

С.А. Монахов

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Россия

Раствор клиндамицина (1 %) в терапии акне*

Ключевые слова

Акне, патогенез, *P. acnes*, воспаление, 1 % клиндамицин, раствор «Зеркалин».

Неослабевающий интерес к проблеме акне, наиболее распространенного дерматоза среди лиц подросткового возраста, поражающего до 85 % юношей и девушек, обусловлен прежде всего несовершенством проводимой противугревой терапии, что приводит, с одной стороны, к невысокой эффективности лечения и как следствие — персистенции заболевания с формированием нозогенных психоэмоциональных расстройств преимущественно депрессивного спектра, с другой — к развитию местных и системных нежелательных явлений.

Патоморфологическим субстратом заболевания 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 повышенной чувствительности рецепторов к нормальному или сниженному количеству андрогенов в организме. В клетках сальных желез (себоцитах) тестостерон под действием фермента 5 α -редуктаза 1-го типа переходит в более активный метаболит — дигидротестостерон, являющийся непосредственным стимулятором роста и созревания себоцитов, образования кожного сала [1].

Ключевым звеном в патогенезе акне является фолликулярный гиперкератоз. В увеличенном объеме кожного сала снижается концентрация незаменимой α -линоленовой кислоты — ЛК

(полностью *цис*-9,12,15-октадекатриеновая кислота). Ее недостаток может быть обусловлен как нехваткой в пище, так и недостаточностью ферментативных 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* [1].

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* [2]. 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 акне (открытые и закрытые комедоны), так и воспалительных (папулы, пустулы, узлы). Внеклеточная липаза микроорганизмов гидролизует триглицериды кожного сала до глицерина, являющегося питательным субстратом для микроорганизмов и свободных

*Клиническая дерматология и венерология.— 2012.— № 5.— С. 85—88.

жирных кислот, которые обладают комедоногенными свойствами.

Провоспалительные цитокины, такие как интерлейкины (ИЛ) 1 α , 1 β и 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 [2, 3]. ИЛ-1 α активирует процессы гиперкератоза путем прямого активирования рецепторов к ИЛ-1 α на кератиноцитах и стимулируя высвобождение других биологически активных молекул (например, сосудистый эндотелиальный фактор роста и белок, связывающий 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, который стимулирует клетки Лангерганса, нейтрофилы, Т-лимфоциты, моноциты и эозинофилы с последующим высвобождением ими гидролитических ферментов и монооксида азота. Разрушение стенки сальной железы с выходом ее содержимого в дерму обуславливает картину воспаления, что проявляется в виде папул, пустул, узлов и кист.

Высыпания при акне представлены ложноподлиморфной сыпью, которой свойственна четкая стадийность в эволюции элементов. Первоначальные изменения кожи при акне представлены открытыми или закрытыми комедонами (по уровню обтурации протока СВФ). Комедон является «слепком» протока СВФ, состоящим из отторгшихся корнеоцитов и микроорганизмов, склеенных кожным салом. Открытые комедоны, в отличие от закрытых, примерно в 80 % случаев самостоятельно и бесследно разрешаются. Присоединение воспалительной реакции в окружности комедона приводит к его разрушению и последующему формированию папулы, а затем пустулы. Развитие воспалительной реакции в дерме ведет к образованию узлов, а при их нагнаивании — кист. Разрешение комедонов, папул и пустул происходит бесследно. Узлы и кисты после себя оставляют очаги диспигментации и, в зависимости от фибропластического ответа кожи, гипотрофические (ice-pick), гипертрофические или келоидные рубцы. Для оценки степени тяжести акне (СТА) на практике наиболее удобна классификация, предложенная Американской академией дерматологии, в количест-

венной модификации М.А. Самгина, С.А. Монахова [1]:

- I степень характеризуется наличием комедонов (открытых и закрытых) и до 10 папул;
- II степень — комедоны, папулы, до 5 пустул;
- III степень — комедоны, папуло-пустулезная сыпь, до 5 узлов;
- IV степень отличается выраженной воспалительной реакцией в глубоких слоях дермы с формированием множественных болезненных узлов и кист.

Среди акнеподобных высыпаний наибольшее внимания заслуживают медикаментозное акне и грамнегативный фолликулит, которые в ряде случаев являются неизбежными побочными явлениями нерациональной противогрибковой терапии наружными и системными антибактериальными препаратами. Медикаментозное акне характеризуется внезапным началом, распространенными монотипными высыпаниями (папулы или пустулы) с частым поражением кожи дистальных отделов конечностей. Наиболее распространенными препаратами, способными спровоцировать акнеподобные высыпания, являются туберкулостатики (изоникотиновая кислота, изониазид, этионамид, рифампицин, этамбутол), антиконвульсанты (триметадон, дифенилгидантрон, фенитоин, барбитураты), препараты лития, азатиоприн, циклоспорин А, хлоралгидрат, витамины В₁, В₂, В₁₂, D, антибиотики тетрациклинового и стрептомицинового ряда, дисульфидрам, тиреостатические препараты, соли золота, медикаменты, содержащие йодиды и бромиды (йод-акне, бром-акне), пероральные контрацептивы, содержащие прогестины с андрогенной активностью (левоноргестрел) [1].

Грамнегативный фолликулит возникает ятрогенно и является осложнением длительной антибиотикотерапии (системной или наружной). Для I типа характерна сгруппированная в периоральных и периназальных областях (но возможна и другая локализация) сыпь в виде пустул с белесоватым содержимым, окруженных узким венчиком гиперемии, для II типа — папулезно-узловатая сыпь, из элементов которой высеиваются микроорганизмы рода *Proteus*. Этиопатогенетически в основе данного дерматоза лежит нарушение бактериального биоценоза в СВФ. Длительный прием антибиотиков подавляет жизнедеятельность грамположительной сапрофитной флоры кожи, которая в свою очередь подавляет жизнедеятельность грамнегативных микроорганизмов [4, 5].

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, сочетающими как регрессирующее действие на элементы акне, так и уход. При более тяжелых формах правильно подобранная гамма средств лечебной косметики как на момент медикаментозной терапии, так и на период по ее окончании позволяет сократить сроки лечения и добиться закрепления результатов противоугревой терапии.

Применяемые в настоящее время противоугревые средства представлены как системными, так и местными препаратами. Выбор метода лечения должен определяться полом пациента, тяжестью и распространенностью высыпаний (лицо, туловище).

Довольно обширную группу средств представляют ретиноиды для наружного и системного применения. В терапии акне нашли применение ретиноиды первого поколения — производные ретиноевой кислоты (ретинол, ретиналь, третиноин, изотретиноин) и ретиноидоподобные соединения (адапален). Терапевтическая эффективность ретиноидов связана с их способностью активировать ретиноидочувствительные рецепторы типа γ , локализующиеся в протоке СВФ, что в итоге приводит к уменьшению сцепленности кератиноцитов и ускоряет их десквамацию (реализуется антикомедогенное действие препарата).

Антимикробной, противовоспалительной и комедонолитической активностью обладают препараты бензоила пероксида, к которым не развивается резистентность микроорганизмов, что позволяет использовать их при необходимости длительно. Однако препараты на основе бензоила пероксида обладают фотосенсибилизирующей активностью. Комедонолитическое, антибактериальное и противовоспалительное действие оказывает также азелаиновая кислота.

Выраженным противомикробным и противовоспалительным действием при акне обладают антибиотики. В качестве монотерапии и в комбинациях с другими противоугревыми средствами системные антибиотики при II–IV степени тяжести процесса (особенно при локализации высыпаний, помимо лица, на туловище) применяются на протяжении 3–6 мес. Наиболее распространенными среди них являются доксициклин (по 100 мг 2 раза в сутки), тетрациклин (500 мг 2 раза в сутки), клиндамицин (150–300 мг 3 раза в сутки) и эритромицин (500 мг 2 раза в сутки). Миноциклин (100 мг/сут) широко используется в Европе и является одним из самых эффективных антибиотиков с минимальным риском формирования к нему резистентности и появления побочных реакций (расстройства желудочно-кишечного тракта, вагинальный кан-

дидоз, медикаментозное акне, грамнегативный фолликулит). Реже в качестве противомикробных средств применяют сульфаниламиды («Бисептол», «Бактрим», «Бикотрим», «Лидаприм» и другие — по 480 мг 2 раза в сутки) [6, 7].

Среди наружных антибактериальных средств выделяют препараты эритромицина и клиндамицина, которые назначают при II–III степени тяжести процесса как в качестве монотерапии, так и в комбинации с наружными и системными противоугревыми препаратами. У женщин возможно сочетание местных антибактериальных препаратов и комбинированных оральных контрацептивов с антиандрогенным и антиминералкортикоидным действием (КОК + ААЛ). Клинически значимое противоугревое действие КОК + ААЛ проявляется не ранее 3-го месяца терапии, поэтому большинству пациенток с папуло-пустулезными высыпаниями целесообразно на протяжении этого срока назначать наружные антибактериальные препараты, быстро купирующие воспалительную симптоматику [1, 3, 8, 9].

Более медленное заживление воспалительных высыпаний акне обусловлено присутствием медиаторов воспаления, синтезируемых *P. acnes*; выраженной резистентностью *P. acnes* к разрушению нейтрофилами и моноцитами; персистенцией *P. acnes* (фагоцитированные бактерии остаются жизнеспособными длительное время, несмотря на антимикробное воздействие). К тому же гиперсекреция сала не позволяет создать необходимую концентрацию антибиотика в протоке СВФ [2]. Следовательно, для уменьшения содержания *P. acnes* в высыпных элементах на 10 % от их первоначального количества необходимо провести не менее чем 3-недельное лечение антибактериальными препаратами [6].

Появляющиеся на отечественном фармацевтическом рынке новые наружные противоугревые препараты должны характеризоваться высокой эффективностью, высоким профилем безопасности и прекрасной переносимостью.

Среди новинок наружных противоугревых средств особого внимания заслуживает 1 % раствор клиндамицина — «Зеркалин» (АО «Ядран», Хорватия).

Раствор «Зеркалин» обладает выраженным антибактериальным, противовоспалительным действиями и подсушивающим эффектом. Препарат эффективно подавляет рост бактерий, включая *P. acnes*. Клиндамицин — антибиотик группы линкозамидов, ингибирует внутриклеточный биосинтез белка бактерий путем обратимого связывания с субъединицей 50S бактериальных рибосом. Механизм действия 1 % раствора клиндамицина при акне заключается в

уменьшение колонизации СВФ *P. acnes*, что приводит к уменьшению воспаления. Инактивация бактериальных липаз ведет к снижению концентрации свободных жирных кислот, что реализуется уменьшением комедонообразования.

В исследованиях *in vitro* и *in vivo* зарегистрирована высокая эффективность наружных препаратов клиндамицина в отношении аэробных грамположительных и анаэробных микроорганизмов, включая *P. acnes*. В российском исследовании по изучению устойчивости флоры кожи к антибиотикам продемонстрировано, что к препаратам эритромицина устойчиво в 2 раза больше представителей биоценоза кожи, чем к клиндамицину [10]. Низкая резистентность бактерий к клиндамицину обеспечивает высокую эффективность лечения угревой сыпи [5]. Спиртовая основа препарата обуславливает дополнительный антисептический эффект, а также способствует более быстрой пенетрации клиндамицина в слои кожи, где формируется воспаление при акне.

Существенным преимуществом «Зеркалина» над противоугревыми препаратами других групп является отсутствие развития фотосенсибилизации, что позволяет его использовать в периоды повышенной солнечной активности (в частности в весенне-летнее время). Встроенная капельница-дозатор в крышке флакона помогает дозированно наносить вещество на элементы акне и экономично расходовать препарат.

Раствор — оптимальная форма препарата для нанесения на проблемную кожу, предварительно очищенную и высушенную. Необходимо остерегаться нанесения «Зеркалина» на периоральную и периорбитальную области. Частота аппликаций — 2 раза в день (утром и вечером), средняя продолжительность курса 6–8 нед, период, за который исчезают пустулы и регрессирует подавляющее большинство папул.

Появление препарата «Зеркалин» на российском рынке расширяет группу препаратов для местной терапии акне и позволяет наиболее правильно подобрать терапию для конкретного пациента.

*Редакция выражает благодарность автору
и Представительству в Украине «Ядран» — Галенская Лаборатория д. д.» (Хорватия)
за разрешение на перепечатку статьи*

Список литературы

1. Монахов С.А., Иванов О.Л. Акне. Этиопатогенез, клиника, терапия. Методическое пособие для врачей.— М: Bayer HealthCare, 2012.— 32 с.
2. Eady E.A., Gloor M., Leyden J.J. Propionibacterium acnes resistance: a worldwide problem // *Dermatology*.— 2003.— Vol. 206.— P. 54–56.
3. Gollnick H., Cunliffe W., Berson D. et al. Management of acne: A report from a global alliance to improve outcomes in acne // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 2003.— Vol. 49 (Suppl. 1).— P. S1–S37.
4. Eady A.E., Cove J.H., Layton A.M. Is antibiotic resistance in cutaneous propionibacteria clinically relevant? Implications of resistance for acne patients and prescribers // *Am. J. Clin. Dermatol.*— 2003.— Vol. 4.— P. 813–831.
5. Ross J.I., Snelling A.M., Carnegie E. et al. Antibiotic-resistant acne: lessons from Europe // *Br. J. Dermatol.*— 2003.— Vol. 148.— P. 467–478.
6. Dreno B., Bettoli V., Ochsendorf F. et al. European recommendations on the use of oral antibiotics for acne // *Eur. J. Dermatol.*— 2004.— Vol. 14.— P. 391–399.
7. Mobacken H. Oral tetracycline-treatment of acne. Rapid facial improvement, but back lesions are more difficult to treat // *Lakartidningen*.— 1993.— Vol. 90.— P. 2755–2757.
8. Campo M., Zuluaga A., Escobar P. et al. A comparative study on the effectiveness of lymecycline and adapalene versus minocycline and adapalene in the treatment of acne vulgaris. Proceedings 20 th World Congress of Dermatology, 1–5 July 2002.— Paris (France).— 2002.— 5.
9. Levy R.M., Huang E.Y., Roling D. et al. Effect of antibiotics on the oropharyngeal flora in patients with acne // *Arch. Dermatol.*— 2003.— Vol. 139.— P. 467–471.
10. Макова Г.Н. Акне и проблема устойчивости к современным антибиотикам. Вторая Российская научно-практическая конференция с международным участием «Санкт-Петербургские дерматологические чтения», 2-я: Тезисы.— СПб, 2008.— P. 93–94. □

Дані про автора:

Монахов Сергій Анатолійович, д. мед. н., проф.
E-mail: samskin@yandex.ru