

<https://doi.org/10.25208/vdv16809>



Рецидив акне после терапии системным изотретиноином: причины и методы профилактики

© Тлиш М.М., Шавилова М.Е.*

Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

Изотретиноин является эффективным препаратом для терапии пациентов с тяжелыми формами акне, что доказано в большом количестве исследований и закреплено в клинических рекомендациях дерматологических сообществ различных стран. Несмотря на это, сложные патофизиологические процессы развития акне обуславливают риск рецидива заболевания. Определение прогностических факторов обострения акне после терапии изотретиноином — значимая проблема, которая активно обсуждается в научных публикациях последних лет. В статье акцентировано внимание на том, что эффективность изотретиноина у больных акне зависит как от лечебной стратегии, так и от особенностей течения заболевания (генетической отягощенности, коморбидной патологии), которые для каждого пациента индивидуальны. Приводится анализ собственных клинических наблюдений пациентов с акне, у которых рецидивы заболевания явились следствием либо неверного режима дозирования препарата, либо отсутствия коррекции сопутствующей патологии, либо раннего дебюта и изначально тяжелого течения дерматоза. Отмечено, что персонифицированный подход к ведению таких больных и профилактика факторов, провоцирующих рецидив, позволяют сформировать у врача и пациента реалистичные ожидания от терапии изотретиноином, повысить его эффективность и снизить вероятность прогрессирования заболевания.

Ключевые слова: рецидив акне; терапия изотретиноином; изотретиноин Lidose; Акнекутан; клинический случай

Конфликт интересов: М.М. Тлиш, М.Е. Шавилова являлись лектором/участником мероприятий, спонсируемых ООО «Ядран».

Источник финансирования: статья опубликована при поддержке ООО «Ядран».

Согласие пациентов: пациенты добровольно подписали информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Вестник дерматологии и венерологии».

Для цитирования: Тлиш М.М., Шавилова М.Е. Рецидив акне после терапии системным изотретиноином: причины и методы профилактики. Вестник дерматологии и венерологии. 2024;100(6):92–100. <https://doi.org/10.25208/vdv16809>



<https://doi.org/10.25208/vdv16809>

Recurrence of acne after treatment with systemic isotretinoin: causes and methods of prevention

© Marina M. Tlish, Marina E. Shavilova*

Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

Isotretinoin is an effective drug for the treatment of patients with severe forms of acne, which has been proven in a large number of studies and is enshrined in the clinical recommendations of dermatological communities in various countries. Despite this, the multifactorial etiology and complex pathophysiological processes of acne development determine the risk of relapse of the disease. Determining prognostic factors for exacerbation of acne after isotretinoin therapy is a significant problem that has been actively discussed in scientific publications in recent years. The article focuses on the fact that the effectiveness of isotretinoin in patients with acne depends both on a competent treatment strategy and on the characteristics of the course of the disease (genetic burden, comorbid pathology), which are individual for each patient. An analysis of our own clinical observations of patients with acne, in whom relapses of the disease were the result of either an incorrect dosage regimen of the drug, or the lack of correction of concomitant pathology, or an early onset and initially severe course of dermatosis, is provided. It is noted that a personalized approach to the management of such patients and the prevention of factors that provoke relapse allow the doctor and patient to form realistic expectations from isotretinoin therapy, increase its effectiveness and reduce the likelihood of disease progression.

Keywords: acne recurrence; isotretinoin therapy; isotretinoin Lidose; Acnecutane; case report

Conflict of interest: Marina M. Tlish, Marina E. Shavilova appeared as a speaker/partaker events sponsored by Yadran LLC.

Funding source: the article was published with the support of Yadran LLC.

Patient consent: patients voluntarily signed an informed consent to the publication of personal medical information in an impersonal form in the journal "Vestnik Dermatologii i Venerologii".

For citation: Tlish MM, Shavilova ME. Recurrence of acne after treatment with systemic isotretinoin: causes and methods of prevention. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2024;100(6):92–100. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv16809>



■ Актуальность

Сложные патофизиологические процессы развития акне обуславливают риск рецидива заболевания даже при применении самых эффективных методов лечения. Показатели распространенности данной проблемы значительно варьируют в зависимости от выборки и методов оценки. В ряде исследований сообщается, что до 50% пациентов вновь сталкиваются с симптомами акне во взрослом возрасте, несмотря на проведенное ранее успешное лечение [1]. Рецидив акне оказывает негативное влияние на качество жизни больных, вызывая неуверенность в себе и снижение самооценки, что нередко затрудняет процессы социальной адаптации и профессионального роста [2].

Системный изотретиноин является препаратом выбора для ведения пациентов с тяжелыми формами акне. Это доказано в большом количестве исследований и закреплено в клинических рекомендациях дерматологических сообществ разных стран [3–5]. Накопленный собственный клинический опыт показывает, что применение данного препарата приводит к регрессу высыпаний и ремиссии у 88% пациентов с акне вне зависимости от степени тяжести кожного патологического процесса, при этом возникающие в процессе лечения нежелательные явления ожидаемы, носят транзиторный характер и хорошо поддаются коррекции [6, 7].

Поиск и анализ прогностических факторов рецидива акне после терапии системным изотретиноином — значимая проблема, которая активно обсуждается в научных публикациях последних лет [8, 9]. Частота рецидивов заболевания после прекращения приема изотретиноина в разных исследованиях варьирует в диапазоне 10–60%, что связано с различием критериев отбора пациентов и отсутствием стандартизации определения рецидива [10]. При изучении рецидивов акне одни авторы учитывают в исследованиях всех больных, у которых появились высыпания после лечения изотретиноином, другие — только пациентов с новыми высыпаниями, требующими повторного назначения препарата [11]. Рецидив акне чаще возникает в первые два года после окончания приема изотретиноина [12]. Сообщается, что на риск его развития влияют такие факторы, как возраст, пол, наследственный анамнез, сопутствующие заболевания, тяжесть течения акне и терапевтическая тактика [8–10].

Согласно накопленным данным, у пациентов младше 20 лет риск рецидива выше, чем в более старших возрастных группах [13]. Мужчины чаще сталкиваются с этой проблемой, чем женщины [14]. Семейный анамнез акне связан с ранним возникновением и более тяжелым течением заболевания, при этом нередко регистрируются устойчивость к терапии и обострение после нее, в том числе с использованием системных ретиноидов [15]. Наличие метаболических нарушений также увеличивает вероятность развития тяжелых и резистентных форм акне [16]. Ранний рецидив угревой сыпи после курса изотретиноина у женщин может быть обусловлен сопутствующей эндокринной патологией, что требует дополнительной диагностики [17]. Риск рецидива возрастает не только при тяжелом течении акне, но и при наличии макрокомедонов и гиперсебореи [18].

Обсуждаемыми факторами, влияющими на длительность ремиссии акне, являются доза и продолжительность терапии изотретиноином после регресса

симптомов заболевания. Рекомендуемая суточная доза изотретиноина составляет 0,5 мг/кг (для Акнекутана — 0,4 мг/кг), кумулятивная — 120–150 мг/кг (для Акнекутана — 100–120 мг/кг) [3–5, 19]. Накопленных данных недостаточно для прямого сравнения эффективности схем терапии с использованием традиционных (0,5–1,0 мг/кг/день) и низких (< 0,5 мг/кг/день) суточных доз изотретиноина, однако в ряде небольших исследований было показано, что при лечении низкими дозами частота рецидивов была сопоставима с таковой при использовании более высоких доз препарата [19]. Достижение высокой кумулятивной дозы (220 мг/кг и более) может быть эффективно для предотвращения рецидива [20, 21]. В других исследованиях сообщалось, что кумулятивная доза не влияет на частоту рецидивов, в связи с чем предполагается, что клиническое улучшение может быть достигнуто при низких кумулятивных дозах изотретиноина у больных с легкими и умеренными формами акне, резистентными к другим методам лечения [8, 21]. В исследовании E. Demirci Saadet частота рецидивов была выше у пациентов с сохраняющимися незначительными высыпаниями к концу лечения изотретиноином [8]. P.T. Tugan и соавт. отмечают, что пациенты, у которых случился рецидив, прекращали лечение в среднем на 1 месяц раньше, чем те, у которых не было рецидива (32,0 против 65,4 дня) [12]. Изучаемой концепцией профилактики рецидивов акне является продление терапии после полного клинического излечения еще, как минимум, на 1–2 месяца независимо от кумулятивной дозы [8, 12, 22].

Известно, что из-за высокой липофильности всасывание изотретиноина из желудочно-кишечного тракта в значительной степени зависит от наличия жиров в рационе, при этом пиковые концентрации препарата в плазме крови между приемами пищи и натощак значительно различаются. Реалистичным клиническим опасением является тот факт, что вероятность длительной ремиссии после терапии изотретиноином снижается при отсутствии оптимальной абсорбции препарата в желудочно-кишечном тракте. Биодоступность препарата в форме Lidose (Акнекутан) в меньшей степени зависит от этого фактора. Частота рецидивов при приеме Lidose-изотретиноина натощак в течение 20 недель была сопоставима с нижней границей диапазона значений, полученных в исследованиях стандартной формы изотретиноина, принимаемой вместе с жирной пищей [11]. При этом в крупных клинических исследованиях Lidose-изотретиноин показал сопоставимые с обычной формой препарата уровни безопасности и эффективности [19].

Доказанным способом продления ремиссии после завершения курса приема изотретиноина является поддерживающая терапия — использование адапалена или азелаиновой кислоты в интермиттирующем режиме [4]. Регулярное применение местных ретиноидов в качестве поддерживающей терапии — эффективный метод профилактики рецидива акне даже при низких кумулятивных дозах [10].

Понимание факторов, влияющих на рецидив акне после терапии изотретиноином, может повысить эффективность лечения. Однако в настоящий момент данные, касающиеся этого вопроса, неоднозначны, поскольку научные процессы их накопления и анализа еще продолжаются. Уже известно, что эффективность терапии изотретиноином в значительной степени за-

висит от особенностей формирования и течения заболевания, которые для каждого пациента во многом индивидуальны. Отсутствие персонифицированного подхода к ведению больного акне негативно влияет на результаты терапии и нередко дискредитирует эффективность препарата. В связи с этим приводим собственные клинические наблюдения пациентов с акне, у которых ошибки в диагностике и терапевтической тактике привели к рецидиву заболевания после лечения Акнекутаном*.

Первый клинический случай

Больная А., 21 год, обратилась с жалобами на рецидивирующие высыпания на коже лица, сопровождающиеся болезненностью.

Анамнез заболевания. Впервые высыпания появились в 12 лет, локализовались в области лба, носа и подбородка. К врачу не обращалась, самостоятельно использовала лосьоны с салициловой кислотой, косметические средства для умывания. Отмечала периодические улучшения без полного регресса высыпаний. В 16 лет в связи с распространением высыпаний на коже лица обращалась к дерматовенерологу в поликлинику по месту жительства, был поставлен диагноз «Папуло-пустулезные акне средней степени тяжести», назначены системный антибиотик (доксциклина моногидрат 200 мг/сут, длительность приема — 8 недель), наружно — крем с адапаленом 0,1%, увлажняющее и очищающее косметические средства. Отмечала временное улучшение. В 19 лет высыпания распространились на кожу груди и спины, появились болезненные узлы, в связи с чем обратилась к дерматовенерологу в частную клинику. Был поставлен диагноз «Узловатые акне тяжелой степени тяжести», назначены Акнекутан в дозе 32 мг/сут (вес больной — 80 кг) и крем Перфэктоин 1–2 раза в день при сухости кожи. В процессе терапии побочных реакций не наблюдала, препарат принимала в течение 10 месяцев.

На фоне лечения высыпания регрессировали, после набора кумулятивной дозы (9600 мг/кг) прием препарата самостоятельно прекратила, к дерматовенерологу не обращалась. Через 6 месяцев высыпания

на коже лица стали появляться вновь, самостоятельно не лечилась, обратилась за консультацией на кафедру дерматовенерологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России.

Семейный анамнез. У матери в подростковом возрасте наблюдалась тяжелая форма акне.

Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследования

Кожный патологический процесс локализовался на коже подбородка и щек, носил распространенный симметричный характер. Высыпания были представлены множественными коническими и полушаровидными папуло-пустулами диаметром 2–4 мм, эрозиями и геморрагическими корками, атрофическими рубцами, единичными эксфолиациями (рис. 1, а).

При детальной регистрации данных анамнеза было установлено, что у больной нерегулярный менструальный цикл с периодическим отсутствием менструаций до 2 месяцев. К гинекологу не обращалась. Дополнительно пациентку беспокоили повышенная жирность кожи и избыточный рост волос на лице, которые она удаляла в косметологической клинике с помощью фототрипиляции.

На основании жалоб больной (рецидивирующие высыпания, повышенная жирность кожи, избыточный рост волос на лице), анамнеза (длительное течение акне с периодическими улучшениями на фоне проводимой терапии с применением антибактериального препарата и системного изотретиноина, нарушения менструального цикла), данных осмотра (папуло-пустулезные высыпания с локализацией преимущественно в U-зоне лица) был поставлен диагноз: «Папуло-пустулезные акне тяжелой степени тяжести. Синдром поликистозных яичников?».

Больной была рекомендована консультация гинеколога, которым на основании жалоб (рецидивирующее течение акне, избыточный рост волос на лице), анамнеза (менее 8 менструальных циклов в год), данных УЗИ органов малого таза (объем левого яичника — 11,9 см³, правого — 12,2 см³, по периферии визуализируются множественные фолликулы) и лабораторного обследо-



а



б

Рис. 1. Пациентка А., папуло-пустулезные акне тяжелой степени тяжести на фоне сопутствующего синдрома поликистозных яичников. Динамика кожного патологического процесса: а — до начала терапии; б — на 5-й месяц терапии

Fig. 1. Patient A., severe papulopustular acne accompanied by concomitant polycystic ovary syndrome. Dynamics of the skin pathological process: а — before the start of therapy; б — on the 5th month of therapy

* В Бельгии препарат зарегистрирован под торговым названием Isosupra Lidose и производится компанией «Laboratories SMB S.A.».

вания (тестостерон — 3,4 нмоль/л; глобулин, связывающий половые стероиды, — 26,8 нмоль/л; индекс свободных андрогенов — 12,7%) был поставлен диагноз: «Синдром поликистозных яичников».

Лечение

Пациентке назначены гель, содержащий комбинацию 1% клиндамицина и 5% бензоила пероксида (Зеркалин Интенсив), 1 раз/день на ночь, средства дерматокосметики для увлажнения и очищения. Гинекологом был рекомендован прием монофазного орального контрацептива — дроспиренона 3 мг в комбинации с этинилэстрадиолом 30 мкг.

Исход и результаты последующего наблюдения

При осмотре на повторном визите через 5 месяцев отмечены регресс воспалительных высыпаний, уменьшение жирности кожи и роста нежелательных волос на лице (рис. 1, б). Больной были рекомендованы поддерживающая терапия с применением крема с 0,1% адапаленом 1 раз/сут на ночь, увлажнение и очищение с использованием средств лечебной косметики. При наблюдении в течение года на фоне приема орального контрацептива рецидивов акне зарегистрировано не было.

Второй клинический случай

Пациент К., 17 лет, обратился с жалобами на высыпания на коже лица.

Анамнез заболевания. Впервые высыпания появились в 11 лет в области лба, носа и подбородка. Использовал различные косметические средства для ухода за кожей в подростковом возрасте, отмечал периодические улучшения, однако полного регресса сыпи не наблюдал. В 14 лет высыпания распространились на кожу спины и груди, связывал это с набором веса. Обратился к дерматовенерологу в поликлинику по месту жительства, был поставлен диагноз: «Папулопустулезные акне средней степени тяжести», назначены: системно — доксициклина моногидрат, 200 мг/сут, длительность приема — 8 недель; наружно — крем с 0,1% адапаленом, очищающие и увлажняющие дер-

матокосметические средства, рекомендована консультация эндокринолога. На фоне назначенного лечения отмечал улучшение, к эндокринологу не обращался. В 16 лет высыпания распространились и стали болезненными, дерматовенерологом в частной клинике был поставлен диагноз: «Узловатые акне тяжелой степени тяжести», назначен Акнекутан в суточной дозе 32 мг, продолжительность приема до набора кумулятивной дозы — 10 800 мг (вес пациента — 90 кг). Принимал препарат в течение 6 месяцев, высыпания регрессировали, в связи с чем, не набрав кумулятивную дозу, решил отменить прием препарата. Через полгода высыпания на лице стали появляться вновь, использовал ранее назначенные дерматовенерологом в поликлинике по месту жительства средства наружной терапии, эффекта не наблюдал, обратился за консультацией в ГБУЗ ККВД.

Семейный анамнез. У отца сахарный диабет 2-го типа, обоим родителям в подростковом возрасте выставлялся диагноз акне.

Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследования

При осмотре кожный патологический процесс локализовался симметрично на коже щек и подбородка, был представлен папуло-пустулами конической формы до 3 мм в диаметре, множественными эрозиями, геморрагическими корками и единичными эксфолиациями, атрофическими рубцами (рис. 2, а).

При проведении лабораторно-инструментальных исследований выявлены следующие отклонения: вес — 93 кг; рост — 169 см; индекс массы тела — 32,6; уровень глюкозы крови — 7,2 ммоль/л.

На основании жалоб больного (высыпания на коже лица), данных анамнеза (появление высыпаний в подростковом возрасте и обострение при наборе веса, временный эффект от проводимой системной антибактериальной и топической терапии, регресс высыпаний на фоне лечения препаратом Акнекутан и отсутствие набора кумулятивной дозы данного препарата), лабораторно-инструментальных исследований (повышенный индекс массы тела, уровни холестерина и глюко-



а



б

Рис. 2. Пациент К., папуло-пустулезные акне тяжелой степени тяжести на фоне сопутствующих конституционально-экзогенного ожирения и нарушения толерантности к глюкозе. Динамика кожного патологического процесса: а — до начала терапии; б — на 10-й месяц терапии

Fig. 2. Patient K., severe papulopustular acne accompanied by concomitant constitutional exogenous obesity and impaired glucose tolerance. Dynamics of the skin pathological process: а — before the start of therapy, б — at the 10th month of therapy

зы крови) был поставлен предварительный диагноз: «Папуло-пустулезные акне тяжелой степени тяжести». Рекомендована консультация эндокринолога, которым диагностированы: «Конституционально-экзогенное ожирение I степени. Нарушение толерантности к глюкозе».

Лечение

Эндокринологом рекомендованы диетотерапия и регулярные физические нагрузки, прием метформина по 500 мг 2 раза/сут после еды. Дерматологическая терапия включала назначение Акнекутана в суточной дозе 40 мг в течение 10 месяцев, средства дерматокосметики для увлажнения и очищения.

Исход и результаты последующего наблюдения

К 10-му месяцу на фоне проводимой терапии пациент похудел на 8 кг, нормализовались показатели углеводного обмена, отмечен регресс папуло-пустулезных высыпаний, сохранялись элементы постакне — атрофические рубцы, поствоспалительная эритема (рис. 2, б). Больному рекомендована поддерживающая терапия — 0,1% крем адапалена 1 раз/сут на ночь, средства лечебной косметики — гель Постакнетин (активные компоненты: мукополисахарид полисульфат, пионин, экстракт луковиц лука репчатого, аллантиин, ниацинамид) 2 раза/сут, очищение с использованием средств лечебной косметики. Рецидивов акне при последующем наблюдении в течение года отмечено не было.

Третий клинический случай

Пациент И., 20 лет, обратился с жалобами на появление новых высыпаний на коже лица после терапии изотретиноином.

Анамнез заболевания. Впервые высыпания на коже лица появились в 14 лет, дерматовенерологом в поликлинике по месту жительства был поставлен диагноз «Комедональная форма акне», назначены крем с 0,1% адапаленом и дерматокосметические средства для очищения. Препараты использовал нерегулярно, отмечал незначительное улучшение. В 16 лет высыпания распространились, появились пустулы. К дерма-

товенерологу не обращался, самостоятельно использовал различные антисептические растворы. В связи с выраженной тревожностью по поводу заболевания периодически выдавливал и эксориировал элементы сыпи, считая, что так они регрессируют быстрее. В 17 лет высыпания распространились на кожу груди и туловища, появились болезненные элементы, в связи с чем обратился к дерматовенерологу в частную клинику. Был поставлен диагноз «Акне, узловатая форма, тяжелая степень тяжести», назначены Акнекутан в дозе 32 мг/сут, увлажняющие средства лечебной косметики. Препарат принимал в течение 8 месяцев (кумулятивная доза составила 7800 мг/кг при весе пациента 65 кг), побочных явлений, кроме сухости кожи, не отмечал. После завершения курса терапии высыпания регрессировали полностью, к дерматовенерологу не обращался, дополнительных средств для лечения акне не использовал. Через 3 месяца стали появляться единичные высыпания на коже лица, которые пациент также продолжил эксориировать. В связи с распространением сыпи больной обратился за консультацией на кафедру дерматовенерологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России.

Семейный анамнез. Со слов больного у обоих родителей в подростковом возрасте были акне.

Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследования

При осмотре патологический процесс носил симметричный характер с локализацией на коже щек и подбородка. На фоне элементов постакне — атрофические рубцы и поствоспалительная эритема, визуализировались единичные папулы и пустулы диаметром до 3 мм конической и полушаровидной формы, геморрагические корки и эрозии, эксориации (рис. 3, а).

По данным лабораторно-инструментальных исследований патологии не выявлено.

На основании жалоб больного (появление новых высыпаний на коже лица после терапии изотретиноином), данных анамнеза (начало заболевания в подростковом возрасте и постепенное прогрессирование на фоне нерегулярного применения средств наружной



а



б

Рис. 3. Пациент И., эксориированные папуло-пустулезные акне средней степени тяжести, рецидив после курса изотретиноина на фоне обсессивно-компульсивного расстройства с самоповреждением кожных покровов и отсутствия поддерживающей терапии: а — до начала терапии, б — на 2-й месяц терапии
Fig. 3. Patient I., excoriated papulopustular acne of moderate severity, relapse after a course of isotretinoin against the background of obsessive-compulsive disorder with self-harm of the skin and the absence of maintenance therapy: а — before the start of therapy, б — on the 2nd month of therapy

терапии и эксфолиаций, полный регресс высыпаний после курса лечения препаратом Акнекутан с набором кумулятивной дозы, отсутствие поддерживающей терапии, акне у родителей в подростковом возрасте), отсутствия патологических изменений в результатах лабораторно-инструментальных исследований был поставлен диагноз: «Экскорируемые акне, папуло-пустулезная форма, средней степени тяжести».

Рекомендована консультация психиатра, которым был поставлен диагноз: «Обсессивно-компульсивное расстройство с самоповреждением кожных покровов».

Лечение

Пациенту были назначены гель, содержащий комбинацию 1% клиндамицина и 5% бензоила пероксида (Зеркалин Интенсив), 1 раз/день на ночь, очищающие и увлажняющие дерматокосметические средства утром и вечером. Психиатр рекомендовал прием флуоксетина гидрохлорида 20 мг 1 раз/сут в первой половине дня.

Исход и результаты последующего наблюдения

Через 2 месяца отмечены снижение тревожности и регресс папуло-пустулезных элементов сыпи (рис. 3, б). Больному рекомендована поддерживающая терапия 0,1% кремом адапалена 1 раз на ночь и гелем Постакнетин 2 раза/день. При последующем наблюдении в течение одного года рецидивов заболевания не зарегистрировано.

Обсуждение

Во всех представленных клинических наблюдениях рецидив акне происходил на фоне известных провоцирующих факторов, однако они не были вовремя верифицированы специалистами, что сопровождалось неудовлетворительными результатами лечения.

В первом случае прогрессирование акне и временная эффективность проводимой терапии были обусловлены сопутствующей эндокринной патологией — поликистозом яичников. Данное заболевание характеризуется гиперандрогенией и часто сопровождается такими дерматологическими проявлениями, как акне, гирсутизм и андрогенная алопеция [23]. Только при детальном сборе анамнеза пациентка указала на нарушения менструального цикла и избыточный рост нежелательных волос, что стало поводом для консультации гинеколога. Известно, что изотретиноин регулирует активность P53 и снижает уровень инсулинового фактора роста (IGF-1), который индуцирует экспрессию 5- α -редуктазы и превращает тестостерон в дигидротестостерон. Также было показано, что данный препарат может усиливать апоптоз гранулезных клеток и оказывать антипролиферативное действие на стромальные клетки яичников [24]. Это может объяснять временный регресс высыпаний акне у данной больной после завершения курса терапии Акнекутаном, однако отсутствие терапевтической коррекции поликистоза яичников сопровождалось прогрессированием гиперандрогении и привело к новому обострению заболевания. Дополнительным фактором, ускорившим рецидив, могло стать отсутствие поддерживающей терапии. Только на фоне комбинированной терапии, проводимой в tandemе гинекологом и дерматовенерологом, развился стойкий регресс симптомов андрогензависимой дермопатии.

Во втором клиническом наблюдении рецидивирующее течение акне сопровождалось наличием сопутст-

ствующих метаболических нарушений — конституционально-экзогенного ожирения и нарушения толерантности к глюкозе, единичными эксфолиациями. Избыточное отложение жировой ткани и резистентность к инсулину иницируют спектр гормональных нарушений. Согласно исследованиям, подростки с высоким индексом массы тела более склонны к появлению угревой сыпи на лице [25]. Высокие значения инсулина натощак и после приема пищи могут вызывать обострение акне за счет увеличения пролиферации базальных кератиноцитов и стимуляции секреции андрогенов. При этом чувствительность к инсулину снижается в период полового созревания наряду с повышением уровней IGF-1 и инсулина в сыворотке крови [26]. Другим значимым фактором, повлиявшим на обострение после терапии препаратом Акнекутан, могла стать его низкая кумулятивная доза — на фоне хорошего эффекта пациент самостоятельно прекратил терапию [3–5, 19]. Назначение полноценного курса Акнекутана с набором кумулятивной дозы и последующая поддерживающая терапия на фоне коррекции метаболических нарушений эндокринологом привели к развitiю стойкой ремиссии акне.

В третьем клиническом случае прогрессирование заболевания происходило на фоне нерегулярного применения назначенных лекарственных средств и эксфолиирования элементов сыпи. При этом при постановке диагноза специалист не учел имеющийся в анамнезе факт длительного эксфолиирования пациентом элементов акне. Также после эффективного лечения препаратом Акнекутан не была назначена поддерживающая терапия, в то время как в целом ряде исследований доказано, что использование последней позволяет контролировать повторное появление высыпаний акне, а ее отсутствие является значимым прогностическим фактором рецидива заболевания [4, 27]. Также известно, что травматизация элементов акне сопровождается высвобождением медиаторов воспаления и миграцией иммунных клеток в очаг повреждения, что приводит к обострению заболевания. Эксфолиирование элементов акне не только влияет на тяжесть заболевания и выраженность постакне, но и может выступать в роли значимого фактора, провоцирующего рецидив дерматоза [28]. В данном клиническом наблюдении обострения акне приводили к психоэмоциональным переживаниям у пациента, что сопровождалось эксфолиациями. Эффективное лечение Акнекутаном, купирование обострения на фоне приема антидепрессанта из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и наружного применения комбинации клиндамицина и бензоила пероксида с последующим назначением поддерживающей терапии способствовали снижению тревожности по поводу заболевания и продлению ремиссии акне.

Среди немодифицируемых факторов риска рецидивов акне в представленных клинических наблюдениях можно отметить наличие заболевания в семейном анамнезе у всех пациентов и молодой возраст. Известно, что генетическая наследственность играет значимую роль в многофакторном патогенезе акне. Анализ генов, связанных с акне, показывает, что большинство из них участвует в регуляции активности сальных желез и воспалительной реакции [29]. Семейная предрасположенность связана с более частыми рецидивами акне, однако на течение заболевания и эффективность лечения также значимо влияют экспозом-факторы,

что следует учитывать при выборе терапевтической тактики [2].

Собственный многолетний клинический опыт применения препарата Акнекутан в терапии больных акне демонстрирует его высокую эффективность. При этом по данным за последние пять лет (377 наблюдений) частота рецидивов в течение года после терапии не превышала 10,1% [6, 7]. У большинства пациентов с рецидивами в качестве факторов риска, провоцирующих обострение заболевания, регистрировались либо неверный режим дозирования препарата, либо наличие коморбидных состояний (синдрома поликистозных яичников, аденомы гипофиза, нарушения толерантности к глюкозе, обсессивно-компульсивного расстройства с самоповреждением кожных покровов) при отсутствии их коррекции у профильных специалистов, либо ранний дебют и изначально генетически обусловленное тяжелое течение дерматоза. Назначение препарата Акнекутан с последующим переходом на поддерживающую

наружную терапию в сочетании с полноценной и своевременной коррекцией сопутствующих заболеваний позволяет добиться стойкой ремиссии акне.

Заключение

На современном этапе назначение изотретиноина при умеренной и тяжелой формах акне является эффективным методом терапии, который способствует ремиссии заболевания и повышению качества жизни больных. Однако мультифакториальный генез и сложные механизмы патофизиологии данного дерматоза обуславливают риск рецидива заболевания даже при использовании наиболее действенных методов лечения. Профилактика провоцирующих рецидив факторов может способствовать прогнозированию результативности терапии изотретиноином, что позволит сформировать реалистичные ожидания от лечения, повысить его эффективность и снизить вероятность прогрессирования заболевания. ■

Литература/References

- Layton AM, Thiboutot D, Tan J. Reviewing the global burden of acne: how could we improve care to reduce the burden? *Br J Dermatol.* 2021;184(2):219–225. doi: 10.1111/bjd.19477
- Dreno B, Bordet C, Seite S, Taieb C. Acne relapses: impact on quality of life and productivity. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2019;33(5):937–943. doi: 10.1111/jdv.15419
- Nast A, Dreno B, Bettoli V, Bukvic Mokos Z, Degitz K, Dressler C, et al. European evidence-based (S3) guideline for the treatment of acne — update 2016 — short version. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2016;30(8):1261–1268. doi: 10.1111/jdv.13776
- Акне вульгарные: клинические рекомендации РОДВК. [Acne vulgar: Clinical recommendations of the clinical recommendations of the Russian Society of Dermatologists and Cosmetologists. (In Russ.)] URL: <https://cnikvi.ru/klinicheskie-rekomendacii-rossijskogo-obshchestva/klinicheskie-rekomendacii/#proekty-klinicheskikh-rekomendacij/dermatologiya>
- Dessinioti C, Zouboulis CC, Bettoli V, Rigopoulos D. Comparison of guidelines and consensus articles on the management of patients with acne with oral isotretinoin. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2020;34(10):2229–2240. doi: 10.1111/jdv.16430
- Тлиш М.М., Шавилова М.Е. Изотретиноин в терапии акне. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2017;93(4):90–96. [Tiish MM, Shavilova ME. Isotretinoin in acne therapy. *Vestnik Dermatologii i Venerologii.* 2017;93(4):90–96. (In Russ.)] doi: 10.25208/0042-4609-2017-93-4-90-96
- Тлиш М.М., Шавилова М.Е. Современные возможности поддерживающей терапии и коррекции поствоспалительных изменений кожи у пациентов с акне. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2021;97(4):92–99. [Tiish MM, Shavilova ME. Modern possibilities of a supporting therapy and correction of post-inflammatory skin changes in patients with acne. *Vestnik Dermatologii i Venerologii.* 2021;97(4):92–99. (In Russ.)] doi: 10.25208/vdv1241
- Demirci Saadet E. Investigation of relapse rate and factors affecting relapse after oral isotretinoin treatment in patients with acne vulgaris. *Dermatol Ther.* 2021;34(6):e15109. doi: 10.1111/dth.15109
- Paichitrojjana A, Paichitrojjana A. Oral isotretinoin and its uses in dermatology: a review. *Drug Des Devel Ther.* 2023;17:2573–2591. doi: 10.2147/DDDT.S427530
- Ibrahim S, Osman B, Awaad RM, Abdoon I. Acne vulgaris relapse in sudanese patients treated with oral isotretinoin: rate and predictive factors. *J Multidiscip Healthc.* 2023;16:839–849. doi: 10.2147/JMDH.S405509
- Del Rosso JQ, Stein Gold L, Segal J, Zaenglein AL. An open-label, phase iv study evaluating lidose-isotretinoin administered without food in patients with severe recalcitrant nodular acne: low relapse rates observed over the 104-week post-treatment period. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2019;12(11):13–18.
- Tran PT, Berman HS, Leavitt E, Hogeling M, Cheng CE. Analysis of factors associated with relapse in patients on their second course of isotretinoin for acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 2021;84(3):856–859. doi: 10.1016/j.jaad.2020.10.030
- Kassem B, Ismail M, Hassan F. Evaluation of the efficacy and relapse rates of treatment protocols for moderate acne using isotretinoin based on the global acne grading system: Randomized, controlled, comparative study. *Dermatol Ther.* 2022;35(12):e15974. doi: 10.1111/dth.15974
- Alshammari SA, Alamri Y, Alanazi A, Almuhanza SA, Pinjabi L, Alsnaidi NA. Prevalence and associated risk factors of acne relapse among Saudi acne vulgaris patients using isotretinoin. *Saudi Pharm J.* 2020;28(3):374–379. doi: 10.1016/j.jsps.2020.01.019
- Melnik BC. Acne and Genetics. In: Zouboulis C, Katsambas A, Kligman A. (eds) *Pathogenesis and treatment of acne and rosacea.* Berlin, Heidelberg: Springer; 2014. doi: 10.1007/978-3-540-69375-8_14
- Bungau AF, Tit DM, Bungau SG, Vesa CM, Radu AF, Marin RC, et al. Exploring the metabolic and endocrine preconditioning associated with thyroid disorders: risk assessment and association with acne severity. *Int J Mol Sci.* 2024;25(2):721. doi: 10.3390/ijms25020721
- Branisteanu DE, Toader MP, Porumb EA, Serban IL, Pinzariu AC, Branisteanu CI, et al. Adult female acne: clinical and therapeutic particularities (review). *Exp Ther Med.* 2022;23(2):151. doi: 10.3892/etm.2021.1107
- Rademaker M. Isotretinoin: dose, duration, relapse. *Australas J Dermatol.* 2013;54(3):157–162. doi: 10.1111/j.1440-0960.2012.00947.x
- 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):1006.e1–1006.e30. doi: 10.1016/j.jaad.2023.12.017
- Blasiak RC, Stamey CR, Burkhart CN, Lugo-Somolinos A, Morrell DS. High-dose isotretinoin treatment and the rate of relapse, relapse, and adverse effects in patients with acne vulgaris. *JAMA Dermatol.* 2013;149(12):1392–1398. doi: 10.1001/jamadermatol.2013.6746
- Daly AU, Baptista Goncalves R, Lau E, Bowers J, Hussaini N, Charalambides M, et al. A systematic review of isotretinoin dosing in acne vulgaris. *J EADV Clin Pract.* 2023;2(3):432–449. doi: 10.1002/jvc.2.154

22. Bagatin E, Costa CS. The use of isotretinoin for acne – an update on optimal dosing, surveillance, and adverse effects. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2020;13(8):885–897. doi: 10.1080/17512433.2020.1796637

23. Безруков А.Г., Пономарев В.В., Пенжоян Г.А., Карахалис Л.Ю., Стебло Е.И., Донченко Е.А. Лечение бесплодия, ассоциированного с наружным генитальным эндометриозом и синдромом поликистозных яичников. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2018;25(2):29–34. [Bezrukov AG, Ponomarev VV, Penzhoyan GA, Karakhalis LYu, Steblo EI, Donchenko EA. Treatment of infertility associated with external genital endometriosis and polycystic ovary syndrome. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik.* 2018;25(2):29–34. (In Russ.)] doi: 10.25207/1608-6228-2018-26-2-29-34

24. Elnagar HI, Hashem OA, Aboelwafa HO, Elhelw E, Elsaie ML. The impact of oral isotretinoin on ovarian functions of acne patients complaining of polycystic ovarian syndrome: a prospective study. *J Ovarian Res.* 2024;17(1):21. doi: 10.1186/s13048-024-01347-x

25. Anaba LE, Ogunbiyi OA, George OA. Adolescent facial acne vulgaris and body mass index: any relationship? *West Afr J Med.* 2019;36(2):129–132.

26. Chandak S, Singh A, Madke B, Jawade S, Khandelwal R. Acne Vulgaris and Metabolic Syndrome: A Possible Association. *Cureus.* 2022;14(5):e24750. doi: 10.7759/cureus.24750

27. Тлиш М.М., Шавилова М.Е. Обострение акне: роль экспозом-факторов и современные тенденции поддерживающей терапии. *Медицинский совет.* 2022;16(23):284–289. [Tlish MM, Shavilova ME. Acne exacerbation: the role of exposome factors and current trends in maintenance therapy. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(23):284–289. (In Russ.)]. doi: 10.21518/2079-701X-2022-16-23-284-289

28. Перламутров Ю.Н., Ольховская К.Б., Соловьев А.М., Ляпон А.О. Определение ключевых прогностических факторов развития рецидива акне после терапии системным изотретиноином. *Consilium Medicum.* 2022;24(8):529–533. [Perlamutrov YuN, Olhovskaya KB, Solovyov AM, Lyapon AO. Determination of key prognostic factors for the development of acne recurrence after systemic isotretinoin therapy. *Consilium Medicum.* 2022;24(8):529–533. (In Russ.)]. doi: 10.26442/20751753.2022.8.201753

29. Zhang H, Zhang Z. Genetic variants associated with acne vulgaris. *Int J Gen Med.* 2023;16:3843–3856. doi: 10.2147/IJGM.S421835

Участие авторов: все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи. Концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста — М.М. Тлиш, М.Е. Шавилова; окончательное редактирование и утверждение на представление рукописи — М.М. Тлиш.

Authors' participation: all authors are responsible for the content and integrity of the entire article. Concept and design development, data analysis and interpretation, writing an article — Marina M. Tlish, Marina E. Shavilova; final editing and approval for submission of the manuscript — Marina M. Tlish.

Информация об авторах

*Шавилова Марина Евгеньевна — к.м.н.; адрес: Россия, 350063, Краснодар, ул. им. Митрофана Седина, д. 4; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5776-6221>; eLibrary SPIN: 3346-6060; e-mail: marina@netzkom.ru

Тлиш Марина Моссовна — д.м.н., профессор; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9323-4604>; eLibrary SPIN: 8452-4062; e-mail: tlish_mm@mail.ru

Information about the authors

*Marina E. Shavilova — MD, Cand. Sci. (Med.); address: 4 Mitrofana Sedina street, 350063 Krasnodar, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5776-6221>; eLibrary SPIN: 3346-6060; e-mail: marina@netzkom.ru

Marina M. Tlish — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9323-4604>; eLibrary SPIN: 8452-4062; e-mail: tlish_mm@mail.ru

Статья поступила в редакцию: 10.07.2024

Принята к публикации: 27.11.2024

Опубликована онлайн: 02.12.2024

Submitted: 10.07.2024

Accepted: 27.11.2024

Published online: 02.12.2024