

ЛЕЧЕНИЕ АКНЕ: НОВЫЕ СХЕМЫ ПРИМЕНЕНИЯ ИЗОТРЕТИНОИНА

Гомельский государственный медицинский университет

Акне — мультифакторное заболевание себорейных желез, клинические проявления которого варьируют от минимальных проявлений (комедоны и папулопустулы) до фульминантных системных форм.

Около 85% молодых людей болеют акне в возрасте 12—24 лет, но у 12% женщин и 3% мужчин акне длится в среднем до 44 лет. В Беларуси большое количество пациентов с акне обращаются для лечения в коммерческие лечебные учреждения и косметологические кабинеты, поэтому статистически достоверная информация о заболеваемости отсутствует. Однако, как показывает практика, акне является одной из самых частых причин обращаемости населения к дерматологу.

Риск возникновения акне повышен у пациентов с ХУУ-картиотипом хромосом, гиперандрогенизмом, гиперкортицизмом и преждевременным половым созреванием. У лиц с этими заболеваниями течение акне более длительное и часто резистентно к проводимой терапии [1].

В развитии акне не исключена роль генетических факторов, о чем свидетельствует высокая частота патологии у близнецов и в семьях, где отмечены случаи конглобатного акне. Однако вследствие высокой заболеваемости акне выводы о типе наследования сделать сложно.

Изучается и роль инсулина в патогенезе акне. Некоторые авторы считают, что инсулин и инсулиноподобные вещества способствуют активации липогенеза и усиливают секрецию сальных желез. Эти данные послужили стимулом для развития гипотезы о влиянии диеты на течение акне [6].

Долгое время считалось, что первым этапом развития акне является формирование микрокомедона, чему способствует фолликулярный гиперкератоз и замедленное выведение кератиноцитов из фолликула. Эти процессы вызывают образование открытых или закрытых комедонов. Иммунологическому механизму отводилась второстепенная роль. Однако более поздние работы, в частности А. Н. Jegemy и соавт. показали, что некоторые иммунологические механизмы возникают задолго до начала образования комедона [16]. Исследуя множество повторных биопсий, авторы доказали, что содержание CD4+ и IL-1 в биоптатах кожи больных акне повышено задолго до начала гиперкератоза. Одним из механизмов воспаления, вероятно, является взаимодействие противомикробных Toll-рецепторов-2. J. Kim и соавт. выявили большое количество данных рецепторов на мембранах лейкоцитов в сосудах вокруг фолликула [17].

Добавление суспензии *Propionibacterium acnes* к этим клеткам приводит к связыванию бактерий с ре-

цепторами и соответственно к активации генов, ответственных за выработку провоспалительных цитокинов: α -ФНО, IL-1, 8, 12 [22] (рис.).

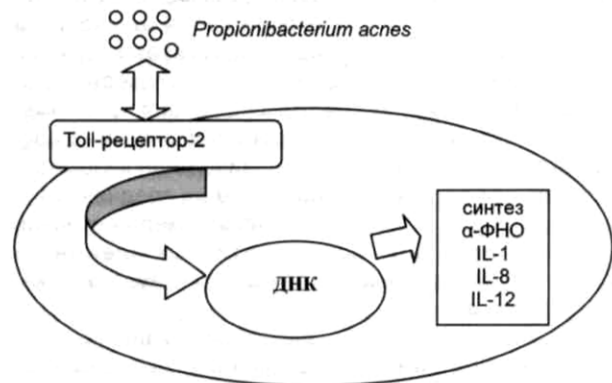


Схема патогенеза воспаления, обусловленного взаимодействием Toll-рецептора-2 на поверхности лейкоцита с суспензией *Propionibacterium acnes*

Провоспалительные цитокины, в частности IL-8, в свою очередь способствуют миграции клеток воспаления и влияют на фолликулярный гиперкератоз. Важность иммунологических механизмов при акне подчеркивает и тот факт, что уровень колонизации *Propionibacterium acnes* не влияет на степень тяжести заболевания [18].

В патогенезе акне еще много нерешенных вопросов. Так, неизвестна роль антимикробных белков: дефензинов, кателицидина, гранулицина и т. д. В настоящее время установлено, что некоторые противомикробные белки защищают кожу от воздействия других микробов и грибов. Их повышенное содержание в псориазных бляшках предотвращает от вторичного инфицирования, а при атопическом дерматите их концентрация в коже ниже, что проявляется обсеменением кожи патогенной флорой. Роль этих пептидов неоднозначна, их повышенное содержание может также провоцировать воспаление кожи, что происходит при розацеа. Известно, что при акне в сальных железах снижается содержание β -дефензина-2, что, вероятно, снижает защиту от бактерий [20].

Тип акне, который впоследствии возникает у пациента, зависит от воспалительного ответа. Так, если в очаге происходит скопление нейтрофилов, развивается гнойная пустула, если же доминируют Т-хелперы и гигантские клетки, процесс клинически проявляется папулами, узлами и кистами. Тип иммунного ответа влияет и на развитие рубцов: чем дольше длится воспалительный процесс, тем более вероятно образование рубцов [15].

Фолликулярный гиперкератоз при акне является следствием иммунного ответа и обусловлен ультраструктурными изменениями кератиноцитов, то есть изменениями кератиносом, клеточных стенок, содержания липидов и межклеточного вещества, а также ускоренным делением кератиноцитов. Все эти изменения происходят в верхней части фолликула, что приво-

дит к расширению нижней его части. При разрыве нижней части фолликула в ответ на выделение кератина и секрета сальных желез начинает работать иммунологический механизм [7].

Клиническая картина акне характеризуется воспалительными элементами (комедоны) и воспалительными папулами, пустулами, узлами, кистами, фистулами. Степень тяжести определяется количеством воспалительных элементов. Существует более 25 методов (индексов) для оценки степени тяжести акне. Упрощенная практическая классификация предложена N. Hayashi и соавт., по которой наличие 0—5 воспалительных элементов на половине лица классифицируется как легкая степень, 6—20 — средняя, 21—50 — тяжелая и более 50 — очень тяжелая степень акне [14]. Наличие пролиферативных элементов (узлы, конглобаты, кисты) свидетельствует о тяжелой степени акне.

Фульминантное акне — внезапное появление узловатых элементов акне в сочетании с различными системными проявлениями. Этот редкий вид акне преимущественно встречается у лиц мужского пола в возрасте 13—16 лет, у которых ранее отмечалась легкая степень заболевания. Элементы акне внезапно сливаются в узлы и конглобаты с геморрагическими корочками. Кожным проявлениям часто сопутствует остеолитический процесс. Первыми поражаются ключица, грудина, затем голеностопные суставы, плечевая кость, кости илеосакрального сочленения. Сочетание синовита, акне, пустулеза, гиперостоза и остеолитического процесса известно как синдром SAPHO.

Болезнь Морбигана — отек лица плотной консистенции, являющийся осложнением розацеа, акне и синдрома Мелькерсона—Розенталя [1, 7].

Хлоракне — тяжелое акне, спровоцированное поступлением в организм соединений хлора. Высыпания развиваются после нескольких недель от поступления вещества в организм. Наряду с лицом поражается кожа подмышечных впадин и мошонки. Заболевание характеризуется появлением небольших цист и узелков, заживление которых заканчивается рубцеванием.

Терапию акне проводят дифференцированно в зависимости от степени тяжести заболевания. Следует помнить, что акне приводят к значительным психологическим проблемам, особенно у подростков. У молодых пациентов отмечается снижение самооценки, по-

вышенные уровни депрессии и тревоги. Поэтому терапия акне должна быть эффективной и начата как можно раньше.

Выбор терапевтических средств обоснован клинической формой акне и психологическим состоянием пациента. Следует помнить о комплаентности проводимого лечения. Так, многие больные даже при тяжелых формах акне могут не придавать значения заболеванию или, наоборот, пациенты с более легкими формами могут настаивать на системной терапии. Необходимо выяснять предпочтения пациента, так как нежелание ежедневно наносить местные средства или, напротив, боязнь побочных эффектов системного препарата могут изменить выбор тактики лечения.

При легких формах акне (0—5 элементов на одной половине лица) часто достаточно местных средств. Традиционно в таких ситуациях применяют средства с бензилпероксидом, местные антибиотики и ретиноиды, азелаиновую кислоту.

При среднетяжелых и тяжелых формах папулезных акне (более 5 элементов на одной половине лица) назначают системные антибиотики и изотретиноин (роаккутан).

Применение системных антибиотиков при акне ограничено растущей устойчивостью микробных штаммов *Propionibacterium acnes*. Еще в 1996 г. E. A. Eady и соавт. зафиксировали устойчивость к эритромицину, тетрациклину и клиндамицину у 62% штаммов *Propionibacterium acnes* [9]. Выделяют также штаммы, устойчивые и к миноциклину. Обнаружено, что устойчивые *Propionibacterium acnes* могут колонизировать кожу и полость носа [18].

Изотретиноин в Европе применяют начиная с 1971 г. Спустя 12 лет он был зарегистрирован как препарат для лечения акне тяжелой степени, резистентного к проводимой терапии. В настоящее время показания к его применению расширяются и включают также среднетяжелые формы акне, резистентные к терапии, граммотрицательный фолликулит, атипичные формы акне (фульминантное акне, хлоракне и болезнь Морбигана) [7]. Низкие дозировки изотретиноина используют при более легких формах акне [2].

Механизмы действия изотретиноина в отличие от его метаболитов неизвестны. Ведущим механизмом является взаимодействие его активных метаболитов, в частности 4-оксо-13-цисретиноевой и 4-оксо-9-цисретиное-

Схемы применения изотретиноина при различных формах акне

Форма акне	Методика применения изотретиноина
Легкая степень акне (0—5 элементов на одной половине лица) с выраженной себореей	10 мг препарата в сутки вне зависимости от массы пациента, затем 10 мг каждые 5 дней в неделю, 10 мг каждые 3 дня, 10 мг каждые 2 дня, 10 мг один раз в неделю. Снижение дозы препарата проводят каждые 4 нед
Среднетяжелая форма акне (до 20 папулопустул на одной половине лица)	0,5—2 мг/кг препарата в день в течение 16—20 нед до достижения кумулятивной дозы 120—150 мг/кг; 0,1 мг/кг ежедневно до достижения кумулятивной дозы 120—150 мг/кг; пульс-терапия: 0,5 мг/кг изотретиноина в течение 1 нед каждого месяца на протяжении 6 мес
Тяжелая и очень тяжелая формы акне (более 20 папулопустул, наличие узлов), фульминантное акне, хлоракне	0,5—2 мг/кг препарата в день в течение 16—20 нед до достижения кумулятивной дозы 120—150 мг/кг. При обострении процесса и при фульминантном акне возможно сочетание препарата с кортикостероидами либо начало терапии более низкими дозами с постепенным повышением их до 1—2 мг/кг
Рецидив тяжелой степени акне	Повторный курс изотретиноина через 2—3 мес по схеме лечения тяжелых форм акне
Болезнь Морбигана	0,2—0,5 мг/кг в сочетании с кетотифеном 1—2 мг/день в течение нескольких месяцев

вой кислоты с ретиновыми рецепторами, что вызывает атрофию сальной железы, уменьшение деления базальных клеток и соответственно снижение выработки кожного сала. Также нормализуется процесс кератинизации и уменьшается количество *Propionibacterium acnes* [1, 3].

Дозировки изотретиноина различны. В Европе принято использовать 0,5—1 мг/кг препарата в день, в то время как в США максимальная дозировка составляет 2 мг/кг в течение 16—20 нед с максимальной кумулятивной дозой 120—150 мг/кг [7, 21].

Некоторым больным (чаще всего это лица младше 16 лет) рекомендован повторный курс изотретиноина. Повторное возникновение акне у этих пациентов, по всей вероятности, связано с высоким уровнем андрогена, в результате чего развиваются повторные рецидивы в течение 2—4 лет. В случаях повторного лечения перерыв между курсами должен составлять не менее 2—3 мес [21]. У пациентов с эндокринными нарушениями, как и у женщин с тяжелыми формами акне, ожидаемого эффекта часто достичь не удается.

Известны схемы с минимальной дозой изотретиноина — 0,1 мг/кг, — частота рецидивов при которых выше и составляет около 40% [19]. При использовании низкой дозы возможен более длительный прием препарата до достижения кумулятивной дозы [11].

По данным российских дерматологов, прием изотретиноина в низких дозах целесообразен при целом ряде состояний: выраженной себорее, сочетанной с легкой степенью акне, экскорируемых акне, декальвирующих фолликулитах [2]. Показанием для назначения изотретиноина при более легких формах акне является также психологическая настроенность пациента на лечение системными ретиноидами. При лечении изотретиноином так называемой проблемной кожи наиболее приемлема методика приема 10 мг препарата в сутки вне зависимости от массы пациента в течение 4 нед. Последующее снижение дозы осуществляют ежемесячно поэтапно: 10 мг каждые 5 дней в неделю, 10 мг каждые 3 дня в неделю, 10 мг каждые 2 дня в неделю, 10 мг один раз в неделю [2].

Новым в применении изотретиноина является использование методик пульс-терапии для лечения среднетяжелых форм акне. V. Goulden и соавт. изучили эффективность 0,5 мг/кг изотретиноина в течение 1 нед каждого месяца на протяжении 6 мес у больных со среднетяжелой степенью акне, резистентной к проводимой терапии. В результате лечения ремиссия достигнута у 88% больных, при этом отмечались лишь незначительные побочные эффекты. Данная схема также является более экономически выгодной по сравнению со стандартной [12].

В некоторых исследованиях описана поддерживающая схема применения изотретиноина в дозе 20 мг в день 1 раз в неделю в течение нескольких лет у пациентов, у которых зафиксирован рецидив после полного курса терапии изотретиноином [4, 19].

Разрабатываются новые формы изотретиноина (микронизированный изотретиноин), при которых частота побочных эффектов существенно ниже [5].

Данные о применении изотретиноина в лечении атипичных форм акне немногочисленны. Наиболее часто его применяют при фульминантном акне и хлоракне [7].

Изотретиноин является препаратом выбора в лечении фульминантного акне. Хотя известно, что при тяжелых формах заболевания в течение первых недель лечения возможно обострение, этого можно избежать при комбинированном применении изотретиноина с кортикостероидами или при назначении малой дозы в течение первого месяца лечения, которую затем повышают.

Показанием к приему изотретиноина является и болезнь Морбигана, в лечении которой используют изотретиноин в дозе 0,2—0,5 мг/кг в сочетании с кетотифеном 1—2 мг/день [7].

Лечение хлоракне длительное, требует комбинированного назначения антибиотиков и изотретиноина, а также исключения действия раздражающего фактора [7].

Обобщенные данные о применении изотретиноина при различных патологических состояниях представлены в таблице.

Часто как пациенты, так и дерматологи избегают назначения изотретиноина из-за его побочных эффектов. Однако польза от применения препарата значительно превышает риск. Следует отметить, что своевременное назначение изотретиноина может предотвратить развитие поствоспалительных рубцов. При их возникновении необходимы дополнительные косметические средства и процедуры [3].

Побочные эффекты изотретиноина связаны с тем, что ретиновые рецепторы имеются практически во всех органах. Наиболее часто побочные реакции развиваются на коже и слизистых оболочках. Эти реакции зависят от принимаемой дозы препарата и легко контролируются. Самыми частыми реакциями являются сухость и хейлит, из-за сухости слизистой оболочки глаз может развиваться непереносимость линз. Реже встречаются дерматиты и алопеция, фотофобия, снижение ночного зрения, кератиты и невриты. Сухость кожи и слизистых оболочек на фоне приема препарата контролируют путем применения увлажняющих лосьонов, кремов, гигиенической губной помады. Со стороны желудочно-кишечной системы возможна рвота, тошнота, редко гепатиты. Повышение уровня креатинфосфокиназы при приеме изотретиноина может вызвать миалгии, головные боли, недомогание [10].

Побочное действие изотретиноина на костную систему может проявляться гиперостозами тел позвонков, которые обычно развиваются при длительном лечении, однако в редких случаях могут начинаться после 6 мес приема препарата [8].

Изотретиноин противопоказан при беременности. Вследствие этого начинать прием данного препарата у женщин желательно в первые 2—3 дня после нормального менструального цикла совместно с противозачаточными препаратами. Для предотвращения нежелательных беременностей необходимо полное информирование больных о побочных эффектах, оценка психологического статуса больных женщин, расписка пациентки о том, что она ознакомлена с побочными действиями препарата [1, 3, 13].

Хотя патогенез тератогенного механизма препарата не выяснен, синдром эмбриопатии, вызванной изотретиноином, известен и включает в себя кардиопа-

тию, поражение костей лица и черепа, изменения тимуса и ЦНС. Вероятность спонтанных абортс у беременных при приеме изотретиноина составляет 20%, а у 18—28% новорожденных имеются признаки эмбриопатии [12].

При применении изотретиноина необходим регулярный контроль биохимических показателей. Возможно транзитное повышение уровня некоторых показателей (триглицериды, трансаминазы, холестерин), что не вызывает необходимости отмены препарата [23].

Таким образом, изотретиноин является препаратом выбора для лечения среднетяжелой, тяжелой и атипичных форм акне. Однако следует тщательно наблюдать за возможным возникновением побочных эффектов. У женщин детородного возраста нежелательна беременность, в связи с чем необходимо применение контрацептивов во время приема препарата. Имеется ряд сообщений об успешном применении пульс-терапии изотретиноином, длительном использовании низких доз препарата, которые могут явиться альтернативой терапии акне средней тяжести.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адаквевич В. П. Акне вульгарные и розовые.— М., 2005.
2. Львов А. Н., Кирлюк А. В. // Рос. мед. журн.— 2008.— № 23.— С. 1541—1546.
3. Шиманская И. Г. Современные методы терапии средних и тяжелых форм акне.— Минск, 2008.
4. Amichai B. // J. Dermatol.— 2003.— Vol. 30.— P. 572.
5. Coates P. et al. // Br. J. Dermatol.— 2002.— Vol. 146.— P. 890.
6. Cordian L. et al. // Arch. Dermatol.— 2002.— Vol. 138, № 12.— P. 1584—1590.
7. Dermatology / Ed. J. Bologna et al.— Mosby, 2003.
8. DiGiovanna J. J. // J. Am. Acad. Dermatol.— 2001.— Vol. 45.— P. 176—182.
9. Eady E. A. // Dermatology.— 1998.— Vol. 196.— P. 59—66.
10. Ellis C. N., Krach K. J. // J. Am. Acad. Dermatol.— 2001.— Vol. 45.— P. 150—157.
11. Falk E. S., Stenvold S. E. // Riv. Eur. Sci. Med. Farmacol.— 1992.— Vol. 14.— P. 215—220.
12. Goulden V. et al. // Br. J. Dermatol.— 1997.— Vol. 137.— P. 106—108.
13. Hanson N., Leachman S. // Semin. Cutan. Med. Surg.— 2001.— Vol. 20.— P. 166—183.
14. Hayashi N. et al. // J. Dermatol.— 2008.— Vol. 35.— P. 255—260.
15. Holland D. B. et al. // Br. J. Dermatol.— 2004.— Vol. 150.— P. 72—81.
16. Jeremy A. H. et al. // J. Invest. Dermatol.— 2003.— Vol. 121.— P. 20—27.
17. Kim J. et al. // J. Immunol.— 2002.— Vol. 169.— P. 1535—1541.
18. Leyden J. J. et al. // J. Invest. Dermatol.— 1975.— Vol. 65.— P. 382—384.
19. Palmer R. A. et al. // Br. J. Dermatol.— 2000.— Vol. 143.— P. 205—206.
20. Schitteck B. et al. // Infect. Disord. Drug Targets.— 2008.— Vol. 8, № 3.— P. 135—143.
21. Stainforth J. M. et al. // Br. J. Dermatol.— 1993.— Vol. 129.— P. 297—301.
22. Trivedi N. R. // J. Invest. Dermatol.— 2006.— Vol. 126.— P. 1071—1079.
23. Zane L. T. et al. // Arch. Dermatol.— 2006.— Vol. 142.— P. 1016—1022.

Поступила 30.01.09.