цитокинов, возникает порочный круг и интенсивное хроническое воспаление становится основным симптомом заболевания. Посредством TLR2 происходит активация макрофагов в сальных фолликулах и моноцитах крови, стимуляция продукции провоспалительных цитокинов – интерлейкинов (ИЛ-8, ИЛ-6, ИЛ-12, ИЛ-1 α , ИЛ-1 β), а также ферментов, расщепляющих триглицериды кожного сала на свободные жирные кислоты, раздражающие фолликулярные клетки, повышается экспрессия антимикробных пептидов себоцитов и кератиноцитов. *P. acnes* секретируют липазы, факторы хемотаксиса, порфирины, которые посредством генерации активных форм кислорода вызывают повреждение кератиноцитов и воспаление [2–4].

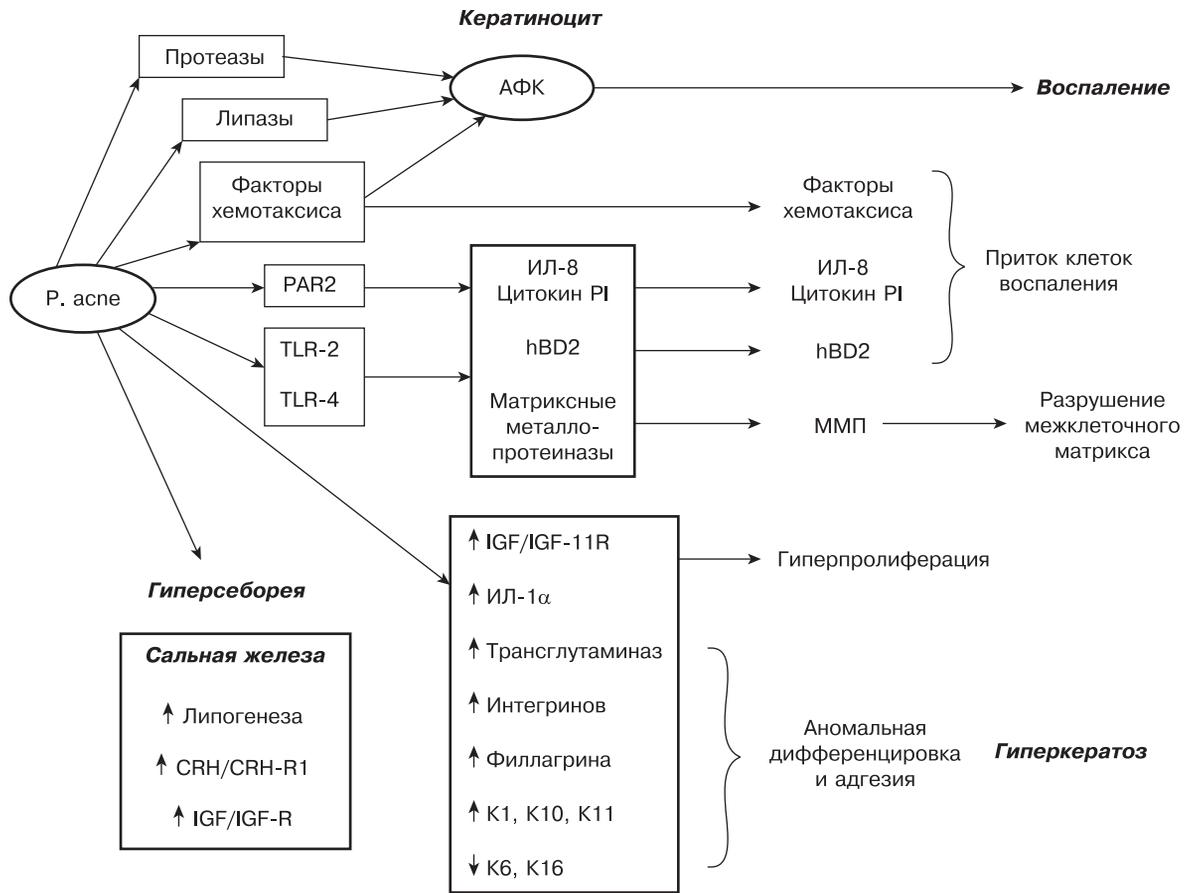
Другим компонентом системы врожденного иммунитета являются PAR, их экспрессия кератиноцитами также выявлена под влиянием экзогенных протеаз *P. acne* [5]. PAR участвуют в регуляции барьерной функции эпидермиса, процессах воспаления, пигментации, зуда и заживления ран. Роль PAR в патогенезе угревой болезни состоит в индукции и усилении имеющегося воспалительного процесса посредством усиления экспрессии ИЛ-1 α , фактора некроза опухолей α , человеческого β -дефензина 2 (hBD2), матриксных металлопротеиназ (ММП-1, ММП-2, ММП-3, ММП-9, ММП-13) [6, 7]. hBD2 дает хемотаксический эффект в отношении нейтрофилов, а ММП участвуют в разрушении межклеточного матрикса, усиливая повреждение сально-волосяного фолликула и способствуя

Сведения об авторах:

Снарская Елена Сергеевна, доктор мед. наук, профессор (snarskaya-dok@mail.ru); Кузнецова Екатерина Владимировна – аспирант (kuznetsova-ek@bk.ru); Минакова Мария Эммануиловна – главный врач.

Corresponding author:

Snarskaya Elena, MD, PhD, D.Sc, prof. (snarskaya-dok@mail.ru).



Роль *P. acne* в патогенезе вульгарных угрей.

таким образом распространению воспалительного процесса в дерме [4].

Помимо воздействия на функцию кератиноцитов, *P. acne* играет важную роль в продукции себума сальной железой, усиливая ее за счет активации липогенеза через кортикотропин-рилизинг-гормон (CRH/CRH-R1) и инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF/IGF-R) и их рецепторы. IGF, кроме того, усиливает пролиферацию кератиноцитов и участвует в регуляции их дифференцировки [4, 7].

CRH напрямую индуцирует синтез липидов и увеличивает экспрессию мРНК 3β-гидроксистероиддегидрогеназы – фермента, конвертирующего дегидроэпиандростерон в тестостерон в себоцитах человека. Кроме того, CRH принимают участие в регуляции процесса воспаления путем прямого паракринного эффекта, реализующегося через дегрануляцию тучных клеток, являющихся главными иммунными мишенями CRH [6].

Таким образом, *P. acne* принимают участие во многих процессах патогенеза вульгарных угрей, включая воспаление, гиперкератоз и избыточную продукцию себума, что обуславливает необходимость его эрадикации и является важным компонентом комплексной терапии. Успешный выбор противоугревых препаратов и линий лечебного ухода за кожей основан прежде всего на квалифицированной оценке стадии заболевания с обязательным учетом индивидуальных особенностей каждого больного. При длительном течении заболевания с частыми обо-

стрениями процесса даже легкая и средняя степени тяжести акне могут привести к формированию симптомокомплекса постакне, при этом особую сложность в терапии представляет сочетание первичных островоспалительных элементов акне, возникающих на фоне вторичных изменений кожи. В таких случаях добиться выраженного косметического эффекта достаточно сложно и воздействовать на кожу следует последовательно и длительно, в течение нескольких сроков обновления эпителия. В лечении множественных диссеминированных папуло-пустулезных или инфильтративных, узловато-кистозных форм заболевания целесообразно проведение курса антибактериальной терапии [5, 8, 9]. Длительность применения системных антибиотиков обычно составляет 6–8 нед (максимально 18 нед). Согласно Европейским рекомендациям (см. таблицу) в лечении легких и средних форм вульгарных угрей целесообразно сочетать пероральный прием антибиотиков с наружными средствами, содержащими ретиноиды или бензоилпероксид, у женщин возможно их сочетание с гормональной терапией [9]. Кроме того, не следует назначать относящиеся к разным группам антибактериальные препараты для перорального и системного применения [9].

Антибиотики группы тетрациклина, включающие доксициклин, тетрациклин, миноциклин, являются основными в схемах лечения акне [10, 11]. Минолексин® (ОАО "АВВА РУС", Россия), основным действующим веществом которого является

Европейские рекомендации по лечению вульгарных угрей, 2012 г. [9]

Рекомендации	Комедональное акне	Акне легкой и средней степени тяжести	Тяжелое папуло-пустулезное/среднетяжелое узловатое акне	Тяжелое узловатое/ конглобатное акне
Низкая степень рекомендаций	Азелаиновая кислота или БПО	Синий цвет или Цинк перорально или Топический эритромицин + изотретиноин (ф.к.) или Топический эритромицин + третиноин (ф.к.) или Системный антибиотик + БПО или Системный антибиотик + азелаиновая кислота или Системный антибиотик + адапален + БПО (ф.к.)	Системный антибиотик + БПО	Системный антибиотик + БПО или Системный антибиотик + адапален или Системный антибиотик + адапален + БПО (ф.к.)
Альтернативное лечение для женщин	–	–	Гормональная терапия + топическое лечение или Гормональная терапия + системные антибиотики	Гормональная терапия + системные антибиотики

миноциклин, относится к природным антибиотикам 2-го поколения группы тетрациклинов. Антимикробный спектр миноциклина сходен с таковым доксициклина, однако миноциклин проявляет большую ингибирующую активность по отношению к стафилококкам.

Минолексин отличается целым рядом преимуществ и является препаратом первой линии в лечении вульгарных угрей [12, 13].

Преимущества Минолексина:

- **Менее выраженные фотосенсибилизирующие свойства.**

Фоточувствительность пациентов при применении препарата Минолексин проявляется в меньшей степени, в отличие от других препаратов группы тетрациклинов, что позволяет проводить курс терапии данным препаратом независимо от времени года [12, 13].

- **Комплаентность.**

Минолексин имеет удобный режим дозирования – суточная доза применяется в 1 или 2 приема, тогда как для других представителей группы тетрациклинов предусмотрен более частый прием.

- **При применении Минолексина достигаются высокие концентрации действующего вещества в органах и тканях организма.**

Концентрация в крови и тканях, как правило, от 2 до 4 раз выше по сравнению с концентрацией при лечении другими препаратами группы тетрациклинов [14]. Эквивалентный уровень в крови и тканях достигается как при пероральном, так и при внутривенном способе введения. Период полураспада длительный – 11–23 ч.

- **Минолексин обладает более широким спектром антимикробной активности.**

По отношению к ряду патогенов миноциклин проявляет гораздо большую противомикробную актив-

ность, чем другие тетрациклины. *In vitro* миноциклин ингибирует рост золотистого и коагулазонегативного стафилококка, в частности метициллинрезистентного золотистого стафилококка и метициллинрезистентного штамма *S.epidermidis* [15].

- **Низкая частота развития резистентности бактерий.**

Применение Минолексина практически не несет риска возникновения антибиотикорезистентных штаммов, в отличие от других представителей группы тетрациклинов, применение которых может привести к развитию толерантности к проводимому лечению [13–15]. Одним из механизмов развития устойчивости к антибактериальным препаратам является увеличение липидного слоя клеточной стенки бактерии, что в свою очередь приводит к затруднению проникновения молекул антибиотика в клетку патогенов. Особенности химической структуры молекулы миноциклина делают его самым жирорастворимым антибиотиком среди всех тетрациклиновых антибиотиков и, следовательно, способным проникать через липидный слой бактерий.

Было показано [15], что резистентность антимикробной флоры к препаратам группы тетрациклина составляет 20%, а эритромицина – 50%, причем доксициклин и миноциклин дают меньше побочных эффектов, так как обладают большим периодом полураспада по сравнению с тетрациклином.

Высокая растворимость и всасываемость минимизируют эффект абсорбции пищи, что позволяет принимать препарат во время еды [13, 14].

По сравнению с тетрациклином и доксициклином концентрация миноциклина в коже на 47% выше, чем в сыворотке крови, так как он отличается способностью к кумуляции в дерме, кроме того, высокая липофильность препарата усиливает его способность проникать непосредственно в сальные железы, что

обеспечивает быстрое наступление клинического улучшения [13–15].

Интерес представляет исследование Н. Тогок [14], включающее 233 пациента с различной степенью тяжести акне, получавших Минолексин (по 1, 2 или 3 мг/кг миноциклина) или плацебо ежедневно в течение 12 нед. Результаты исследования показали, что число воспалительных элементов у пациентов, получающих лечение Минолексин, уменьшилось на 46,6–56,8%, причем не отмечено дозозависимого эффекта. Данное исследование подтверждает возможность дозирования препарата из расчета 1 мг на 1 кг массы тела больного ежедневно, одобренного FDA (Food and Drug Administration) в США в 2006 г. [13, 15]. Альтернативный режим дозирования препарата – 50–100 мг 1–2 раза в день.

Другое исследование, посвященное комбинации перорального приема миноциклина с местным применением крема, содержащего 20% азелаиновой кислоты, акцентирует внимание на значительно меньшей частоте побочных местных эффектов, включающих жжение и зуд, в группе пациентов, сочетанно применяющих данные препараты (36,5 против 65,7%), что позволяет сделать вывод о высокой эффективности подобного режима лечения [16]. Таким образом, Миноциклин является высокоэффективным препаратом для лечения среднетяжелых и тяжелых форм акне *vulgaris* и включен в Европейские рекомендации по лечению угревой болезни. Препарат дает выраженный бактериостатический эффект и обладает высоким уровнем липофильности, быстро проникает через липидный слой бактерий и интенсивно кумулируется в сальных железах. Минолексин разрешен к применению у детей с 8 лет, предусмотрен различный режим дозирования препарата (50–100 мг 1–2 раза в день или 1 мг/кг 1 раз в день), что позволяет минимизировать возможные побочные эффекты.

С 2014 г. препарат Минолексин® (ОАО "АВВА РУС", Россия) зарегистрирован в РФ и стал доступен для широкого применения.

ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

- Самцов А.В. *Акне и акнеформные дерматозы*. М.: Ютком; 2009: 23–49, 73–8.
[Samtsov A.V. *Acne and acneform dermatitis (Akne i akneformnye dermatozy)*. Moscow: Yutkom; 2009: 23–49, 73–8]. (in Russian)
- Снарская Е.С. Роль Толл-подобных рецепторов (TLR), активаторов врожденного иммунитета в патогенезе ряда дерматозов. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2012; 2: 47–50.
[Snarskaya E.S. Role of toll-like receptors (TLR), activators of innate immunity in the pathogenesis of a number of dermatoses. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney*. 2012; 2: 47–50]. (in Russian)
- Катунина О.Р. Функции Toll-подобных рецепторов как компонента врожденного иммунитета и их участие в патогенезе дерматозов различной этиологии. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2011; 2: 18–25.
[Katunina O.R. Function of Toll-like receptors as a component of innate immunity and their participation in the pathogenesis of medicine of different etiology. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2011; 2: 18–25]. (in Russian)
- Beyot C., Auffret N., Poli F., Claudel J.P., Leccia M.T., Del Giudice P., Dreno B. Propionibacterium acnes: an update on its role in the pathogenesis of acne. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2014; 28(3): 271–8. doi: 10.1111/jdv.12224.
- Lee S.E., Kim J.M., Jeong S.K., Jeon J.E., Yoon H.J., Jeong M.K., Lee S.H. Protease-activated receptor-2 mediates the expression of inflammatory cytokines, antimicrobial peptides, and matrix metalloproteinases in keratinocytes in response to Propionibacterium acnes. *Arch. Dermatol. Res.* 2010; 302(10): 745–56. doi: 10.1007/s00403-010-1074-z.
- Снарская Е.С. Инновационная программа лечебно-косметического ухода – от ретенционного до воспалительного акне. *Лечащий врач*. 2013; 10: 29–32.
[Snarskaya E.S. Innovative program in health and beauty care – from retention to inflammatory acne. *Lechashchiy vrach*. 2013; 10: 29–32]. (in Russian)
- Ganceviciene R., Böhm M., Fimmel S., Zouboulis C.C. The role of neuropeptides in the multifactorial pathogenesis of acne vulgaris. *Dermatoendocrinol.* 2009; 1(3): 170–6.
- Белюсова Т.А., Горячкина М.В. Антибиотики в терапии угревой болезни: проблема рационального выбора. *Эффективная фармакотерапия*. 2014; 4: 4–10.
[Belousova T.A., Goryachkina M.V. Antibiotics in the treatment of acne: the problem of rational choice. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2014; 4: 4–10]. (in Russian)
- Nast A., Dréno B., Bettoli V., Degitz K., Erdmann R., Finlay A.Y., et al.; European Dermatology Forum. European evidence-based (S3) guidelines for the treatment of acne. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2012; 26(Suppl. 1): 1–29. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04374.x.
- Glette J., Sandberg S. Phototoxicity of tetracyclines as related to singlet oxygen production and uptake by polymorphonuclear leukocytes. *Biochem. Pharmacol.* 1986; 35(17): 2883–5.
- Qadri S.M., Halim M., Ueno Y., Saldin H. Susceptibility of methicillin-resistant Staphylococcus aureus to minocycline and other antimicrobials. *Chemotherapy*. 1994; 40(1): 26–9.
- Ochsendorf F. Systemic antibiotic therapy of acne vulgaris. *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* 2006; 4(10): 828–41.
- Leyden J.J., Del Rosso J.Q. Oral antibiotic therapy for acne vulgaris: pharmacokinetic and pharmacodynamic perspectives. *J. Clin. Aesthet. Dermatol.* 2011; 4(2): 40–7.
- Torok H.M. Extended-release formulation of minocycline in the treatment of moderate-to-severe acne vulgaris in patients over the age of 12 years. *J. Clin. Aesthet. Dermatol.* 2013; 6(7): 19–22.
- Jung G.W., Tse J.E., Guiha I., Rao J. Prospective, randomized, open-label trial comparing the safety, efficacy, and tolerability of an acne treatment regimen with and without a probiotic supplement and minocycline in subjects with mild to moderate acne. *J. Cutan. Med. Surg.* 2013; 17(2): 114–22.
- Gollnick H.P., Graupe K., Zaumseil R.P. Comparison of combined azelaic acid cream plus oral minocycline with oral isotretinoin in severe acne. *Eur. J. Dermatol.* 2001; 11(6): 538–44.