

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ ДЕРМАТОКОСМЕТОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

www.rusvrach.ru

2
2014

КОМПЛЕКСНАЯ ТЕРАПИЯ
АКНЕФОРМНЫХ
ДЕРМАТОЗОВ

ИЗДАТЕЛЬСКИЙ
ДОМ
РУССКИЙ ВРАЧ



ISSN 1990-4908

КОМПЛЕКСНАЯ ТЕРАПИЯ АКНЕФОРМНЫХ ДЕРМАТОЗОВ

О.А. Катханова¹, докт. мед. наук, профессор,
А.М. Катханов², докт. мед. наук, профессор, А.В. Стенин³

¹Кубанский государственный медицинский университет, клиника МИП-О-МЕД;

²Клиника МИП-О-МЕД;

³Южный окружной медицинский центр Федерального медико-биологического агентства России

E-mail: okathanova@mail.ru

Представлены результаты изучения эффективности использования Метрогил® геля в комплексной терапии акнеформных дерматозов с участием 33 пациентов (23 женщины и 10 мужчин) с различными клиническими формами и степенями тяжести акнеформных дерматозов. Клиническая оценка эффективности лечения акнеформных дерматозов Метрогил® гелем в составе комплексного лечения выявила положительную динамику регресса симптомов у всех пациентов и хорошую сочетаемость с используемыми препаратами.

Лицо — одна из главных характеристик внешности человека, важнейший «инструмент» общения, источник вдохновения и предмет неустанных забот. Дерматозы, локализующиеся на открытых участках тела, в большинстве своем определяют возникновение различных психоэмоциональных проблем, вследствие чего снижается качество жизни пациентов [4]. Кожа лица составляет около 10% площади тела и является «социальным паспортом» человека. Практически любой дерматоз может располагаться на лице, а для целого ряда заболеваний данная локализация патогномична [2, 5, 9, 11]. Анатомические и морфологические особенности строения кожи этой области, в частности незначительная толщина эпидермиса от 0,05 до 0,5 мм, обилие кровеносных сосудов и нервных окончаний, высокая плотность сальных и потовых желез, определяют специфику течения дерматозов данной локализации [4].

В группе акнеформных дерматозов особое место занимает розацеа — полиэтиологический дерматоз, являющийся проявлением острого или хронического рецидивирующего ангионевроза кожи лица. Достаточно часто при розацеа происходит повреждение соединительной ткани дермы, а также воспаление в сально-волосном фолликуле, вызванное *Demodex folliculorum* и бактериями [2, 6, 8, 10, 11]. Повышение в коже уровня медиаторов воспаления, свободных радикалов, а также сенсибилизи-

рующее и токсическое воздействие продуктов жизнедеятельности условно патогенной биоты кожи и желудочно-кишечного тракта (*Demodex folliculorum*, *S. aureus*, *B. oleronius*, *Malassezia spp.*, *Helicobacter pylori*) способствуют Т-клеточной пролиферации и формированию воспалительных элементов — папул, пустул, единичных узлов [6, 10, 15]. Роль *Demodex folliculorum* до сих пор остается не совсем ясной, но не вызывает сомнения, что матриксная металлопротеиназа 9 (ММР9), известная как желатиназа В, приводит к развитию воспалительного ответа, деградации коллагена, причем ее уровень коррелирует с активностью процесса, наличием и численностью клещей. В дальнейшем торпидно протекающая воспалительная реакция способствует появлению эластоза кожи, лимфоцитарной инфильтрации, гиперплазии соединительной ткани и сальных желез, что обуславливает возникновение фиматозных изменений кожи [6, 15]. Следует подчеркнуть, что многие дерматологи считают розацеа воспалительным заболеванием, в патогенезе которого значительная роль отводится изменениям со стороны сосудов [2, 6, 9, 11]. В 2007 г. Richard Gallo и соавт. установили, что у пациентов с розацеа экспрессируется избыточное количество двух видов белков — кателицидина и трипсина рогового слоя (калликреин-5). Увеличение их концентрации приводит к нарушению ферментативных процессов, накоплению провоспалительных ферментов, что клинически проявляется расширением сосудов, эритемой, воспалением. Ведущее значение в инициации сосудистых реакций при розацеа принадлежит активаторам ангиогенеза — фактору роста эндотелия сосудов (VEGF) и оксиду азота (NO) [6]. VEGF усиливает ангиогенез и повышает проницаемость сосудов, а у пациентов с розацеа на эндотелии имеются рецепторы к VEGF. Длительная дилатация сосудов ослабляет стенки капилляров, что приводит к застою крови, накоплению в дерме ней-

Ключевые слова:
акнеформные дерматозы, розацеа, периоральный дерматит, лечение, метронидазол

Key words:
acneiform dermatoses, rosacea, perioral dermatitis, treatment, metronidazole

трофилов и провоспалительных цитокинов (интерлейкина-1, ИЛ-6). В результате этого экстравазкулярная жидкость, сдавливая лимфатические сосуды, вызывает отек [6].

Периоральный дерматит – хроническое, рецидивирующее заболевание неясного генеза, характеризующееся появлением на эритематозном фоне микропапул, папуловезикул, папулопустул на указанной части лица [1, 12].

Этиопатогенез заболевания не установлен. Предположительно, дерматоз развивается у атопически предрасположенных лиц после нерационального использования глюкокортикостероидных (особенно фторированных) средств [1, 4, 12]. Провоцирующие и поддерживающие обострение заболевания факторы во многом схожи с таковыми при розацеа.

Выделение культуры *Fusobacterium* предполагает бактериальную этиологию заболевания. Колонизация кожи клещами *Demodex folliculorum* усугубляет течение периорального дерматита [10, 14].

Поражение сально-фолликулярного аппарата, преимущественно кожи лица с проявлениями в виде эритемы, папуло-пустулезных высыпаний и различных поствоспалительных дефектов, является общим признаком заболеваний группы акнеформных дерматозов [1, 2, 5, 11].

Лечение акнеформных дерматозов связано с определенными трудностями и не всегда приводит к стабильным результатам, удовлетворяющим врача и пациента. Выбор стартового препарата зависит от этиологических факторов, клинической формы, степени тяжести и длительности клинических проявлений, переносимости препаратов, наличия сопутствующей соматической патологии, возраста, пола и психоэмоциональных особенностей пациента. Поэтому целесообразно назначать комплексную терапию. Основные патогенетические направления последней: антипаразитарное, себостатирующее, противовоспалительное, антибактериальное. Однако механизм действия многих препаратов и побочные эффекты не до конца изучены. При этом следует учитывать их высокую стоимость и необходимость длительного применения [2, 5, 15].

Согласно международным рекомендациям по лечению розацеа, производные метронидазола, антибиотики и ретиноиды остаются золотым стандартом в терапии этого дерматоза. Однако до настоящего времени специалисты не пришли к единому мнению о выраженности противовоспалительной активности используемых препаратов [11].

Метронидазол – производное 5-нитроимидазола (5-НИМЗ), высокоактивный антибактериальный и антипротозойный препарат широкого спектра действия, впервые был синтезирован в 1957 г. [7].

Особенности бактерицидного и протистцидного механизма действия препаратов заключаются в том, что они относятся к ДНК-тропным соединениям с избирательной активностью в отношении микроорганизмов, имеющих ферментные системы – нитроредуктазы, способные восстанавливать нитрогруппу [1, 7]. Эти препараты в отличие от большинства других антимикробных агентов проявляют свои эффекты только после трансформации в клетках бактерий или простейших. Нитроредуктазы катализируют процесс взаимодействия в микробной клетке белков группы ферридоксина с нитросоединениями. После проникновения метронидазола в микробную клетку под действием нитроредуктаз в клетке образуются активные метаболиты 5-НИМЗ, которые оказывают бактерицидное и протистцидное действие [7]. Мишенью этих метаболитов являются ДНК- и РНК-клетки и клеточные белки. Активно восстановленные формы 5-НИМЗ нарушают репликацию ДНК и синтез белка в микробной клетке. Одновременно в ходе этого процесса образуются свободные радикалы, которые также оказывают повреждающее действие на ДНК. На генерацию свободных радикалов в оксигенированных тканях метронидазол оказывает влияние таким образом, что достигается устойчивая умеренная концентрация активных форм кислорода, немногим превышающая нормальную. Именно при низкой степени окислительной модификации белков, липидов и нуклеиновых кислот наблюдается запуск антиоксидантной системы и неспецифических механизмов защиты: повышение уровня церулоплазмينا, активация клеточного иммунитета, экспрессия антионкогенов и т.д. [1, 7, 13]. В механизме действия препаратов этой группы отмечают также постантибиотический эффект, который для метронидазола в зависимости от действующей концентрации определяется в пределах до 3 ч. Свойства метронидазола позволяют применять его при любой локализации патогенов [7]. Топический метронидазол является ведущим препаратом, позволяющим решить проблемы, которые возникли вследствие нерациональной терапии антибиотиками, кортикостероидами при лечении акнеформных дерматозов [13].

Цель работы – определение эффективности использования Метрогил® геля

Поражение сально-фолликулярного аппарата, преимущественно кожи лица с проявлениями в виде эритемы, папуло-пустулезных высыпаний и различных поствоспалительных дефектов, является общим признаком заболеваний группы акнеформных дерматозов



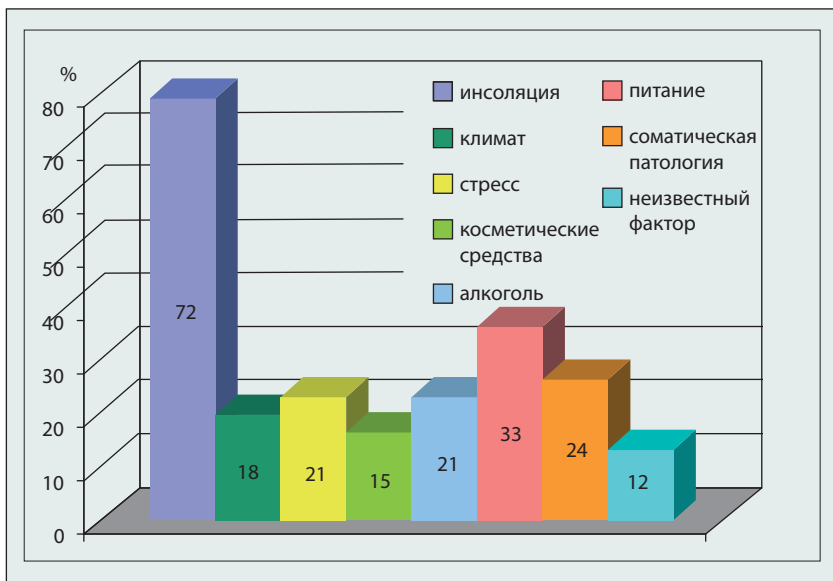
■ Рис. 1. Периоральный дерматит



■ Рис. 2. Розацеа



■ Рис. 3. Распределение пациентов по нозологиям



■ Рис. 4. Основные триггерные факторы акнеформных дерматозов

(Unique) в комплексной терапии акнеформных дерматозов.

Под нашим наблюдением в клинике «МИР-О-МЕД» находилось 33 пациента (23 женщины и 10 мужчин) в возрасте от 24 до 58 лет с различными клиническими формами и степенями тяжести акнеформных дерматозов (рис. 1, 2). Распределение пациентов по нозологиям представлено на рис. 3.

Давность заболевания у пациентов составляла от 1 мес до 16 лет. Частота обострений варьировала от непрерывно рецидивирующих форм у 9 (35,5%) больных, с умеренной частотой рецидивов 1 раз в 6–12 мес у 16 (39,1%), а также с частыми рецидивами более 3 раз в год у 8 (26,4%) пациентов.

Основные триггерные факторы носили индивидуальный характер (рис. 4).

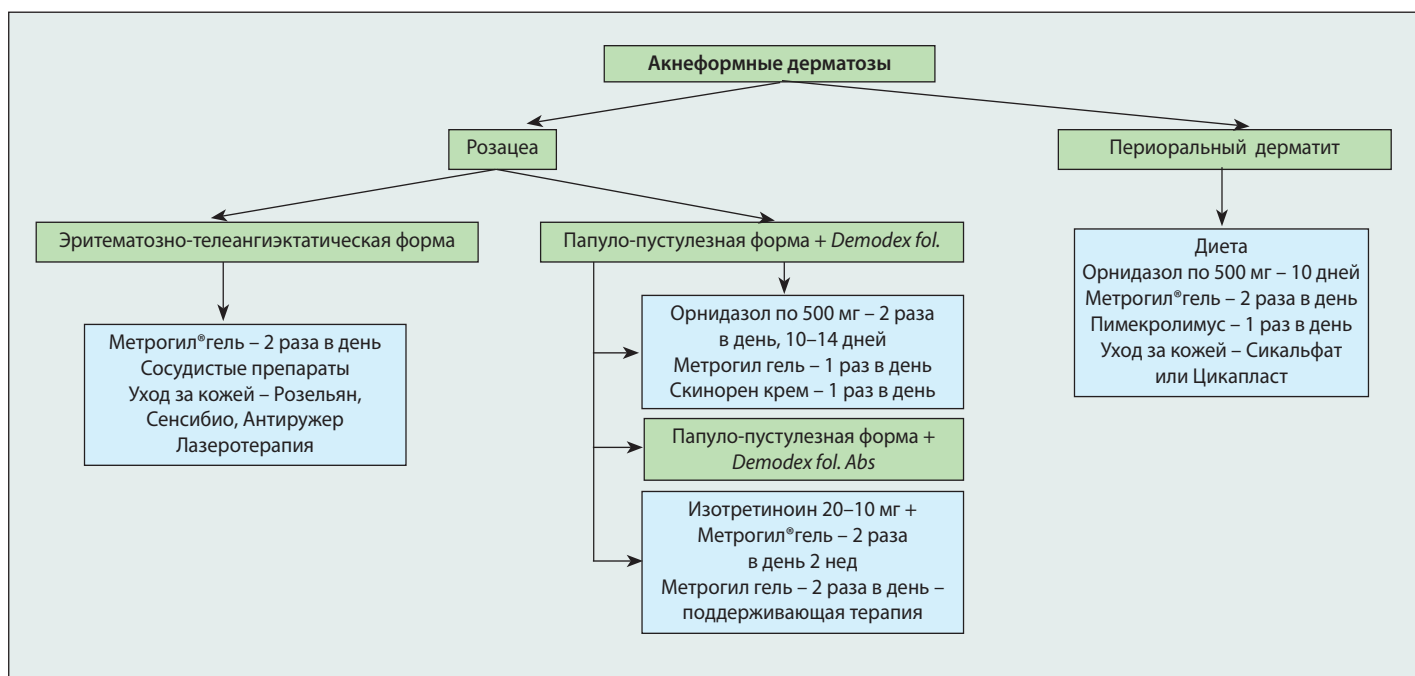
Отрицательное воздействие инсоляции отметили 24 пациента – 72%, на смену климата указали 6 (18%) больных, тепловые процедуры – 16 (48%), погрешности в питании – 11 (33%), алкогольные напитки – 7 (21%), стресс – 7 (21%), косметические средства – 5 (15%), соматическую патологию назвали 8 (24%), неизвестная причина обострения была у 4 (12%) больных (см. рис. 4).

При анализе симптомов у пациентов выявили, что преобладали жалобы на ощущение жара, жжения кожи лица – у 19 (57,5%) больных и чувство стягивания кожи – у 23 (69,6%).

Для постановки диагноза розацеа использовали классификацию NRS (2002 г.), согласно которой выделяют 4 варианта: эритематозно-телеангиэктатический, папуло-пустулезный, фиматозный и офтальмический.

Эритематозно-телеангиэктатическая стадия диагностирована у – 7 (21,2%) пациентов, папуло-пустулезная – у 24 (72,7%), фиматозная (гипертрофическая) – у 2 (6,1%). Основную группу наблюдения составили пациенты со 2-м подтипом розацеа – 24 (72,7%) больных.

Клинические проявления у больных с розацеа характеризовались центрофациальной эритемой различной интенсивности: от розового до застойно-синюшного цвета, телеангиэктазиями, папулами и пустулами. Последние располагались преимущественно в центральной части лица. Помимо традиционного обследования, проводили оценку дерматологического статуса с использованием Шкалы диагностической оценки



■ Рис. 5. Схемы лечения больных акнеформными дерматозами

розацеа. В рамках каждого подтипа клинические признаки розацеа могут прогрессировать, от умеренных до выраженных, что оценивается в баллах от 0 до 3.

Клиническая картина периорального дерматита характеризовалась типичными высыпаниями в виде полусферических, гиперемированных, нефолликулярных мелких папул, пустул, расположенных на гиперемированном фоне в носогубных складках, и периоральной области.

Патогномоничный симптом – узкий ободок бледной кожи, свободный от высыпаний вокруг красной каймы губ, отмечен у 8 (78%) больных.

Для объективной оценки тяжести течения периорального дерматита использовали клинический балльный индекс количественного учета симптомов (эритема, папулы, шелушение) дерматоза – индекс тяжести периорального дерматита (ИТПОД), где значение до 3 баллов соответствовало легкой степени тяжести, 3–5 баллов – средней и 6–9 баллов – тяжелой.

Комплексное обследование включало заполнение индивидуальной анкеты, общеклинические тесты, соскоб с кожи лица и дерматоскопию для идентификации *Demodex folliculorum*, ультразвуковое исследование, консультации гастроэнтеролога, гинеколога, эндокринолога.

Метрогил®гель 1% наносили в виде аппликации на очаги поражения 2 раза в сутки. Длительность лечения в каждом конкретном случае зависела от нозологии,

клинической формы заболевания, выраженности симптоматики и индивидуальной чувствительности и в среднем составляла 4 нед. Больные получали комплексное лечение, включавшее, кроме наружного лечения Метрогил®гелем, системные препараты; схемы лечения приведены на рис. 5.

Период наблюдения за больными составил 3 мес. Ближайшие результаты терапии оценивали по принятым в дерматовенерологии критериям: клиническое выздоровление, значительное клиническое улучшение, клиническое улучшение, без эффекта. Отдаленные результаты оценивали по объективным данным клинического течения заболевания. Контрольный осмотр проводили на 14-й, 28-й день и спустя 3 мес от начала лечения.

До начала терапии выраженность клинических проявлений у больных с розацеа варьировала в диапазоне 11–19 баллов, среднее значение $14,4 \pm 2$, что соответствовало средней и тяжелой степени тяжести дерматоза. Большинство больных периоральным дерматитом, осложненным демодекозом, также имели II–III степень тяжести (ИТПОД – 5,6) и более высокий процент рецидивов по сравнению с неосложненными формами (ИТПОД – 3,5). В соскобах *Demodex folliculorum* (более 10 в препарате) диагностирован у 20 больных. После лечения *Demodex folliculorum* не обнаружен ни у одного пациента.

Метрогил®гель оказался эффективным у 30 (90,9%) больных. Динамика исчезно-

Метрогил®гель в составе комплексного лечения способствовал положительной динамике регресса симптомов и хорошо сочетался с используемыми препаратами

Эффективность лечения больных розацеа

Таблица 1

Симптомы	Значение показателя, баллы											
	до лечения				через 1 мес				через 3 мес			
	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3
Субъективные:												
сухость	4	6	14	9	11	19	3	0	26	5	2	0
жжение	2	5	16	10	18	12	3	0	29	4	0	0
Объективные:												
эритема	0	5	12	16	11	14	5	3	8	21	4	0
папулы	1	6	15	12	8	15	6	4	29	3	1	0
пустулы	0	10	14	9	16	14	2	1	32	1	0	0

Таблица 2

Динамика индекса тяжести периорального дерматита в процессе лечения

Симптомы	Значение показателя, баллы											
	до лечения				через 14 дней				через 1 мес			
	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3
Шелушение	1	3	5	2	3	5	3	0	6	5	0	0
Эритема	0	0	5	6	2	4	4	1	7	3	1	0
Папулы	0	1	6	4	2	5	3	1	8	2	1	0



Рис. 6. Пациент А: а – до лечения; б – через 14 дней



Рис. 7. Пациент Б: а – до лечения; б – через 14 дней

вения клинических симптомов дерматозов в процессе лечения представлена в табл. 1 и 2.

Купирование остроты заболевания и начало разрешения элементов у всех больных наблюдалось к 7–14-му дню лечения (рис. 6, 7). Осложнений и побочных эффектов не наблюдали. Все пациенты отмечали хорошие косметические качества Метрогил®геля, удобство его применения, хорошую сочетаемость с другими средствами. Именно гелевая лекарственная форма препарата Метрогил® способствует быстрому всасыванию действующего вещества, от чего зависит скорость наступления эффекта и качество лечения в целом.

Клиническая оценка эффективности лечения акнеформных дерматозов Метрогил®гелем в составе комплексного лечения выявила положительную динамику регресса симптомов у всех пациентов и хорошую сочетаемость с используемыми препаратами. Клинического улучшения в соответствии с ШОДР более чем на 70% удалось добиться у 19 (57,6%), на 50–70% у 11 (33,3%), менее 50 – у 3 (9,1%) пациентов. Среднее значение ИТПОД после лечения составило 1,2 балла. У всех пациентов отмечено убедительное улучшение качества жизни по сравнению с исходными значениями (снижение показателя в 3 раза). Клиническое выздоровление и значительное клиническое улучшение достигнуто у 30 (91%) больных. Отсутствие выраженной динамики на фоне консервативной терапии наблюдалось у 3 (9,1%) больных, что связано с несоблюдением и нарушением режима терапии (инсоляция, погрешности в питании).

Таким образом, метронидазол блокирует каскад воспалительных процессов, которые являются причиной возникновения и присутствия симптомов розацеа. Длительное лечение Метрогил®гелем поддерживает ремиссию при розацеа умеренной и тяжелой степеней. Препарат отличается высоким профилем толерантности и может быть использован при всех типах кожи и рекомендован для лечения больных с акнеформными дерматозами.

Фармакотерапию акнеформных дерматозов следует сочетать с соответствующими средствами ухода за кожей лица, адекватной фотопroteкцией, а также с обучением и информированием пациента о возможных провоцирующих факторах с целью пролонгирования ремиссии.

1. Адаскевич В.П. Периоральный дерматит: клиническая картина, диагностика, лечение. *Consilium medicum*. 2008; (1): 48–53.
2. Биткина О.А., Никулин Н.К. Этиология и патогенез розацеа. Вопросы дифференциального диагноза и терапии. *Рос. журн. кожн. и венер. болезней*. 2010; (1): 54–57.
3. Катханова О.А., Левченко Н.Ю., Аникиенко О.В., Маковкина Д.В. Этиопатогенетические аспекты розацеа, возможности терапии. *Дальневост. Вест. дерматовенерологии, косметологии и пластической хирургии*. 2012; (1): 11–12.
4. Курдина М.И. Опыт применения афлодерма на лице у больных с различными дерматозами. *Рос. журн. кожн. и венер. болезней*. 2003; (3): 41–44.
5. Олисова О.Ю. Современные сведения о патогенезе розацеа. *Экспериментальная и клиническая дерматокосметология*. 2010; (6): 18–22.
6. Олисова О.Ю., Додина М.И., Кушлинский Н.Е. Роль фактора сосудистого эндотелия в патогенезе розацеа и его медикаментозная коррекция. *Клин. дерматол. и венер.* 2012; (1): 49–55.
7. Падейская Е.Н. 5-Нитроимидазолы – антимикробные препараты для лечения анаэробных и протозойных инфекций. Обзор литературы. *Consilium medicum*. 2004; (6): 1–16.
8. Crawford G.H., Pelle M.T., James W.D. Rosacea: I. Etiology, pathogenesis, and subtype classification. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2004; 51 (3): 327–344.
9. Diamantis S., Waldorf H.A. Rosacea: clinical presentation and pathophysiology. *J. Drugs Dermatol.* 2006; 5: 8–12.
10. Dolenc-Voljc M., Pohar M., & Lunder T. Density of Demodex folliculorum in perioral dermatitis. *Acta Dermatovenereologica*. 2005; 85 (3): 211.
11. Elewsky B., Draelos Z., Dreno B. Rosacea – global diversity and optimized outcome: proposed international consensus from the Rosacea International Expert Group. *J. EADV*. 2011; 25: 188–200.
12. Lehmann P. Periorale Dermatitis. In: Plewig G., Kaudewitz P., Sander C.A. (Hrsg) *Fortschritte der praktischen Dermatologie und Venerologie*. Bd. 19. Berlin: Springer. 2005; 515–517.
13. Mc Clellan K.J., Noble S. Topical Metronidazole: a review of its Use in Rosacea. *Am. J. of Clinical Dermatology*. 2000; 1 (3): 191–199.
14. Wollenberg A., Opiel T. Scoring of Skin Lesions with the Perioral Dermatitis Severity Index (PODSI). *Acta Dermatovenereol.* 2006; 3 (86): 251–252.
15. Zhao Y.E., Wu L.P., Peng Y., Cheng H. Retrospective analysis of the association between Demodex infestation and rosacea. *Arch. Dermatol.* 2010; 146: 8: 896–902.

SUMMARY

COMBINATION THERAPY FOR ACNEIFORM DERMATOSES

Professor O.A. Katkhanova, MD¹; Professor A.M. Katkhanov, MD²; A.V. Stenin³

¹MIR-O-MED Clinic, Kuban State Medical University;

²MIR-O-MED Clinic;

³South District Medical Center, Federal Biomedical Agency of Russia

The paper gives the results of studying the efficacy of Metrogyl® gel used in the combination therapy of acneiform dermatosis in 33 patients (23 women and 10 men) with different clinical forms and varying degrees of the disease. The clinical evaluation of the efficacy of Metrogyl® gel used as part of combination treatment for acneiform dermatosis revealed positive changes in the regression of its symptoms in all the patients and a good compatibility with used drugs.

Схемы лечения больных акнеформными дерматозами¹



¹ Катханова О.А. и соавторы, 2014

- Метрогил® гель (метронидазол) обладает мощным противовоспалительным, противомикробным и противопротозойным эффектом
- «Метрогил® гель отличается высоким профилем толерантности и может быть использован при всех типах кожи и рекомендован для лечения больных с акнеформными дерматозами»¹

¹ О.А. Катханова, докт. мед. наук, профессор, А.М. Катханов, докт. мед. наук, профессор, А.В. Стенин «Комплексная терапия акнеформных дерматозов». Экспериментальная и клиническая дерматокосметология, N2



Регистрационный номер: ПН011666/2
Торговое название: МЕТРОГИЛ®
МНН: МЕТРОНИДАЗОЛ
Лекарственная форма: гель для наружного применения 1%, туба 30 г