

Целесообразность комбинации наружной антибактериальной терапии и препарата азелаиновой кислоты в лечении больных акне

Д.К. Домбровская, К.Н. Монахов

ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России
197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8, корп. 4

Освещены современные представления о патогенезе акне. Изложены данные зарубежных и отечественных клинических исследований по изучению эффективности и безопасности препаратов, содержащих 1% клиндамицин и 15% азелаиновую кислоту, применяемых для лечения акне. Рассмотрены механизмы воздействия этих препаратов на основные звенья патогенеза акне. Обоснована целесообразность комбинации препаратов клиндамицина и азелаиновой кислоты в лечении больных акне.

Ключевые слова: **акне, лечение, наружная терапия, азелаиновая кислота, клиндамицин, Клиндовит, Азелик.**

Контактная информация: zakomarik@gmail.com. Вестник дерматологии и венерологии 2016; (5): 79—83.

Feasibility of combination the outer antibakterialnoy therapy and preparation azelaic acid for treatment of acne

D.K. Dombrovskaya, K.N. Monakhov

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University
Lev Tolstoy str., 6—8, bldg 4, St. Petersburg, 197022, Russia

The review presents modern views on the pathogenesis of acne. The data of foreign and domestic clinical trials to study the efficacy and safety of drugs containing 1% clindamycin and 15% azelaic acid used to treat acne. The mechanisms of the effects of these drugs on the main elements of the pathogenesis of acne. Substantiates the appropriateness of the drug combination of clindamycin and azelaic acid in the treatment of acne patients.

Key words: **acne treatment, topical therapy, azelaic acid, Clindovit, Azelic.**

Corresponding author: zakomarik@gmail.com. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2016; 5: 79—83.

■ Как известно, акне является довольно частым заболеванием кожи. Это хронически протекающий дерматоз, в основе патогенеза которого лежит гиперпродукция измененного по составу кожного сала гиперплазированными сальными железами, их закупорка, связанная с фолликулярным гиперкератозом, и воспаление, а также размножение пропионовых бактерий *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) [1—6].

Кроме того, как правило, имеется повышенная чувствительность сальных желез к андрогенной стимуляции [2].

Проявлениями акне являются открытые и закрытые комедоны и/или воспалительные папулы, пустулы и узлы. Высыпания преимущественно локализуются на коже спины, но могут затрагивать грудь и спину [1—6].

Воспалительные акне могут привести к формированию уродующих рубцов и поствоспалительной гиперпигментации [2].

Эпидемиология акне

Заболеваемость выше среди молодых — около 90% подростков имеют акне. Однако нередко заболевание продолжается и в более зрелом возрасте: в 40 лет 1% мужчин и 5% женщин все еще имеют высыпания. Наблюдения последнего времени говорят о росте заболеваемости среди детей. Вероятно, это связано с более ранним началом пубертатного периода [1].

В ряде случаев заболевание может приводить к значительному снижению качества жизни, быть препятствием к карьерному росту, личной жизни, что подчеркивает необходимость адекватной терапии.

Патогенез акне

Иммунологические аспекты

В основе воспалительной реакции при акне лежит особенность иммунного ответа. С помощью физического барьера и кислой среды рогового слоя, которые ограничивают бактериальную колонизацию, кожа обеспечивает защиту первой линии в пределах возможностей врожденной иммунной системы. Кроме того, кожа также вырабатывает растворимые факторы комплемента, антимикробные пептиды, хемокины и цитокины и экспрессирует распознающие рецепторы (pattern recognition receptors — PRRs), которые опосредуют воспалительную реакцию против патогенассоциированных молекулярных паттернов (PAMPs) [2].

Toll-подобные рецепторы (TLRs) являются подтипом PRRs. Эти рецепторы экспрессируются на клетках иммунной системы, таких как моноциты, макрофаги, дендритные клетки (в том числе клетки Лангерганса) и гранулоциты. Важно отметить, что TLRs обнаруживаются не только на клетках периферической крови, их экспрессия была также продемонстрирована в эпителии дыхательных путей и кожи. Есть около десятка

различных TLRs, но, как представляется, именно TLR2 и TLR4 играют роль в патогенезе акне [2, 7].

Исследования показывают, что *P. acnes* индуцирует экспрессию TLRs [8]. Микробные лиганды (такие как *P. acne*) могут активировать TLR несколькими путями (в конечном счете они приводят к активации ядерного фактора (NF) — фактора транскрипции) [9]. В дальнейшем происходит высвобождение воспалительных цитокинов, таких как интерлейкин (IL) -1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12 и фактор некроза опухоли (TNF- α), опосредующих уничтожение болезнетворных микроорганизмов с помощью эффекторных клеток. Активация TLR также приводит к выделению антимикробных пептидов, таких как человеческие β -дефенсин-1 (H β D1) и β -дефенсин-2 (H β D2), которые играют важную роль во врожденной иммунной защите. Активированные TLR цитокины индуцируют матричные металлопротеиназы (MMPs), которые принимают активное участие в развитии воспаления при акне, а также в деструкции кожного матрикса и в формировании рубца [2].

Фолликулярный гиперкератоз

Высвобождение IL-1 α , опосредованное активацией TLR, приводит к усиленной кератинизации и способствует формированию комедонов [10]. Кроме того, существует гипотеза, что IL-1 α увеличивает производство кожного сала и снижает количество линолевой кислоты, что способствует нарушению кожного барьера.

Фолликулярный IL-1 α стимулирует окружающие сосудистые эндотелиальные клетки к выработке молекул клеточной адгезии (E-селектин).

Ранее считалось, что первым изменением, ведущим к развитию акне, является фолликулярный гиперкератоз. Однако исследования показывают, что в открытых комедонах отмечается повышенная экспрессия IL-1 α , предшествующая нарушению ороговения. Кроме того, фолликулярный гиперкератоз обусловлен повышением уровня андрогенов и гиперчувствительностью к ним, изменением липидного состава кожного сала, размножением *P. acne*, а также действием местных цитокинов. Биопленки, продуцируемые *P. acne*, также способствуют образованию комедонов, ограничивая сдвиг кератиноцитов в протоках желез и способствуя закупориванию устьев волосяных фолликулов [2].

Особенности состава кожного сала

Немаловажную роль в патогенезе акне играет состав кожного сала. В норме кожное сало состоит из триглицеридов, а также свободных жирных кислот (57,5%), сложных эфиров воска (26%), сквалена (12%), холестерина и сложных эфиров холестерина (4,5%). Кожное сало обеспечивает смазку и увлажнение кожи, УФВ-фотозащиту, содержит липофильные антиоксиданты для кожи и волос. Олеиновая и пальмитолеиновая кислоты кожного сала также обладают антибактериальным свойством [2, 11].

При акне кожное сало имеет ряд особенностей: отмечается повышение уровня жирных кислот с длинной углеродной цепью, снижение уровня жирных кислот с короткой углеродной цепью, а также линолевой кислоты. Эти изменения у больных акне способствуют увеличению вязкости кожного сала, нарушению процессов ороговения и гиперколонизации бактерий в сально-волосяных фолликулах, что приводит к образованию микрокомедонов и последующему воспалению [12].

Кроме того, снижение концентрации линолевой кислоты в себуме приводит в сдвигу pH в щелочную сторону, что нарушает барьерные свойства кожи, повышает проницаемость эпителия фолликула и создает более благоприятные условия для размножения пропионабактерий акне.

Влияние андрогенов

Как известно, андрогены усиливают выработку кожного сала и провоцируют усиленную кератинизацию. В сально-волосяном аппарате имеется фермент 5 α -редуктаза, который преобразует тестостерон в более активный его метаболит — дигидротестостерон. У пациентов с акне нередко обнаруживается повышенный уровень тестостерона, а также большее количество андрогеновых рецепторов на сальных железах и повышенная активность 5 α -редуктазы [2].

Пропионабактерии P. acnes

P. acnes — грамположительная палочка, факультативный анаэроб, поэтому анаэробные условия в сально-волосяном аппарате являются для нее наиболее благоприятными. *P. acnes* способствует повышенной кератинизации в устье волосяного фолликула за счет индукции интегрина (белка клеточной адгезии) и филагрина, который находится в более высоких концентрациях в протоках и воронках сальных желез у лиц, склонных к акне [2].

Биопленки дополнительно влияют на формирование гиперкератоза и увеличивают устойчивость *P. acnes* к антибиотикам [2].

Принципы терапии акне

Не существует единой схемы лечения. В зависимости от степени тяжести акне и преобладания тех или иных компонентов клинических проявлений лечение может включать только наружные средства или сочетать системные препараты и наружную терапию (при среднетяжелом и тяжелом течении) [13, 14].

Очень важны правильно подобранные средства базового ухода за кожей, которые обязательно должны включать нещелочные средства очищения кожи и кремы, ориентированные на кожу, склонную к себорее. Что же касается диеты при акне, то, согласно современным представлениям, важно ограничить количество употребляемых углеводов и исключить из рациона газированные напитки, а также те продукты, которые у конкретного пациента вы-

зывают ухудшение состояния кожи (шоколад, кофе, острая или жирная пища и т. д.).

При лечении акне легкой степени тяжести нередко бывает достаточно только наружной терапии. При акне средней и тяжелой степени кроме местного лечения может потребоваться системная терапия антибиотиками, синтетическими ретиноидами, антиандрогенами.

Для местного лечения акне наиболее широко используют синтетические ретиноиды (чаще адапален), бензоилпероксид, азелаиновую кислоту и топические антибиотики [5].

Топические ретиноиды. Считается, что топические ретиноиды являются препаратами первой линии при лечении акне. Рекомендуется назначать их максимально рано в качестве базовой терапии. Адапален оказывает антикомедогенное, комедонолитическое, противовоспалительное действие, повышает пенетрацию других лекарственных препаратов в волосяные фолликулы [4].

Бензоил пероксид. Наиболее широко используется 5% концентрация. За счет окислительного эффекта бензоил пероксид оказывает антибактериальное действие на *P. acnes* и *St. epidermidis*, обладает противовоспалительным свойством, а также оказывает влияние на комедоногенез. Даже длительное применение этого препарата не вызывает резистентности микроорганизмов [4].

Азелаиновая кислота. Азелаиновая кислота оказывает действие на три из четырех звеньев патогенеза акне: комедоногенез, воспаление, *P. acnes*. Антибактериальное действие азелаиновой кислоты реализуется за счет активного транспорта препарата внутрь бактерий и угнетающего действия на митохондрии [3, 5].

Кроме того, отмечена активность против *M. furfur* и *St. epidermidis et aureus, Candida albicans* [3, 15].

При применении препаратов азелаиновой кислоты дважды в день в течение 3 мес. в устьях фолликулов практически не обнаруживаются *P. acnes* [3—5].

Даже при длительном применении азелаиновой кислоты резистентности микроорганизмов не формируется.

Следует отметить, что азелаиновая кислота влияет на гиперактивные меланоциты, оказывая ингибирующее действие на тирозиназу, что обуславливает депигментирующее действие [4].

Известно также, что азелаиновая кислота уменьшает количество свободных жирных кислот в липидах кожи, оказывает противовоспалительное действие, угнетает 5 α -редуктазу [3,5].

Для лечения акне целесообразно использовать 15% гель [5]. Препарат назначают 2 раза в день не менее 3 мес.

Азелаиновая кислота может применяться в качестве монотерапии при лечении акне легкой степени тяжести, при непереносимости топических ретиноидов.

дов, в качестве поддерживающей терапии, при акне с тенденцией к поствоспалительной гиперпигментации. Азелаиновая кислота не обладает мутагенными и тератогенными свойствами, поэтому является препаратом выбора при лечении акне у беременных [16].

В рамках программы импортозамещения наиболее интересен препарат российского производства — 15% гель азелаиновой кислоты Азелик. Входящий в состав геля Азелик сквалан восстанавливает барьерные свойства кожи и улучшает переносимость препарата. Являясь эмолентом, сквалан не обладает комедогенными свойствами. Микрокапли сквалана заполняют пространство между чешуйками рогового слоя эпидермиса, устраняют чувство стянутости, смягчают и глубоко увлажняют кожу.

Топические антибиотики

Антибиотики не следует использовать в качестве монотерапии [3, 13, 14]. В качестве наружной терапии чаще используются клиндамицин и эритромицин. Более четверти штаммов *P. acnes* устойчивы к эритромицину, к клиндамицину же устойчивость встречается значительно реже [3, 13].

Клиндамицин относится к антибиотикам группы линкозамидов. Обладает широким спектром действия: является бактериостатиком, связывается с 50 S субъединицей рибосомальной мембраны и подавляет синтез белка в микробной клетке.

В настоящее время в России появился топический антибиотик — клиндамицина фосфат Клиндовит, который выпускается в форме 1% геля. Клиндамицина фосфат после нанесения на кожу быстро гидролизует фосфатазами в протоках сальных желез с образованием клиндамицина, обладающего антибактериальной активностью. Показана чувствительность всех исследованных штаммов *P. acne* к клиндамицину *in vitro* (МПК 0,4 мкг/мл), что объясняет эффективность применения препарата при лечении акне. После нанесения на кожу препарата количество свободных жирных кислот на ее поверхности уменьшается примерно с 14 до 2% [17]. В состав Клиндовита помимо активного компонента введен аллантоин, оказывающий противовоспалительное и успокаивающее действие, а также эмолент, обеспечивающий смягчение кожи и улучшение переносимости препарата [18]. Помимо антибактериального эффекта клиндамицин оказывает выраженное противовоспалительное действие, препятствуя хемотаксису нейтрофилов [19].

Есть отечественные и зарубежные исследования, доказывающие значительно большую эффективность

сочетанной терапии азелаиновой кислотой и местным клиндамицином в сравнении с монотерапией указанными препаратами [20—22].

В многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании, проведенном с участием 150 больных акне средней тяжести, оценивали эффект геля азелаиновой кислоты, геля клиндамицина и их комбинации (утром клиндамицин, вечером азелаиновая кислота) [20]. Лечение проводили 12 нед., каждые 4 нед. подсчитывали число воспалительных и невоспалительных элементов, индекс тяжести (ASI) и регистрировали оценку большими эффективностями проведенной терапии. Показано, что во всех трех группах пациентов достоверно снижался ASI. Наблюдали снижение ASI во всех исследуемых группах (48, 32 и 64% в группах с применением клиндамицина, азелаиновой кислоты и сочетанной терапии соответственно). Однако в группе сочетанной терапии азелаиновой кислотой и клиндамицином эффективность лечения была более выраженной. Субъективная оценка пациентов также коррелировала с показателями ASI.

В российском исследовании было показано, что включение геля азелаиновой кислоты (Азелик) в состав комбинированной топической терапии приводит к повышению терапевтической эффективности при сочетании с топическими антибактериальными препаратами. Дополнительное применение геля азелаиновой кислоты (Азелика) оказывает влияние на морфофункциональные параметры кожи, приводя к повышению уровня увлажненности кожных покровов, снижению показателя себуметрии, степени выраженности рельефа кожного покрова и уровня пигментации [21].

Таким образом, комбинация клиндамицина и азелаиновой кислоты на сегодняшний день представляется целесообразной при проведении топической терапии акне легкой и средней степени тяжести, так как такое сочетание препаратов позволяет за счет воздействия на разные патогенетические звенья дерматоза получить быстрый терапевтический эффект и улучшить индекс качества жизни у пациентов. После проведения комбинированной терапии 1% гелем клиндамицина (Клиндовит) + 15% гелем азелаиновой кислоты (Азелик) в следующей схеме: 6—8 нед. 1% гель клиндамицина (Клиндовит) 2 раза в день + 15% гель азелаиновой кислоты (Азелик) 1 раз в день возможен переход на монотерапию 15% гелем азелаиновой кислоты (Азеликом) 2 раза в день длительно (3—9 мес.) на фоне использования средств базового ухода за кожей. ■

Литература

1. Dawson A.L., Dellavalle R. P. acne vulgaris. BMJ. 2013 May 8. 346:2634. doi: 10.1136/bmj.f2634.
2. Shinjita Das; Rachel V. Reynolds. Recent Advances in Acne Pathogenesis. Implications for Therapy. Am J Clin Dermatol 2014;15(6):479—488. doi: 10.1007/s40257-014-0099-z.

3. Akne i rozatsea. Pod red. prof. N.N. Potekaeva. M: Binom 2007; 216, il. [Акне и розацеа. Под ред. проф. Н.Н. Потекаева. М: Бином 2007; 216, ил.]
4. Samtsov A.V. Akne i akneformnyie dermatozi M, 2009: 287. [Самцов А.В. Акне и акнеформные дерматозы. М, 2009: 287.]
5. Rukovodstvo po dermatokosmetologii. Pod red. E.R. Araviyskoy, E.V. Sokolovskogo. SPb: Foliant 2008; 632: il. [Руководство по дерматокосметологии. Под ред. Е.Р. Аравийской, Е.В. Соколовского. СПб: Фолиант 2008; 632: ил.]
6. Jaggi Rao, MD, FRCPC; Chief Editor: William D. James, MD Acne Vulgaris. Practice Essentials. May 20, 2016. [Medscape]
7. McInturff J.E., Modlin R.L., Kim J. The role of toll-like receptors in the pathogenesis and treatment of dermatological disease. *J Invest Dermatol* 2005 Jul; 125(1):1—8.
8. Jugeau S., Tenaud I., Knol A.C., Jarrousse V., Quereux G., Khammari A. et al. Induction of toll-like receptors by *Propionibacteriumacnes*. *Br J Dermatol* 2005;153(6):1105—13.
9. Kim J. Review of the innate immune response in acne vulgaris: activation of toll-like receptor 2 in acne triggers inflammatory cytokine responses. *Dermatol Basel Switz* 2005; 211(3):193—8.
10. Selway J.L., Kurczab T., Kealey T., Langlands K. Toll-like receptor 2 activation and comedogenesis: implications for the pathogenesis of acne. *BMC Dermatol* 2013; 13:10 doi: 10.1186/1471-5945-13-10.
11. Thiboutot D. Regulation of human sebaceous glands. *J Invest Dermatol* 2004; 123(1):1—12
12. Kabaeva T.I. Complex diagnostics using gas chromatography-mass spectrometry of the composition of sebum, microecology skin and intestine in patients with acne. *Clin Lab* 2004; 9:65—66. [Кабеева Т.И. Комплексная диагностика методом газовой хроматографии-масс-спектрометрии состава кожного сала, микроэкологии кожи и кишечника у больных акне. *Клин лаб диагностика* 2004; 9: 65—66.]
13. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am AcadDermatol* 2016 Feb 15.pii: S0190-9622(15)02614-6. doi: 10.1016/j.jaad.2015.12.037.
14. Federalnyie klinicheskie rekomendatsii po vedeniyu bolnyih akne. Rossiyskoe obshchestvo dermatovenerologov i kosmetologov 2015. [Федеральные клинические рекомендации по ведению больных акне. Российское общество дерматовенерологов и косметологов 2015.]
15. Kungurov N.V., Kohan M.M., Shabardina O. et al. Experience in the use of a new drug azelaic acid — gel skinoren — in the treatment of acne. *Clin Dermatol Venereol: scientific journal. M: Charity Central* 2005; 1: 31—36. [Кунгуров Н.В., Кохан М.М., Шабардина О.В. и соавт. Опыт использования нового препарата азелаиновой кислоты — геля скинорен — в терапии угревых сыпей. *Клин дерматол венерол: научно-практический журнал. М: Благочентр* 2005; 1:31—36.]
16. Chien A.L., Qi J., Rainer B., Sachs D.L., Helfrich Y.R. Treatment of Acne in Pregnancy. *J Am Board Fam Med* 2016 March—April; 29 (2): 254—62. doi: 10.3122/jabfm.2016.02.150165
17. Samtsov A.V. Topicheskie antibiotiki v lechenii akne. *Vestn dermatol venerol* 2011; 1: 84—85. [Самцов А.В. Топические антибиотики в лечении акне. *Вестн дерматол венерол* 2011; 1: 84—85.]
18. Monahov K.N., Dombrovskaya D.K. Acne Therapy: azelaic acid and basic care. *Vestn Dermatol Venereol* 2015; (4): 113—118. [Монахов К.Н., Домбровская Д.К. Терапия акне: азелаиновая кислота и базовый уход. *Вестн дерматол венерол* 2015; (4): 113—118.]
19. Tirgar et al. Iranian Comparison of the Effect of Azelaic Acid 20% And Clindamycin 1% In the Treatment of Mild And Moderate Acne. *J Dermatol* 2009 Iranian Society of Dermatology, p. 106—110.
20. Pazoki-Toroudi H., Nilforoushzadeh M.A., Ajami M. et al. Combination of azelaic acid 5% and clindamycin 2% for the treatment of acne vulgaris. *Cutan Ocul Toxicol.* 2011 Dec; 30 (4): 286—91 doi: 10.3109/15569527.2011.581257. Epub 2011 May 25.
21. Kondratieva Y.S., Shepileva T.N., Kokina O.A., Subbotin E.A. Comparative analysis of the efficacy of combined topical treatment of patients with papules, pustular form of acne. *Vestn Dermatol Venerol* 2015; 3: 135—140. [Кондратьева Ю.С., Шепилева Т.Н., Коккина О.А., Субботин Е.А. Сравнительный анализ эффективности комбинированной топической терапии больных папуло-пустулезной формой акне легкой и средней степени тяжести. *Вестн дерматол венерол* 2015; 3: 135—140.]
22. Hardikova S.A. Kazantseva E.V. Aripova M.L. Open comparative study on the effectiveness of and safety of 15% azelaic acid gel, adapalene gel 0.1%, 1% clindamycin gel in combination treatment of patients with papules, pustular form of mild to moderate acne *Klin dermatol venerol.* 2016; 2: 51—56 doi: 10.17116/klinderma2016152 [Хардикова С.А. Казанцева Е.В., Арипова М.Л. Открытое сравнительное исследование по изучению эффективности и безопасности применения 15% геля азелаиновой кислоты, 0,1% геля адапалена, 1% геля клиндамицина в комбинированной терапии больных папуло-пустулезной формой акне легкой и средней степени тяжести. *Клин дерматол венерол* 2016; 2: 51—56.]

об авторах:

Д.К. Домбровская — к.м.н., ассистент кафедры семейной медицины ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России
 К.Н. Монахов — д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии с клиникой ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье