

<https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-1-77-81>

Современная патогенетическая терапия акне

Самцов А. В.

Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации
194044, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

В статье приводится обзор литературы о новых данных в изучении патофизиологии акне с акцентом на современную трактовку роли воспаления в развитии дерматоза. Представлен анализ наиболее эффективных современных патогенетически обоснованных топических средств, а также алгоритм их применения.

Ключевые слова: **субклиническое воспаление, врожденный иммунитет, адапален, клиндамицин**

Конфликт интересов: статья подготовлена при поддержке компании ООО «Гленмарк Импэкс».

Для цитирования: Самцов А. В. Современная патогенетическая терапия акне. Вестник дерматологии и венерологии. 2019;95(1):77–81. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-1-77-81>



Modern pathogenetic therapy of acne

Aleksey V. Samtsov

S. M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defence of the Russian Federation
Akademika Lebedeva str., 6, Saint Petersburg, 194044, Russian Federation

The article provides an overview of literature on new data in studying acne pathophysiology. A particular attention is given to modern interpretation of the role played by inflammation in dermatosis development. The author presents an analysis of the most effective modern pathogenetically-based topical preparations, as well as an algorithm for their application.

Keywords: **subclinical inflammation, innate immunity, adapalene, clindamycin**

Conflict of interest: the article was prepared with the support of the Glenmark Impex, LLC.

For citation: Samtsov A. V. Modern pathogenetic therapy of acne. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2019;95(1):77–81. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-1-77-81>

■ *Acne vulgaris* (акне) — хронический воспалительный дерматоз, проявляющийся открытыми и закрытыми комедонами и воспалительными поражениями кожи в виде папул, пустул, узлов [1].

В начале века сформировалось представление о патофизиологии акне, включающее 4 основных звена:

- 1) увеличение продукции кожного сала;
- 2) избыточный фолликулярный гиперкератоз;
- 3) размножение *Cutibacterium acnes* / *Propionibacterium acnes* (*C. acnes* / *P. acnes*);
- 4) воспаление.

При этом важно отметить, что каждое звено формировалось как следствие предыдущего.

Однако в 2009 году было общепризнано, что воспаление предшествует фолликулярному гиперкератозу, а в последние годы установлено, что воспаление и *C. acnes* / *P. acnes* принимают участие в большей или меньшей степени на всех этапах формирования акне, начиная с комедообразования [2, 3]. В настоящее время считается, что ключевые патогенетические факторы, участвующие в формировании акне, — это фолликулярная гиперкератинизация, микробная колонизация *C. acnes* / *P. acnes*, продукция сала и комплекс воспалительных механизмов, влияющих на врожденный и приобретенный иммунитет [1].

При этом очень важно отметить, что все эти факторы влияют на формирование микрокомедона, который является предшественником как воспалительных, так и невоспалительных элементов кожной сыпи при акне [4].

Исследования показали, что в области фолликулов в здоровой на вид коже у больных акне, по сравнению со здоровыми лицами, отмечается увеличение количества Т-клеток и макрофагов в перифолликулярной и сосочковой дерме, а также в 3 раза повышается экспрессия Е-селектина и IL1 α [5]. Эти данные свидетельствуют о том, что у больных, склонных к акне, в коже развивается субклиническое воспаление, не определяемое клинически. В дальнейшем было доказано, что такие провоспалительные цитокины, как IL6 и TNF- α , также принимают участие в развитии субклинического воспаления [6]. Трансформация субклинического воспаления в клиническое происходит по очень сложным механизмам, которые включают активацию гипоталамо-питуитари-адреналового пути при стрессе, а также активацию субстанции P и антимикробных пептидов hBD-1 и hBD-2 [7].

Активация комплемента *P. acnes* играет важную роль в развитии воспаления. Антигены микроорганизмов привлекают к салю-волосяному фолликулу из периферической крови фагоциты и нейтрофилы, которые продуцируют интерлейкины, стимулируют систему комплемента. Эти провоспалительные цитокины активируют фермент циклооксигеназу, в результате чего из арахидоновой кислоты образуется главный медиатор воспаления — лейкотриен B4 (ЛТВ4). ЛТВ4 стимулирует нейтрофилы, Т-лимфоциты, моноциты и эозинофилы с последующим высвобождением ими гидролитических ферментов и монооксида азота. Следствием воспалительной реакции в дерме является накопление высокоактивных радикалов, таких как свободные радикалы кислорода, гидроксильных групп, супероксидов перекиси водорода. Указанные субстанции еще больше

повреждают клетки и поддерживают воспаление. Нейтрофилы, выделяя литические энзимы, способствуют повреждению эпителия фолликула.

Кроме того, содержимое фолликула из-за нарушенной проницаемости эпителия проникает в дерму и усиливает воспаление. Поэтому на более поздней стадии развития акне в процесс вовлекаются макрофаги и гигантские клетки. При этом воспаление может быть поверхностным или глубоким, что и обуславливает многообразие клинических проявлений *acne vulgaris*.

Чрезмерное воспаление в тканях, окружающих просвет закупоренной сальной железы, развивается за счет массивной выработки цитокинов клетками моноцитарного ряда и последующей миграции нейтрофилов и лимфоцитов [8].

На первом этапе происходит связывание компонентов клеточной стенки *C. acnes* / *P. acnes* с Toll-подобными рецепторами на мембране тканевых макрофагов, что стимулирует выработку IL-1 β , TNF α [9] и фактора хемотаксиса моноцитов (MCP-1) [10, 11]. MCP-1 привлекает значительное число моноцитов, также активирующихся антигенами *C. acnes* / *P. acnes*. Итогом становится каскадное нарастание концентраций IL-1 β и TNF- α . Продолжающееся возбуждение Toll-подобных рецепторов, высокие концентрации IL-1 β и TNF- α способствуют синтезу моноцитами IL-8 и IL-12. Первый из них — мощный фактор хемотаксиса нейтрофилов. Второй стимулирует дифференцировку Th0-лимфоцитов в Th1, т.е. образование активных CD4⁺-клеток, ранее известных как «Т-хелперы». Th1-клетки запускают специфические В- и Т-клеточные реакции [8].

Поскольку *P. acnes* практически неязвимы для нейтрофилов и моноцитов человека [12], на первый план выходит способность иммунитета подавить возбудителя. Антигенные свойства наиболее выражены у белка PA-25957 на мембране *C. acnes* / *P. acnes*. Т-лимфоциты всегда реагируют на эпитоп, расположенный на N-концевом участке PA-25957. Однако основное отличие между пациентами с тяжелыми и слабовыраженными формами акне наблюдается в иммунологическом профиле антител, синтезируемых В-лимфоцитами. При тяжелых формах заболевания в сыворотке крови больных обнаруживаются IgG1 к N-концевому участку PA-25957. У пациентов со слабовыраженными проявлениями акне в сыворотке присутствуют IgG2 и IgG3, специфичные к противоположному, C-концевому участку PA-25957 [13].

Таким образом, активность *C. acnes* / *P. acnes* приводит к выработке большого количества провоспалительных цитокинов, миграции моноцитов, нейтрофилов и лимфоцитов в ткани, окружающие сальную железу. Устойчивость *C. acnes* / *P. acnes* к иммунитету и «антигенный» дефект В-клеточного ответа приводят к персистенции возбудителя, выработке еще больших количеств цитокинов и миграции дополнительных клеток иммунной системы. Возникает порочный круг. Интенсивное хроническое воспаление становится основным симптомом заболевания [14].

Вместе с тем, несмотря на новые данные о значении *C. acnes* / *P. acnes* в патофизиологии акне, они не играют, по мнению B. Shaheen и M. Gonzales, ключевую роль в инициации воспаления при акне. В этом контексте более важное значение имеет дисбаланс между про- и противовоспалительными путями развития заболевания [7].

В последнее время более детально изучено влияние *C. acnes* / *P. acnes* на врожденный иммунитет. *C. acnes* / *P. acnes* стимулируют кератиноциты к продукции цитокинов, которые разрывают стенку выводного протока и попадают в дерму. В результате развивается мощная местная ответная реакция со стороны врожденного иммунитета. Таким образом, *C. acnes* / *P. acnes* активируют врожденную иммунную систему и инициируют острое и хроническое воспаление. Следует также отметить, что *C. acnes* / *P. acnes* активируют TLR-2, -4 на мембранах воспалительных клеток, инфламмосомы (цитоплазматический белковый комплекс, регулирующий активность и секрецию цитокинов (IL1)), антимикробные пептиды и индуцируют продукцию матричных металлопротеиназ [3].

Существует множество теорий, объясняющих стимуляцию продукции IL1 σ . Это может быть связано с повышенной продукцией кожного сала и нарушением целостности кожного барьера вследствие уменьшения концентрации линолевой кислоты. Повреждение кератиноцитов вызывает повышение продукции IL1 σ . Индукция TLR2 стимулируется также *C. acnes* / *P. acnes*. Фолликулярный IL1 σ может стимулировать эндотелиальные клетки близлежащих сосудов, которые начинают продуцировать воспалительные сосудистые маркеры (E-селектин, адгезивные молекулы сосудистых клеток (VCAM-1), межклеточные адгезивные молекулы-1 (ICAM-1) и HLA-DR) [5].

В последние годы была предложена новая концепция роли воспаления в патогенезе акне. Установлено, что воспаление играет роль с самого начала развития акне до их клинических проявлений, принимая участие в формировании микрокомедонов, комедонов, воспалительных элементов, поствоспалительной эритемы, гиперпигментации и рубцевании. При этом гипоксия, связанная с блокированием выводного протока, является связующим звеном между субклиническими проявлениями и развивающимся воспалением [3].

В большинстве современных рекомендаций по лечению акне приводятся следующие топические средства: бензоил пероксид, антибиотики, ретиноиды, азелаиновая кислота, салициловая кислота. Такие традиционные средства, как сера, никотинамид, резорцин, хлорид алюминия, цинк, не имеют достаточной доказательной базы [1, 15].

Топические ретиноиды играют важную роль в лечении и поддерживающей терапии и рекомендуются в виде монотерапии при комедонах, а в комбинации с антимикробными средствами — при воспалительных акне. Адапален обладает противовоспалительным и комедолитическим действием, а также препятствует образованию микрокомедонов [1, 15]. Метаанализ показал, что 0,1 % гель адапалена при 12-недельном при-

менении приводит к улучшению у 57 % больных акне, а 0,025 % гель третиноина — у 53 %, при этом адапален переносится достоверно лучше третиноина [16].

Адапален — производное нафтойной кислоты с ретиноидоподобным действием. Он оказывает выраженное влияние на два звена патогенеза акне: воспаление и патологический фолликулярный гиперкератоз. Рекомендовано также длительное применение в качестве поддерживающей терапии, поскольку адапален препятствует формированию микрокомедонов — источников развития воспалительных и невоспалительных проявлений акне. Очень важно, что при применении адапалена не формируется резистентность.

В последнее десятилетие в терапии акне в основном используются комбинированные препараты. Глобальный альянс выпустил рекомендации по ограничению развития устойчивости к антибиотикам. Одной из их ключевых рекомендаций является сочетание топических ретиноидов и противомикробных агентов [2]. Одной из эффективных комбинаций является сочетание адапалена и клиндамицина. Клинические исследования (1974–2003) показали, что клиндамицин, по сравнению с эритромицином, оказался более эффективным, а риск развития резистентности существенно ниже. Важно также то, что клиндамицин обладает не только антибактериальным действием, но и уменьшает воспаление за счет подавления хемотаксиса полинуклеаров [4, 17, 18].

J.E. Wolf и соавт. в рандомизированном исследовании 249 пациентов с легким и среднетяжелым течением акне установили высокую эффективность сочетания адапалена с клиндамицином [19].

Комбинация с фиксированной дозой ретиноидов и противомикробных препаратов воздействует на три из четырех патогенетических звеньев акне: фолликулярную кератинизацию, колонизацию *C. acnes* / *P. acnes* и воспаление. При этом противовоспалительное действие адапалена потенцируется клиндамицином, снижается вероятность развития резистентности.

Следует также отметить, что ретиноид нормализует десквамацию, и это позволяет антибиотику накапливаться в более высокой концентрации в сально-волосяном фолликуле, в котором находятся *C. acnes* / *P. acnes*. Следовательно, комбинация более эффективна, чем монотерапия антибиотиком. Кроме того, применение одного препарата вместо двух удобнее [4].

В заключение следует отметить, что для достижения выраженного и стойкого эффекта необходимо длительное назначение адапалена с целью предотвращения развития новых элементов. При папулопустулезных акне целесообразно применение адапалена в комбинации с препаратом антибактериального действия — клиндамицином. ■

Литература/References

1. Zaenglein A., Pathy A., Schlosser B. et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. DOI: 10.1016/j.jaad.2015.12.037
2. Thiboutot D., Gollnick H. New insights into the management of acne: an update from the Global Alliance to improve outcomes in acne group. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60:1–50.
3. Dreno B., Gollnick H., Kang S. et al. Understanding innate immunity and inflammation in acne: implications for management. *J EADV*. 2015;29 (Suppl 4):3–11.
4. Gollnick H. From new findings in acne pathogenesis to new approaches in treatment. *J EADV*. 2015;29:1–7.
5. Jeremy A. H., Holland D. B., Roberts S. G., Thomson K. F., Cunliffe W. J. Inflammatory events are involved in acne lesion initiation. *J Invest Dermatol*. 2003;121:20–27.
6. Lee W., Jung H., Chi S. et al. Effect of dihydrotestosterone on the upregulation of inflammatory cytokines in cultured sebocytes. *Arch Dermatol Res*. 2010;302:429–433.
7. Shaheen B., Gonzales M. Acne sans P. acnes. *J EADV*. 2013;27:1–10.
8. Kim J., Ochoa M., Krutzik S. et al. Activation of Toll-Like Receptor 2 in Acne Triggers Inflammatory Cytokine Responses. *J Immunology*. 2002;169:1535–1541.
9. Vowels B., Yang S., Leyden J. Induction of proinflammatory cytokines by a soluble factor of *Propionibacterium acnes* — implications for chronic inflammatory acne. *Infect Immun*. 1995;63:3158–3165.
10. Ichiyasu H., Suga M., Matsukawa A. et al. Functional roles of MCP-1 in *Propionibacterium acnes*-induced, T cell-mediated pulmonary granulomatosis in rabbits. *J Leukocyte Biology*. 1999;65:482–491.
11. Itakura M., Tokuda A., Kimura H. et al. Blockade of Secondary Lymphoid Tissue Chemokine Exacerbates *Propionibacterium acnes*-Induced Acute Lung Inflammation. *J Immunology*. 2001;166:2071–2079.
12. Webster G. Commentary: Diet and acne. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58:794–795.
13. Lodes M., Secrist H., Benson D. et al. Variable expression of immunoreactive surface proteins of *Propionibacterium acnes* *Microbiology*. 2006;152:3667–3681.
14. Zaenglein A., Thiboutot D. Expert Committee Recommendations for Acne Management. *Pediatrics*. 2006;118:1188–1199.
15. Самцов А. В., Аравийская Е. А. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных акне. Под ред. А. А. Кубановой. 2018. [Samtsov A. V., Araviyskaya E. A. Federal clinical guidelines for treating patients with acne. Ed. by A. A. Kubanova. 2018 (In Russ.)]
16. Leccia M. et al. Topical acne treatments in Europe and the issue of antimicrobial resistance. *J EADV*. 2015;29:1485–1492.
17. Simonart T., Dramaix M. Treatment of acne with topical antibiotics: lessons from clinical studies. *Br J Dermatol*. 2005;153:395–403.
18. Heba A., Alan S. Topical Clindamycin Preparations in the Treatment of Acnes Vulgaris. *Exp Rev Dermatol*. 2009;4(2):1–8.
19. Wolf J. E., Kaplan D., Kraus S. Efficacy and tolerability of combined topical treatment of acne vulgaris with adapalene and clindamycin: a multicenter, randomized, investigator-blinded study. Randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49 (Suppl):211–217.

Информация об авторе

Алексей Викторович Самцов — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова Министерства обороны Российской Федерации; e-mail: avsamtsov@mail.ru

Information about the author

Aleksey V. Samtsov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Departmental Head, Department of Skin and Venereal Diseases, S. M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defence of the Russian Federation; e-mail: avsamtsov@mail.ru