



АКНЕ (ACNE VULGARIS) С ПОЗИЦИИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

М.Ю. Анисимова

Поликлиника Общевойсковой академии
(гл. врач - А.С. Анисимов), Москва

Еще древнегреческие врачи распознавали данное заболевание: в своих трудах Аристотель и Гиппократ подробно описывают симптомы, не оставляя сомнений, что проблема акне была актуальна и в прошлом. Название данного заболевания менялось на протяжении многих лет: древне-греческие и древне-римские врачи использовали разные термины. Появление современного названия «аспе» связывают с несколькими теориями: ошибочная интерпретация «асме» (греч. «высшая точка, кульминация») и намеренное употребление термина «аспе» (греч. «прыщи») в работах Этиуса (Aetius) V век до н.э.

В IX веке Willan и Bateman выделили основные варианты акне: simplex, punctata, indurata, rosacea, позднее, в 1840 г., Fuchs ввел термины: acne vulgaris, acne mentagra и acne rosacea, с тех пор и употребляется название «acne vulgaris» [28].

Первые сообщения об использовании каких-либо веществ в лечении начинаются со времен Римской империи (30/27 г. до н. э. по 395 г.). Предполагалось, что можно очистить кожу, используя серу, горячие ванны и минеральную воду. В Древнем Египте широко использовались для лечения и косметических целей пилинги [36]. Диета с исключением самых разных продуктов как метод лечения была распространена на протяжении веков. Примерно с XIV века уже рекомендовали более определенные меры: отказ от пряной еды и алкоголя (в то время проявления розацеа относили к акне). В течение XX века постепенно в лечении акне появлялись методы, которые имеют прямое отношение к современной терапии, тогда и удалось достигнуть наиболее значительных успехов в эффективном лечении акне.

Прорывом в медицине и дерматологии, в частности, можно считать развитие с 1990-х годов направления доказательной медицины (англ. Evidence-based medicine - медицина, основанная на доказательствах). The Cochrane Skin Group и the Centre of Evidence Based Dermatology - подразделения крупнейшей мировой организации - Международного кохрановского сотрудничества (The Cochrane Collaboration), в России - Общество специалистов доказательной медицины (OSDM), используя интернет-ресурсы, распространение литературы, участие в конференциях, конгрессах, симпозиумах, содействуют повышению квалификации специалистов и качеству помощи пациентам во всем мире. Одними из первых изданий, закрепившими понятие «доказательная дерматология» в мире, можно считать: «Evidence-based Dermatology» Hywel Williams 2003 и 2008 гг. Крупной и на данный момент основополагающей работой по акне с точки зрения доказательной медицины является «Guidelines of care for acne vulgaris management» редакции 2007 г. Также регулярно обновляются данные: результаты метаанализов в Кохрановской библиотеке (the Cochrane Library). С появлением этого подхода многие представления об акне, широко

распространенные и тиражируемые из издания в издание данные оказались спорными [4, 29, 37, 38, 43, 44].

Acne vulgaris - самое распространенное воспалительное, хроническое, рецидивирующее заболевание сально-фолликулярного аппарата с локализацией в области лица, спины, груди, иногда ягодиц. Акне различной степени страдают до 80 - 85% людей (данные в литературе варьируют: 35 - 90%) в возрасте 12 - 25 лет и до 11% - старше 25 лет [2, 3, 6]. Распространенность комедональной формы акне в период полового созревания приближается к 100% [3]. Поражаются представители всех рас и обоего пола. Заболевание не угрожает жизни, но требует лечения и психологической помощи [32, 33, 35, 40].

Эпидемиология

Ранние проявления акне чаще всего начинаются в подростковом возрасте. Симптомы акне могут появиться за год до менархе [5]. По данным опроса, при поздней манифестации акне (в 20 лет и старше) среди пациентов преобладают женщины - 40% [4].

Физиологическое течение подростковых акне легкой степени не превышает 4 - 5 лет, но течение других клинических вариантов заболевания может охватывать 10 - 12, а иногда даже 40 - 50 лет [6]. Более продолжительное течение заболевания типично для женщин [42].

С возрастом происходит уменьшение распространенности акне у мужчин и женщин: в 20 - 29 лет 43 и 51% соответственно, в 30 - 39 лет 20 и 35%; в 40 - 49 лет 12 и 26%; в возрасте старше 50 лет 7 и 15 % соответственно [7]. Примерно около одной трети женщин с проявлениями акне имеют клинические и/или лабораторные проявления гиперандрогении, половина пациенток имели в анамнезе акне в юности [42].

Этнические особенности заболевания довольно выражены: афроамериканцы и азиаты болеют существенно реже, у данных этнических групп крайне редки тяжелые формы акне. Однако является фактом, что заболеванию подвержены представители всех рас, обоего пола [6, 8].

Акне могут носить семейный характер: у большинства больных с тяжелым течением акне один или оба родителя имеют в анамнезе акне такой же степени тяжести. Предполагается полигенное наследование: подтвержден полиморфизм дупликаций GGN и CAG гена рецептора андрогенов (AR) Xq11q12, Xq12-13, обнаружена корреляция при замещении (T-C) в отвечающем за синтез андрогенов гене CYP17 и развитии тяжелой кистозной формы акне [20, 21]. Тяжелая степень акне характерна для кариотипа XYY [5, 8].

Этиология и патогенез

Ключевую роль в формировании заболевания играют генетические факторы [9, 10]. Предполагается доминантный путь передачи заболевания. Клинические про-

явления патологии преимущественно определяются наследственными факторами (предрасположенность к себорее, фолликулярной эпидермальной гиперпролиферации и т.д.). Группы генов, отвечающих за развитие акне: ген рецептора андрогенов (AR), ген CYP17.

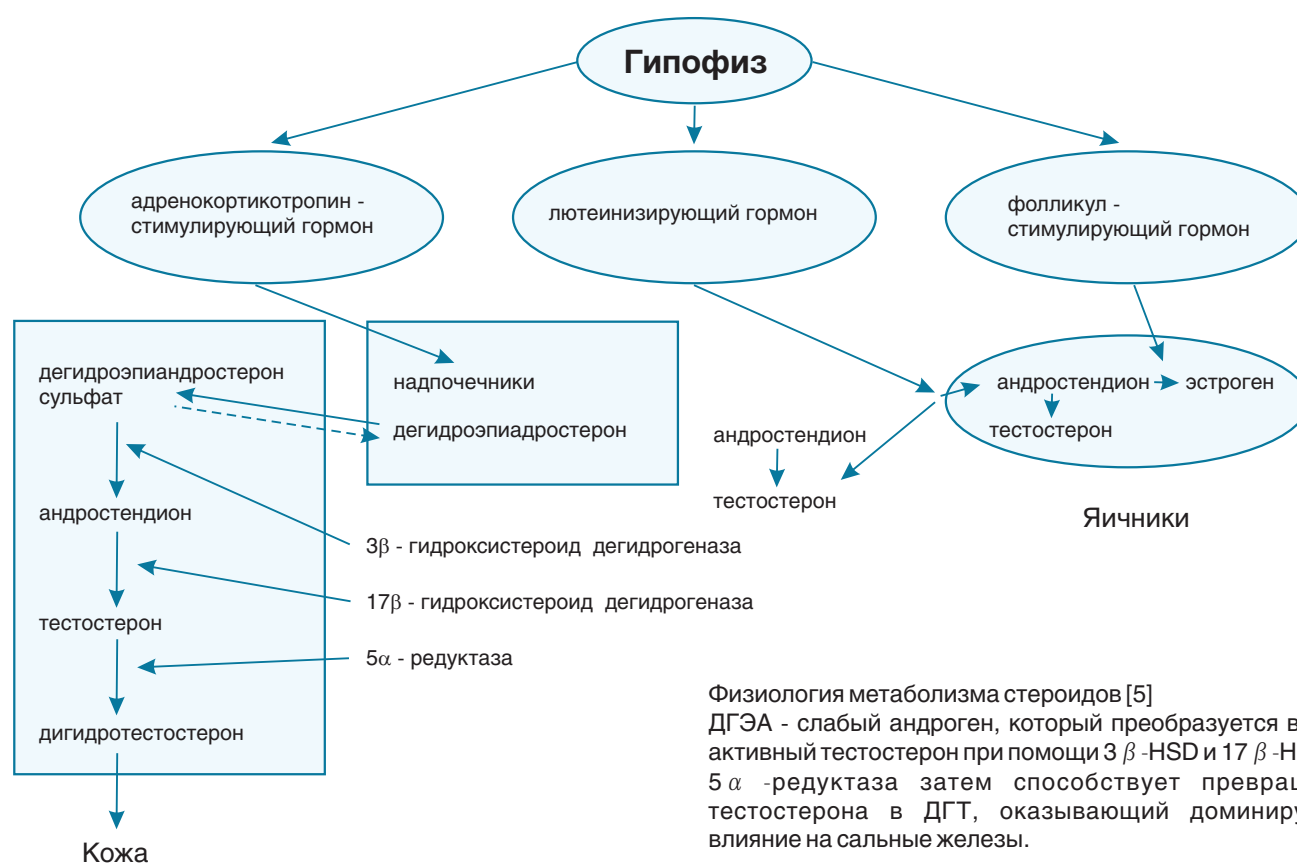
В развитии акне также имеют значение факторы внешней среды: ультрафиолетовое излучение, косметические средства на основе масел (комедоногенный эффект), механическое травма, в том числе и самоповреждение пациента, фактор стресса.

Современные исследования расширяют представление о патогенезе акне, отклоняясь от предшествующих тенденций в сторону выделения какого-либо одного главного фактора, как это было ранее (например, только доминирующая роль андрогенов). Как раз, наоборот, в современных мировых изданиях принято выделять 4 основных фактора, а вот уже при более подробном описании каждого детализируется важная роль андрогенов [4, 5, 10, 23, 27, 40]:

1. Патологический фолликулярный гиперкератоз

- фолликулярная эпидермальная гиперпролиферация с утолщением рогового слоя протоков желез: усиливается пролиферация кератиноцитов и уменьшается десквамация. В результате формируется гиперкератотическая пробка, состоящая из себиума, кератина (микрокомедон) в фолликулярном канале. В норме в просвете фолликулярного канала имеется тонкий слой корнеоцитов, который легко отторгается, что замедляется при комедонообразовании и приводит к закупорке фолликула (микрокомедон), в свою очередь нарушение нормального отшелушивания корнеоцитов способствует

ретенционному гиперкератозу, что приводит к образованию в устьях пробок (кератин, себум, микроорганизмы) - комедонов. Предполагается, что при гиперкератозе акроинфундибулума сначала образуются открытые комедоны, при гиперкератозе инфраинфундибулума - закрытые. В закрытых комедонах дренаж себиума и продуктов жизнедеятельности *P. acnes* полностью блокирован, как и доступ воздуха. Темный цвет комедонов обусловлен накоплением меланина. Однозначно пока неизвестно, что именно инициализирует гиперпролиферацию кератиноцитов и их адгезию, однако предполагается действие следующих факторов: андрогены, уменьшение количества линолевой кислоты, увеличение активности интерлейкина-1 α (ИЛ-1). По сравнению с эпидермальными кератиноцитами в фолликулярных кератиноцитах выше активность 17 β - HSD и 5 α - редуктазы, что приводит к увеличению продукции дигидротестостерона (ДГТ), который стимулирует пролиферацию кератиноцитов и увеличивает продукцию себиума. Проплиферация фолликулярных кератиноцитов также регулируется линолевой кислотой. Ее уровень снижается при акне и восстанавливается при лечении ретиноидами. Довольно низкий (субнормальный) уровень линолевой кислоты может индуцировать гиперпролиферацию фолликулярных кератиноцитов и продукцию провоспалительных цитокинов. Гиперпролиферация кератиноцитов также может способствовать ИЛ-1. Антагонисты рецепторов ИЛ-1 ингибируют формирование комедонов (см. рисунок).





2. Повышенная секреция сальных желез (себорея)

Сальные железы увеличиваются в период адrenaр-хe, в это же время усиливается и продукция себиума, что совместно с фолликулярным гиперкератозом и образованием комедонов обеспечивает благоприятные условия для роста *P. asne*: анаэробная богатая липидами среда (триглицериды). Компоненты себиума - триглицериды - играют заметную роль в развитии акне, являясь питательной средой для бактерий.

P. asne – представитель нормальной условно-патогенной флоры кожи, который расщепляет триглицериды (ТГ) до свободных жирных кислот, способствующих дальнейшему скоплению и колонизации этих же бактерий, создавая условия для развития воспаления и формирования комедонов. При значительном расширении заполненных кератином, себиумом, бактериями комедонов, происходит разрыв протока сальной железы с развитием интенсивного фокального воспаления.

По результатам некоторых исследований у пациентов с акне продукция себиума больше по количеству, чем у людей без симптомов акне, однако качественно не выявляется каких-либо отклонений при сравнении групп. С развитием направления доказательной медицины будут пересмотрены многие «стереотипы» и противоречия, тем более что объективные методы изучения появились относительно недавно [5, 44, 45].

По современным данным, андрогены считаются инициальными триггерами этого процесса [10]. В некоторых изданиях андрогены выделяются как отдельный фактор наряду с основными четырьмя [27], в большинстве других их действие относится к факторам себореи и фолликулярного гиперкератоза [4, 5, 10, 23].

Андрогены влияют на секрецию себиума (свободный тестостерон тестикулярного или овариального происхождения, дегидроэпиандростерон, и δ 4-андростендион надпочечникового генеза), увеличивая активность себоцитов. Есть несколько предположений о роли андрогенов: гиперсекреция себиума может быть следствием высокого уровня андрогенов, а также высокой чувствительности к ним сальных желез, что условно принято выделять в отечественной литературе как абсолютную и относительную гиперандрогению соответственно. Чувствительность рецепторов, возможно, определяют ферменты клеток сальных желёз: 17- β ГСД, 3- β ГСД и 5 α -редуктаза. Первые 2 фермента метаболизируют дегидроэпиандростерон и андростендион в тестостерон, а 5 α -редуктаза переводит свободный тестостерон в ДГТ, который и является непосредственным гормональным стимулятором синтеза себиума. У пациентов с акне биосинтез ДГТ в сальных железах выше, чем у здоровых, в 2 - 30 раз, причем у мужчин этот процесс более интенсивный [5, 23, 24].

Большинство пациентов с акне не имеют лабораторного изменения уровня андрогенов. Есть предположение о значении рецепторов андрогенов сальных желез в патогенезе акне, так как у людей с нечувствительностью (недостаточно рецепторов андрогенов) нет симптомов акне, себореи [48]. Тем не менее, акне может ассоциироваться с повышением уровня андрогенов. Лабораторно и/или клинически диагностируемая гиперан-

дрогения («гиперандрогенизм» в иностранной литературе) требует тщательного анализа и исключения эндокринологических заболеваний (новообразования яичников и надпочечников, врожденная надпочечниковая гиперплазия, синдром поликистозных яичников).

3. *Propionibacterium asne* - грамположительная анаэробная бактерия сальной железы, клеточная стенка которой содержит антиген, который стимулирует появление антител с активацией комплемента, что инициирует каскад провоспалительных реакций. Также *P. asne* продуцирует липазы, протеазы, гиалуронидазу, хемотаксический фактор, стимулирует усиление регуляции цитокинов, связываясь с рецепторами моноцитов и полиморфноядерных клеток, окружающих сальную железу. Несмотря на то что зависимость между количеством *P. asne* на поверхности кожи и тяжестью заболевания отсутствует, колонизация протоков сальных желез этой бактерией может быть связана с активностью воспаления. По результатам некоторых исследований *P. asne*, стимулируя продукцию кортикотропин-рилизинг гормона, оказывает влияние и на дифференцировку кератиноцитов, и усиливает локальное воспаление, оспаривая представление, что данный микроорганизм способен вносить свою роль только в развитие воспаления, не влияя на формирование микрокомедонов на начальных этапах развития акне [31].

В развитии воспалительной реакции могут принимать участие также *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus* патогенеза [10].

4. Воспалению

способствуют многие факторы: *P. asne*: энзимы, продуцируемые бактериями, способствуют деградации стенки фолликула и его разрыва, поверхностный протеин бактерии может играть роль как антиген, запускающий гуморальный и клеточно-опосредованный иммунный ответ, белки шока, которые высокоиммуногены, также продуцируются данными микроорганизмами, как и порфирины; toll-рецепторы, связывающиеся с бактериями, способствуют высвобождению цитокинов (ИЛ-8, ИЛ-2), в результате происходит высвобождение лизосомальных ферментов нейтрофилов [41, 46].

Классическая гипотеза формирования акне предполагает, что воспаление - следствие заболевания акне, но есть современные данные, что кожное воспаление может предшествовать формированию акне и фактически обуславливать их развитие [5, 18, 47]. Отмечены особенности иммунологической реактивности у пациентов с акне: дефектная способность CD14+ - клеток фагоцитировать *P. acnes* [13].

Какие новые факты установлены и подтверждены в патофизиологии акне [17]:

- воспаление предшествует гиперкератозу;
- *P. acnes* провоцирует воспаление через активацию толл-подобных - рецепторов (TLR);
- рецепторы, активирующие пролиферацию перокси-сом, частично регулируют продукцию себиума;
- в сальных железах выполняется нейроэндокринная функция, локальный ответ на стресс;
- андрогены влияют на фолликулярные корнеоциты;
- окисленные липиды могут стимулировать продукцию медиаторов воспаления;
- матриксные металлопротеиназы (MMPs) в себиуме обнаруживаются при акне; их количество уменьшается в ходе лечения.

Классификации и клинические проявления

Заболевание имеет широкий диапазон клинических проявлений. Существует множество вариантов классификаций, каждая из которых создает определенные преимущества для практической работы врача.

По обновленным рекомендациям 2007 г. определение акне содержит клиническую характеристику: *acne vulgaris* - хронический воспалительный дерматоз, при котором отмечается наличие открытых и закрытых комедонов (невоспалительные проявления акне) и воспалительных поражений кожи, включающих папулы, пустулы и узлы [43].

Универсальной классификации нет, но по определению для работы практических специалистов рекомендуются наиболее распространенные и относительно простые классификации, например:

- **невоспалительные** или комедональные акне [1,4] преимущественно представлены микрокомедонами, открытыми комедонами («черные угри») и закрытыми комедонами («белые угри») с незначительным прояв-

лением воспаления или без него. Являются патологией сальных желез, практически не связанных с волосяным фолликулом пушковых волос, поэтому возникают эти угри исключительно на гладкой коже.

- **воспалительные** акне характеризуются проявлениями воспаления в виде элементов: пустул, папул, узлов и могут подразделяться на папулопустулезные, узловые, конглобатные в зависимости от преобладающего типа поражения. Являются патологией сальных желез другого типа, связанных и являющихся составной частью волосяных фолликулов (пушковых, щетинистых и длинных волос). Поэтому эти акне могут возникать как на гладкой коже, так и волосистой части головы.

- **тяжелые формы акне:** конглобатные (шаровидные, нагроможденные, сливные), узловато-кистозные, флегмонозные (абсцедирующие) - эти более редкие формы акне, которые характеризуются воспалительными поражениями, прогрессирующие с формированием абсцессов и гранулем.

Классификация по степени тяжести [43, 49] The Combined Acne Severity Classification		
Степень тяжести	Описание	Соответствие элементов
Легкая	- комедоны +/- единичные воспалительные папулы или пустулы - нет рубцевания	20 комедонов или 15 воспалительных элементов, или 30 общее число элементов
Средняя	- комедоны + папулы/пустулы (преимущественно лицо) - рубцы возможны	20 - 100 комедонов или 15 - 50 воспалительных элементов, или 30 - 125 общее число элементов
Тяжелая	- множественные элементы с распространением на другие участки тела и/или узловатокистозные акне - к тяжёлым можно отнести акне средней степени тяжести, не поддающиеся лечению в течение 6 мес - выраженные рубцовые изменения	5 узлов или общее число комедонов 100, или общее число воспалительных элементов 50, или 125 общее число элементов

Что касается отечественных изданий, более популярны сложные классификации: G. Plewig и A. Kligman (1994 г.) и К. Н. Суворовой, Н. В. Котовой (1997 г.) с наиболее полным перечнем видов акне [24], однако *acne vulgaris* - более ограниченное понятие, чем акне как общий термин, который может включать все перечисленные ниже виды.

Так как термин *acne vulgaris* имеет длительную историю, за это время сложились разные варианты его использования в практике. Некоторые специалисты понимают под этим названием только наиболее часто встречающуюся форму юношеских угрей - папулопустулезную (комедоны, папулы, пустулы), либо юношеские угри со всеми формами. Также есть вариант, включающий: угри новорожденных, угри младенцев, юношеские и взрослые [1]. Вопрос скорее имеет не спорное значение, а удобство практического применения.

Классификация G. Plewig и A. Kligman (1994 г.)

Акне новорожденных (*acne neonatorum*)

Акне младенцев (*acne infantum*)

• Акне конглобатное младенцев

Акне юношеские (*acne juvenilis*)

• Акне комедоновое

- Акне папулопустулезное
- Акне конглобатное
- Акне инверсное
- Акне молниеносное
- Сolidный персистирующий отек лица при акне
- Акне механическое

Акне взрослых (*acne adultorum*)

- Акне области спины
- Акне тропическое
- Позднее акне у женщин
- Предменструальные акне
- Постменопаузальные акне
- Гиперандрогенные акне у женщин
- Акне при адролитеоме беременных
- Андрогенные акне у мужчин
- Конглобатное акне у мужчин с хромосомным набором ХУУ
- Бодибилдинговое акне
- Допинговое акне
- Тестостерониндуцированные молниеносные акне у высокорослых подростков
- Акне контактное** (*contact acne, acne venenata*)
- Акне косметические



- Акне, спровоцированные помадой для волос
- Хлоракне
- Акне, спровоцированные маслами, дегтем, смолами

Акне комедоновое вследствие физических факторов

- Солнечные комедоны (болезнь Фавра-Ракушо)
- Майорка-акне (acne aestivalis)
- Акне вследствие ионизирующей радиации: рентгеновское излучение

Классификация К. Н. Суворовой, Н. В. Котовой (1997 г.)

А. Конституциональные акне, идиопатические акне.

1. Себорейные акне в детском, подростковом и юношеском возрасте:

- 1) акне новорожденных (acne neonatorum);
- 2) акне младенцев (acne infantum);
- 3) юношеские акне (acne juvenilis).

2. Поздние акне:

- 1) предменструальные акне;
- 2) постменопаузальные акне;
- 3) поздние гиперандрогенные акне (синдром Штейна - Левентала и другие гиперандрогении у женщин);
- 4) конглобатно-кистозные акне у мужчин с хромосомным синдромом полисомии игрек (ХУУ) и синдромом Клайнфельтера.

Б. Провоцированные акне.

1. Артифициальные (механические, травматические).
2. Масляные (в том числе профессиональные, смоляные и дегтярные).
3. Косметические (acne toxica, acne venenata, acne de la brillanteine).
4. Экскориированные акне (acne excoeriee des jeunes filles, acne neurotica).

В. Особые формы акне.

1. Грамотрицательные фолликулиты.
2. «Пиодермия лица».
3. Резистентное акне.

Лабораторная диагностика может потребоваться дополнительно:

- в большинстве случаев не требуется
- клинические проявления гиперандрогении, в том числе и при недостаточной эффективности проводимого лечения, особенно у женщин могут быть показаниями к лабораторной оценке уровня андрогенов. При обнаружении лабораторных и клинических проявлений гиперандрогении необходимо обязательно исключение эндокринологических заболеваний (новообразования яичников, надпочечников, врожденная гиперплазия надпочечников, синдром поликистозных яичников (СПКЯ) - консультация гинеколога, эндокринолога [5, 34, 41].

- бактериальный посев на флору с элементов акне, если неэффективно проводимое лечение, в том числе с определением чувствительности к антибиотикам, исключение дифференциального ряда (например, грамнегативный фолликулит) [5, 43].

Дифференциальный диагноз акне [5, 26]:

Дифференциальный диагноз акне более масштабный, чем может показаться на первый взгляд, но возраст начала клинических проявлений, морфология, локализация могут помочь специалисту проанализировать ситуацию каждого конкретного пациента.

В неонатальном периоде акне должны быть дифференцированы от гиперплазии сальных желез, которая встречается у 50% здоровых детей [25]. Это кратковременно возникающие на щеках, коже лба, переносицы папулы желтого цвета. В последнее время появились сомнения, являются ли неонатальные акне в полном смысле угрями, так как было показано, что при схожих клинических проявлениях по результатам посева содержимого себиума была выделена *Malassezia sympodialis* (представитель условно-патогенной флоры), отмечено положительное влияние кетоконазола на течение заболевания, такое состояние кожи названо neonatal cephalic pustulosis. Являются ли эти заболеваниями «синонимами», пока не определено окончательно. На данное время эти состояния разделяются. При значительном количестве пустулезных элементов рекомендуется брать анализ на посев содержимого для определения *Malassezia* [11].

Потница также возникает в первые дни жизни, чему способствует перегревание, чрезмерное «укутывание», что ведет к временной обструкции протока эккринной потовой железы. В итоге появляются папулы и пустулы. В течение нескольких месяцев после рождения могут сохраняться милиумы (milia) на щеках, коже носа.

Комедональные варианты акне дифференцируются с акнеподобными высыпаниями, также сопровождающимися фолликулярной окклюзией: «помадные» и профессиональные акне, контактные акне. Гиперплазия сальных желез - достаточно частая находка у взрослых, но относительно редко встречается у подростков. Единичные расширенные комедоны лучше классифицировать как расширенные поры Вайнера (Winer).

Такие образования фолликулярного аппарата, как трихоэпителиомы, триходискомы, фиброфолликуломы, могут проявляться в виде множественных невоспалительных образований кожи лица.

Воспалительные элементы - папулы и пустулы - должны быть верифицированы от множества форм фолликулитов. Для фолликулитов характерны мноморфные элементы и отсутствие комедонов. Грамотрицательный фолликулит может развиваться в результате продолжительного лечения обыкновенных угрей.

Актуальным в последнее время становится дифференциальный диагноз акне и розацеа. Наличие телеангиэктазий, эритемы, папул, действие провоцирующих факторов, локализация, возраст (более позднее начало, чем при акне) могут помочь в диагностике. Длительное использование кортикостероидов, особенно фторированных, - важный факт анамнеза, который позволяет предположить розацеаподобный периоральный / стероидный дерматит.

В современных авторитетных изданиях рекомендуется обращать внимание на дифференциальный диагноз не только с известными, но и с редкими кожными патологиями [5, 26].

Наиболее вероятные варианты [5]:

• закрытые комедоны:

- милиумы
- гиперплазия сальных желез

• открытые комедоны:

- расширенные поры Вайнера (структурная аномалия, расширенный солитарный комедон)
- синдром Фавра - Ракушо (эластоз + множественные открытые/закрытые комедоны на актинической пора-

женной коже вследствие воздействия физических факторов, ультрафиолетовое излучение; часто наблюдается у курящих)

• **воспалительные акне:**

- розацеа
- периоральный дерматит

• **неонатальные акне:**

- потница (miliaria rubra)

Необходимо принимать во внимание другие варианты:

• **закрытые комедоны:**

- фиброфолликулома
- кожная остеома (osteoma cutis)
- трихоэпителиома
- триходискома
- эруптивные vellusные волосные кисты, сложная стеатоцистома

- коллоидные милиумы (воздействие ультрафиолетового излучения, ГСМ, гидрохинолона)

• **открытые комедоны:**

- trichostasis spinulosa («пучкообразные» волосы; расширенные волосные фолликулы, содержащие многочисленные vellusные волосы и кератин)

- комедоновый невус (гамартрома; входит в состав синдрома эпидермального невуса)

• **воспалительные акне:**

- псевдофолликулит бороды и усов
- келоидные акне (acne keloidalis nuchae)
- keratosis pilaris (генетическое нарушение кератинизации волосного фолликула)
- некротические эскориации (в результате постоянного расчесывания кожи)
- lupus miliaris disseminatus faciei (как возможный вариант гранулематозной розацеа)

• **неонатальные акне:**

- гиперплазия сальных желез
- потница

Всегда необходимо исключить:

• **открытые/закрытые комедоны:**

- акне в результате приема лекарственных препаратов, например, кортикостероидов
- контактные акне
- хлоракне

• **воспалительные акне:**

- акне в результате приема лекарственных препаратов, например кортикостероидов
- бактериальный (стафилококковый) фолликулит
- грамотрицательный фолликулит
- эозинофильный фолликулит
- фурункул/карбункул
- **неонатальные акне:**
- кандидоз
- neonatal cephalic pustulosis

Лечение (с указанием уровней достоверности A, B, C, D) [4, 5, 6, 24, 26, 29, 39, 40, 41, 43, 44, 49].

Понимание основных этапов патофизиологии акне позволяет сформулировать основные терапевтические принципы:

- коррекция фолликулярного гиперкератоза / нарушения десквамации;
- уменьшение проявлений себореи;
- уменьшение бактериальной популяции волосного фолликула, особенно *P. acne*;
- противовоспалительное действие.

В клинической практике для достижения лучшего результата, начиная со средней степени тяжести акне, используются различные комбинации методов лечения.

Наружное лечение:

- **очищение кожи (C)**

Использование синтетических детергентов позволяет очищать кожу без изменения нормального pH-фактора. Некоторые антибактериальные средства, содержащиеся в средствах для умывания, такие, например, как триклозан, подавляют грамположительную флору, увеличивая популяции грамотрицательной. По результатам исследований были сделаны выводы, что очищение/умывание кожи 2 раза в день со щадящим моющим средством может содействовать положительному результату [4]. По данным некоторых исследований, очищение кожи может быть полезным даже без использования лекарств, особенно при легкой степени акне [12]. Косметические средства, содержащие лекарственные компоненты, например салициловую кислоту, бензоил пероксид, могут быть более комфортны для пациента, особенно при нанесении на кожу спины (труднодоступные участки тела). Очищение кожи, уход как дополнительная помощь в лечении способствуют более эффективному действию лекарств. Рекомендуется не использовать мыло, абразивные средства, скрабы, кондиционеры для волос, спиртосодержащие и др. раздражающие вещества.

На период активного солнца, летом необходимо использовать солнцезащитные средства против UVA и UVB каждое утро и днем.

- **топические средства**

Топические средства, такие как сера-, сульфациламид- и резорцинсодержащие средства, средства с салициловой кислотой, доступны в разных лекарственных и косметических формах без рецепта и без назначения специалиста (C). У азелаиновой кислоты (C) есть как антибактериальные, так и комедонолитические свойства. Дополнительно это еще и конкурентный ингибитор тирозиназы, т.е. способствует уменьшению явлений пигментации. Средство безопасно в период беременности и кормления грудью.

Бензоил пероксид (A) обладает выраженным антибактериальным действием, однако может вызывать значительную сухость кожи, контактный раздражительный дерматит. Средство значимо для продолжительного применения, так как бактерии не способны развить устойчивость к нему, что идеально подходит для комбинированной терапии. Примерно одинаково эффективен при концентрациях 2,5, 5,0 и 10 %, но контактный раздражительный дерматит выражен тем больше, чем выше концентрация. Один из наиболее предпочтительных вариантов наружного лечения ввиду распространяющейся устойчивости к антибиотикам [16].

- **наружные антибиотики**

Эритромицин (A) и клиндамицин (A) используются в лечении как самостоятельно, так и в комбинации с бензоил пероксидом. Предпочтительнее назначать клиндамицин, чем эритромицин (устойчивость встречается чаще). Возможны комбинации: антибиотик + бензоил пероксид + ретиноиды или антибиотик + бензоил пероксид [19].

- **ретиноиды**

Ретиноиды подразделяются по их способности связываться и активировать рецепторы ретиноевой кислоты. Некоторые ретиноиды имеют химическую структуру



ру, схожую с третиноином (трансретиноевая кислота), но могут значительно отличаться (адапален обладает более сильным эффектом).

Третиноин (А) используется широко, имеет мощный комедонолитический, противовоспалительный, однако и наибольший потенциал раздражения кожи из всех средств. Третиноин инактивируется сопутствующим использованием бензоил пероксида.

Адапален (А) (в России «дифферин») - синтетический фотостойчивый ретиноид, который может использоваться одновременно с бензоил пероксидом. В сравнительных исследованиях у 0,1 % геля адапалена получена большая или равная эффективность по сравнению с гелем третиноин. Комбинация адапалена и бензоил пероксида (0,1% адапален + 2,5% бензоил пероксид) в исследованиях показала большую эффективность (начало эффекта примерно через 1 нед), чем монотерапия [18].

В результате действия наружных ретиноидов в виде побочного эффекта может развиваться контактный раздражительный дерматит, чтобы минимизировать раздражающее действие рекомендуется использовать препарат в течение короткого периода времени (5 мин) с последующим смыванием мягким очищающим средством.

Ретиноиды противопоказаны при беременности и кормлении грудью.

- системная терапия: антибактериальные средства (антибиотики)

Тетрациклины

Тетрациклин (В) используют в дозах от 500 мг в сутки до 1000 мг в сутки. Высокие дозы до 3500 мг в сутки применяют в серьезных случаях под контролем функций печени. Принимают натощак за 1 ч до еды или через 2 ч после.

Также широко используются производные тетрациклина (доксикалин, миноциклин). Преимущество доксициклина (А) в том, что препарат может приниматься независимо от приема пищи в дозах от 50 до 100 мг 2 раза в день. Основное неудобство - его способность индуцировать развитие фотосенсибилизации, включая фотоонихолизис, поэтому в летний период предпочтителен другой антибиотик.

Миноциклин (В) принимают в дозах от 100 до 200 мг в сутки. Необходим контроль, так как возможна иссинячкерная пигментация, особенно в рубцовых изменениях пост - акне, на твердом небе и других участках кожи. Миноциклин не рекомендуется использовать в качестве препарата первого выбора [5].

Макролиды

Эритромицин (А) использовали при невозможности применения тетрациклинов, так как нередко случаи устойчивости *P. acne* к данному препарату. Его использование обычно ограничивается применением у беременных, кормящих и детей.

Азитромицин (В) используют в дозах от 250 мг до 500 мг 3 раза в неделю. Характерны временные побочные эффекты в виде диареи, расстройств желудочно-кишечного тракта, которые прекращаются с окончанием приема препарата и обычно не требуют лечения.

Клиндамицин (С) и дапсон (С) используют реже, системное применение клиндамицина имеет высокий риск псевдомембранозного колита. Однако наружное использование клиндамицина все еще актуально, осо-

бенно в комбинации с бензоил пероксидом.

Дапсон (С) - сульфон, который может быть полезен при устойчивости к другим антибактериальным препаратам в случаях стойких к лечению акне. Применяется в течение 3 мес в дозе 50 - 100 мг/сут. Перед лечением определяется уровень глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы [5].

Антибиотики и устойчивость

Антибиотики используются в лечении акне с 1960 г. Примерно через 20 лет специалисты столкнулись с проблемой устойчивости к лечению. Устойчивость должна предполагаться при отсутствии ответа на лечение после 6 нед терапии. За 25 лет использования макролидов и тетрациклинов получена возрастающая устойчивость *P. acnes* ко всем их представителям, используемым в лечении акне. Наибольшая устойчивость была обнаружена для эритромицина, наименьшая - для липофильных тетрациклинов (доксикалин, миноциклин). Чтобы предотвратить резистентность, предписывается избегать длительной монотерапии антибиотиками, в наружном лечении предпочтительна комбинация антибиотиков с бензоил пероксидом. По результатам сравнительных исследований терапия комбинацией препаратов (антибиотик + бензоил пероксид; + -ретиноид) более эффективна, чем монотерапия [41].

Гормональная терапия акне

Андрогены играют важную роль в патогенезе акне. Цель гормональной терапии - снижение влияния андрогенов на сальные железы, что может быть достигнуто с помощью антиандрогенов или препаратов, уменьшающих синтез андрогенов в яичниках или надпочечниках. С данной целью потенциально могут быть использованы следующие классы препаратов: оральные контрацептивы, глюкокортикоиды или агонисты ГнРГ. В частности, для женщин с умеренным или тяжелым течением акне при неэффективности других вариантов лечения гормональная терапия может быть эффективной. Наиболее актуальны оральные контрацептивы и спиронолактон (верошпирон). Предпочтительно рассматривать варианты лечения именно в такой последовательности: контрацептивы, верошпирон, флутамид, ввиду побочных эффектов препаратов и эффективности комбинированные оральные контрацептивы более предпочтительны как препараты выбора, особенно на начальных этапах гормонального лечения акне.

Оральные контрацептивы

Уровень андрогенов нормален у большинства пациентов с акне, но даже в этом случае гормональная терапия может быть эффективна. Отмечено, что акне у взрослых женщин может проявляться в виде воспалительных изменений в области нижней половины лица и шеи, в том числе при ассоциации с предменструальными симптомами. У прогестинов III поколения (дезогестрел, норгестимат и гестоден) наиболее низкая антиандрогенная активность. В настоящее время препараты этой группы одобрены FDA для лечения акне. Ципротерона ацетат (А) рассматривается отдельно: накоплено наибольшее количество данных по его использованию при акне, относится к препаратам выбора. Для оценки эффекта контрацептива необходим прием не менее 3 - 6 мес. Однако успешно с учетом побочных эффектов могут в лечении акне использоваться и другие комбинированные препараты: ципротерона ацетат, дроспиренон в сочетании с эстрогенами (Диане-35, Джес).

Антиандрогены

В случаях недостаточной эффективности основного лечения, включая контрацептивы, либо наличия противопоказаний может быть предложен для лечения спиронолактон. Спиронолактон (В) (верошпирон) функционирует и как блокатор рецепторов андрогенов, и как ингибитор 5 α -редуктазы. В дозах от 50 до 100 мг 2 раза в день возможно уменьшение продукции себума, улучшение состояния кожных покровов. Препарат обладает побочными эффектами: повышение концентрации мочевины, гиперкреатининемия, гиперурикемия, нарушение водно-солевого обмена и КОС (метаболический гипохлоремический ацидоз или алкалоз); мегалобластоз, агранулоцитоз, тромбоцитопения, что может потребовать лабораторного контроля, также при длительном применении у женщин: дисменорея, аменорея, метрорагия в климактерическом периоде, гирсутизм, огрубение голоса, болезненность молочных желез, карцинома молочной железы, что ограничивает его применение. Возможна комбинация с оральными контрацептивами. Противопоказан при беременности.

Ципротерона ацетат (Андрокур) (А) - прогестин с антиандрогенным эффектом. Блокирует рецепторы андрогенов. Широко используется в лечении акне, андрогенной алопеции у женщин как препарат выбора.

Флутамид (С) - блокатор рецепторов андрогенов, используется в дозе 250 мг 2 раза в день в комбинации с оральными контрацептивами для лечения акне, если имеются основные эндокринологические / гинекологические показания к препарату. Флутамид обладает мощным тератогенным эффектом при наличии плода мужского пола, поэтому обязательна надежная контрацепция. Может вызывать токсический гепатит, необходим контроль функций печени [41].

Глюкокортикоиды (В)

Системное использование глюкокортикоидов у пациентов с акне ограничено преимущественно больными с врожденной дисфункцией коры надпочечников.

Агонисты Гн-РГ (С)

Агонисты Гн-РГ способствуют уменьшению секреции гонадотропина, что приводит к подавлению активности половых желез. В клинических исследованиях была отмечена удовлетворительная эффективность в отношении акне, и слабая - гирсутизма. Однако применение препарата при акне ограничено серьезными побочными эффектами. Данные препараты могут быть использованы исключительно в том случае, если имеется иная патология, для лечения которой показаны агонисты Гн-РГ, и акне являются сопутствующей проблемой основного диагноза [5].

Изотретиноин (А)

Использование системного ретиноида стало революцией в терапии тяжелых резистентных к лечению акне. Современный подход позволяет использовать препарат при разных вариантах акне, включая любые проявления, устойчивые к лечению системными антибиотиками, у пациентов со значительными психоэмоциональными переживаниями по поводу заболевания. Изотретиноин эффективен также в отношении грамотрицательного фолликулита, *pyoderma faciale*, фульминантной формы акне. У большинства пациентов клинический эффект довольно продолжителен (годы).

Противопоказан категорически при беременности и кормлении грудью. Если женщина детородного возрас-

та под наблюдением врача выбирает лечение системными ретиноидами, то должно быть выбрано два надежных метода контрацепции для одновременного использования минимум за 1 мес до начала приема препарата, одновременно с приемом препарата и в течение как минимум, 1 мес после окончания курса.

Терапия сопровождается выраженными побочными эффектами, зависящими от режима приема (доза, продолжительность и т.д.). По данным некоторых исследований после 2 мес приема препарата отмечено увеличение уровня гомоцистеина. Авторы полагают, что прием изотретиноина может увеличивать риск развития сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с гипергомоцистеинемией [30]. Рекомендуемая дозировка находится в диапазоне 0,5 - 1,0 мг/кг (2,0 мг/кг - максимальная суточная доза) в сутки. Начальные дозировки должны быть низкими, так как обычным является обострение в начале курса. У пациентов с серьезными гранулематозными проявлениями возможна предварительная «подготовка» с использованием кортикостероидов в течение 1 - 2 недель (преднизолон 40 - 60 мг/сут) с последующим продолжением в первые недели лечения изотретиноином [5,40]. Средним является курс 4 - 6 мес, однако это условная продолжительность, определяемая клиническими проявлениями индивидуально. Необходим лабораторный контроль биохимических показателей крови (билирубин, АЛТ, АСТ, триглицериды, холестерин) [29].

Диета

Подобные данные значительно популяризированы. В исследованиях не было убедительно подтверждено влияние ни одного продукта на течение заболевания и вероятность обострения акне. Однако некоторые пациенты отмечают субъективный позитивный результат пищевых ограничений (молоко, пища богатая углеводами). Если для пациента это значимо, возможно по его желанию и убеждению ограничение какого-либо продукта.

Оперативное вмешательство (С)

Хирургические методы утратили актуальность в связи с появлением современных препаратов. Могут использоваться только при неэффективности консервативного лечения.

Внутриочаговое введение кортикостероидов (С)

Инъекции кортикостероидов позволяют уменьшить воспаление в больших по размеру узловых поражениях. Эффективная форма лечения для пациентов с узловыми акне, однако лечение требует повторения каждые 2 - 3 недели. Кроме того, имеется риск гипопигментации и атрофии в месте введения.

Фототерапия и лазер (С)

Влияние УФ лучей разнообразно. Возможно как некоторое улучшение, иногда клинически значимое, иногда субъективное по впечатлениям пациентов («комфлирование» за заггаром проявлений акне). Не стоит упускать из виду и канцерогенное действие, фотостарение кожи. Фотолечение при акне должно быть разумным и обоснованным.

Современная фотодинамическая терапия с использованием в качестве фотосенсибилизатора 5-аминолевуленовой кислоты является эффективной для пациентов с формами акне устойчивыми к основным классическим вариантам лечения. При этом липосомальный спрей (5-ALA 0.5% liposomal spray) как фотосенсибили-



затор показал меньше побочных эффектов, чем крем (20% 5-aminolevulinic acid (ALA) cream). Фотодинамическая терапия с использованием 0,5% липосомального спрея 5-аминолевуленовой кислоты и интенсивного импульсного света (IPL) в комбинации с топическими кератолитическими средствами эффективна и безопасна для пациентов с акне. Лечение отличается продолжительностью (6 - 8 мес) [14].

Методы лечения лазером постепенно обретают свою роль в лечении акне, пост-акне. Пульсирующий лазер (532нм) продемонстрировал уменьшение на 35,9% проявлений акне при лечении в течение 2 нед. Эффек-

тивны и другие лазерные методики. Основным препятствующим пунктом может быть стоимость, малая информированность пациентов и специалистов.

Развивающиеся направления лечения акне связаны с изучением эффективности и безопасности использования: пикнолиновая кислота (наружно), антибиотик дапсон (наружно - не зарегистрирован в РФ, но используется в мире для лечения), системно - соли цинка, антибиотик лимециклин, новые комбинированные средства с бензоил пероксидом, фотодинамическая терапия с топическими фотосенсибилизаторами, вакцина [15].

Алгоритм лечения acne vulgaris

Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, 7th edition, 2008

	Легкая степень тяжести		Средняя степень тяжести		Тяжелая терапия
	Комедоны	Папулы/пустулы	Папулы/пустулы	Узлы	Конглобатные/Фульминантные
1	Топические ретиноиды	Топические ретиноиды+топические антимикробные	Системно антибиотики+топические ретиноиды+бензоил пероксид	Системно антибиотики+топические ретиноиды+бензоил пероксид	Системно ретиноиды+системно кортикостероиды
2	Азелаиновая кислота или салициловая кислота	Азелаиновая кислота или салициловая кислота	Системно антибиотики+топические ретиноиды+бензоил пероксид	Системно ретиноиды или антибиотики системно+топические ретиноиды+ бензоил пероксид/азелаиновая кислота	Высокие дозы системно антибиотиков+топические ретиноиды+бензоил пероксид
Женщины			+ системно контрацептивы / антиандрогены	+ системно контрацептивы / антиандрогены	+ системно контрацептивы / антиандрогены
Инвазивно	Экстракция комедонов		Экстракция комедонов	Экстракция комедонов/внутриочаговое введение кортикостероидов	Комедоны
Устойчивость к лечению	Проверить соответствие выбранного лечения		- проверить соответствие выбранного лечения - исключить грамнегативный фолликулит - у женщин исключить синдром поликистозных яичников, новообразования надпочечников и яичников, врожденную надпочечниковую гиперплазию - у мужчин исключить врожденную надпочечниковую гиперплазию		
Поддерживающее лечение	Топические ретиноиды+бензоил пероксид				

Лечение по принципу клинических проявлений (UpToDate 2009)

- невоспалительные (комедональные) акне: топические ретиноиды (третиноин, адапален), салициловая кислота, азелаиновая кислота, бензоил пероксид, гликолевая кислота

- воспалительные акне: по преобладающим элементам папулезные акне - топические ретиноиды, бензоил

пероксид, азелаиновая кислота, топические антибиотики; пустулезные акне - системно антибиотики

- узловатые формы акне: изотретиноин + оральные контрацептивы для женщин

- гормонально - индуцированные акне, лабораторно/клинически подтвержденные: оральные контрацептивы, спиронолактон (верошпирон), кортикостероиды, флутамид.

Литература

1. Кошевенко Ю.Н. Кожа человека. Руководство для врачей. М.: Медицина, 1 том – 2006 г. 2 том – 2008 г.
2. Rzany B, Kahl C. Epidemiology of acne vulgaris. J Dtsch Dermatol Ges 2006 Jan;4(1):8-9.
3. Stathakis V, Kilkenny M, Marks R. Descriptive epidemiology of acne vulgaris in the community. Australas J Dermatol 1997 г. 38(3):115-23.
4. Evidence-based Dermatology, Second Edition Edited by Hywel Williams 2008 Blackwell Publishing. Avanta P. Collier, Scott R. Freeman, Robert P. Dellavalle; Acne vulgaris.
5. Klaus Wolff, MD, FRCP; Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, 7th edition, 2008.
6. Кацамбас А.Д., Лотти Т.М. Европейское руководство по лечению дерматологических болезней. М.: МЕДпресс - информ 2008; глава «Акне» W.J.Cunliffe. 19.
7. Collier, CN, Harper, JC, Cantrell, WC et al. The prevalence of acne in adults 20 years and older. J Am Acad Dermatol 2008; 58:56.
8. Вулф К., Джонсон Р., Сюрмонд Д. Дерматология по Томасу Фицпатрику. Атлас-справочник. Второе русское издание. М.: Практика 2007.
9. Goulden V, McGeown CH, Cunliffe WJ. The familial risk of adult acne: a comparison between first-degree relatives of affected and unaffected individuals. Br J Dermatol 1999; 141(2):297-300.
10. James Fulton Jr, MD, PhD, Center for Cosmetic Dermatology; Acne Vulgaris eMedicine Specialties > Dermatology Updated: Aug 6, 2009 <http://emedicine.medscape.com/article/1069804-overview>
11. Bergman JN, Eichenfield LF. Neonatal acne and cephalic pustulosis: Is Malassezia the whole story? Arch Dermatol [PMID: 11843648] 2002; 138:255.
12. Biswas S, Mondal KK, Dutta RN, Sarkar DK. Comparative evaluation of the efficacy of four topical medications individually or in combination to treat grade I acne vulgaris. J Indian Med Assoc 2009; 107(4):219-22. RG Kar Medical College, Kolkata 700004. PMID: 19810365.
13. Caillon F, O'Connell M, Eady EA, et al. Interleukin-10 secretion from CD14+ peripheral blood mononuclear cells is downregulated in patients with acne vulgaris. Br J Dermatol 2009; PMID: 19796181.
14. de Leeuw J, van der Beek N, Bjerring P, Martino Neumann HA. Photodynamic therapy of acne vulgaris using 5-aminolevulinic acid 0.5% liposomal spray and intense pulsed light in combination with topical keratolytic agents. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2009; PMID: 19796088
15. James KA, Burkhart CN, Morrell DS. Emerging drugs for acne. Expert Opin Emerg Drugs. 2009; PMID: 19772370.
16. Sagransky M, Yentzer BA, Feldman SR. Benzoyl peroxide: a review of its current use in the treatment of acne vulgaris. Expert Opin Pharmacother 2009;10(15):2555-62. PMID: 19761357.
17. Diane Thiboutot, Harald Gollnick 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 (Issue 5) Suppl 1: S1-S50.
18. Zaidi Z. Acne vulgaris-an update on pathophysiology and treatment. J Pak Med Assoc. 2009;59(9):635-7. Review. PMID: 19750863.
19. Del Rosso JQ, Baldwin H, Keri J, et al. Current approach to acne management: a community-based analysis. Cutis. 2009 Jun;83(6 Suppl):5-21; quiz 22-4. Valley Hospital Medical Center, Las Vegas, Nevada, USA. PMID: 19760893.
20. Pang Y, , Liu Y. Combination of short CAG and GGN repeats in the androgen receptor gene is associated with acne risk in North East China. J Eur Acad Dermatol Venereol 2009;23(1):113.
21. Yang Z, Yu H, Cheng B. Relationship between the CAG repeat polymorphism in the androgen receptor gene and acne in the Han ethnic group. Dermatology 2009; 218(4): 302-6.
22. Гончаров Н.П., Кацян Г.В. Современные методы определения тестостерона. Вестн. репродуктив. здоровья 2008; 1-2; 31-7.
23. Мяделец О.Д., Адашкевич В.П. Морфофункциональная дерматология. М.: Медлит. 2006.
24. Адашкевич В.П. Акне вульгарные и розовые. М: Мед-книга, 2003.
25. Rivers JK, Frederiksen PC, Dibdin C: A prevalence survey of dermatoses in the Australian neonate. J Am Acad Dermatol 1990; 23:77-81.
26. Jean L Bologna, MD. Dermatology. Second Edition. Elsevier Limited 2008.
27. Elder, David E., Elenitsas Rosalie, Johnson, Bennett L at all. Lever's Histopathology of the Skin, 10th edition, 2008.
28. The History of Acne R. N. R. Grant. Proc R Soc Med 1951; 44(8): 647-52.
29. Клинические рекомендации Российского общества дерматовенерологов 2006-2007 г. М.: Гэотар-Медиа.
30. Roodsari M R, Akbari M R, The effect of isotretinoin treatment on plasma homocysteine levels in acne vulgaris. Clin and Experimental Dermatology 2010.

Полный список литературы можно получить в редакции.