

Системное лечение среднетяжелых форм акне: патогенетически обоснованный выбор терапии

А. С. Круглова, Н. В. Грязева, А. В. Тамразова

ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва

РЕЗЮМЕ

В данной статье рассматриваются современные клинические рекомендации по лечению папуло-пустулезной формы акне, описаны продолжительность лечения и критерии эффективности. Также представлена информация о возможных максимальных сроках использования препаратов, в частности системных антибиотиков. Рассмотрены схемы лечения пациентов с использованием системного изотретиноина, описаны нежелательные эффекты и способы борьбы с ними. Представлены результаты наблюдения за 25 пациентами с папуло-пустулезным акне, которым был назначен системный изотретиноин (Сотрет) в дозе 0,5–1,0 мг/кг и последующая поддерживающая терапия топическим препаратом, содержащим адапален (Адаклин). Описан клинический пример пациентки с папуло-пустулезным акне средней степени тяжести.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: акне, средняя степень тяжести, папуло-пустулезная форма, топическая терапия, системный антибиотик, системный изотретиноин.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Systemic treatment of moderate forms of acne: Pathogenetically justified choice of therapy

L. S. Kruglova, N. V. Gryazeva, A. V. Tamrazova

Central State Medical Academy, Moscow, Russia

SUMMARY

This article discusses modern guidelines for the treatment of papulo-pustular acne, of moderate severity, describes the duration of treatment and effectiveness criteria. Information is also provided on the possible maximum terms of use of drugs, in particular, systemic antibiotics. The treatment regimens of patients using systemic isotretinoin are considered, undesirable effects and ways to combat them are described. The results of observation of 25 patients with papulo-pustular acne who were prescribed systemic isotretinoin (Sotret) at a dose of 0.5–1.0 mg/kg and subsequent maintenance therapy with a topical drug containing adapalene (Adaclean) are presented. A clinical example of a patient with papulo-pustular acne of moderate severity is given.

KEY WORDS: acne, moderate severity, papulo-pustular form, topical therapy, systemic antibiotic, systemic isotretinoin.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Актуальность проблемы

Акне относится к хроническим воспалительным заболеваниям сально-волосного аппарата кожи и характеризуется образованием ретенционных (открытые и закрытые комедоны), воспалительных элементов (папулы, пустулы, узлы), которые зачастую разрешаются с образованием вторичных элементов постакне (поствоспалительная гиперпигментация, рубцы). Акне – одно из наиболее распространенных заболеваний, с которым сталкиваются дерматологи и врачи других смежных специальностей. Несмотря на то что данное заболевание чаще всего наблюдается у подростков, оно нередко наблюдается у взрослых, кроме того, его можно встретить у детей. По различным данным, акне страдают до 85% лиц в возрасте от 12 до 24 лет, 8% лиц в возрасте от 25 до 34 лет и 3% лиц в возрасте от 35 до 44 лет. В подростковом возрасте мальчики и девочки болеют акне практически в равных соотношениях, в то время как при поздних акне существенно преобладают женщины. Распространенность акне у женщин взрослого возраста составляет около 12% [1, 2, 3].

Патогенез акне в настоящее время недостаточно ясен и продолжает изучаться. Как правило, фоном для развития акне является себорея, связанная с гиперпродукцией кожного сала и изменением его качественного состава. Триггерным

фактором в возникновении акне чаще становится повышенная чувствительность рецепторов клеток сальных желез к производным тестостерона, так называемая относительная гиперандрогения, реже встречается гиперандрогения в виде абсолютного увеличения количества андрогенов яичникового или надпочечникового происхождения [2, 3].

Ключевыми факторами патогенеза, играющими важную роль в образовании элементов акне, являются фолликулярный гиперкератоз, микробная колонизация бактериями вида *C. acnes*, гиперсекреция кожного сала, сложные воспалительные механизмы, в которых задействованы механизмы врожденного и приобретенного иммунитета. Воспаление при юношеских акне первично и предшествует фолликулярному гиперкератозу, *P. acnes* принимают активное участие в формировании микрокомедонов. При поздних акне последовательность вышеописанных звеньев патогенеза может быть отличной и зависит от этиологии [3].

Согласно современным клиническим рекомендациям лечение акне проводится в зависимости от степени тяжести заболевания и включает системную и наружную терапию. При определении степени тяжести дерматоза учитываются следующие критерии: распространенность, глубина процесса, количество элементов, влияние на психоэмоциональную сфе-

ру, риск формирования рубцов. Выделяют легкую, среднюю и тяжелую степени акне, однако в настоящее время консенсуса по методу оценки степени тяжести заболевания нет [1, 2].

При средней степени тяжести наружная терапия при необходимости сочетается с системной терапией [2, 3]. При папуло-пустулезном акне легкой и средней степени тяжести показано назначение адапалена в сочетании с бензоил пероксидом (БП) или клиндамицином, при распространенных поражениях в качестве препарата второй линии – адапален в комбинации с системными антибактериальными препаратами, в качестве препарата третьей линии в лечении распространенных поражений при папуло-пустулезном акне – адапален в сочетании с системными антибактериальными препаратами и БП. Азелаиновая кислота назначается в качестве препарата второй линии в лечении папуло-пустулезного акне средней тяжести. В лечении папуло-пустулезного акне среднетяжелой и тяжелой степени тяжести препаратом выбора является системный изотретиноин (СИ), в качестве препаратов второй линии назначается азелаиновая кислота в комбинации с адапаленом и системными антибактериальными препаратами либо системные антибактериальные препараты и азелаиновая кислота. БП применяется в качестве препарата третьей линии в лечении папуло-пустулезного акне тяжелой степени тяжести в комбинации с системными антибактериальными препаратами, второй линии – в лечении папуло-пустулезного акне (легкой и средней степени тяжести). Наружные антибактериальные препараты в виде монотерапии не рекомендованы для лечения папуло-пустулезного акне легкой и средней степени тяжести [1, 3].

При наличии акне, не поддающегося другим видам терапии, акне в сочетании с выраженными психоэмоциональными расстройствами по поводу заболевания, склонности к заживлению акне с образованием рубцов рекомендовано назначение СИ в суточной дозе 0,5 мг на 1 кг массы тела

Таблица 1
Оценка степени тяжести акне

Степень тяжести	Выраженность клинических симптомов
I	Комедональное акне
II	Папуло-пустулезное акне от легкой до средней степени тяжести
III	Папуло-пустулезное акне тяжелой степени, узловатое акне средней степени тяжести (узлы до 0,5–1,0 см)
IV	Узловатое акне тяжелой степени, конглобатное акне (узлы размером более 1,0 см)

Таблица 2
Шкала общей оценки исследователем (IGA)

Степень	Клинические симптомы
0	Чистая кожа без воспалительных или ретенционных элементов
I	Почти чистая кожа. Единичные ретенционные высыпания и более одного воспалительного элемента
II	Легкая степень тяжести. Тяжелее степени I: несколько ретенционных и воспалительных элементов (только папулы / пустулы, узловые поражения отсутствуют)
III	Средняя степень тяжести. Тяжелее степени II: много ретенционных элементов и множественные воспалительные элементы, но не более одного небольшого узлового элемента
IV	Тяжелая степень тяжести. Тяжелее степени III: много ретенционных и воспалительных элементов, несколько узловых поражений

перорально с увеличением дозы до 1 мг/кг в сутки или до максимально переносимой суточной дозы через месяц терапии. Кумулятивная доза находится в диапазоне 120–150 мг на 1 кг массы тела, длительность лечения составляет 16–24 недели и более, что зависит от тяжести процесса и сроков набора кумулятивной дозы [1, 3, 4].

Всем пациентам, вне зависимости от назначенного лечения, рекомендовано использование специализированной дерматокосметики (бережное очищение, увлажнение) [1, 3].

Оптимальным результатом проведенного лечения могут считаться клиническое излечение (регресс $\geq 90\%$ проявлений от исходного уровня) или клиническая ремиссия (регресс клинических проявлений на 75–90%).

Терапевтический эффект после использования наружных препаратов, содержащих адапален, азелаиновую кислоту, БП, как правило, развивается после 4–8 недель лечения, стойкое улучшение – после 3-месячного курса лечения [3, 5]. Оценка эффективности системной терапии антибиотиками оценивается через 7–10 дней. Отсутствие положительной динамики кожного процесса или клинической ремиссии в течение указанных сроков означает необходимость изменить терапию на ступень выше.

Наиболее дискуссионной темой лечения пациентов с акне является целесообразность применения топических и системных антибиотиков. В современных рекомендациях системные и топические антибиотики в виде монотерапии не рекомендуются к использованию, а при их назначении для профилактики антибиотикорезистентности необходимо назначать БП или адапален. Следует отметить, что терапия системными антибактериальными препаратами не должна превышать 4 недели [1, 3, 6].

Стандартизированной системы оценки степени тяжести не существует, однако на практике и в клинических рекомендациях акне часто классифицируются легкой, умеренной и тяжелой степени тяжести. Актуальное «Практическое руководство по лечению акне для врачей-клиницистов» (Международный консенсус Глобального альянса, 2018) предлагает новую классификацию с дополнительным выделением очень тяжелой степени тяжести, что имеет практическое значение в выборе тактики ведения пациентов (табл. 1) [7].

Для оценки эффективности проводимой терапии при акне используется шкала IGA, рекомендованная Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств министерства здравоохранения и социальных служб США (US Food and Drug Administration, FDA) (табл. 2) [8].

Системная антибактериальная терапия долгое время оставалась основой лечения акне и была показана при среднетяжелом и тяжелом течении папуло-пустулезных акне с наличием воспалительных элементов. Имеются доказательства эффективности тетрациклина, доксициклина, миноциклина, триметоприма/сульфаметоксазола (ТМП/СМК), триметоприма, эритромицина, азитромицина, амоксициллина и цефалексина. Применение эритромицина в настоящее время ограничено в связи с большим количеством резистентных штаммов *C. acnes*. Применение тетрациклина также ограничено в связи с низкой эффективностью и плохой переносимостью [1, 3]. Не рекомендуется монотерапия системными антибактериальными препаратами, а также соче-

тание наружных и системных антибактериальных препаратов в связи с риском развития антибиотикорезистентности [3, 6]. Продолжительность системной антибактериальной терапии должна быть ограничена инструкцией по применению препарата при акне, длительные курсы не рекомендуются. Несмотря на то что необходимо ограничить применение системных антибиотиков, есть пациенты, у которых применение альтернативной терапии является неприемлемым, а также которым может требоваться более продолжительная системная антибиотикотерапия, несмотря на применение местных средств. В данных случаях необходимы регулярное наблюдение и оценка необходимости в продолжении антибиотикотерапии с целью сокращения длительности приема до минимально возможной.

На сегодняшний день при рассмотрении вопроса о системной терапии приоритет отдается СИ. Препарат разрешен к применению с 12-летнего возраста. Применение СИ оказалось успешным у большинства пациентов с тяжелыми формами акне и сопровождалось уменьшением продукции кожного сала, количества воспалительных элементов, уменьшением рубцовых изменений. СИ также продемонстрировал эффективность при лечении акне средней степени тяжести, в случаях рефрактерности к другой терапии или быстрого рецидивирования после отмены системной антибиотикотерапии [9, 10]. Системные ретиноиды являются также эффективными терапевтическими средствами при формировании гипертрофических и келоидных рубцов, как следствие разрешения морфологических кожных элементов акне, вне зависимости от степени тяжести заболевания [2, 5].

СИ является высоколипофильным соединением и лучше всасывается при приеме с пищей. Следует инструктировать пациентов о необходимости приема СИ во время еды. Деление суточной дозы на два приема уменьшает вероятность снижения желудочно-кишечной абсорбции, зависимой от внутренних и внешних факторов. В своей практике при массе тела до 50 кг мы рекомендуем прием СИ в один прием вечером. Однако высокая доза СИ в однократном суточном приеме в дозе 60 мг и более обладает менее предсказуемым фармакокинетическим профилем, и распределение в этих случаях суточной дозы на два приема может снизить количество нежелательных реакций, коррелирующих с высокой плазменной концентрацией, отмеченной при приеме один раз в сутки. Необходимо предупреждать пациентов об ограничении приема поливитаминов, БАДов, содержащих витамин А, также следует ограничить употребление в пищу жирной рыбы и икры во избежание развития симптомов передозировки витамина А.

Препарат обладает прямым тератогенным действием, о чем необходимо информировать пациентов и указывать в форме информированного согласия. Обоснование продолжительности срока отказа от беременности после окончания лечения системными ретиноидами: для выведения 99 % изотретиноина из организма необходимо время, равное семи периодам его полураспада, поэтому наступление беременности возможно не ранее, чем через месяц после окончания курса [1, 3, 11]. Побочные эффекты СИ могут отмечаться со стороны кожного покрова и слизистых оболочек, скелетно-мышечной системы, органа зрения, они, как правило, не требуют отмены препарата [3, 11].

У около 10 % пациентов после курса системного ретиноида может отмечаться рецидив. Поэтому вопросы профилактики рецидивов являются актуальными [3, 11]. Так, имеются данные, что у пациентов, получавших СИ в дозе около 1,0 мг/кг в сутки, частота рецидивов и необходимость в повторном применении изотретиноина были ниже, чем среди пациентов, получавших СИ в дозе 0,5 мг/кг в сутки [12]. Аналогично этому частота рецидивов была ниже у пациентов, получивших курсовую дозу 120–150 мг/кг, чем у пациентов, получивших за курс лечения дозу менее 120 мг/кг. Длительность терапии также играет важную роль: по опыту, это не менее 6 месяцев, в большинстве случаев длительность составляет 8–12 месяцев [3, 13]. Последние исследования доказали целесообразность проведения после курса СИ поддерживающей терапии сроком до года [1, 12]. Препаратом выбора для поддерживающей терапии является адапален, альтернативным препаратом – азелаиновая кислота. С целью минимизации антибиотикорезистентности не рекомендуется в качестве поддерживающей терапии применять топические антибактериальные препараты. Если требуется антимикробная терапия, оптимально применять комбинацию адапалена и бензоила пероксида [1, 12].

Материал и методы

Под нашим наблюдением находилось 25 пациентов в возрасте от 14 до 25 лет (средний возраст составил $17,4 \pm 2,1$ года) с диагнозом «акне, папуло-пустулезная форма, средняя и тяжелая степень тяжести». Все пациенты ранее получали системный антибактериальный препарат в комбинации с топическим препаратом, содержащим БП или азелаиновую кислоту. Продолжительность терапии антибактериальным препаратом составила 2–4 недели. В течение 2–6 месяцев после окончания терапии у всех пациентов был зарегистрирован рецидив акне. Все пациентам был назначен СИ (Сотрет) в дозе 0,5 мг/кг в сутки в течение месяца, далее 1 мг/кг в сутки до достижения кумулятивной дозы 150 мг/кг в сутки. Средняя положительность терапии составила 6–8 месяцев. Далее была назначена поддерживающая терапия топическим препаратом, содержащим адапален (Адапален), ежедневно в течение 6 месяцев.

Для оценки эффективности проводимой терапии была использована шкала IGA (шкала глобальной оценки исследователя тяжести акне), а также ДИКЖ (дерматологический индекс качества жизни).

Результаты исследования

Согласно шкале IGA, 16 (72,7 %) пациентов имели среднюю степень тяжести, 9 (27,3 %) пациентов – тяжелую степень тяжести. Индекс ДИКЖ до терапии соответствовал $16,1 \pm 3,0$ балла.

Спустя месяц от начала терапии у 20 (80,0 %) пациентов наблюдались легкая эритема, подсушивание поверхностных пустул с тенденцией к формированию сухих корочек, единичные папулезные элементы. Пациентами было отмечено, что кожа стала менее жирной.

Через 4 месяца у 25 (100 %) пациентов отсутствовали воспалительные элементы, отмечались единичные поствоспалительные пятна синюшно-красного цвета.

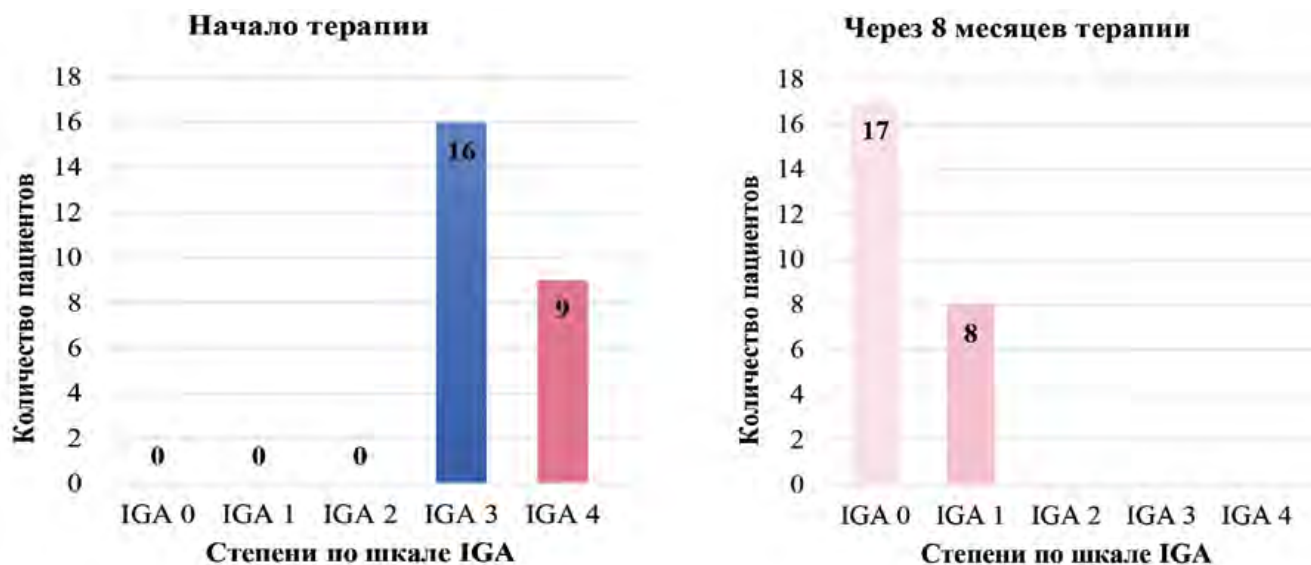


Рисунок 1. Соотношение степени тяжести акне по шкале глобальной оценки исследователя тяжести акне (IGA) и количества пациентов в начале и в конце лечения.



Рисунок 2. Динамика изменения дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ) на фоне проводимой терапии.

К 8 месяцам у 25 (100%) пациентов наблюдалась чистая или почти чистая кожа по шкале IGA, присутствовали поствоспалительная гиперпигментация и единичные рубцы. Индекс ДИКЖ соответствовал $4,2 \pm 1,3$ балла, тем самым показав улучшение на 73,9% по сравнению с изначальным уровнем (рис. 1) Доля пациентов, достигнувших за время наблюдения 2-балльного снижения степени по шкале IGA ($n = 25$), составляла 100% (рис. 2).

В процессе лечения отмечались транзиторные побочные эффекты применения СИ в виде хейлита у 100% ($n = 25$) и ретинового дерматита у 20% больных ($n = 5$), которые купировались средствами дерматокосметики. Незначительные отклонения в биохимических показателях крови (не более 10% от нормы) наблюдались у 4 (16%) пациентов. Данные изменения не препятствовали продолжению лечения.

Период наблюдения за пациентами составил год. За все время наблюдения рецидивов не зафиксировано.

Клинический пример

Пациентка Ж., 21 год. Болеет акне в течение 8 лет. Неоднократно получала курсы топической терапии, системные антибактериальные препараты. Диагноз: акне папуло-пустулезное, средней степени тяжести. Учитывая рецидивирующее течение заболевания, отсутствие ремиссии, был назначен СИ (Сотрет) в дозе 0,5 мг/кг в сутки в течение месяца, далее 1 мг/кг в сутки до достижения кумулятивной дозы 150 мг/кг в сутки. Далее – длительная поддерживающая терапия топическим препаратом, содержащим адапален (Адаклин), ежедневно в течение 6 месяцев. Наблюдение в течение 12 месяцев показало отсутствие рецидива.

Заключение

На сегодняшний день основные вопросы применения СИ в терапии акне касаются расширения показаний для его применения (акне папуло-пустулезные легкой и средней степени тяжести), дозировок (суточные и кумулятивные дозы) и длительности приема, а также тактики ведения пациентов после окончания курса терапии в свете предотвращения рецидивов заболевания. Собственный опыт показывает, что при тяжелых и среднетяжелых акне препаратом выбора является СИ. Отсутствие положительной динамики кожного процесса или клинической ремиссии при терапии папуло-пустулезных акне легкой и средней степени тяжести означает необходимость изменить терапию на ступень выше. В таких случаях практическим врачам следует придерживаться стандартного режима дозирования СИ и длительности приема препарата, что снижает риски рецидива заболевания.

Кроме того, наш клинический опыт наблюдения за пациентами показывает эффективность применения топического ретиноида адапалена после окончания курса СИ в отношении снижения риска рецидива заболевания. При этом целесообразно длительное применение адапалена ежедневно на протяжении 6–12 месяцев.



Рисунок 3. Динамика клинических проявлений до и через 2 месяца после начала терапии.

Список литературы / References

1. Акне вульгарные. Клинические рекомендации. Российское общество дерматовенерологов и косметологов, 2020. 32 с.
Acne vulgaris. Clinical guidelines. Russian Society of Dermatovenereologists and Cosmetologists, 2020. 32 p.
2. Nast A., Dréno B., Bettoli V., Bukvic Mokos Z., et al. European evidence-based (S3) guideline for the treatment of acne – update 2016 – short version. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016 Aug; 30 (8): 1261–8.
3. Акне и розацеа. Под редакцией Кругловой Л.С. ГЭОТАР-Медиа. 2021. 207 с.
Acne and rosacea. Edited by Kruglova L.S. GEOTAR-Media. 2021. 207 p.
4. Dréno B., Layton A., Zouboulis C.C., López-Esteban J.L., Zalewska-Janowska A., Bagatin E., Zampeli V.A., Yutskovskaya Y., Harper J.C. Adult female acne: a new paradigm. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013 Sep; 27 (9): 1063–70.
5. Gollnick H., Cunliffe W., Berson D. et al. Management of acne: a report from a Global Alliance to improve outcomes in acne. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49 (Suppl. 1): S1–37.
6. Webster G.F., Graber E.M. Antibiotic treatment for acne vulgaris. *Semin Cutan Med Surg* 2008; 27 (3): 183–187.
7. Zaenglein A.L., Pathy A.L., Schlosser B.J., Alikhan A., Baldwin H.E., et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 2016 May; 74 (5): 945–73.
8. Dreno B. ECCA grading scale: an original validated acne scar grading scale for clinical practice in dermatology. B. Dréno, A. Khammari, N. Orain, C. Noray, C. Merial-Kieny. *Dermatology*. 2007. T. 214. No. 1. 46–51.
9. Millikan L.E. Pivotal clinical trials of adapalene in the treatment of acne *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001; 15 (Suppl 3): 19–22.
10. Holzmam R., Shaker K. Postadolescent acne in females. *Skin Pharmacol Physiol*. 2014; 27 Suppl 1: 3–8.
11. Katsambas A.D., Stefanaki C., Cunliffe W.J. Guidelines for treating acne. *Clin Dermatol*. 2004 Sep-Oct; 22 (5): 439–44.
12. Oon H.H., Wong S.N., Aw D.C.W., Cheong W.K., Goh C.L., Tan H.H. Acne Management Guidelines by the Dermatological Society of Singapore. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2019 Jul; 12 (7): 34–50.
13. Круглова Л.С., Талыбова А.М., Грязева Н.В. Эффективность применения системного препарата на основе изотретиноина при различной степени тяжести акне. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2018. № 4. С. 53–56.
Kruglova L.S., Talybova A.M., Gryazeva N.V. The effectiveness of the use of a systemic drug based on isotretinoin for various severity of acne. *breast cancer. Medical review*. 2018. No. 4. P. 53–56.

Статья поступила / Received 23.03.22

Получена после рецензирования / Revised 30.03.22

Принята в печать / Accepted 04.04.22

Сведения об авторах

Круглова Лариса Сергеевна, д.м.н., проф., проректор по учебной работе, зав. кафедрой дерматовенерологии и косметологии. E-mail: kruglovals@mail.ru. eLibrary SPIN: 1107-4372. ORCID: 0000-0002-5044-5265

Грязева Наталья Владимировна, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии. E-mail: tynrik@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-3437-5233

Тамразова Анаит Вардановна, аспирант кафедры дерматовенерологии и косметологии. E-mail: anaittamrazova@gmail.com. ORCID: 0000-0002-4672-697X

ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия»
Управления делами Президента Российской Федерации, Москва

Автор для переписки: Круглова Лариса Сергеевна. E-mail: kruglovals@mail.ru

About authors

Kruglova Larisa S., DM Sci (habil.), professor, vice-rector for academic affairs, head of Dept of Dermatovenereology and Cosmetology. E-mail: kruglovals@mail.ru. eLibrary SPIN: 1107-4372. ORCID: 0000-0002-5044-5265

Gryazeva Natalia V., PhD Med., associate professor at Dept of Dermatovenereology and Cosmetology. E-mail: tynrik@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-3437-5233

Tamrazova Anait V., postgraduate student of Dept of Dermatovenereology and Cosmetology. E-mail: anaittamrazova@gmail.com. ORCID: 0000-0002-4672-697X

Central State Medical Academy, Moscow, Russia

Corresponding author: Kruglova Larisa S. E-mail: kruglovals@mail.ru

Для цитирования: Круглова Л.С., Грязева Н.В., Тамразова А.В. Системное лечение среднетяжелых форм акне: патогенетически обоснованный выбор терапии. *Медицинский алфавит*. 2022; (8): 29–33. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-8-29-33>.

For citation: Kruglova L.S., Gryazeva N.V., Tamrazova A.V. Systemic treatment of moderate forms of acne: Pathogenetically justified choice of therapy. *Medical alphabet*. 2022; (8): 29–33. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-8-29-33>.