

Патогенетические подходы к терапии вульгарных угрей

А.А. Халдин, Е.Б. Мареева, А.И. Скворцова

Кафедра кожных и венерических болезней (зав. — проф. О.Ю. Олисова) лечебного факультета ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздравсоцразвития России

Описаны алгоритмы рациональной терапии больных, страдающих угревой болезнью, на основании особенностей клинической картины. Приведены результаты собственных наблюдений за 20 пациентами, получившими монотерапию препаратом "Акнекутан".

Ключевые слова: акне, местные и системные препараты, "Акнекутан"

PATHOGENETIC APPROACHES TO THERAPY OF ACNE VULGARIS

A.A.Khaldin, E.B.Mareyeva, A.I.Skvortsova

Algorithms of rational therapy of patients suffering from acne, based on the specific features of clinical picture, are described. Results of therapy of 20 patients receiving acnecutan monotherapy are presented.

Key words: acne, local and total systems drugs, acnecutan

Попытки лечения акне предпринимались фактически с самого начала знакомства человечества с этим патологическим процессом, т.е. более 2 тыс. лет до нашей эры. В настоящее время наиболее правильным названием данного заболевания следует считать термин "угревая болезнь", так как здесь имеется комплекс симптомов, объединенных единым патогенезом и проявляющихся не только морфологическими изменениями на коже больных, но и нередко сопровождающихся психоэмоциональными расстройствами, вплоть до социальной дезадаптации.

Общеизвестно, что наиболее эффективными методами лечения любого заболевания являются этиологические и/или патогенетические. В патогенезе угревой болезни основными звеньями являются:

- наследственная гиперандрогения, ведущая к увеличению количества сальных желез и усилению выработки ими кожного сала;
- фолликулярный гиперкератоз, приводящий к формированию закрытых комедонов (при локализации в инфраинфудибулярной части сально-волосного фолликула) или открытых (при обтурации в акроинфудибулярном отделе);
- размножение факультативных анаэробов *Propionibacterium acnes* и *Propionibacterium granulosum*, что провоцирует разрушение стенки сальной железы с выходом ее содержимого в дерму, в результате чего формируется воспаление;
- клинические изменения в виде псевдополиморфной сыпи с четкой стадийностью в эволюции элементов, открытые или закрытые комедоны, папулы, пустулы, узлы, а при их нагнаивании — кисты, при разрешении которых возможно образование очагов диспигментации и рубцов [2, 5].

Эффект терапии в значительной мере зависит от стадии патологического процесса. Наиболее удобной

для оценки представляется классификация, предложенная Американской академией дерматологии и модифицированная сотрудниками нашей кафедры М. А. Самгиным и С. А. Монаховым [5]. Соответственно ей выделяют четыре стадии:

- I — комедоны (открытые и закрытые) и до 10 папул;
- II — комедоны, папулы и до 5 пустул;
- III — комедоны, папулезно-пустулезная сыпь, до 5 узлов;
- IV — выраженная воспалительная реакция в глубоких слоях дермы с формированием множества болезненных узлов и кист.

Нередко к истинным акне относят близкое по клинике поражение кожи (акнеформные дерматозы, пиодермии и др.). Для постановки диагноза угревой болезни необходимо наличие следующих диагностических критериев [5]:

- 1) дебют заболевания в начале пубертатного периода;
- 2) наличие псевдополиморфной сыпи на себорейных зонах;
- 3) отсутствие заметной динамики заболевания в результате влияния внешних факторов (погрешности в диете, инсоляция, климат, прием медикаментов и контакт с кожей каких-либо веществ);
- 4) значительный регресс высыпаний под действием адекватной противоугревой терапии;
- 5) самоизлечение на 3—4-м десятилетие жизни;
- 6) состояние относительной (наиболее часто) или абсолютной гиперандрогении;
- 7) присутствие всех четырех звеньев патогенеза;
- 8) наличие психоэмоциональных нарушений различной степени выраженности как реактивный процесс на высыпания акне.

В настоящее время в лечении угревой болезни используют препараты как системного, так и местного действия. Выбор метода терапии должен опре-

Сведения об авторах:

Халдин А. А. — д-р мед. наук, проф. (khaldinderma@yandex.ru); Мареева Е.Б. — канд. мед. наук, доцент; Скворцова А.И. — клин. ординатор.

деляться тяжестью клинической картины и распространенностью высыпаний [1, 6].

Для того чтобы справиться с акне I степени тяжести и предотвратить дальнейшую трансформацию комедонов в воспалительные элементы, бывает достаточно назначить комплексный уход препаратами лечебной косметики, сочетающих как регрессирующее действие на элементы акне, так и уход за кожей. Для ежедневного очищения кожи лица целесообразно использовать гели, оказывающие керато-, себорегулирующим и противовоспалительным действием (Эфаклар, "La Roch-Posay"; Эксфолиак, "Merk"; Клинанс, "Avene"; Керакнил, "Ducray"; Себиум, "Bioderma").

Считается установленным факт негативного влияния инсоляции на течение угревой болезни. Солнечная радиация способна индуцировать апоптоз корнеоцитов и тем самым усугублять гиперкератоз в протоке сально-волосяного фолликула, что нередко приводит к обострению процесса вскоре после прекращения инсоляции и диктует необходимость использования фотозащитных средств в периоды длительного пребывания на солнце. Заявления ряда больных о значительном улучшении клинической картины в весенне-летний период следует расценивать не более как маскирующее действие загара [5].

Состояние гиперандрогении — начальное звено патогенеза угревой болезни, поэтому этиопатогенетически обоснованным методом лечения должно быть применение средств, влияющих на выраженность андрогенизации (спиролактон, андрокур, диане-35, жанин, ярина, проскар).

Одним из важных аспектов патогенеза акне является воспалительная реакция, обусловленная активацией микробной флоры, что диктует целесообразность использования системных и местных антибиотиков. Они могут быть рекомендованы в качестве монотерапии и в комбинации с другими противоугревыми средствами при II—IV степени тяжести процесса. Наиболее распространены системными антибиотиками при угревой болезни являются доксициклин, тетрациклин, клиндамицин и эритромицин. Реже в качестве противомикробных средств назначают сульфаниламиды (бисептол, бактрим, лидаприм и др.). Из местных средств нашли применение зинерит, далацин Т, базирон АС, скинорен.

Революционным следует считать внедрение в практику терапии угревой болезни ретиноидов для местного и системного применения. Местные ретиноиды показали довольно высокую эффективность при I—III степени тяжести процесса. К первому поколению ретиноидов относится третиноин (айрол, ретин А), но они нередко вызывали местные побочные реакции. Более современные местные формы третиноина в виде геля "Retin-A Micro" и крема "Avita" таких реакций практически не вызывают. Изотретиноин в местных формах выпускает отечественная компания "Ретиноиды" под названием "Ретиноевая мазь" и раствор "Ретасол". Препарат с ретиноидоподобным действием адапален представлен на отечественном фармацевтическом рынке в виде геля и крема "Дифферин".

Несмотря на наличие значительного количества противоугревых средств, их применение зачастую

не позволяет добиться долгосрочной ремиссии после прекращения терапии. Практика показывает, что на сегодняшний день самым эффективным препаратом для лечения угревой болезни является пероральная форма изотретиноина, которая может быть применена в виде монотерапии при тяжелых вариантах течения (узловато-кистозные, конглобатные, акне с риском развития рубцов, а также акне, резистентные к другим видам терапии). В 2002 г. в Париже Международным союзом по лечению акне был разработан алгоритм лечения пациентов с угревой болезнью, в соответствии с которым при тяжелых формах заболевания препаратом выбора является пероральная форма изотретиноина.

Изотретиноин (13-цис-ретиноевая кислота или 13-цис-витамин А) способен вызывать биологический ответ в результате связывания и активации ядерных рецепторов ретиноевой кислоты, обнаруженных в клетках-мишенях: эпителиоцитах кожи, глаз и пищеварительного тракта. Он модифицирует пролиферацию, дифференцировку и функциональную активность кератиноцитов и себоцитов. Еще в начале 1970-х годов стали появляться сведения о наличии у одного из цис-производных ретиноевой кислоты ярко выраженных регуляторных свойств по отношению к сальным железам животных и человека. В начале 1980-х годов началось производство изотретиноина для приема внутрь в качестве лекарственного препарата и, в 1990 г. он был зарегистрирован в России как Роаккутан® ("F. Hoffmann La Roche", Швейцария) в капсулах по 10 и 20 мг [3].

Механизм действия изотретиноина при акне объясняется его способностью:

- снижать образование кожного сала, воздействуя в процессе метаболизма на рецепторы себоцитов;
- устранять гиперкератоз устья протока сальной железы, предотвращая образование комедонов;
- уменьшать колонизацию волосяного фолликула *Propionbacterium acnes*;
- оказывать противовоспалительное действие на кожу.

Данные литературы и клинической практики показывают, что степень выраженности побочных явлений при приеме изотретиноина имеет дозозависимый характер (чем больше доза — тем более выражены побочные явления); метаболизм изотретиноина крайне вариабелен, что делает необходимым индивидуальный подбор дозы на курс лечения для каждого пациента; изотретиноин относится к плохо растворимым соединениям, растворимость которого, а следовательно, и биодоступность значительно увеличиваются при приеме препарата с пищей (25% в состоянии натощак и 40% после еды).

Лекарственные формы изотретиноина представляют собой суспензию вещества в жировых наполнителях. В желудочно-кишечном тракте жиры растворяются при помощи солей желчных кислот с формированием мицелл, образование которых в тонкой кишке после приема пищи повышает всасываемость препарата. Индивидуальная вариабельность всасывания, вероятно, связана с первичной биотрансформацией и энтеропеченочной рециркуляцией.

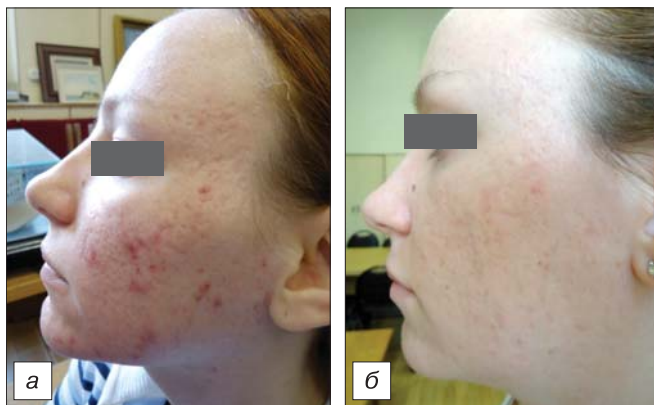


Рис. 1. Больная Г., 21 год, угревая болезнь II стадии.
а — до лечения; б — после лечения.

Стремление получить лекарственную форму изотретиноина, способную обеспечить высокую биодоступность после приема внутрь и более низкую межсубъективную вариабельность для снижения риска побочных явлений, которые связаны с введением изотретиноина, привело к созданию инновационной пероральной формы — препарата "Акнекутан", обладающего экстрабиодоступностью ("JADRAN Galenski Laboratorij, d.d.", Хорватия) и зарегистрированного в России в 2009 г. [1, 4, 7].

Экстрабиодоступность обеспечивается запатентованной технологией LIDOSE ("Laboratories SMB S.A.", Бельгия) и представляет собой суспензию изотретиноина в жировых наполнителях (очищенное соевое масло, стеароил макроглицериды и олеат сорбита). Эта лекарственная форма является твердой при температуре окружающей среды, поэтому иногда носит название "твердый раствор".

Часть изотретиноина растворяется в смеси наполнителей (растворенная фракция), а другая представлена в виде взвешенных частиц в смеси наполнителей (нерастворенная фракция). При контакте с водой твердая желатиновая капсула быстро растворяется, оставляя плотное жировое содержимое. Изотретиноин высвобождается из содержимого капсулы путем феномена эрозии-диффузии в результате контакта с водным раствором и образует эмульсию.



Рис. 2. Больная Ч., 20 лет, угревая болезнь II стадии.
а — до лечения; б — после лечения.



Рис. 3. Больной Б., 24 года, угревая болезнь III стадии.
а — до лечения; б — после лечения.

"Роаккутан" также представляет собой суспензию в соевом масле, но его растворимая фракция изотретиноина составляет 40,2%, а в "Акнекутане" — 53,7%.

Таким образом, технология LIDOSE позволяет увеличить процент растворенной фракции изотретиноина в одной капсуле на 13,5%, что способствует увеличению усвояемости его в пищеварительном тракте, т.е. повышению биодоступности на 20% и, соответственно, снижению разовой и курсовой доз препарата также на 20%. Установлено, что 1 капсула "Акнекутана" 8 мг соответствует 1 капсуле "Роаккутана" 10 мг, а 16 мг капсула "Акнекутана" равна 20 мг капсуле "Роаккутана". Это позволяет в значительной степени снизить количество побочных явлений с сохранением эффективности препарата.

В клинике кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова УКБ № 2 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова проводили клиническое исследование эффективности "Акнекутана" при угревой болезни, в котором участвовали 20 пациентов (7 женщин в возрасте от 18 до 44 лет и 13 мужчин в возрасте от 18 до 25 лет), страдающих тяжелыми формами акне, а также акне, резистентными к другим видам терапии. Давность заболевания у женщин составила от 5 до 30 лет, у мужчин — от 1 года до 8 лет. У большинства больных ($n = 18$) диагностировали среднюю степень тяжести патологического процесса, у 2 (1 женщина и 1 мужчина) — тяжелую.

До начала исследования антибиотико- и витаминотерапию получали 15 пациентов (5 женщин и 10 мужчин). Две женщины использовали гормональные противозачаточные средства с временным положительным эффектом. Практически все больные применяли местные средства ("Молоко Видаля", "Зинерит", "Скинорен", "Дифферин", "Базирон АС", "Клерасил" и даже мази и кремы, содержащие кортикостероиды, а также механические чистки) с умеренным временным положительным эффектом.

Все больные до начала проведения процедур, связанных с протоколом исследования, подписывали информированное согласие.

"Акнекутан" назначали в виде монотерапии 1—2 раза в день с рекомендациями применения во время приема пищи в дозе 0,8 мг/кг в сутки. В зависимости от массы тела пациента кумулятивная курсовая доза

составляла 100—120 мг/кг. За все время наблюдения (от 4 до 6 мес) ни у одного из больных не наблюдали никаких серьезных осложнений от проводимого лечения.

В связи с нарушением схемы приема "Акнекутана" из исследования были исключены 3 пациента.

Из нежелательных явлений от применения препарата следует отметить сухость слизистых оболочек губ у 18 (90%) больных, носа — у 15 (75%), носовые кровотечения — у 3 (15%), глаз — у 4 (20%), ретиноидный дерматит — у 5 (25%). Эти явления купировались при использовании наружных увлажняющих и фотозащитных средств, искусственной слезы.

За время проведения исследования у 12 участников фиксировали разовые изменения в биохимическом анализе крови (повышение уровня 1—2 следующих показателей: триглицеридов, общего холестерина, АСТ, АЛТ и щелочной фосфатазы), что было обусловлено погрешностями в диете накануне исследования. Все перечисленные нежелательные явления не имели клинически значимого характера и не требовали коррекции дозы изотретиноина.

Оценку клинической эффективности терапии проводили на заключительном этапе по следующим критериям:

- клиническое выздоровление (полное исчезновение высыпных элементов);
- значительное улучшение (разрешение высыпаний не менее чем на 70% по сравнению с исходными данными);
- улучшение (снижение выраженности патологического процесса не менее чем на 25%);
- отсутствие эффекта (снижение выраженности патологического процесса менее чем на 25%);
- ухудшение (отрицательная динамика со стороны

кожного процесса по сравнению с исходным состоянием).

При анализе результатов исследования получили следующие результаты:

- клиническое выздоровление у 14 (82,4%) больных, в том числе у 1 женщины с тяжелой формой заболевания;
- значительное улучшение у 2 (11, 8%) больных, из них у 1 с тяжелой формой заболевания и у 1 со средней степенью тяжести процесса;
- улучшение у 1 (5,9%) больной со средней степенью тяжести заболевания.

Результаты лечения представлены на **рис. 1—3**.

Таким образом, полученные в ходе исследования результаты свидетельствуют о высокой степени эффективности, безопасности и хорошей переносимости "Акнекутана" при лечении больных, страдающих тяжелыми формами акне, а также акне, резистентными к другим видам терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бутарева М.М., Знаменская Л.Ф., Каптушева И.А. и др. // Вестн. дерматол. и венерол. — 2011. — № 6. — С. 13—18.
2. Иванов О.Л., Молочков В.А., Кряжева С.С., Мареева Е.Б. Кожные и венерические болезни: Справочник / Под ред. О.Л. Иванова. — М.: Медицина; 2007. — С. 280—282.
3. Львов А.Н., Кирилюк А.В. // Рус. мед. журн. — 2008. — № 23. — С. 1541—1546.
4. Нажмутдинова Д.К., Таха Т.В., Швец О.И. // Вестн. дерматол. и венерол. — 2011. — № 6. — С. 81—83.
5. Самгин М.А., Монахов С.А. // Рос. журн. кож. и вен. бол. — 2005. — № 3. — С. 55—70.
6. Дерматовенерология: Клинические рекомендации / Под ред. А.А. Кубановой. — М.: ДЭКС-Пресс; 2007. — С. 45—53.
7. Тлиш М.М. // Вестн. дерматол. и венерол. — 2011. — № 3. — С. 110—112.

Поступила 26.03.12

Роль цитокинов в патогенезе витилиго

О. А. Бабешко, К. М. Ломоносов, Н.И. Гилядова

Кафедра кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова (зав. — проф. О.Ю. Олисова) лечебного факультета ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздравсоцразвития России

Приводится подробное описание цитокинов и их роли в патогенезе аутоиммунных заболеваний человека. Авторы сообщили о результатах собственных исследований по изучению уровня цитокинов — интерлейкины ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8, фактор некроза опухоли в сыворотке крови у пациентов с витилиго, с учетом формы и активности течения заболевания. Проанализирована роль этих цитокинов в патогенезе витилиго. Обсуждаются перспективы антицитокиновой терапии.

Ключевые слова: витилиго, цитокины, интерлейкин-1β, интерлейкин-6, интерлейкин-8, фактор некроза опухоли, антицитокиновая терапия

ROLE OF CYTOKINES IN THE PATHOGENESIS OF VITILIGO

O.A.Babeshko, K.M.Lomonosov, N.I.Gilyadova

Cytokines and their role in the pathogenesis of human autoimmune diseases are discussed. Serum cytokines (interleukins 1-beta, 6, 8, and tumor necrosis factor) were measured in patients with vitiligo with different forms and activity of disease. The contribution of these cytokines to the pathogenesis of vitiligo is analyzed and prospects of anticytokine therapy are discussed.

Key words: vitiligo, cytokines, interleukin-1-beta, interleukin-6, interleukin-8, tumor necrosis factor, anti-cytokine therapy