

© Коллектив авторов, 2011  
УДК 616.5-002.525.4-085

**Е. В. Липова**<sup>1,2</sup>  
докт. мед. наук

**И. И. Глазко**<sup>1</sup>  
канд. мед. наук

**С. А. Шкода**<sup>1</sup>

**Р. Б. Опарин**<sup>2</sup>  
канд. мед. наук

**Е. М. Воронин**<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Российская медицинская академия последипломного образования, Москва

<sup>2</sup> Кожно-венерологический диспансер № 19, Москва

<sup>3</sup> Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии, Москва

## Перспективные направления в наружной терапии акне

Терапия акне как мультифакторного заболевания является актуальной проблемой в дерматовенерологии. В статье описаны основные патогенетические механизмы заболевания и принципы наружной терапии угревой болезни. Представлены результаты клинического исследования эффективности и безопасности геля Акнол у 38 пациентов с акне легкой и средней степени тяжести. Показана высокая терапевтическая эффективность препарата и высокая степень комплаентности проводимого лечения. Рекомендуется применение препарата в качестве монотерапии при легкой степени тяжести акне и в комбинации с системными (антиандрогенными, антибактериальными) препаратами при средней и тяжелой степени угревой болезни.

*Ключевые слова:* акне, патогенез, топическая терапия, биотехнологии

Акне (угри) в настоящее время относится к числу наиболее распространенных заболеваний и представляет одну из актуальных проблем дерматологии, что обусловлено высокой частотой тяжелых форм (5–14 % от общей заболеваемости акне), хроническим, рецидивирующим течением, психоэмоциональными нарушениями, связанными со стойкими косметическими дефектами. Эпидемиологические исследования подтверждают высокую распространенность акне у подростков — до 85–95 % [1, 2], занимающую первое место среди кожных заболеваний и косметических недостатков в данной возрастной группе [3]. Современные исследования указывают также на рост заболеваемости акне в постювенильном и старшем возрасте. По данным отечественной и зарубежной литературы, заболеваемость акне у женщин 25–55 лет составляет 3–40 % [4, 5], что связано, по-видимому, с ростом нейроэндокринных заболеваний репродуктивной системы и общесоматической патологии.

Многочисленные исследования показывают сложный мультифакторный характер этиологии и патогенеза акне [6]. В развитии угревой болезни играют роль эндокринопатии, обменные нарушения, дисбаланс клеточного и гуморального иммунитета, нарушения микроциркуляции кожи, дефицит цинка в организме, патология желудочно-кишечного тракта, гепатобилиарной системы, центральной и вегетативной нервной систем, снижение барьерно-защитной функции кожи, наследственная предрасположенность, внешние факторы [6–8].

Тактика лечения зависит от формы (легкая, средняя, тяжелая) заболевания, тяжести и распространенности процесса, пола, возраста, наличия сопутствующей эндокринной и соматической патологии, степени психосоциальной адаптации больного [9, 10].

Следует помнить о комплаентности проводимого лечения. Так, многие больные даже при тяжелых формах акне могут не придавать значения заболеванию или, наоборот, пациенты с более легкими формами могут настаивать на системной терапии.

В настоящее время разработаны рекомендации и алгоритм (табл. 1) патогенетического

Елена Валерьевна Липова  
e-mail: kursstd@mail.ru

Таблица 1

## Алгоритм терапии акне

Терапия	Легкая степень		Средняя степень		Тяжелая степень
	комедональная	папулопустулезная	папулопустулезная	узловая <sup>1</sup>	узловая <sup>2</sup>
Препараты первого выбора*	Топические ретиноиды	Топические ретиноиды + топические антибиотики	Системные антибиотики + топические ретиноиды +/- ВРО**	Системные антибиотики	Изотретиноин
Альтернативная терапия*	Азелаиновая кислота/салициловая кислота	Топические ретиноиды + топические антибиотики +/- ВРО	Системные антибиотики + топические ретиноиды +/- ВРО	Изотретиноин <sup>3</sup> Топические ретиноиды +/- ВРО/топические антибиотики	Высокие дозы антибиотика + атопические ретиноиды +/- ВРО
Для женщин	—	—	Гормоны <sup>4</sup> Топические ретиноиды +/- ВРО/топические антибиотики	Гормоны Топические ретиноиды +/- ВРО/топические антибиотики	Гормоны Системные антибиотики + топические ретиноиды +/- ВРО

<sup>1</sup> Акне папулопустулезные, единичные узлы; <sup>2</sup> акне конглобатные; <sup>3</sup> после неудачной терапии препаратами первого выбора; <sup>4</sup> антиандрогенные препараты, оральные контрацептивы; \* при необходимости присоединение физических методов лечения; \*\* поддерживающая терапия: топические ретиноиды +/- ВРО (профилактика). ВРО — *benzoyl peroxid* (бензоил пероксид)

лечения различных форм акне (XX Всемирный конгресс по дерматологии, Париж, 2002). Однако, несмотря на то, что в практике дерматовенеролога имеется достаточно широкий спектр препаратов для системной и наружной терапии акне, лечение данного заболевания остается актуальной проблемой, так как использование разных лекарственных и косметических средств приводит, зачастую, лишь к кратковременной клинической ремиссии.

Современные препараты для наружной терапии акне обладают кератолитическими, себостатическими, антибактериальными, противовоспалительными свойствами, но в то же время пока не существует ни одного универсального препарата или метода, который мог бы воздействовать на все патогенетические звенья патологического процесса.

Поскольку одним из этиологических звеньев патогенеза акне является воспаление, вызываемое представителями нормофлоры кожных покровов человека *Propionibacterium acnes* и *Staphylococcus epidermidis*, была высказана идея терапии акне как способа регуляции функционирования жизнедеятельности бактерий на разных этапах жизненного цикла с использованием регуляторных молекул пептидного, гликопротеинового и липопротеинового характера.

Идея создания субстанции «Ализактинум» и препарата «Акнол» была основана на анализе состояния современной мировой фармацевтической промышленности и основных направлений научно-исследовательских работ в ведущих биотехнологических научных лабораториях мира. Подавляющее большинство современных препаратов для наружной терапии акне является вариантами уже используемых в клинической практике лекарственных средств с улучшением тех или иных свойств действующих молекул за счет модификации, как правило, существующих или добавления новых функциональных групп. На разных этапах в разработке и изучении свойств субстанции «Ализактинум» участвовали профильные научно-исследовательские и производственные организации и специалисты Москвы (НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи РАМН, НИИ вирусологии им. Д. И. Ивановского РАМН), Московской области (НИИ биохимии и физиологии микроорганизмов им. Г. К. Скрыбина РАН (ИБФМ), Пушкино) и Санкт-Петербурга (ГНИИ особо чистых биопрепаратов). В рамках проектных и консультационных задач также привлекались профильные специалисты из других областей медицины и фармацевтической промышленности.

Субстанция «Ализактинум» является полностью натуральным комплексным биотехнологическим препаратом и представляет собой комбинацию в определенных пропорциях фракций стерильного лизата. При разработке препарата были использованы лабораторные препаративные и аналитические методы, включая электронную микроскопию (Научно-технический отчет по проекту № 00012/00050 Международного фонда технологий и инвестиций, соглашение RU/ 55229907/00012 от 31.12.2002).

Для определения влияния антимикробной активности трех серий субстанции «Ализактинум» на рост четырех коллекционных культур в соответствии с указаниями 11 Фармакопеи РФ использовали культуры из коллекции АТСС: *E. coli* 25922, *Staphylococcus aureus* 6538, *Bacillus subtilis* 6633, *Candida albicans* 885-653. В соответствии с методикой постановки исследования, в каждую пробу с 20 мл тиогликолевой среды вносили по 1 мл исходного раствора серии Ализактинума и 0,1 мл микробной взвеси (не менее 1000 КОЕ). Пробы с бактериями помещали на инкубацию в термостат при  $T=35^{\circ}\text{C}$  в течение 48 ч. Пробы с *Candida albicans* термостатировали при  $25^{\circ}\text{C}$  в течение 72 ч. Было показано, что три производственных серии субстанции «Ализактинум» не подавляли рост тест-штаммов бактерий и штамма дрожжеподобных грибов *Candida*. Таким образом, действие субстанции «Ализактинум» не может быть объяснено прямой антимикробной активностью.

В процессе изучения культуральных и ростовых свойств видов микробиологическими методами были произведены подбор и оптими-

зация среды и условий роста каждого вида бактерий, а также оптимизированы количественные методы контроля приготовления будущей субстанции. Также бактериологическими методами была исследована кинетика роста для его оптимизации и автолиза производственных штаммов-продуцентов.

Количественное и качественное содержание короткоцепочечных жирных кислот (КЖК) проводили на газожидкостном хроматографе ЛМХ. Методом газожидкостной хроматографии было определено, что в состав Ализактинума входит широкий набор КЖК. Абсолютное и относительное содержание муравьиной, уксусной ( $C_2$ ), пропионовой ( $C_3$ ), масляной ( $C_4$ ), валериановой ( $C_5$ ) и капроновой ( $C_6$ ) кислот в суммарном содержании  $C_2-C_6$  рассчитывали методом компьютерной обработки хроматограмм. Также вычисляли значения окислительно-восстановительного потенциала среды, выраженного значениями анаэробного индекса, относительного содержания изокилот (сумма изо- $C_n$ ), отдельно изо- $C_5/C_5$  в содержании  $C_2-C_6$ . Показатели относительного содержания КЖК в суммарном относительном содержании  $C_2-C_6$  находились в пределах следующих диапазонов:  $C_2$  — 0,16–1,88,  $C_3$  — 0,01–0,06,  $C_4$  — 0,03–0,06, изо- $C_4$  — 0,01–0,05,  $C_5$  — 0,01–0,02 и  $C_6$  — 0–0,01. Физиологическое и иммунное действие каждой из КЖК представлено в табл. 2.

Наличие в субстанции «Ализактинум» уксусной кислоты и, в большей степени, муравьиной и пропионовой, которые являются неспецифическими регуляторами иммунитета и особого специфического состояния бактери-

Таблица 2

#### Действие короткоцепочечных жирных кислот

Короткоцепочечные жирные кислоты	Иммунное	Физиологическое
Пропионовая кислота (пропионаты)	Антибактериальный эффект, поставка субстратов гликогена, подавление адгезии к эпителию	Образование нейромедиаторов гистамина, серотонина, бета-аланина
Муравьиная (формиаты)	Активация фагоцитоза	Энергообеспечение эпителия и поддержка ионного обмена
Уксусная (ацетаты)	Усиление местного иммунитета, поставка субстратов липогенеза	Регулирование моторной активности ЖКТ
Масляная (бутиранты)	Регулирование пролиферации и дифференциации эпителия, образование нейромедиатора гамма-аминомасляной кислоты	

альных культур (определяемого в научной литературе как *quorum sensing* — «чувство локтя»), в значительной степени определяет (но не полностью) терапевтическое действие.

Гель-фильтрацию для разделения белковых и пептидных составляющих субстанции «Ализактинум» по молекулярной массе проводили на хроматографической колонке с GS-10 (эффективный диапазон фракционирования от 10 до 0,2 кД) в трис-ацетатном буфере принудительно перистальтическим насосом при постоянной скорости с последующей денситометрией в проточном спектрофотометре при длине волны 280 нм. Определение концентрации белка и пептидов в сведенных фракциях проводили на спектрофотометре. Было подтверждено наличие широкого спектра фракции активных низкомолекулярных белков и пептидов с молекулярной массой от 200 до 1000 Д (от 2 до 9 аминокислот).

Проведенный с целью сравнительного анализа белкового и пептидного состава Ализактинума электрофорез в 9% полиакриламидном геле выявил, кроме низкомолекулярных пептидов и белков, специфический белок с молекулярной массой ~60 кД. Электрофорез выполняли по стандартной методике. Удаление из исследуемых серий данного белка приводило к резкому ослаблению или практически полному исчезновению противовоспалительного эффекта. Для окончательного установления роли указанного белка целесообразна его наработка в препаративных количествах для проверки самостоятельной биологической активности.

Для определения иммунной активности оценивали влияние различных фракций Ализактинума, полученных после хроматографического разделения, на продукцию цитокинов *IFN*-гамма, *IL-4*, *IL-10* с применением планшетной иммуоферментной тест-системы производства ООО «Цитокин». Для исследования продукции цитокинов использовали цельную кровь, взятую из локтевой вены добровольцев в силиконовые пробирки с гепарином. Оптическую плотность определяли на иммуоферментном анализаторе. Расчет количества цитокинов (пг/мл) проводили стандартно по калибровочной кривой. Используя уровни спонтанной и индуцированной продукции цитокинов, рассчитывали индекс стимуляции митогенами и индекс влияния фракций аутолизатов. Индекс стимуляции митогенами рассчитывали как отношение показателей инду-

цированной ФГА продукции к спонтанной (как к спонтанной продукции без фракций аутолизата, так и к спонтанной продукции цитокинов в присутствии фракций аутолизата). Индекс влияния фракций аутолизата на продукцию цитокинов вычисляли как отношение показателя спонтанной или индуцированной секреции цитокина при инкубации с препаратом фракции аутолиза к показателю спонтанной продукции цитокина без аутолизата. Полученные индексы позволяют оценить действие фракций аутолизата на спонтанную и индуцированную продукцию цитокинов с учетом их спонтанной составляющей. Было показано, что в большей степени исследованные фракции оказывают влияние на активацию продукции цитокинов *IFN*-гамма и *IL-10*, при этом основная цитокининдуцирующая активность определяется короткими пептидами с молекулярной массой 300–800 Д (2–6 аминокислот). Основной пик индекса влияния определен приблизительно в области 500 Д. В области молекулярных масс выше 1000 Д влияние фракций аутолиза на индукцию цитокинов не наблюдали.

Для определения ферментной активности концентрат аутолизата перед нанесением на хроматографическую колонку подвергали раздельной обработке РНК-азой, ДНК-азой и N-, C-экзопептидазой С. Было показано, что РНК-аза и ДНК-аза никак не влияют на активность Ализактинума, в то время как при обработке N-, C-экзопептидазой С происходит полная потеря активности, что может свидетельствовать о пептидной природе индуктора цитокининдуцирующей активности.

Таким образом, исходя из приведенных исследований комплексного состава субстанции, можно сделать вывод, что Ализактинум позволяет воздействовать на несколько патогенетических звеньев развития акне. КЖК определяют регуляцию жизнедеятельности и взаимодействия разных видов бактериальной флоры и изменение вязкости кожного сала. Низкомолекулярные регуляторные белки и пептиды нормализуют процесс клеточной дифференциации верхних слоев эпидермиса и вызывают легкий местный иммуномодулирующий эффект. Специфический белок способствует быстрому уменьшению визуальных признаков воспаления, а комплекс вне- и внутриклеточных ферментов улучшает процесс десквамации и вызывает легкий корректирующий «эффект пилинга».



Для изучения клинической эффективности, переносимости и безопасности геля Акнол наблюдали 38 пациентов, из них 13 (34,2 %) мужчин и 25 женщин (65,8 %) от 15 до 43 лет. Легкая степень тяжести угревой болезни была у 12 (31,6 %) больных, средняя — у 25 (65,8 %), тяжелая — у 1 (2,6 %) пациента. Все высыпания локализовались на лице. Длительность заболевания на момент начала применения Акнола составляла от 6 мес до 6 лет.

Гель Акнол наносили ежедневно 3–4 раза в день в течение 14 дней тонким слоем на предварительно очищенную кожу. Через 2 нед анализировали эффективность терапии по регрессу воспалительных и невоспалительных элементов, наличию осложнений, переносимости. Клиническую эффективность оценивали по шкале: 1 — хороший результат (значительное улучшение); 2 — удовлетворительный результат (улучшение); 3 — отрицательный результат (без эффекта).

На основании анкет APSEA и CAD1 оценивали качество жизни больных перед началом исследования, в процессе лечения и после проведенной терапии, также проводили анкетирование пациентов для оценки качества потребительских свойств препарата.

Показана высокая терапевтическая эффективность препарата при акне легкой и средней степени тяжести и высокая степень комплаентности проводимой терапии. Хороший и удовлетворительный эффект наблюдали у всех больных с легкой (12; 100 %) и у 21 (84 %) пациента со средней степенью тяжести акне. Отсутствие эффекта отмечено у 4 (16 %) пациентов с акне средней степени тяжести и у 1 больного с тяжелой степенью. Большинство пациентов отмети-

ли достаточно быстрый и выраженный противовоспалительный эффект препарата: 23,6 % оценили его как «очень хороший», 57,8 % — как «хороший», 18,6 % — как «средний». Оценок «плохой» и «очень плохой» не было.

Хорошую переносимость препарата, отсутствие местных реакций отметили 36 (94,7 %) пациентов. В двух случаях в качестве побочных эффектов наблюдали кратковременный незначительный зуд и ощущение покалывания в области нанесения препарата.

Органолептические свойства (вид, запах, консистенция, тактильные ощущения) и удобство применения препарата как «очень хорошие» отметили 11 (28,9 %) пациентов, «хорошие» — 20 (52,6 %), «средние» — 5 (13,2 %), «плохие» — 2 (5,3 %).

Отмечено значительное влияние терапии с использованием Акнола на показатели качества жизни и психосоциальное состояние больных с акне.

Таким образом, препарат «Акнол» характеризуется высокой терапевтической эффективностью и может быть рекомендован для наружной терапии акне легкой и средней степени тяжести в виде монотерапии или в составе комплексного лечения.

Быстрое уменьшение клинических признаков воспаления в результате применения Акнола способствует повышению самооценки и качества жизни пациента и готовности к его взаимодействию с врачом.

На основании проведенных наблюдений препарат «Акнол» можно рекомендовать как эффективный инновационный биотехнологический препарат для лечения акне легкой и средней степени тяжести.

## Литература

1. Cunliffe W. J. Acne: when, where and how to treat // Practitioner. 2000. Vol. 244. P. 865–870.
2. Webster G. F. The pathophysiology of acne // Cutis. 2005. Vol. 76 (2 Suppl.). P. 4–7.
3. Кунгуров Н. В., Кохан М. М., Курилко О. Н. и др. Угревая сыпь как медико-социальная проблема юношества. // Урал. мед. журн. 2004. № 3. С. 4–8.
4. Shaw J. C., White L. E. Persistent acne in adult women // Arch. Dermatol. 2001. Vol. 137 (9). P. 1252–1253.
5. Kligman A. M. Postadolescent acne in women // Cutis. 1991. Vol. 48 (1). P. 75–77.
6. Юцковская Я. А., Юцковский А. Д., Маслова Е. В., Метляева Н. Б. Опыт междисциплинарного подхода к терапии косметологической реабилитации кожи пациентов с угревой болезнью // Вестн. дерматол. 2005. № 2. С. 32–35.
7. Олисова О. Ю., Галиуллина Н. И. Угревая болезнь // Натур. фармакол. и косметол. 2004. № 1. С. 6–10.
8. Fried R. G. Nonpharmacologic treatments in psychodermatology // Dermatol. Clin. 2002. Vol. 20. P. 177–185.
9. Goodman G. Managing acne vulgaris effectively // Aust. Fam. Physician. 2006. Vol. 35 (9). P. 705–709.
10. Webster G. F. Acne vulgaris // Brit. med. J. 2002. Vol. 31. P. 475–479.

Ye. V. Lipova<sup>1,2</sup>, I. I. Glazko<sup>1</sup>, S. A. Shkoda<sup>1</sup>, R. B. Oparin<sup>2</sup>, Ye. M. Voronin<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow

<sup>2</sup> Dermato-Venereologic Dispensary № 19, Moscow

<sup>3</sup> Central Scientific Research Institute of Epidemiology, Moscow

### Perspective approaches to the topical treatment of acne

Therapy of acne as a multifactor disease is an actual problem in dermato-venereology. The most important mechanisms of the disease and principles of its topical treatment are described in the article. The results of a clinical trial of Acnol gel effectiveness and safety in 38 patients with mild to moderate acne are presented. High therapeutic effectiveness of the medication and high compliance level are demonstrated. Acnol gel can be recommended in monotherapy in mild acne and in combination with systemic treatment (anti-androgenic, antibacterial medications) in moderate to severe acne.

**Key words:** *acne, pathogenesis, topical treatment, biotechnology*

Министерство здравоохранения и социального развития  
Государственное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования

### РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ Кафедра дерматовенерологии, микологии и косметологии

107076 Москва, ул. Суцьевский вал, д. 13/1, КВД № 19, тел.: (499) 972-07-90  
107076 Москва, ул. Короленко, д. 3, тел.: (495) 964-11-52

### Учебно-производственный план на сентябрь–декабрь 2011 г.

Наименование цикла и контингент слушателей	Вид обучения (ОУ, ТУ, ПП) Форма обучения (очная, выездная, прерывистая)	Период проведения цикла
<b>Клиническая микология</b> <i>Клинические микологи</i>	ОУ очная	01.09–28.09
<b>Лабораторная микология</b> <i>Лабораторные микологи</i>	ОУ очная	02.09–29.09
<b>Клиническая микология</b> <i>В соответствии с приказами Минздравсоцразвития РФ № 705н от 09.12.08., № 415 от 07.07.09., № 581н от 12.08.09.</i>	ПП очная	06.09–27.12
<b>Лабораторная микология</b> <i>В соответствии с приказами Минздравсоцразвития РФ № 705н от 09.12.08., № 415 от 07.07.09., № 581н от 12.08.09.</i>	ПП очная	06.09–27.12
<b>Дерматовенерология</b> <i>Дерматовенерологи</i>	ОУ очная	08.09–05.10
<b>Клиническая лабораторная диагностика</b> <i>Врачи клинической лабораторной диагностики</i>	ОУ очная	14.09–11.10
<b>Болезни кожи у детей</b> <i>Дерматовенерологи, педиатры</i>	ТУ очная	21.09–04.10
<b>Трихология</b> <i>Дерматовенерологи</i>	ТУ очная	28.09–11.10
<b>Терапевтическая косметология в практике врача-дерматовенеролога</b> <i>Дерматовенерологи</i>	ТУ очная	05.10–18.10
<b>Диагностика мужского бесплодия</b> <i>Дерматовенерологи, урологи, андрологи, акушеры-гинекологи, эндокринологи, врачи клинической лабораторной диагностики</i>	ТУ очная	20.10–17.11
<b>Молекулярно-генетические методы исследования в дерматовенерологии</b> <i>Врачи клинической лабораторной диагностики, дерматовенерологи, акушеры-гинекологи, урологи</i>	ТУ очная	09.11–22.11
<b>Дерматовенерология</b> <i>Дерматовенерологи</i>	ОУ очная	23.11–20.12