

Оценка клинической эффективности и влияния на качество жизни применения лосьона Зинерит у подростков при лечении акне легкой и средней степени тяжести

Короткий Н.Г.^{1, 2}, Заславский Д.В.³, Юцковский А.Д.⁴, Тихомиров А.А.^{1, 2}, Андреев О.Н.², Лазутина Е.В.², Гамаюнов Б.Н.², Туленкова Е.С.⁵

¹Кафедра дерматовенерологии педиатрического факультета ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, 117997, г. Москва; ²дерматовенерологическое отделение ФГБУ Российская детская клиническая больница Минздрава России, 117513, г. Москва; ³кафедра дерматовенерологии ГБОУ ВПО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России, 194100, г. Санкт-Петербург; ⁴кафедра дерматовенерологии и косметологии ГБОУ ВПО Тихоокеанский государственный медицинский университет Минздрава России, 690002, г. Владивосток; ⁵дерматовенерологической отделение клиники ГБОУ ВПО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России, 194100, г. Санкт-Петербург

Приведен обзор современной литературы по патогенезу акне. Отмечено большое значение Propionibacterium acnes в активации и поддержании иммунологических механизмов развития и течения заболевания. Приведены результаты изучения влияния акне на психоэмоциональный статус и качество жизни пациентов разных возрастных групп. Проведена открытая многоцентровая проспективная наблюдательная программа по оценке клинической эффективности и влияния на качество жизни применения лосьона Зинерит у подростков при лечении акне легкой и средней степени тяжести в рутинной клинической практике (SPOTLESS). Задачами данной программы явились оценка эффективности лечения на основании динамики воспалительных элементов, а также влияния акне и проведенного лечения заболевания на качество жизни пациентов.

Ключевые слова: акне; вульгарные угри; Propionibacterium acnes; лосьон Зинерит; качество жизни.

Для цитирования: Российский журнал кожных и венерических болезней. 2015; 18 (1): 58-62

CLINICAL EFFICIENCY OF ZINERYT LOTION AND ITS EFFECT ON THE QUALITY OF LIFE OF ADOLESCENTS WITH MILD AND MEDIUM SEVERE ACNE

Korotky N.G.^{1, 2}, Zaslavsky D.V.³, Yutkovsky A.D.⁴, Tikhomirov A.A.^{1, 2}, Andreev O.N.², Lazutina E.V.², Gamayunov B.N.², Tulenkova E.S.³

¹N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, 117997, Moscow, Russian Federation; ²Russian Pediatric Clinical Hospital, 117513, Moscow, Russian Federation; ³St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russian Federation; ⁴Pacific State Medical University, Vladivostok, the Russian Federation

Modern literature on the pathogenesis of acne is reviewed. The role of Propionibacterium acnes in stimulation and maintenance of immunological mechanisms of disease emergence and maintenance is emphasized. The effects of acne on the mental status and quality of life of patients of different age were studied. The effects of acne and Zinerit lotion therapy on the mental status and the relevant quality of life of the youngest and most vulnerable patients were evaluated within the framework of a SPOTLESS multicenter prospective observation program, aimed at evaluating the clinical efficiency of Zinerit lotion and its effects on the quality of life of adolescents with mild and medium severe acne. The treatment efficiency was evaluated by the time course of inflammation elements and by the effects of acne and therapy on the patients' quality of life.

Key words: acne; acne vulgaris; Propionibacterium acnes; Zinerit; quality of life.

Citation: Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney. 2015; 18 (1): 58-62

Сведения об авторах:

Короткий Николай Гаврилович, доктор мед. наук, проф. (derma@rdkb.ru); Заславский Денис Владимирович, доктор мед. наук, проф.; Юцковский Александр Дмитриевич, доктор мед. наук, проф.; Тихомиров Александр Александрович, доктор мед. наук, доцент (derma@rdkb.ru); Андреев Ольга Николаевна, врач-дерматовенеролог (derma@rdkb.ru); Лазутина Елена Владимировна, врач-дерматовенеролог (derma@rdkb.ru); Гамаюнов Борис Николаевич, врач-дерматовенеролог, кандидат мед. наук (derma@rdkb.ru); Туленкова Елена Сергеевна, врач-дерматовенеролог.

Corresponding author:

Korotkiy Nikolay, MD, PhD, DSc, prof. (derma@rdkb.ru)

Вульгарные угри (ВУ), или акне, – распространенное хроническое заболевание кожи преимущественно юношеского возраста вследствие закупорки и воспаления волосяных фолликулов с их сальными железами. ВУ могут быть представлены невоспалительными и воспалительными элементами, их сочетанием с преимущественным поражением кожи лица, а также богатой сальными железами кожи спины, груди и других участков. ВУ проявляются невоспалительными открытыми и закрытыми комедонами и воспалительными папулами, пустулами и узлами. Часто обнаруживаются субъективные и местные симптомы ВУ – боль, болезненность, эритема, черные и белые точки. Общие симптомы в большинстве случаев отсутствуют. Тяжелые угри, проявляющиеся системными симптомами, например лихорадкой, с изъязвлением первичных элементов и быстротечностью носят название "молниеносные акне". Другая тяжелая разновидность акне, характеризующаяся множественными узлами в отсутствие системных симптомов, называется "конглобатные угри". Тяжелыми разновидностями заболевания страдает не более 20% больных акне. Наиболее часто встречаются папулезно-пустулезные акне легкой, средней степени тяжести и комедогенные акне.

ВУ – мультифакториальное заболевание, в котором ключевым фактором является генетическая предрасположенность. В патогенезе акне выделяют четыре взаимодействующих фактора: высвобождение в коже медиаторов воспаления, фолликулярная гиперкератинизация эпидермиса, приводящая к закупорке устья волосяного фолликула, колонизация волосяных фолликулов *Propionibacterium acnes* и избыточная продукция кожного сала с изменением его химизма [1].

Недавние исследования показали, что воспалительный ответ на самом деле происходит прежде развития гиперкератинизации. Цитокины, продуцируемые CD4⁺-клетками и макрофагами, активируют эндотелиальные клетки сосудов вокруг сально-волосяных фолликулов, которые экспрессируют воспалительные медиаторы, такие как молекулы межклеточной адгезии ICAM-1, ICAM-1 и человеческий лейкоцитарный антиген HLA-DR [2].

Фолликулярная гиперкератинизация включает повышение пролиферации фолликулярных кератиноцитов и уменьшение их десквамации, что приводит к образованию сально-роговых пробок или комедонов.

Будучи анаэробными микроорганизмами, в этих условиях прекрасно существуют *P. acnes*. Их присутствие поддерживает воспаление посредством множества механизмов. *P. acnes* продуцируют провоспалительные медиаторы, которые диффундируют через стенку волосяных фолликулов и усиливают воспаление. Есть сведения, что *P. acnes* активируют толл-подобные рецепторы 2-го типа на моноцитах и нейтрофилах, активация которых в дальнейшем ведет к продукции множества провоспалительных цитокинов, включая ИЛ-8, ИЛ-12 и фактор некроза опухоли. Кроме этого, наличием гиперчувствитель-

ности к *P. acnes* можно объяснить причины развития воспалительных акне у одних людей и их отсутствия у других [3, 4].

Избыточная продукция кожного сала является еще одним ключевым фактором развития ВУ. Продукция и секреция кожного сала регулируются рядом различных гормонов. Известно, что все структуры кожи, вовлеченные в патогенез акне (сальные железы, волосяные фолликулы), являются андроген-зависимыми образованиями и реагируют на гиперандрогению увеличением кожного сала и избытком роста волос на коже. А. Lucky и соавт. [5] показали, что степень выраженности комедогенных акне у девочек препубертатного возраста коррелирует с концентрацией циркулирующего в крови дегидроэпиандростерона сульфата (DHEA-S). Изменение количества и химической природы кожного сала, вероятно, является одним из факторов фолликулярной гиперкератинизации.

Множество других медиаторов, включая гормон роста, инсулинподобный фактор роста, и рецепторов, к примеру активируемых пероксисомными пролифераторами, также регулируют сальные железы и могут участвовать в развитии акне. Более того, сальная железа ведет себя как нейроэндокринный орган, который активируется посредством кортикотропин-рилизинг-гормона, например в ответ на стресс [6].

По данным эпидемиологических исследований [1] в возрасте 12–24 лет ВУ страдают более 85% людей, в возрасте 25–34 лет – 8%, в 35–44 лет – 3%. Расположение сыпи преимущественно на наиболее значимом в эстетическом и социальном отношении участке кожи лица нередко приводит к формированию различных психоэмоциональных расстройств, снижению самооценки, трудностям в социальной и профессиональной адаптации. Большинство людей страдают этим заболеванием в легкой форме, однако, пытаясь избавиться от сыпи на лице, пациенты наносят сами себе повреждения и тем самым усугубляют проявления заболевания. Замечено, что именно угри легкой и средней степени тяжести приводят к формированию самых значительных психоэмоциональных расстройств. В то же время сведения о влиянии акне на психоэмоциональный статус и качество жизни страдающих акне пациентов разных возрастных групп на данный момент недостаточно, что актуализирует вопрос дальнейшего изучения проблемы.

Лосьон Зинерит, применяющийся для терапии воспалительных акне легкой и средней степени тяжести, представляет собой спиртовой лосьон, содержащий 4% эритромицин и 1,2% цинка ацетат, а также диизопропиловый себакат, уменьшающий сухость и раздражение кожи, вызванные действием спирта [7]. Многолетний опыт использования лосьона свидетельствует о его эффективности при использовании по данному показанию. Зинерит имеет удобный аппликатор, облегчающий его самостоятельное использование пациентами, отличается хорошими органолептическими свойствами (бесцветен, не имеет запаха), может наноситься под макияж, не требует защиты от инсоляции.

Таблица 1

Распределение больных по полу и возрасту

Центр	Средний возраст, годы	Пол	
		Женский	Мужской
1-й	17	14	4
2-й	15	22	16
3-й	16	26	13
Всего...	16	62	33

С учетом тенденции к росту резистентности *P.acnes* к антибиотикам, принципиально важным представляется свойство цинка предотвращать развитие бактериальной резистентности к эритромицину, продемонстрированное в ряде исследований [8].

Помимо этого, комбинация эритромицина и цинка приводит к пролонгированию местного действия эритромицина за счет уменьшения его системной абсорбции, снижает продукцию кожного сала и оказывает нормализующее влияние на его биохимический состав [9].

Для оценки клинической эффективности и влияния на качество жизни применения лосьона Зинерит у подростков при лечении акне легкой и средней степени тяжести проведена открытая многоцентровая проспективная наблюдательная программа (SPOTLESS).

Материалы и методы

В анализ включили пациентов обоих полов с воспалительными формами акне легкой и средней степени тяжести в возрасте от 12 до 18 лет, обратившихся за амбулаторной или стационарной помощью в специализированные лечебно-профилактические учреждения. Пациенты получали стандартную терапию данного заболевания, предусмотренную рутинной практикой и клиническими рекомендациями по ведению больных акне (Российское общество дерматовенерологов, Москва, 2010), включавшими применение лосьона Зинерит® («Astellas Pharma Europe B.V.», Нидерланды) согласно инструкции по медицинскому применению (2 раза в день на пораженные участки кожи). Лечение проводили до полного очищения очагов поражения, но не более 12 нед (согласно инструкции по медицинскому применению препарата Зинерит).

До начала лечения при первом визите к дерматологу пациентом заполнялся опросник APSEA12, по завершении терапии (при втором визите) данный опросник пациент заполнял повторно. Также проводили субъективную оценку удовлетворенности пациента и врача проведенным лечением по 5-балльной шкале.

Всего в программу включены 95 пациентов с акне, соответствующих критериям включения и исключения пациентов, в трех центрах Российской Федерации: на кафедре дерматовенерологии педиатрического факультета ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова (научный координатор проекта – д.м.н., проф. Н.Г. Короткий); на кафедре дерматовенерологии и косметологии ГБОУ ВПО ТГМУ (главный исследователь – д.м.н., проф. А.Д. Юцковский); на кафедре дерматовенерологии ГБОУ ВПО СПбГПМУ (главный исследователь д.м.н., проф. Д.В. Заславский). Врач назначал обследование пациента и терапию акне в соответствии с рутинной практикой лечебного учреждения. В данную наблюдательную

Таблица 2

Сравнение числа морфологических элементов акне до и после лечения Зинеритом ($p < 0,0001$)

Номер визита	Число элементов					
	минимальное		среднее		максимальное	
	папулы	пустулы	папулы	пустулы	папулы	пустулы
Визит 1	3	2	14	10	50	50
Визит 2	1	1	5	3	35	20

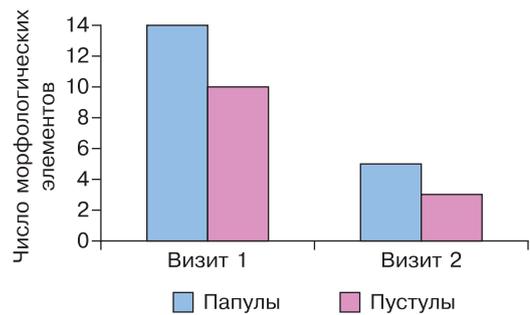


Рис. 1. Динамика количества папулезно-пустулезных элементов на фоне лечения Зинеритом.

программу были включены только пациенты, подписавшие информированное согласие и получавшие в рамках наружной терапии препарат Зинерит. В процессе наблюдения было возможно применение любых лекарственных препаратов для рутинной практики ведения пациентов с акне, а также для лечения сопутствующих заболеваний, за исключением оговоренных в критериях исключения. Все назначения отражали в медицинской документации и были перенесены в индивидуальную регистрационную карту, которую заполняли на бумажном носителе и в электронной форме.

Статистический анализ проводили согласно программному пакету SAS Institute, США, версия 9.1.3 для Windows 7. Проверку количественных признаков на нормальность распределения осуществляли с использованием критерия Шапиро–Уилка. Проверку гипотезы о равенстве дисперсий проводили с помощью критерия Левена. Описание количественных признаков представлено в виде среднего значения. Для сравнения парных количественных признаков, удовлетворявших условиям нормального распределения и равенству дисперсий, использовали парный *t*-критерий Стьюдента, для неудовлетворявших условиям распределения или равенству дисперсий использовали критерий Вилкоксона для парных сравнений.

Результаты

В программу были включены 95 пациентов женского (65%) и мужского (35%) полов, средний возраст которых составил 16 лет (табл. 1).

Пациентов с легкой степенью тяжести акне было 32 (33,68%) человека, а со средней степенью тяжести – 59 (62,11%). Клинический диагноз вульгарных угрей был подтвержден у всех больных.

Сопутствующие заболевания были отмечены у 40 пациентов. Чаще всего наблюдался гастродуоденит – у 8 человек, атопический дерматит у 4, ожирение 1-й степени у 2, псориаз у 2, хронический тонзиллит у 2 человек. Иные препараты, кроме лосьона Зинерит, получили 45 пациентов как для лечения акне, так и сопутствующих заболеваний.

Длительность курса лечения определялась заявленным сроком наблюдательной программы и составила от 1 до 12 нед.

При первом визите у всех больных число воспалительных элементов на коже лица соответствовало легкой и средней степени тяжести заболевания, папулезных элементов отмечено от 3 до 50 (в среднем 14), пустулезных элементов – от 2 до 50 (в среднем 10).

При втором визите число воспалительных элементов на коже значительно уменьшилось. Число папул составляло от 1 до 35 (в среднем 5), пустул – от 1 до 20 (в среднем 3) (рис. 1).

Среднее количество папулезных элементов после проведенного курса лечения по сравнению с исходным показателем уменьшилось с 14 до 5 ($p < 0,0001$), пустулезных элементов – с 10 до 3 ($p < 0,0001$) (табл. 2).

Таблица 3

Сравнение итогового балла опросника APSEA до и после лечения ($p < 0,0001$)

Номер визита	Значение APSEA		
	минимальное	среднее	максимальное
Визит 1	12	47,5	135
Визит 2	5	34	131

Опросник APSEA заполнял каждый пациент дважды при первом и втором визитах соответственно. При первом визите итоговый балл варьировал от 12 до 135 (в среднем 47,5 балла) у пациентов обеих групп с легкой и средней степенью тяжести акне, при втором визите – от 5 до 131 (в среднем 34 балла).

При оценке влияния психологического и социального влияния угревой болезни на жизнь пациента на основании опросника APSEA средний итоговый балл снизился с 47,5 при первом визите до 34 баллов при втором визите ($p < 0,0001$) (табл. 3, рис. 2).

Некоторые пациенты психологический и социальный эффект воздействия акне согласно опроснику APSEA оценивали в 135 баллов из 144 возможных, что необходимо учитывать при назначении терапии.

Оценка удовлетворенности проведенным лечением у врача в среднем соответствовала 5 баллам, у пациента – 4 баллам. В целом удовлетворенность лечением можно оценить как хорошую.

Нежелательная реакция на проводимое лечение развилась у одной пациентки 14 лет в виде выраженного контактного аллергического дерматита на 3-й день от начала лечения, прошедшего после его отмены. Серьезных нежелательных явлений в ходе наблюдательной программы не отмечено.

Согласно отечественным и зарубежным рекомендациям, лечение пациентов с любой угревой болезнью начинается с наружной терапии. У больных с акне легкой и средней степени тяжести наружная терапия играет главную роль. Обязательным компонентом здесь являются антибактериальные средства, такие как эритромицин–цинковый комплекс лосьона Зинерит.

Применение лосьона Зинерит в терапии больных с акне легкой и средней степенью тяжести позволило уменьшить количество папулезных и пустулезных элементов на коже лица, а также уменьшить неблагоприятный психологический и социальный эффект воздействия заболевания у большинства пациентов. Это означает улучшение качества жизни пациентов с акне, повышает их приверженность к дальнейшему лечению акне и лечебно-профилактическому уходу за кожей.

Выводы

• Применение лосьона Зинерит длительностью до 12 нед свидетельствует о его высокой эффективности у молодых пациентов с акне легкой и средней степенью тяжести.

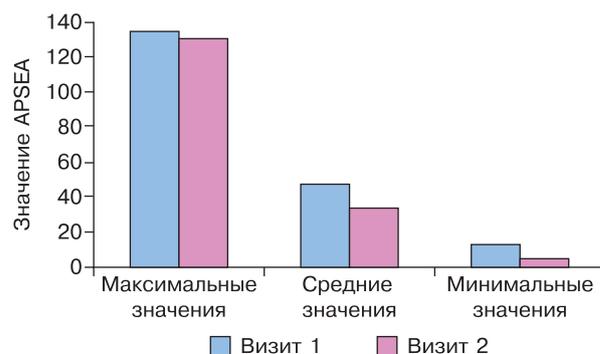


Рис. 2. Динамика минимального, среднего и максимального значений опросника APSEA при первом и втором визитах.

• Угревая болезнь значительно влияет на качество жизни подростков, страдающих этим заболеванием. В ходе наблюдательной программы показано, что лечение препаратом Зинерит уменьшает неблагоприятное психологическое и социальное влияние акне на качество жизни подростков.

ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

1. Thiboutot D., Gollnick H., Bettoli V., Dréno B., Kang S., Leyden J.J., et al. New insights into the management of acne: an update from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne group. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2009; 60(5, Suppl): S1–50.
2. Jeremy A.H., Holland D.B., Roberts S.G., Thomson K.F., Cunliffe W.J. Inflammatory events are involved in acne lesion initiation. *J. Invest. Dermatol.* 2003; 121(1): 20–7. <http://reference.medscape.com/medline/abstract/12839559>
3. Kim J., Ochoa M.T., Krutzik S.R., Takeuchi O., Uematsu S., Le-gaspi A.J., et al. Activation of toll-like receptor 2 in acne triggers inflammatory cytokine responses. *J. Immunol.* 2002; 169(3): 1535–41.
4. Webster G.F. Inflammatory acne represents hypersensitivity to *Propionibacterium acnes*. *Dermatology.* 1998; 196(1): 80–1.
5. Lucky A.W., Biro F.M., Simbartl L.A., Morrison J.A., Sorg N.W. Predictors of severity of acne vulgaris in young adolescent girls: results of a five-year longitudinal study. *J. Pediatr.* 1997; 130(1): 30–9.
6. Zouboulis C.C., Böhm M. Neuroendocrine regulation of sebocytes – a pathogenetic link between stress and acne. *Exp. Dermatol.* 2004; 13(Suppl. 4): 31–5.
7. Инструкция по медицинскому применению препарата Зинерит П № 013569/01-110309. <http://grls.rosminzdrav.ru> [Zineryt product labeling P №013569/01-110309] <http://grls.rosminzdrav.ru>. (in Russian)
8. Белькова Ю.А., Петрунин Д.Д. О местном применении антибактериальных препаратов в терапии акне. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2010; 3: 75–85. [Bel'kova Yu.A., Petrunin D.D. Considering topical administration of antibacterial drugs for acne therapy. *Vestnik dermatologii i venerologii.* 2010; 3: 75–85]. (in Russian)
9. Хлебникова А.Н., Петрунин Д.Д. Цинк, его биологическая роль и применение в дерматологии. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2013; 6: 100–16. [Khlebnikova A.N., Petrunin D.D. The biologic role of zinc and its use in practical dermatology. *Vestnik dermatologii i venerologii.* 2013; 6: 100–16]. (in Russian)

Поступила 11.01.15
Received 11.01.15