

Новые топические комбинации в терапии акне

О.А. Катханова^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-4537-401X>, okathanova@mail.ru

¹ Клиника «Мир-О-Мед»; 350000, Россия, Краснодар, ул. Рашилевская, д. 132

² Клиника Екатерининская; 350063, Россия, Краснодар, ул. Кубанская набережная, д. 37/1

Резюме

Введение. Терапевтические методы лечения акне предполагают как местную, так и пероральную терапию. Предпочтения в наружной терапии отдаются фиксированным комбинациям, воздействующим на все звенья патогенеза *acne vulgaris*.

Цель. Оценить эффективность и переносимость топического препарата Метрогил® А, содержащего адапален и метронидазол, в наружной терапии пациентов с акне легкой и средней степени тяжести.

Материалы и методы. В 2022 г. было проведено перспективное открытое рандомизированное одноцентровое сравнительное исследование. Под нашим наблюдением на базе клиники «Мир-О-Мед» (Краснодар) находились 60 пациентов: 19 мужчин и 41 женщина в возрасте от 18 до 45 лет с легкой и средней степенью тяжести акне. Пациенты первой группы получали фиксированную комбинацию адапалена 1,0 мг и метронидазола 10,0 мг (Метрогил® А); второй – фиксированную комбинацию адапалена 0,1% и клиндомицина фосфата 1%; третьей – фиксированную комбинацию адапалена 0,1% и бензоила пероксида 2,5% геля; четвертой – адапален 0,1%. Отдельно сформированная пятая группа – это пациенты первой группы, продолжившие терапию еще 3 мес.

Результаты. После терапии у 6 (40%) пациентов первой группы отмечалась клиническая ремиссия, у 9 (60%) – значительное улучшение. Ухудшения состояния и отсутствия клинического эффекта в процессе терапии не наблюдалось. Комбинация адапалена и метронидазола (Метрогил® А) для лечения легкой и средней стадии акне сопоставима по эффективности с комбинацией адапалена и бензоилпероксида, на 10% превосходит эффективность терапии топическим адапаленом и на 30% – комбинацию с топическими антибиотиками.

Заключение. Полученные результаты показали высокую терапевтическую эффективность, хорошую переносимость и безопасность препарата Метрогил® А, что позволяет использовать его в монотерапии и комбинации с другими средствами у пациентов с акне легкой и средней степени тяжести.

Ключевые слова: акне, лечение, комбинации топических средств, ретиноиды, адапален, метронидзол

Для цитирования: Катханова ОА. Новые топические комбинации в терапии акне. *Медицинский совет.* 2024;18(14):82–92. <https://doi.org/10.21518/ms2024-362>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

New topical combinations in acne therapy

Olga A. Katkhanova^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-4537-401X>, okathanova@mail.ru

¹ Klinika Mir-O-Med; 132, Rashpilevskaya St., Krasnodar, 350000, Russia

² Klinika Ekaterininskaya; 37/1, Kubanskaya Naberezhnaya St., Krasnodar, 350063, Russia

Abstract

Introduction. Therapeutic treatment modalities for acne involve both topical and oral medications. Fixed-dose combinations that affect all components of the pathogenesis of *acne vulgaris* are given preference among topical medications.

Aim. To evaluate the efficacy and tolerability of Metrogyl® A topical drug, containing adapalene and metronidazole, which is used as topical therapy in patients with mild to moderate acne.

Materials and methods. A prospective, open-label, randomized, single-centre comparative study was conducted in 2022. A total of 60 patients were subjected to the Mir-O-Med clinic-based observation (Krasnodar): 19 men and 41 women aged 18 to 45 years with mild to moderate acne. Group 1 received a fixed-dose combination of adapalene 1.0 mg and metronidazole 10.0 mg (Metrogyl® A); Group 2 – a fixed-dose combination of adapalene 0.1% and clindomycin phosphate 1%; Group 3 – a fixed-dose combination of adapalene 0.1% and benzoyl peroxide 2.5% gel; Group 4 – adapalene 0.1%. Group 5, a separately created group, included patients from Group 1, who continued therapy for another 3 months.

Results. After therapy, 6 (40%) patients from Group 1 archived clinical remission, and 9 (60%) patients found significant improvement. No deterioration in patients' condition or absence of clinical effects was observed during therapy. The combination of adapalene and metronidazole (Metrogyl® A) to treat mild to moderate acne is comparable in terms of efficacy to the combination of adapalene and benzoyl peroxide, 10% more efficient than topical adapalene therapy and 30% more efficient than topical antibiotics combination.

Conclusion. The obtained results showed high therapeutic efficacy, good tolerability and safety of Metrogyl® A, which allows to use it as monotherapy and as part of combination with other agents in patients with mild to moderate acne.

Keywords: acne, treatment, topical combinations, retinoids, adapalene, metronizole

For citation: Katkhanova OA. New topical combinations in acne therapy. *Meditsinskiy Sovet.* 2024;18(14):82–92. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-362>.

Conflict of interest: the author declares no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Акне представляет собой полиэтиологический, мультифакториальный дерматоз, в развитии которого ведущую роль играет генетический фактор, качественные и количественные изменения секреции кожного сала, нарушения кератинизации, микробиома и, несомненно, воспаление, присутствующее на всех стадиях заболевания [1–3]. Современные исследования значительно расширили данные о патогенезе акне. В последнее десятилетие особое внимание уделяется изучению клеточных, молекулярных и генетических механизмов возникновения дерматоза [4–6]. На основе полногеномного секвенирования у пациентов с акне выявлены определенные замены нуклеотидов (SNP), которые, по данным ряда авторов, являются факторами обмена андрогенов, воспалительной реакции и формирования рубцовых дефектов. В результате метаанализа подтверждена ассоциация полиморфизма 308G/A TNF при акне, также повышается экспрессия генов матриксных металлопротеиназ MMP1 и MMP3 [6, 7].

В настоящее время установлено, что акне является воспалительным дерматозом с ранним субклиническим формированием воспалительной реакции [4–7]. Патофизиологические механизмы инициации воспаления являются сложными и не до конца изученными. Показано, что клетки стромально-васкулярной фракции подвергаются воздействию эндокринологических/метаболических, а также воспалительных/иммунологических факторов, которые участвуют в дифференцировке себоцитов и липогенезе. Продукция кожного сала необходима, но не достаточна для патогенеза акне, а состав липидов кожного сала может влиять на воспаление. Семейство цитокинов интерлейкина (ИЛ) 1 является ключевым фактором в развитии акне [7, 8].

Одним из патологических процессов, развивающихся при акне, является фолликулярный гиперкератоз, абберантная десквамация и секреция медиаторов воспаления кератиноцитами. Установлено, что ИЛ-1 не только участвует в иммунном ответе, но и играет роль в пролиферации кератиноцитов. Также его повышенная экспрессия в зоне патологического процесса локально воздействует на эндотелиальные клетки и перифолликулярные кровеносные сосуды, что приводит к воспалительному каскаду. При этом ИЛ-1 индуцирует синтез провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-8 в себоцитах [5, 7–9].

В процессе колонизации кожи *Cutibacterium acnes* взаимодействует с клетками и компонентами врожденного иммунитета, включая Toll-подобные рецепторы (TLR), антимикробные пептиды, рецепторы, активируемые протеазой (PAR), и MMP, усиливает секрецию провоспалительных цитокинов, включая ИЛ-1 α , - β , -6, -8, -12, фактор некроза опухоли- α и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, кератиноцитами, себоцитами и макрофагами человека. Кроме того, продукция антимикробных пептидов (LL-37, β -дефензина-2), цитокинов (ИЛ-1 α) и MMP связана с повышенной экспрессией рецептора PAR-2, связанного с G-белком, в кератиноцитах кожи, пораженной акне. В дополнение к TLR-2 и -4 рецептор CD36, экспрессируемый на кератиноцитах, также участвует в распознавании *C. acnes* [5, 7–10].

Факторы окружающей среды, питание, стресс, бесконтрольное использование лекарственных и косметических средств влияют на тяжесть течения акне и зачастую являются триггерами заболевания [11]. Новые данные свидетельствуют о том, что сальные железы также участвуют в нейроэндокринной функции и реакции на стресс [4, 11]. Например, меланокортины (меланоцит-стимулирующий и адренокортикотропный гормон) и кортикотропин-рилизинг-гормон (в ответ на физиологический стресс) связываются с соответствующими рецепторами внутри сальных желез, стимулируя продукцию кожного сала. Инсулиноподобный фактор роста-1 может индуцировать стерол-ответный элемент, связывающий белок-1 (SREBP-1), который стимулирует липогенез в сальных железах. Преимущественная локализация акне на лице, высокая распространенность, хроническое течение, возможные осложнения значительно нарушают психоэмоциональное состояние пациентов.

Итак, важную роль в возникновении данного заболевания играет целый ряд взаимосвязанных патогенетических факторов, к которым, безусловно, относятся:

- нарушение качественных и количественных параметров кожного сала;
- изменения гормонального статуса;
- патологическая кератинизация фолликулярного канала;
- интенсивная колонизация определенными флотипами *C. acnes*;
- развитие воспалительной реакции.

Исходя из этого, лечение акне должно основываться на доказательных принципах и одновременно влиять на перечисленные механизмы [1–3, 12, 13].

Тактика лечения больных вульгарным акне определяется клинической формой и тяжестью заболевания, возрастом и полом пациента, сопутствующими заболеваниями, эффективностью предшествующей терапии, индивидуальными особенностями течения и длительностью рецидивов. Необходимо учитывать психосоциальное воздействие, возможность беременности, повышенный риск раздражения чувствительной кожи [1–3, 12, 13]. Терапевтические варианты лечения акне варьируют в назначении от местных до пероральных препаратов. Рост резистентности микроорганизмов к антибиотикам является общемировой проблемой. Монотерапия топическими антибиотиками приводит не только к неудачам в терапии акне, но также переносу факторов резистентности другим бактериям и появлению мультирезистентных штаммов микробиома кожи [1–3, 12].

На основании клинических исследований, обзоров, рекомендаций ретиноиды обладают комплексным действием и обоснованно занимают лидирующие позиции в терапии акне различной степени тяжести, а также профилактики рецидивов и коррекции поствоспалительных изменений [14]. Данные препараты можно использовать в качестве монотерапии или в сочетании с другими средствами [14–18]. Мультиmodalный подход, при котором используют ресурсы, направленные против двух или более фундаментальных патогенных факторов, являются основной стратегией в случаях легкой и умеренной интенсивности акне [1, 2, 18].

Рассматривая акне как хронический воспалительный дерматоз, при котором воспаление имеет многофакторное решающее значение для всех типов поражений, можно предположить, что средства с противовоспалительным действием будут приоритетными и эффективными на всех стадиях поражения, хотя и через различные механизмы. К таким препаратам относится новая комбинация адапатена и метронидазола Метрогил® А, лекарственная форма – гель для наружного применения, состав на 1 г препарата: действующие вещества – адапатен 1,0 мг, метронидазол 10,0 мг¹.

Адапатен – метаболит ретиноида, который действует на патологический механизм развития *acne vulgaris*, является сильным модулятором клеточной дифференцировки и кератинизации и обладает комедонолитической и противовоспалительной активностью. Механизм действия адапатена основан на взаимодействии со специфическими γ -рецепторами эпидермальных клеток кожи. В результате действия адапатена происходит снижение сцепленности эпителиальных клеток в устье сально-волосяного фолликула и уменьшение образования микрокомедонов. Адапатен оказывает противовоспалительное действие *in vivo* и *in vitro*, воздействуя на факторы воспаления путем ингибирования миграции лейкоцитов в очаге воспаления, угнетает хемотактический и хемокинетический ответ полиморфноядерных лейкоцитов человека и подавляет метаболизм арахидоновой кислоты до медиаторов воспаления, AP-1-факторы и экспрессию Toll-подобных рецепторов [14, 18].

Метронидазол – противопаразитарный и противомикробный препарат, производное 5-нитроимидазола. Механизм действия заключается в биохимическом восстановлении 5-нитрогруппы метронидазола внутриклеточными транспортными протеинами анаэробных микроорганизмов и простейших. Восстановленная 5-нитрогруппа метронидазола взаимодействует с ДНК клетки микроорганизмов, ингибируя синтез их нуклеиновых кислот, что ведет к гибели бактерий. Активен в отношении простейших, грамотрицательных и некоторых грамположительных анаэробов [19–22]. При наружном применении концентрация метронидазола в месте нанесения геля значительно выше, чем в плазме крови.

Современные данные по изучению дерматокинетики топического метронидазола открывают новые горизонты понимания интегрального терапевтического действия препарата за счет неантибиотического, т. е. противовоспалительного и других предполагаемых эффектов [22–24]. Механизмы, с помощью которых метронидазол купирует воспаление пораженных участков кожи у пациентов с розацеа и акне, по-прежнему малоизучены и требуют продолжения фундаментальных и клинических исследований по оценке эффективности и безопасности применения лекарственного средства.

Цель исследования – сделать сравнительную оценку эффективности и переносимости топического препарата Метрогил® А, содержащего адапатен и метронидазол,

в наружной терапии пациентов с легкой и средней степенью тяжести акне.

Задачи исследования:

- изучить терапевтическую эффективность исследуемого препарата Метрогил® А;
- изучить переносимость и возможные побочные явления/реакции исследуемого препарата Метрогил® А;
- изучить эффективность и безопасность препарата в сравнении с адапатеном, фиксированными комбинациями адапатена и клиндамицина и адапатена и бензоилпероксида.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В период 2022 г. было проведено проспективное открытое рандомизированное одноцентровое сравнительное исследование. Под нашим наблюдением на базе клиники «Мир-О-Мед» (Краснодар) находились 60 пациентов: 19 (32%) мужчин и 41 (68%) женщина в возрасте от 18 до 45 лет с легкой и средней степенью тяжести акне (рис. 1). Настоящее исследование проводили в соответствии с этическими принципами, все пациенты давали письменное информированное согласие.

Критерии включения в исследование:

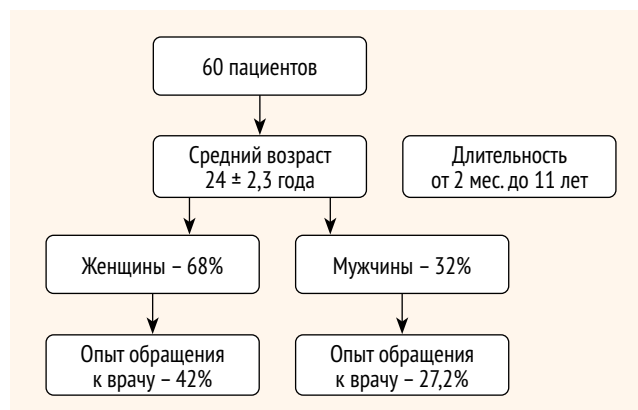
- возраст пациентов – от 18 до 45 лет;
- диагноз по Международной классификации болезней 10-го пересмотра – L70.0 Угри обыкновенные (*acne vulgaris*);
- степень тяжести акне – легкая и средняя;
- письменно фиксированное согласие пациентов.

Критерии исключения из исследования:

- возраст до 18 лет;
- тяжелая степень акне;
- наличие декомпенсированной хронической патологии;
- аллергологически осложненный анамнез;
- 1-й и 4-й фототип кожи;
- наличие психических заболеваний;
- беременность;
- алкогольная зависимость или употребление наркотиков в период 12 мес. до начала исследования;
- злокачественные новообразования кожи;
- лечение системными антибактериальными препаратами в течение 1 мес. до начала исследования;

● **Рисунок 1.** Характеристика пациентов

● **Figure 1.** Characteristics of the patients



¹ Государственный реестр лекарственных средств. Метрогил® А. Номер ЛП-№(005654)-(PF-RU), дата регистрации 10.06.2024. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=1d3ff328-de9d-4aff-a57a-5595aa3a4e69.

■ лечение топическими средствами, рекомендованными для лечения акне, более 2 нед.;

■ отказ пациента или участие в других клинических исследованиях;

■ наличие гиперчувствительности к компонентам препарата;

■ сопутствующие заболевания или острые состояния, способные повлиять на результаты настоящего исследования.

Дальнейшая рандомизация по четырем группам наблюдения осуществлялась двойным слепым способом независимо от врача и пациента с помощью генератора случайных чисел и кодировалась соответствующим образом:

■ пациенты первой группы (n = 15) в качестве наружной терапии получали фиксированную комбинацию адапалена 1,0 мг и метронидазола 10,0 мг (Метрогил® А);

■ во второй группе (n = 15) пациенты получали терапию фиксированной комбинацией адапалена 0,1% и клиндомицина фосфата 1%;

■ в третьей группе (n = 15) пациенты получали терапию фиксированной комбинацией адапалена 0,1% и бензоила пероксида 2,5% геля;

■ в четвертой группе (n = 15) получали адапален 0,1%;

■ пациенты пятой группы (n = 15) – это пациенты первой группы, которые продолжили терапию в течение 3 мес.

Схемы назначения исследуемого и референтных препаратов

Все исследуемые препараты назначали 1 раз в сутки вечером тонким слоем на все лицо в течение 3 мес. После завершения основного срока наблюдения (90 дней) пациенты первой группы продолжили терапию еще в течение 3 мес., и общий период наблюдения составил 6 мес. (180 дней). Для ежедневного ухода за кожей в течение всего времени терапии всем пациентам независимо от группы наблюдения рекомендовалось использовать деликатные очищающие средства для сухой и чувствительной кожи, увлажняющие средства и в солнечное время года или при пребывании на солнце фотозащитные средства. В ходе наблюдения на визите проводился осмотр пациента, расчет индекса тяжести акне, себуметрия, анкетирование по шкалам качества жизни, оценка соблюдения пациентом схемы лечения и субъективное отношение к ходу терапии, нежелательных явлений (НЯ).

Для оценки терапевтической эффективности исследуемого средства были использованы следующие показатели.

Оценка степени тяжести акне – индекс общей тяжести угревой болезни (ОТУ), отражающий вид и количество характерных для акне морфологических элементов.

Индекс IGA (Investigator's Global Assessment) по степени тяжести от 0 до 5. Динамика показателей IGA оценивалась для выявления терапевтического эффекта. Так, снижение индекса IGA на 95–100% расценивалось как клиническая ремиссия, на 90–94% – значительное улучшение, на 80–89% – улучшение, на 50–79% – незначительное улучшение, менее чем на 50% – без эффекта, увеличение не менее чем на 10% от исходных значений – ухудшение.

Дерматологический индекс акне (ДИА), который позволяет стандартизировать оценку степени тяжести акне. Он представляет собой сумму баллов, которая

количественно выражает каждый из основных симптомов акне: комедоны, папулы, пустулы, узлы. Максимальный индекс ДИА 12 соответствовал 15 баллам. Клиническое выздоровление соответствовало полному разрешению акне-элементов, а клиническое улучшение – уменьшению индекса ДИА на 50% и более.

Изучение качества жизни пациентов проводилось методом анкетирования с использованием дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ), Кардиффского индекса социальной дезадаптации (Cardiff Acne Disability Index – CADi) и APSEA (Assessment of Psychological and Social Effect of Acne). Для оценки ДИКЖ применялась анкета, состоящая из 10 вопросов, которые показывают связь с различными аспектами жизни пациента: чем выше индекс, тем ниже качество жизни. Максимальная сумма баллов может равняться 30 (табл. 1).

Индекс CADi состоит из 5 вопросов, отражающих влияние угревой болезни на жизненные функции и психологическую адаптацию. Оценка проводилась в баллах от 0 до 3, где 3 – наивысшая степень отрицательного влияния болезни на структурный компонент качества жизни пациента, максимальная сумма баллов – 15.

Шкала APSEA была разработана для оценки психологического и социального эффекта акне. Позволяет оценить влияние акне на повседневную жизнь человека, его настроение и самооценку. Опросник включает 15 вопросов. Минимальное количество баллов за тест – 0, максимальное – 144, при этом чем больше сумма баллов, тем сильнее акне снижает качество жизни пациента.

Оценка чувствительности проводилась согласно шкале Лорана Мизери, которая состоит из 10 различных ощущений (критериев чувствительности), оцениваемых по десятибалльной шкале:

- 1) раздражимость кожи,
- 2) ощущение покалывания,
- 3) жжение,
- 4) ощущение тепла,
- 5) ощущение стягивания,
- 6) зуд,
- 7) боль,
- 8) общий дискомфорт,

● **Таблица 1.** Интерпретация значений дерматологического индекса качества жизни

● **Table 1.** Interpretation of Dermatology Life Quality Index (DLQI) scores

Показатель, баллы	Степень влияния на качество жизни
0–1	Нет влияния на жизнь пациента
2–5	Заболевание оказывает незначительное влияние на жизнь пациента
6–10	Заболевание оказывает умеренное влияние на жизнь пациента
11–30	Заболевание оказывает очень сильное влияние на жизнь пациента
21–30	Заболевание оказывает чрезвычайно сильное влияние на жизнь пациента

- 9) ощущение прилива крови,
- 10) покраснение.

Оценка переносимости терапии. Ожидаемые побочные эффекты при лечении топическими ретиноидами включают покраснение, шелушение, сухость и саднение/жжение. Данные параметры оценивали при каждом визите по шкале от 0 (отсутствие) до 3 (тяжелое). Переносимость препарата также предлагалось оценить пациенту самостоятельно по 5-балльной шкале:

- отлично – побочные реакции не отмечались;
- хорошо – наблюдались единичные случаи незначительных побочных эффектов, которые проходили самостоятельно и не требовали отмены препарата;
- удовлетворительно – наблюдались множественные случаи нежелательных побочных реакций, которые требовали обращения к врачу и назначения дополнительной медикаментозной терапии, но не требовали отмены препарата;
- неудовлетворительно – развивались серьезные побочные реакции, оказывающие отрицательное влияние на состояние пациента, требующие отмены препарата, дополнительных медикаментозных мероприятий и прекращения участия пациента в данном исследовании.

НЯ определяли как любой неблагоприятный и непредусмотренный признак, симптом или заболевание, временно ассоциированное с применением лекарственного (исследуемого) продукта, связанные или несвязанные с препаратом исследования. Тяжесть НЯ оценивали как легкую, умеренную или тяжелую, отношение НЯ к препарату исследования – как связанное (вероятно, возможно или определено) или несвязанное (маловероятно или определено).

Оценка индекса терапевтической эффективности. Клиническую эффективность терапевтических мероприятий в группах оценивали по абсолютному и относительно количеству различных исходов и шкале эффективности терапии в баллах:

- ухудшение – в процессе лечения наблюдается утяжеление кожного процесса, развитие осложнений и побочных эффектов, появление новых высыпаний на фоне уже имеющихся – 1 балл;
- отсутствие клинического эффекта – проводимая терапия не обеспечивает позитивных изменений клинических данных, имевших место до начала лечения, – 2 балла;
- улучшение – частичный регресс (не менее 50%) воспалительных акне-элементов – 3 балла;
- значительное улучшение – полное отсутствие субъективных ощущений, регресс не менее 70% воспалительных акне-элементов – 4 балла;
- клиническая ремиссия – полное отсутствие жалоб со стороны пациента, полный регресс морфологических элементов сыпи в очагах поражения и отсутствие свежих высыпаний – 5 баллов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст пациентов составил $24 \pm 2,3$ года ($M \pm m$), из них 68% – женщины ($n = 41$), 32% – мужчины ($n = 19$). Длительность заболевания варьировала от 2 мес. до 11 лет. Все пациенты предъявляли жалобы

на появление высыпаний преимущественно на коже лица и в себорейных зонах туловища (грудь и межлопаточная область). Помимо этого, 76% пациентов жаловались на повышенное салоотделение, болезненность в области высыпаний зафиксирована у 40%, зуд при появлении новых элементов – у 12%. Распределение больных акне с учетом триггерных факторов свидетельствует, что почти у 3/4 (70,6%) пациентов обострение наблюдалось после нервного стресса, реже (34,6%) этому способствовал тот или иной алиментарный фактор и употребление алкоголя (28,1%). Лекарственные препараты и использование косметических средств были причиной обострения у 23,8% чел., смена климата – у 17%, патология желудочно-кишечного тракта – у 19,7%. У 1/4 женщин (26,4%) обострение было связано с менструальным циклом. При анализе анамнестических данных выявлено, что женщины достоверно чаще мужчин в прошлом обращались к врачу-дерматологу или косметологу по поводу акне (37,2 и 26,2% соответственно). При оценке фототипа кожи большинство пациентов имели 3-й фототип кожи по шкале Фитцпатрика (65,2%), 35,8% – 2-й фототип. Обращает на себя внимание тот факт, что у 22% исследуемых лиц уровень чувствительности кожи был повышен, что может быть связано с неправильным уходом, сезонностью и в свою очередь быть причиной НЯ.

При анализе показателя IGA до начала лечения были получены следующие результаты:

- у 13% ($n = 8$) пациентов была диагностирована первая степень акне – минимальные клинические проявления;
- у 20% ($n = 12$) – легкая (2-я);
- у 67% ($n = 40$) – умеренная степень (3-я) выраженности клинических проявлений.

Индекс ОТУ составил от 12 до 48 баллов при среднем групповом показателе $23,8 \pm 1,6$. Средние показатели выделения кожного сала составили $221,27 \pm 14,23$ и $207,9 \pm 12,24$ нг/см² ($p \leq 0,05$) соответственно по сравнению с эталоном.

Исходные значения ДИА, которые были оценены до лечения у 60 больных акне, колебались в пределах от 3 до 12 баллов. При этом у 20 (33%) пациентов ДИА был равен менее 5 (легкая степень тяжести), у 40 (67%) колебался в пределах от 6 до 10 (средняя степень тяжести). Средние значения ДИА при легкой степени акне составили $4,13 \pm 1,43$ балла, при средней степени тяжести – $8,39 \pm 2,61$ балла. Среднее значение для группы наблюдения составило $7,2 \pm 1,2$.

Нарушения психоэмоционального статуса разной степени выраженности наблюдали у 75% пациентов ($n = 45$). У большинства из них выявлялись депрессивно-тревожные тенденции и снижение уровня качества жизни. Более выраженное снижение качества жизни наблюдали у пациентов более молодого возраста (18–20 лет). В наибольшей степени у пациентов страдали параметры качества жизни, отражающие влияние симптомов кожного заболевания ($2,9 \pm 0,4$ балла), ежедневную деятельность ($2,2 \pm 0,4$ балла) и межличностные отношения ($1,95 \pm 0,7$ балла). При этом показатели ДИКЖ не коррелировали со степенью тяжести заболевания, т.е. степень снижения качества жизни не соответствовала тяжести клинических проявлений акне.

В результате проведенной терапии во всех группах была отмечена положительная динамика состояния кожного процесса, однако эффективность, переносимость и стабильность терапевтического эффекта были различными.

Динамика индекса тяжести акне исходно и через 1, 2, 3 мес. от начала исследования представлена в *табл. 2*. Данные показывают, что в первый месяц на фоне проведенной терапии наблюдалось снижение средних значений ДИА во всех исследуемых группах более чем на 27%.

● **Таблица 2.** Показатели динамики дерматологического индекса акне в группах наблюдения в результате лечения

● **Table 2.** Changes in Acne DLQI scores resulting from treatment in the study groups

Период наблюдения	Снижение индекса от начала терапии			
	Группа 1 (n = 15)	Группа 2 (n = 15)	Группа 3 (n = 15)	Группа 4 (n = 15)
Средний показатель до лечения	7,2 ± 1,2			
Через 1 месяц	4,7 (34%)	4,1 (42%)	4,4 (38%)	5,1 (28%)
Через 2 месяца	3,4 (52%)	4 (44%)	3 (58%)	3,6 (49%)
Через 3 месяца	1,8 (75%)	3 (58%)	1,4 (80%)	2,4 (66%)

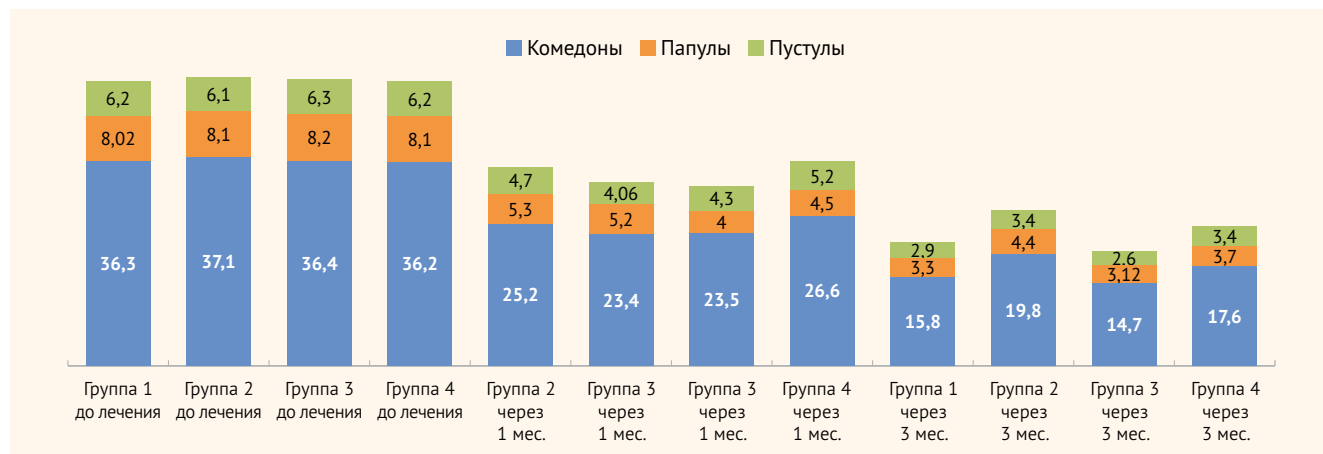
Наибольшая доля регресса индекса ДИА (42%) отмечен у пациентов второй группы, получавших в качестве терапии фиксированную комбинацию адапалена и клиндамицина. Напротив, наименьший уровень снижения показателя регистрировался в группе пациентов, получающих только топический адапален, – 28%.

Анализируя, каким образом происходило снижение числа как невоспалительных, так и воспалительных элементов во всех группах наблюдения, на *рис. 2* видно, что во второй группе снижение показателя ДИА происходило в большей мере из-за регресса пустул. Но в дальнейшем максимальный регресс индекса ДИА – 80 и 75% – отмечен у пациентов третьей и первой групп наблюдения, получавших фиксированную комбинацию адапалена и бензоилпероксида и адапалена и метронидазола соответственно, что можно объяснить взаимодополняющим, синергическим действием основных средств, входящих в состав используемых препаратов, и отсутствием развития резистентности (*рис. 3*).

При анализе показателя IGA до начала лечения были получены следующие результаты: у 13% (n = 8) пациентов была диагностирована первая степень акне (минимальные клинические проявления), у 20% (n = 12) – легкая (2-я) и у 67% (n = 40) – умеренная степень выраженности

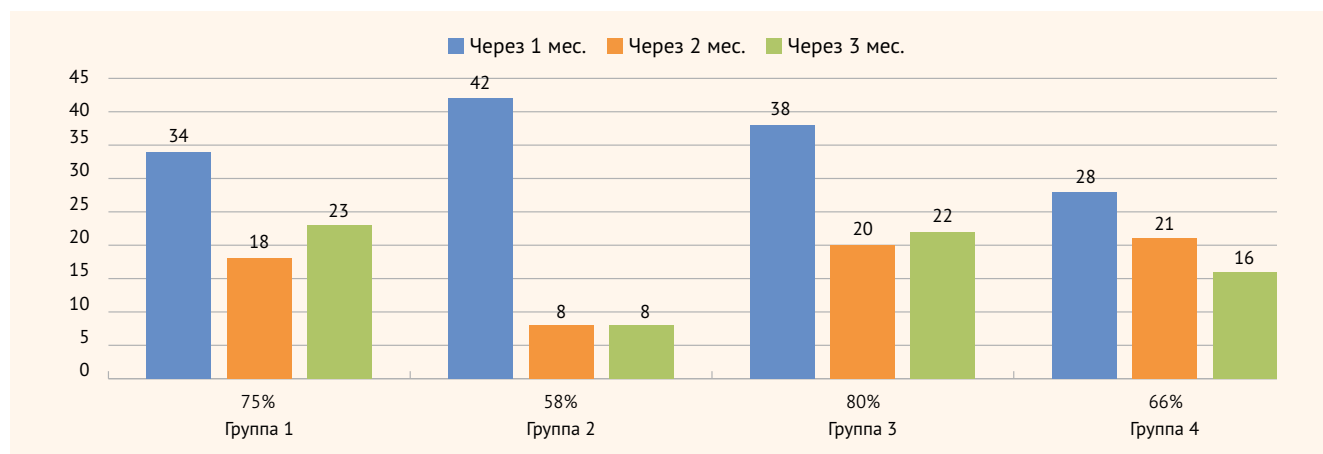
● **Рисунок 2.** Динамика регресса основных элементов

● **Figure 2.** Changes in principle component regression (PCR)



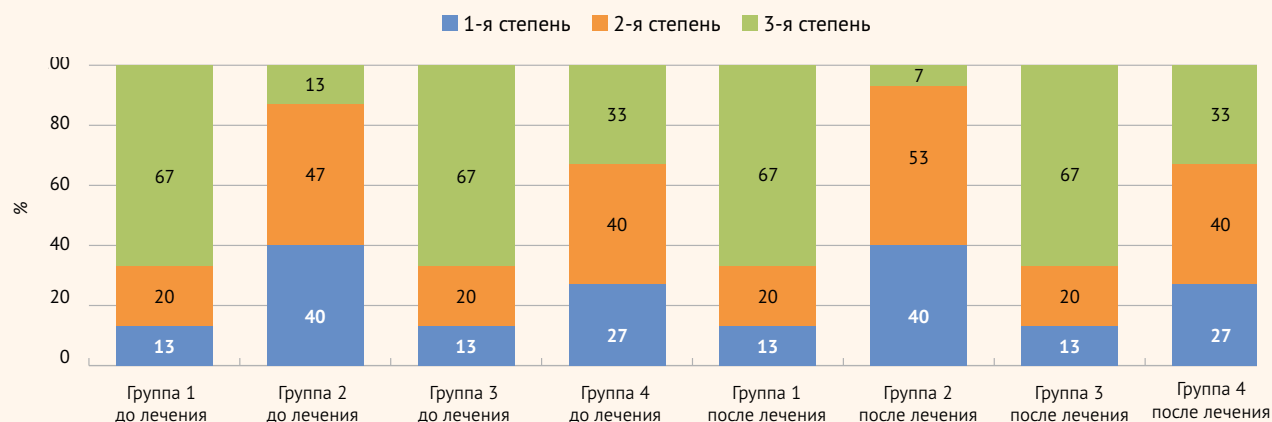
● **Рисунок 3.** Оценка результатов дерматологического индекса акне по группам

● **Figure 3.** Assessment of Acne DLQI scores by groups



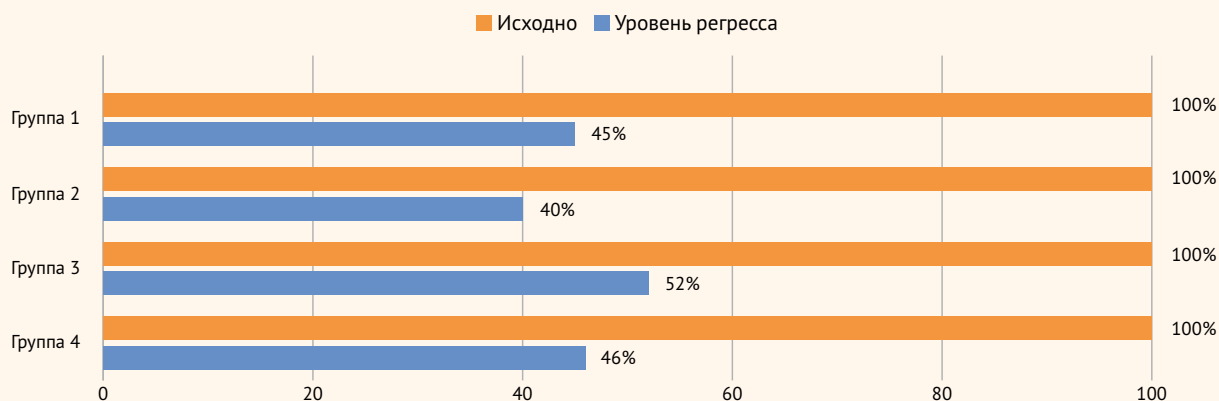
● **Рисунок 4.** Динамика индекса IGA после терапии

● **Figure 4.** Changes in IGA scores after therapy



● **Рисунок 5.** Динамика показателя себуметрии

● **Figure 5.** Changes in sebumetry measurements



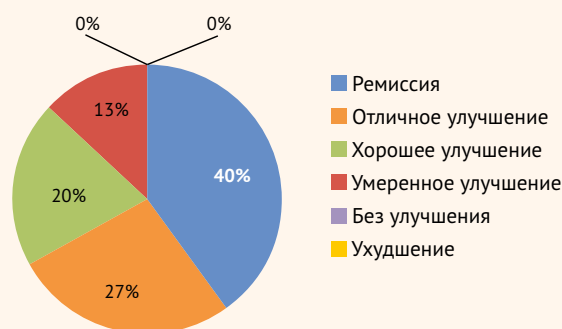
клинических проявлений. Распределение внутри групп исследования спустя 3 мес. наблюдения за пациентами представлено на *рис. 4*.

Параллельно с регрессом элементов сыпи происходили изменения уровня секреции кожного сала. Во всех группах при использовании топических средств наблюдалось выраженное снижение секреции кожного сала. Наибольший уровень отмечался в первый месяц терапии. Максимальным этот показатель был у лиц третьей группы – более 30%. Однако быстрое снижение продукции себума приводит к более выраженным симптомам сухости и эритемы на начальном этапе терапии (*рис. 5*).

Индекс ОТУ составил от 12 до 48 баллов при среднегрупповом показателе $23,3 \pm 1,6$. Таким образом, после проведения курса топической терапии у 6 (40%) пациентов первой группы отмечалась клиническая ремиссия, у 9 (60%) – значительное улучшение, и умеренное улучшение, ухудшение и отсутствие клинического эффекта в процессе терапии не наблюдались. При оценке индекса терапевтического эффекта по окончании периода наблюдения были констатированы результаты у пациентов первой группы, отраженные на *рис. 6*. На втором этапе исследования пациенты первой группы продолжили

● **Рисунок 6.** Оценка индекса терапевтического эффекта у пациентов первой группы (n = 15) в результате лечения

● **Figure 6.** Assessment of the therapeutic effect index scores resulting from treatment in patients from Group 1 (n = 15)



использовать Метрогил® А. При анализе результатов лечения через 24 нед. клиническая эффективность существенно повысилась – на 57% – по сравнению с 3-месячным курсом лечения (*табл. 3*).

Детальный анализ ДИКЖ (*табл. 4*), проведенный в группах до и после лечения, продемонстрировал

● **Таблица 3.** Сравнение клинической эффективности терапии фиксированной комбинацией адапалена и метронидазола через 12 и 24 недели, n (%)

● **Table 3.** Comparison of the clinical efficacy of fixed-dose adapalene-metronidazole combination therapy at 12 and 24 weeks, n (%)

Показатель, баллы	12 недель терапии	24 недели терапии
1 (ремиссия)	6 (40%)	11 (73,3%)
2 (отличное улучшение)	4 (27%)	3 (20%)
3 (хорошее улучшение)	3 (20%)	1 (6,7%)
4 (умеренное улучшение)	2 (13%)	0 (0)
5 (без улучшения)	0 (0)	0 (0)
6 (ухудшение)	0 (0)	0 (0)

● **Таблица 4.** Динамика показателя дерматологического индекса качества жизни до и после терапии, n (%)

● **Table 4.** Changes in DLQI scores before and after therapy, n (%)

Показатель, баллы	До лечения	После лечения
0–1	0 (0)	0 (0)
2–5	4 (6,7%)	10 (16,7 ± 3,3%)
6–10	35 (58,3 ± 2%)	50 (83,3 ± 3,3%)
11–30	21 (35 ± 2,3%)	0 (0)

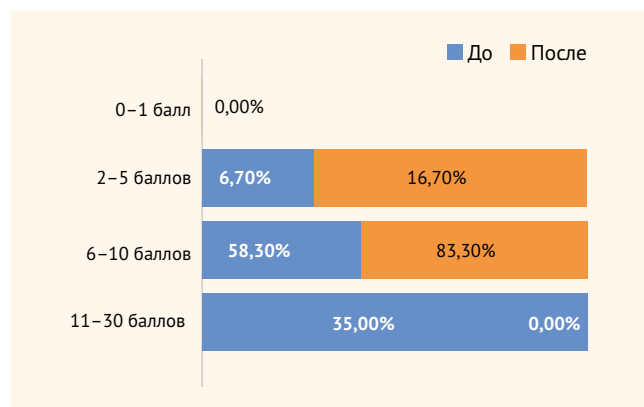
● **Таблица 5.** Анализ качества жизни по сферам

● **Table 5.** Analysis of the patients' quality of life by life spheres

Средний показатель, баллы	До лечения	Через 1 месяц	После лечения
Симптомы и ощущения	2,8 ± 0,2	3,0 ± 0,4	1,4 ± 0,8
Ежедневная деятельность	1,6 ± 0,3	2,9 ± 0,3	1,3 ± 0,2
Отдых и досуг	1,5 ± 0,4	2,3 ± 0,3	1,1 ± 0,4
Работа и учеба	1,4 ± 0,2	2,3 ± 0,3	0,7 ± 0,4
Межличностные отношения	2,6 ± 0,24	2,3 ± 0,3	1,4 ± 0,1
Влияние терапии	1,3 ± 0,5	1,9 ± 0,4	1,2 ± 0,2

● **Рисунок 7.** Дерматологический индекс качества жизни в процессе терапии

● **Figure 7.** DLQI scores in the course of therapy



существенное и позитивное влияние различных схем терапии на качество жизни участников исследования.

При анализе динамики показателя ДИКЖ (рис. 7) было отмечено, что до начала лечения во всех исследуемых группах заболевание оказывало сильное (6–10) и чрезвычайно сильное (11–30 баллов) влияние на качество жизни пациентов. Средний показатель составлял $11,2 \pm 2,03$ балла. В наибольшей степени страдали параметры ДИКЖ, отражающие влияние симптомов заболевания ($2,8 \pm 0,2$ балла) и затрагивающие межличностные отношения ($2,6 \pm 0,24$ балла). Обращают на себя внимание высокие значения баллов, показывающие негативное влияние терапии на повседневную жизнь исследуемого контингента ($1,3 \pm 0,5$). Средние значения баллов по оцениваемым сферам жизни приведены в табл. 5. Спустя 1 мес. терапии показатели практически во всех исследуемых категориях повысились. Это, возможно, объясняется побочными эффектами, которые развились у большинства пациентов на начальном этапе лечения. По мере проведения лечебных мероприятий, адаптации к ним, уменьшения и разрешения симптомов заболевания повышалось и качество жизни. Средний показатель ДИКЖ через 3 мес. у пациентов первой группы составил $7,1 \pm 0,2$ и снизился по сравнению с исходным уровнем на 36%, второй группы – $7,6 \pm 0,3$, на 32%, третьей группы – $7,1 \pm 0,5$, на 37%, четвертой группы – $7,3 \pm 0,2$, на 34% соответственно.

При удлинении сроков терапии в первой группе пациентов заметно улучшаются показатели качества жизни, что имеет выраженную корреляцию с изменением внешнего вида, регрессом высыпаний. Динамика индекса представлена в табл. 6, из которой видно, что значительно увеличилась доля пациентов с отсутствием (53,3%) и низким влиянием (33,3%) заболевания на повседневную жизнь. При оценке психологического и социального влияния акне с помощью опросника APSEA у всех исследуемых пациентов при первичном осмотре и через 3 мес. после начала лечения были получены показатели, отраженные на рис. 8.

При исследовании качества жизни с помощью индекса CADi после окончания курса лечения у пациентов, включенных в исследование, в значительной степени изменились индивидуальные показатели индекса, что можно расценивать как снижение негативного влияния дерматоза на качество жизни пациентов (табл. 7).

Анализ переносимости монотерапии топическими препаратами, содержащими адапален, показал следующие нежелательные реакции: обострение в начале терапии (80%), ретиновый дерматит (60%), повышенная фоточувствительность кожи (40%). Ожидаемые признаки и симптомы раздражения кожи (покраснение, шелушение, сухость и саднение/жжение) оценивали по шкале от 0 (отсутствие) до 3 (тяжелое) при каждом визите (табл. 8). Наибольшее количество пациентов с НЯ регистрировалось в 1-й месяц терапии и после этого непрерывно снижалось. Ожидаемые признаки и симптомы местного раздражения кожи по тяжести были от легких до умеренных (рис. 9).

В связи с тем что часть наблюдений пациентов пришлось на летний период, сопровождающийся высокой

● **Таблица 6.** Сравнение динамики индекса качества жизни в первой группе после терапии фиксированной комбинацией адапалена и метронидазола через 12 и 24 недели

● **Table 6.** Comparison of changes in quality of life index scores in Group 1 after fixed-dose adapalene-metronidazole combination therapy at 12 and 24 weeks

Показатель, баллы	До лечения	После 3 мес. лечения	После 6 мес. лечения
0–1	0 (0)	0 (0)	8 (53,3%)
2–5	1 (6,7%)	3 (20%)	5 (33,3%)
6–10	8 (53,3%)	12 (80%)	2 (13,3%)
11–30	6 (40%)	0 (0)	0 (0)

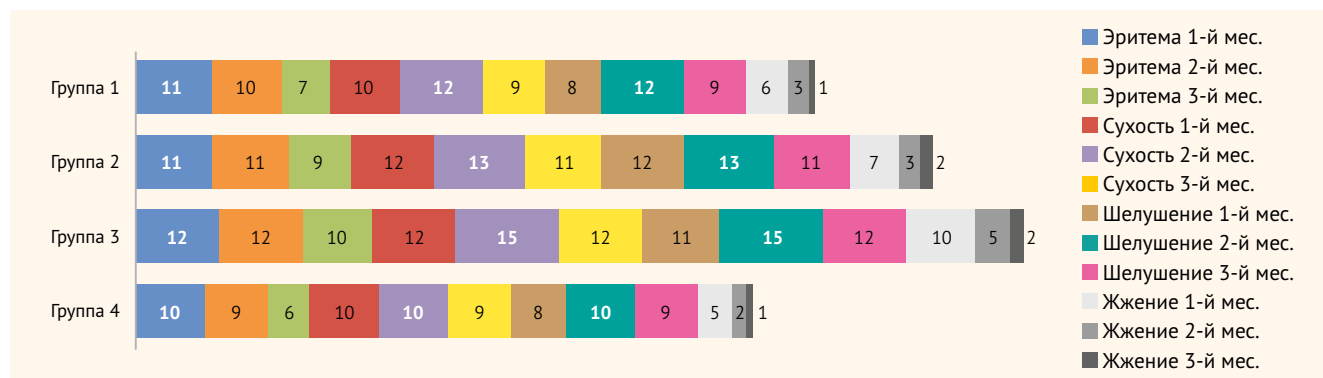
● **Таблица 7.** Показатели индекса CADI в процессе терапии

● **Table 7.** CADI index scores in the course of therapy

Индекс CADI, баллы		Группа 1		Группа 2		Группа 3		Группа 4	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
11–15	Значительно снижен	13,3	0	13,3	6,7	13,3	0	13,3	6,7
6–10	Умеренно снижен	33,3	6,7	33,3	20,0	33,3	13,3	33,3	20,0
2–5	Незначительно снижен	46,7	60,0	46,7	60,3	46,7	66,7	46,7	60,3
0–1	Без изменений	6,7	33,3	6,7	13,3	6,7	20,0	6,7	13,3

● **Рисунок 9.** Динамика нежелательных явлений в процессе терапии

● **Figure 9.** Changes in adverse events in the course of therapy



экспозицией ультрафиолета, это позволило оценить переносимость используемых средств. Необходимо заметить, что всем пациентам во избежание побочных эффектов следовало:

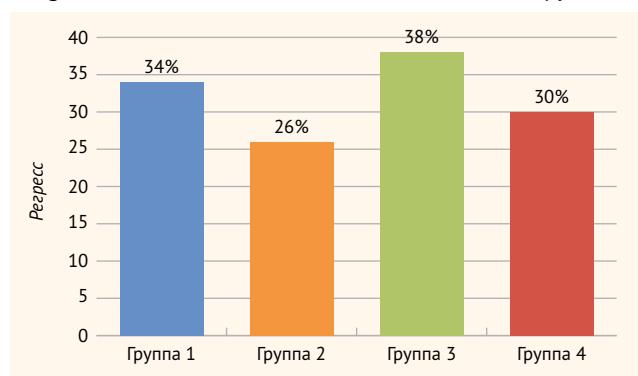
- проверять переносимость препарата на отдельном участке кожи;
- не допускать инсоляции;
- не назначать препарат одновременно с другими фотосенсибилизаторами (духами, лосьонами для тела);
- использовать фотопroteкцию.

Несмотря на рекомендации, после пребывания на солнце (прогулки, поездки на море, езда на велосипеде), реакция обострения регистрировалась у 13,3% пациентов первой и четвертой группы, у 26,7% второй и третьей группы.

Применение комбинации адапалена и метронидазола (Метрогил® А) в терапии легкой и средней форм акне

● **Рисунок 8.** Показатели индекса APSEA в процессе терапии

● **Figure 8.** APSEA index scores in the course of therapy



является эффективным и безопасным и соответствует требованиям современных принципов лечения (рис. 10).

Фиксированная комбинация адапалена и метронидазола (Метрогил® А) для лечения легкой и средней стадии акне сопоставима по эффективности с фиксированной комбинацией адапалена и бензоилпероксида, на 10% превосходит эффективность терапии топическим адапаленом и на 30% – комбинацией с топическими антибиотиками.

Комбинация адапалена и метронидазола (Метрогил® А) позволяет профилактировать развитие резистентности микрофлоры, более избирательно и деликатно воздействовать на анаэробную флору и микробиом в целом.

Комбинация адапалена и метронидазола (Метрогил® А) переносится лучше (действует мягче, а эритема, саднение/жжение, сухость менее выражены) на 25%, чем комбинация адапалена и бензоилпероксида и адапалена и клиндамицина фосфата.

● **Рисунок 10.** Динамика клинической картины в процессе терапии препаратом Метрогил®А
 ● **Figure 10.** Changes in clinical findings in the course of Metrogyl®A therapy



● **Таблица 8.** Оценка нежелательных явлений, n (%)
 ● **Table 8.** Assessment of adverse events, n (%)

Этап лечения	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4
Эритема				
1-й месяц	11 (73,3%)	11 (73,3%)	12 (80%)	10 (66,7%)
2-й месяц	10 (66,7%)	11 (73,3%)	12 (80%)	9 (60%)
3-й месяц	7 (46,7%)	9 (60%)	10 (66,7%)	6 (40%)
Сухость				
1-й месяц	10 (66,7%)	12 (80%)	12 (80%)	10 (66,7%)
2-й месяц	12 (80%)	13 (86,7%)	15 (100%)	10 (66,7%)
3-й месяц	9 (60%)	11 (73,3%)	12 (80%)	9 (46,7%)
Шелушение				
1-й месяц	8 (66,7%)	12 (80%)	11 (73,3%)	8 (53,3%)
2-й месяц	12 (80%)	13 (86,7%)	15 (100%)	10 (66,7%)
3-й месяц	9 (60%)	11 (73,3%)	12 (80%)	9 (60%)
Саднение/жжение				
1-й месяц	6 (40%)	7 (46,7%)	10 (66,7%)	5 (33,3%)
2-й месяц	3 (20,3%)	3 (20,3%)	5 (33,3%)	2 (13,3%)
3-й месяц	1 (6,7%)	2 (13,3%)	2 (13,3%)	1 (6,7%)

Комбинация адапалена и метронидазола (Метрогил® А) при более длительном применении (свыше 3 мес.) не теряет своей эффективности, хорошо переносится и способствует достижению более выраженного терапевтического эффекта.

Комбинация адапалена и метронидазола (Метрогил® А) при длительном применении (свыше 3 мес.) позволяет профилактировать появление новых элементов и способствует регрессу вторичных элементов сыпи.

Полученные результаты показали высокую терапевтическую эффективность, хорошую переносимость и безопасность препарата Метрогил® А, что говорит о целесообразности его активного назначения с целью повышения качества оказания квалифицированной специализированной медицинской помощи пациентам с акне легкой и средней степени тяжести. Это позволяет сформулировать практические рекомендации по применению препарата Метрогил® А:

■ Может быть рекомендован для монотерапии акне легкой и средней степени тяжести.

■ Может быть рекомендован для комбинированной терапии акне средней степени тяжести.

■ Может быть рекомендован для поддерживающей терапии акне легкой и средней степени тяжести, а также после терапии системными ретиноидами.

■ Можно рекомендовать пациентам в случае неэффективности или плохой переносимости других препаратов на основе адапалена и его комбинаций.

■ Метрогил® А хорошо переносится, но необходим специализированный уход за кожей: бережное очищение и увлажнение, использование солнцезащитных средств с SPF30-50 после нанесения геля.

■ Необходимо обратить внимание, что под действием агрессивных факторов внешней среды возможны нежелательные явления в виде контактного дерматита и фоточувствительность.

■ Не рекомендуется наносить препарат сразу после очищения кожи – необходимо дождаться, пока кожа высохнет.

■ Препарат необходимо наносить на все лицо, за исключением области вокруг глаз и губ, а не точечно.

■ Не рекомендуется смешивать препарат с другими средствами в одну экспозицию.

■ Для пациентов с чувствительной кожей рекомендуется вводный режим в терапию (сначала через день в течение 10 дней) или интермиттирующие схемы терапии, но строго под контролем врача.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Резюмируя вышеизложенное, следует подчеркнуть, что эффективность наружной терапии акне возможно повысить за счет комбинации активных веществ, входящих в состав комбинированных препаратов, действующих на различные патогенетические механизмы развития акне. На примере топического препарата Метрогил® А показано, как происходит потенцирование действия

активных компонентов – действующих веществ адаплена и метронидазола. Такой синергизм снижает вероятность развития резистентности микробиома, улучшает переносимость и сокращает сроки лечения, увеличивает комплаенс, существенно повышает качество жизни пациента и результативность терапии в целом.



Поступила / Received 16.07.2024

Поступила после рецензирования / Revised 24.08.2024

Принята в печать / Accepted 24.08.2024

Список литературы / References

- Eichenfield DZ, Sprague J, Eichenfield LF. Management of Acne Vulgaris: A Review. *JAMA*. 2021;326(20):2055–2067. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.17633>.
- Reynolds RV, Yeung H, Cheng CE, Cook-Bolden F, Desai SR, Druby KM et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 2024;90(5):P1006.e1–1006.e30. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2023.12.017>.
- Gollnick H, Abanmi AA, Al-Enezi M, Al Hammadi A, Galadari I, Kibbi AG, Zimmo S. Managing acne in the Middle East: consensus recommendations. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(7 Suppl.):4–35. <https://doi.org/10.1111/jdv.14491>.
- Hazarika N. Acne vulgaris: new evidence in pathogenesis and future modalities of treatment. *J Dermatolog Treat*. 2021;32(3):277–285. <https://doi.org/10.1080/09546634.2019.1654075>.
- Назаренко АР, Потекаев НН, Львов АН, Клячко НЛ, Мажуга АГ. Роль матричных металлопротеиназ в воспалении при акне: патогенез, диагностика, лечение, прогноз. *Медицинский алфавит*. 2021;(9):24–28. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-9-24-28>.
- Nazarenko AR, Potekaev NN, Lvov AN, Klyachko NL, Majouga AG. Role of matrix metalloproteinases in acne inflammation: pathogenesis, diagnosis, treatment, prognosis. *Medical Alphabet*. 2021;(9):24–28. (In Russ.) <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-9-24-28>.
- Lichtenberger R, Simpson MA, Smith C, Barker J, Navarini AA. Genetic architecture of acne vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(12):1978–1990. <https://doi.org/10.1111/jdv.14385>.
- Румянцев АГ, Демина ОМ, Райкина ЕВ. Патогенетический механизм воспаления при акне. *Российский иммунологический журнал*. 2020;23(1):19–26. <https://doi.org/10.46235/1028-7221-002-PMO>.
- Rumyantsev AG, Demina OM, Raikina EV. Pathogenetic mechanism of acne-coupled inflammation. *Russian Journal of Immunology*. 2020;23(1):19–26. (In Russ.) <https://doi.org/10.46235/1028-7221-002-PMO>.
- Selway JL, Kurczab T, Kealey T, Langlands K. Toll-like receptor 2 activation and comedogenesis: implications for the pathogenesis of acne. *BMC Dermatol*. 2013;13:10. <https://doi.org/10.1186/1471-5945-13-10>.
- Li ZJ, Choi DK, Sohn KC, Seo MS, Lee HE, Lee Y et al. Propionibacterium acnes activates the NLRP3 inflammasome in human sebocytes. *J Invest Dermatol*. 2014;134(11):2747–2756. <https://doi.org/10.1038/jid.2014.221>.
- Dréno B, Pécastaings S, Corvec S, Veraldi S, Khammari A, Roques C. Cutibacterium acnes (Propionibacterium acnes) and acne vulgaris: a brief look at the latest updates. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(2 Suppl.):5–14. <https://doi.org/10.1111/jdv.15043>.
- Dréno B, Bettoli V, Araviiskaia E, Sanchez Viera M, Boulloc A. The influence of exposome on acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(5):812–819. <https://doi.org/10.1111/jdv.14820>.
- Thiboutot DM, Dréno B, Abanmi A, Alexis AF, Araviiskaia E, Barona Cabal MI et al. Practical management of acne for clinicians: An international consensus from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(2 Suppl. 1):S1–S23.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.09.078>.
- Львов АН, Корнят МС, Игошина АВ, Назаренко АР. Перспективы в терапии акне: аналитический обзор. *Клиническая дерматология и венерология*. 2019;18(2):115–128. <https://doi.org/10.17116/klinderma201918021115>.
- Lvov AN, Korniat MS, Igoshina AV, Nazarenko AR. Perspectives in acne therapy: an analytical review. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology*. 2019;18(2):115–128. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/klinderma201918021115>.
- Baldwin H, Webster G, Stein Gold L, Callender V, Cook-Bolden FE, Guenin E. 50 Years of Topical Retinoids for Acne: Evolution of Treatment. *Am J Clin Dermatol*. 2021;22(3):315–327. <https://doi.org/10.1007/s40257-021-00594-8>.
- Conforti C, Chello C, Giuffrida R, di Meo N, Zalaudek I, Dianzani C. An overview of treatment options for mild-to-moderate acne based on American Academy of Dermatology, European Academy of Dermatology and Venereology, and Italian Society of Dermatology and Venereology guidelines. *Dermatol Ther*. 2020;33(4):e13548. <https://doi.org/10.1111/dth.13548>.
- Leyden J, Stein-Gold L, Weiss J. Why Topical Retinoids Are Mainstay of Therapy for Acne. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2017;7(3):293–304. <https://doi.org/10.1007/s13555-017-0185-2>.
- Kolli SS, Pecone D, Pona A, Cline A, Feldman SR. Topical Retinoids in Acne Vulgaris: A Systematic Review. *Am J Clin Dermatol*. 2019;20(3):345–365. <https://doi.org/10.1007/s40257-019-00423-z>.
- Катханова ОА, Бурцева ГН, Соловьева АВ. Возможности использования топических ретиноидов и азелаиновой кислоты в терапии акне. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2024;100(1):63–72. <https://doi.org/10.25208/vdv11661>.
- Katkhanova OA, Burtseva GN, Solovyova AV. Possibilities of using topical retinoids and azelaic acid in acne therapy. *Vestnik Dermatologii i Venereologii*. 2024;100(1):63–72. (In Russ.) <https://doi.org/10.25208/vdv11661>.
- Кочеровцев ВИ. Актуальные вопросы теории и практики применения топических препаратов метронидазола в дерматологии. *Антибиотики и химиотерапия*. 2019;64(7-8):38–43. Режим доступа: <https://www.antibiotics-chemotherapy.ru/jour/article/view/154/>.
- Kocherovets VI. Theory and practice of the use of metronidazole topical preparations in dermatology. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2019;64(7-8):38–43. (In Russ.) Available at: <https://www.antibiotics-chemotherapy.ru/jour/article/view/154/>.
- Nishimuta K, Ito Y. Effects of metronidazole and tinidazole ointments on models for inflammatory dermatitis in mice. *Arch Dermatol Res*. 2003;294(12):544–551. <https://doi.org/10.1007/s00403-002-0381-4>.
- Schmadel LK, McEvoy GK. Topical metronidazole: a new therapy for rosacea. *Clin Pharm*. 1990;9(2):94–101. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2137747/>.
- Tong D, Peters W, Barnetson RS. Evaluation of 0.75% metronidazole gel in acne – a double-blind study. *Clin Exp Dermatol*. 1994;19(3):221–223. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.1994.tb01170.x>.
- Bannatyne RM. Metronidazole, its bioactive metabolites and acne. *Curr Med Res Opin*. 1999;15(4):298–299. <https://doi.org/10.1185/03007999909116500>.
- Miyachi Y. Potential antioxidant mechanism of action for metronidazole: implications for rosacea management. *Adv Ther*. 2001;18(6):237–243. <https://doi.org/10.1007/BF02850193>.

Согласие пациентов на публикацию: пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Basic patient privacy consent: patients signed informed consent regarding publishing their data.

Информация об авторе:

Катханова Ольга Алиевна, д.м.н., врач-дерматовенеролог, косметолог, Клиника «Мир-О-Мед»; 350000, Россия, Краснодар, ул. Рашпилевская, д. 132; врач-дерматовенеролог, косметолог, Клиника Екатерининская; 350063, Россия, Краснодар, ул. Кубанская набережная, д. 37/1; okathanova@mail.ru

Information about the author:

Olga A. Katkhanova, Dr. Sci. (Med.), Dermatovenerologist, Cosmetologist, Klinika Mir-O-Med; 132, Rashpilevskaya St., Krasnodar, 350000, Russia; Dermatovenerologist, Cosmetologist, Klinika Ekaterininskaya; 37/1, Kubanskaya Naberezhnaya St., Krasnodar, 350063, Russia; okathanova@mail.ru