

Е.В. ДВОРЯНKOBA<sup>1,2</sup>, д.м.н., профессор, Д.Р. МИЛЬДЗИХОВА<sup>1</sup>, И.М. КОРСУНСКАЯ<sup>1</sup>, д.м.н., профессор

<sup>1</sup> Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН, Москва

<sup>2</sup> Семейный медицинский центр «Пангея», Москва

# К ВОПРОСУ ТЕРАПИИ АКНЕ СИСТЕМНЫМИ РЕТИНОИДАМИ

В работе освещены современные представления о патогенезе акне, описано влияние данной патологии на психоэмоциональное состояние пациентов и комплаентность терапии. Рассмотрены подходы к лечению среднетяжелых и тяжелых форм акне с использованием системного ретиноида – изотретиноина. Представлены результаты собственных наблюдений и возможности купирования нежелательных явлений при применении данного препарата.

**Ключевые слова:** алгоритм терапии акне, акне, ретиноиды, изотретиноин.

E.V. DVORYANKOVA<sup>1,2</sup>, D.P. MILDZIKHOVA<sup>1</sup>, I.M. KORSUNSKAYA<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology, RAS, Moscow

<sup>2</sup> Pangea Family Medical Center, Moscow

## MORE ON ACNE THERAPY WITH SYSTEMIC RETINOIDS

The article deals with the modern concepts of the pathogenesis of acne, describes the impact of this pathology on the psychoemotional state of patients and the compliance to therapy. The article considers approaches to the treatment of moderate to severe forms of acne using the systemic retinoid - isotretinoin. It presents the results of our own observations and the prospects for eliminating undesirable phenomena during administration of this retinoid.

**Keywords:** algorithm for acne treatment, acne, retinoids, isotretinoin.

**В** дерматологической практике акне vulgaris является наиболее распространенной патологией, поскольку примерно 93% лиц в возрасте от 12 до 30 лет страдают этим заболеванием. У подавляющего большинства пациентов к 18–20 годам кожные проявления акне уменьшаются или разрешаются полностью. Однако у 5–10% больных они не разрешаются даже в зрелом возрасте. В виду того, что патологические процессы локализуются преимущественно на коже лица, это может служить одной из причин нарушения социальной активности пациентов [1, 2].

Течение акне сопровождается появлением различных косметически значимых вторичных изменений кожи, которые могут сказываться на психоэмоциональном состоянии пациента. У больных акне преимущественно проявляются расстройства депрессивного характера, приводящие к социальной дезадаптации и снижению качества жизни. Тяжесть психоэмоциональных расстройств, как правило, не коррелирует с объективным состоянием кожных покровов пациента [3].

Патогенез акне во многом обусловлен наследственными факторами, а также нарушением функции себоцитов. Гиперпродукция кожного сала, изменение его липидного состава обуславливают усиление пролиферации в эпителии [4]. Пусковым механизмом воспаления становится активация адаптивного (специфического) иммунитета в ответ на воздействие *Propionibacterium acnes*. Катализатором каскада воспалительных реакций в ответ на нарушение барьерной функции стенки фолликула может быть усиленная продукция эпидермальными кератиноцитами интерлейкина (ИЛ)-1α, стимулирующего увеличение экспрессии молекул адгезии IсAM-1, E-селектин и VсAM (васкулярная адгезия клеточной молекулы 1) в перифолликулярных сосудах, что приводит к миграции

моноцитов в перифолликулярные области дермы. У пациентов с акне выявлены генетические дефекты рецепторов к ИЛ-1α, показана наследственная предрасположенность к комедоногенезу при мутации в гене FGFR2 [5, 6].

Эффективность терапии акне зависит не только от уменьшения клинических проявлений, но и от успешности купирования психоэмоциональных нарушений у пациента [7]. Зачастую при легких формах акне больные занимаются самолечением наружными средствами. Подобная неадекватная терапия утяжеляет течение заболевания, и пациент попадает на прием к дерматологу уже со средней или даже тяжелой формой акне. При этом психоэмоциональное состояние пациента ухудшается, что сказывается на комплаентности назначаемой терапии. Если не удастся достичь минимального положительного косметического эффекта в первые месяцы терапии, больной акне может отказаться от лечения вовсе.

**Патогенез акне во многом обусловлен наследственными факторами, а также нарушением функции себоцитов. Гиперпродукция кожного сала, изменение его липидного состава обуславливают усиление пролиферации в эпителии. Пусковым механизмом воспаления становится активация адаптивного (специфического) иммунитета в ответ на воздействие *Propionibacterium acnes***

Таким образом, поиск высокоэффективных средств и методов терапии акне является важной и актуальной проблемой. Принято при легкой степени течения акне ограничиваться применением топических препаратов в сочетании со средствами ухода, однако среднетяжелые

и тяжелые формы акне требуют системной терапии антибиотиками или ретиноидами.

Одним из наиболее востребованных ретиноидов на сегодняшний день является изотретиноин. Известно, что клинический ответ на терапию акне изотретиноином следует ожидать на 16–20 неделе приема препарата при суточной дозе от 0,1 мг/кг/день до 1 мг/кг/день [8, 9]. Наилучший терапевтический эффект изотретиноина достигается при кумулятивной дозе препарата от 120 до 150 мг/кг [10].

Эффективность изотретиноина при акне связана с его способностью к угнетению выработки кожного сала за счет дозо-зависимого уменьшения размеров и площади сечения сальных желез, дозо-зависимого снижения продукции их секрета, стимуляции апоптоза себоцитов и гистологических изменений, таких как локальный коллапс желез, фолликулярная атрофия и преобладание недифференцированных ацинарных клеток [11]. Кроме этого, выраженность апоптоза себоцитов коррелирует с продукцией в коже нейтрофильного липокалина (NGAL), что приводит к снижению продукции кожного сала [12]. Кроме того, известно влияние изотретиноина на формирование микрокомедонов. В ходе проведения многочисленных исследований было показано, что препарат ингибирует комедоногенез путем снижения фолликулярного гиперкератоза устьев сально-волосяных фолликулов. Так, после 6 недель перорального приема препарата липидный состав комедонов изменился в сторону 36%-ного снижения фракции глицеридов, 34%-ного увеличения содержания свободных стеролов и 19%-ного увеличения содержания керамидов. Этот изотретиноин-индуцированный липидный состав соответствует данному показателю в нормальной коже с неизменной десквамацией и коррелирует со снижением комедоногенеза [13]. Таким образом, можно ожидать минимального положительного эффекта от приема препарата уже к 6–8 недели терапии.

В нашем исследовании приняло участие 33 пациента со среднетяжелой и тяжелой формой акне в возрасте от 18 до 39 лет, 15 мужчин и 18 женщин с длительностью заболевания от 2 до 11 лет. 23 пациента ранее получали лечение системными антибиотиками и/или топическими средствами (антибиотиками, ретиноидами и др.), из них 12 женщин – оральными контрацептивами, 10 пациентов терапию системными препаратами не получали. Высыпания у больных локализовались в основном на лице, на груди и спине угревая сыпь наблюдалась у 19 пациентов.

Всем больным до начала и в процессе терапии проводилось определение тяжести течения акне с помощью оценки дерматологического индекса акне (ДИА), учитывающего количество комедонов, папул, пустул и узлов по следующим параметрам: единичные – до 5 баллов, умеренное количество – 6–15 баллов, большое количество – более 15 баллов. Интерпретацию результатов проводили по следующим параметрам: ДИА до 5 – легкая степень тяжести, ДИА 6–10 – средняя, ДИА 10–15 – тяжелая степень акне [14]. Также до и после терапии пациентам про-

водилось корнеометрическое исследование, включающее в себя измерение жирности и увлажненности кожных покровов.

Изотретиноин назначался в дозе 0,5 мг/кг в сут во время еды. Суточная доза зависела от массы тела пациента, но могла быть снижена в зависимости от выраженности побочных реакций. Продолжительность лечения определялась сроками достижения кумулятивной дозы препарата – 120–150 мг/кг и в среднем составила  $24,5 \pm 8,3$  нед. При достижении клинически выраженного эффекта, как правило, через 2–3 месяца применения препарата, доза уменьшалась. В дальнейшем снижение суточной дозы продолжалось до достижения приема препарата в дозировке 10 мг/сут. Достижения этой дозы наступает в среднем через 8–10 месяцев от начала терапии. Постепенное снижение дозы препарата позволяет избежать нежелательных изменений со стороны гепатобилиарной системы. Изменения в показателях клинического и биохимического анализа крови у пациентов не превышали значений до лечения. При наборе суммарной дозы 120–150 мг/кг пациенты переходили на прием препарата 1–2 раза в неделю, сочетая его с топическими препаратами адапалена на 2–3 месяца до полной отмены приема изотретиноина.

***Поиск высокоэффективных средств и методов терапии акне является важной и актуальной проблемой. Принято при легкой степени течения акне ограничиваться применением топических препаратов в сочетании со средствами ухода, однако среднетяжелые и тяжелые формы акне требуют системной терапии антибиотиками или ретиноидами***

Важно отметить, что нежелательные явления носили дозозависимый характер и преимущественно отмечались в первые 2 месяца терапии. Клинически они выражались хейлитом у всех больных, ретиноевым дерматитом – у 21, конъюнктивитом – у 2. Использование увлажняющих средств с первых дней терапии свело к минимуму нежелательные явления, что позволило повысить комплаентность терапии. Результаты измерения корнеометрических показателей в процессе терапии представлены в *таблице 1* и отражают значительное снижение жирности кожи и повышение уровня увлажненности, достигнутое за счет применения гидрофильных косметических средств.

**Таблица. Динамика корнеометрических показателей кожи у пациентов с акне в процессе терапии**

Показатель	До лечения	Через 3 месяца	Через 6 месяцев	Референтные значения для возрастной группы 18–30 лет
Жирность	85,7 ± 2,4	42,7 ± 4,3	53,1 ± 2,7	40–55
Увлажненность	53,4 ± 2,1	57,8 ± 3,2	73,2 ± 4,3	59–100

**Рисунок 2.** Состояние кожи до начала терапии



**Рисунок 3.** Состояние кожи через 2 мес. от начала терапии



**Рисунок 4.** Через 6 мес. от начала терапии



Уровень снижения ДИА представлен на *рисунке 1*. Как видно, значимое улучшение наблюдалось через 2 месяца от начала терапии (*рис. 2, 3*), отсутствие клинических проявлений у большинства пациентов к 6-му месяцу лечения (*рис. 4*). Так как снижение дозы у большего числа пациентов начиналось на 6–8 недели терапии (для предупреждения выраженного ксероза), курс лечения был более пролонгирован, что, по нашему мнению, способствует достижению стойкой ремиссии.

Дальнейшее наблюдение за пациентами после окончания лечения показало, что для ухода за кожей требовались только средства лечебной косметики у 20 пациентов, а у 9 пациентов появлялись единичные папулезные элементы, что устранялось применением топических средств для лечения акне (адапален).

Описанные выше результаты ведения пациентов с акне демонстрируют высокую эффективность изотретиноина в терапии среднетяжелых и тяжелых форм акне. Алгоритм нисходящих доз ретиноидов т.е. переход при положительной динамике на низкую дозировку препарата с пролонгированным приемом, позволяет достичь кумулятивной дозы без выраженных негативных проявлений, свойственных длительному приему ретиноидов. К тому же достижение визуально заметной положительной динамики терапии к концу 2–3 месяцев повышает комплаентность терапии, а следовательно, сказывается на психоэмоциональном статусе пациентов. 

*Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.*

**ЛИТЕРАТУРА**

- Gollnick H, Cunliffe W, Berson D, Dreno B, Finlay A, Leyden JJ, et al. Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. Management of acne: a report from a Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. *J Am Acad Dermatol*, 2003, 49(1, Suppl.): S1–37.
- Перламутров Ю.Н., Ольховская К.Б. Клинико-психологические отклонения у больных акне и методы их коррекции. *Клиническая дерматология и венерология*, 2012, 4: 70–2. / Perlamutrov YuN, Olkhovskaya KB. Clinical and psychological deviations in acne patients and methods for their correction. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*, 2012, 4: 70-2.
- Dreno B, Layton A, Zouboulis CC et al Adult female acne: a new paradigm. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2013, 27: 1063-1070.
- Волкова Е.Н., Григорьева А.А., Елистратова И.В. Патогенетическая терапия больных акне. *Вест дерматол и венерол.* 2012, 6: 82–89. / Volkova EN, Grigorieva AA, Elistratova IV. Pathogenetic therapy of acne patients. *Vest dermatol i venerol*, 2012, 6: 82–89.
- Holland DB, Jeremy AH. The role of inflammation in the pathogenesis of acne and acne scarring. *Semin Cutan Med Surg*, 2005, 24: 79–83.
- Fritsch M, Orfanos CE, Zouboulis CC. Sebocytes are the key regulators of androgen homeostasis in human skin. *J Invest Dermatol*, 2001, 116: 793–800.
- Лавров А.А., Сакания Л.Р., Корсунская И.М. Вопросы комплаентности и психоэмоциональных проблем в терапии акне. *Дерматология. Приложение к журналу Consilium Medicum*, 2015, 3: 27–31. / Lavrov AA, Sakaniya LR, Korsunskaya IM. Issues of compliance and psycho-emotional problems in the therapy of acne. *Dermatologiya. Prilozhenie k Zhurnalu Consilium Medicum*, 2015, 3: 27–31.
- Stainforth JM, Layton AM, Taylor JP, et al. Isotretinoin for the treatment of acne vulgaris: which factors may predict the need for more than one course? *Br J Dermatol*, 1993, 129: 297–301.
- Lehucher CD, de la Salmoniere P, et al. Predictive factors for failure of isotretinoin treatment in acne patients: results from a cohort of 237 patients. *Dermatology*, 1999, 198: 278–283.
- Перламутров Ю.Н., Ольховская К.Б. Современные аспекты эффективной терапии акне vulgaris. *Рос. журн. кожных и венерических болезней*, 2014, 17(5): 51–4. / Perlamutrov YuN, Olkhovskaya KB. Modern aspects of effective therapy of acne vulgaris. *Ros. Zhurn. Kozhnyh i Venericheskikh Bolezney*, 2014, 17 (5): 51-4.
- Layton A. The use of isotretinoin in acne. *Dermatoendocrinology*, 2009, 1(3): 162–169.
- Nelson AM, Zhao W, Gilliland KL, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin mediates 13-cis retinoic acid-induced apoptosis of human sebaceous gland cells. *J Clin Investigation*, 2008, 118: 1468–1478
- Colburn WA, Gibson DM, Wiens RE, Hanigan JJ. Food increases the bioavailability of isotretinoin. *J Clin Pharmacol*, 1983, 23: 534–539.
- Кочергин Н.А., Самгин М.А., Монахов С.А., Игнатьев Д., Дерматологический индекс акне. *Эстетическая медицина*, 2004, 3(1): 62–5. / Kochergin NA, Samgin MA, Monakhov SA, Ignatiev D. Dermatological acne index. *Esteticheskaya Meditsina*, 2004, 3 (1): 62-5.