

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 616.53–002.25

DOI: 10.17816/pmj3945-10

АНАЛИЗ РЕЦИДИВОВ АКНЕ У ЖЕНЩИН ПОСЛЕ ТЕРАПИИ СИСТЕМНЫМИ РЕТИНОИДАМИ

В.Д. Елькин, М.Ю. Коберник*, И.Д. Кузнецов

Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера, Россия

ANALYSIS OF ACNE RELAPSES IN WOMEN AFTER SYSTEMIC RETINOID THERAPY

V.D. Elkin, M.Yu. Kobernik*, I.D. Kuznetsov

E.A. Vagner Perm State Medical University, Russian Federation

Цель. Проанализировать условия и факторы, способствующие развитию рецидива акне после терапии системными ретиноидами. Акне – хронический воспалительный дерматоз, характеризующийся формированием открытых и закрытых комедонов, папул, пустул, узлов на участках кожи, богатых сальными железами, существенно нарушающий качество жизни пациентов. Наиболее эффективными препаратами для его лечения являются системные ретиноиды. Они позволяют достичь полного очищения кожи, но даже после их применения возможны рецидивы заболевания.

Материалы и методы. В исследовании участвовало 65 женщин через год после окончания лечения акне системными ретиноидами, которые были поделены на две группы: I группу сформировали 30 женщин с развитием рецидивов акне; во II группу вошли 35 женщин без рецидивов акне. Критериями исключения явились: тяжелая эндокринная патология, наличие сердечно-сосудистых заболеваний, болезни печени, беременность и лактация, алкоголизм, курение. Исследование состояло из общеклинических методик и стандартных лабораторных методов, включая биохимический анализ крови с определением показателей липидного и углеводного обмена, уровня гормонов гипофиза и половых гормонов. Для учета и анализа результатов применялись методы параметрической и непараметрической статистики.

Результаты. В половине случаев рецидивы акне наблюдались после перенесенной новой коронавирусной инфекции; гораздо реже, в равных долях они развивались после стресса и сбоя менструального цикла, были

© Елькин В.Д., Коберник М.Ю., Кузнецов И.Д., 2022

тел. +7 902 830 20 92

e-mail: margo110875@yandex.ru

[Елькин В.Д. – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии; Коберник М.Ю. (*контактное лицо) – кандидат медицинских наук, доцент кафедры дерматовенерологии; Кузнецов И.Д. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры дерматовенерологии].

© Elkin V.D., Kobernik M.Yu., Kuznetsov I.D., 2022

tel. +7 902 830 20 92

e-mail: margo110875@yandex.ru

[Elkin V.D. – MD, PhD, Professor, Head of Department of Dermatology; Kobernik M.Yu. (*contact person) – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Dermatology; Kuznetsov I.D. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Dermatology].

пациентки, у которых не удалось выявить факторы, предшествующие рецидиву акне. Средний возраст пациенток с развитием рецидивов акне после лечения системными ретиноидами составил $24,6 \pm 2,4$ г; пациенток без рецидивов акне после соответствующей терапии – $17,3 \pm 1,8$ г. ($p = 0,028$). Отягощенная наследственность по акне, сочетание акне с себорейным дерматитом и / или нарушением менструальной функции по типу аритмии месячных достоверно чаще определялись у пациенток с рецидивами акне после терапии системными ретиноидами. В этой же группе значительно больше наблюдались нарушения липидного обмена и гормональные изменения в виде повышения уровня прогестерона и андрогенов.

Выводы. Акне даже после терапии системными ретиноидами может иметь рецидивирующее течение. Основным внешним фактором, предшествующим рецидиву, является новая коронавирусная инфекция. Рецидивы после лечения акне системными ретиноидами развиваются на фоне отягощенной наследственности по акне, изменений липидного обмена, стойкого дисбаланса половых гормонов, а также при сочетании акне с себорейным дерматитом. Для пубертатного акне без выраженных метаболических и эндокринных изменений рецидивы после терапии системными ретиноидами не характерны.

Ключевые слова. Акне, системные ретиноиды, рецидивы, нарушения липидного обмена, гормональные изменения.

Objective. To analyze the conditions and factors contributing to the development of acne recurrence after therapy with systemic retinoids. Acne is a chronic inflammatory dermatosis characterized by the formation of open and closed comedones, papules, pustules, nodes on skin areas rich in sebaceous glands, significantly disrupting the quality of life of patients. The most effective drugs for its treatment are systemic retinoids. They allow one to achieve complete cleansing of the skin, but even after their use relapses of the disease are possible.

Materials and methods. The study involved 65 women 1 year after the end of acne treatment with systemic retinoids, who were divided into two groups: group I was formed by 30 women with the development of acne relapses; group II included 35 women without acne relapses. The exclusion criteria were the following: severe endocrine pathology, the presence of cardiovascular diseases, liver disease, pregnancy and lactation, alcoholism, smoking. The study consisted of general clinical techniques and standard laboratory methods, including biochemical blood analysis with the determination of lipid and carbohydrate metabolism, the level of pituitary hormones and sex hormones. Methods of parametric and nonparametric statistics were used to account for and analyze the results.

Results. In half of the cases, acne relapses were observed after a new coronavirus infection; much less often, in equal proportions, they developed after stress and menstrual cycle failure, there were patients who could not identify the factors preceding the recurrence of acne. The average age of patients with acne relapses after treatment with systemic retinoids was 24.6 ± 2.4 years, patients without acne relapses after appropriate therapy – 17.3 ± 1.8 years ($p = 0.028$). Burdened heredity for acne, combination of acne with seborrheic dermatitis and/or menstrual dysfunction by the type of menstrual arrhythmia were significantly more often determined in patients with acne relapses after therapy with systemic retinoids. In the same group, lipid metabolism disorders and hormonal changes in the form of increased levels of progesterone and androgens were observed significantly more often.

Conclusions. Acne, even after the therapy with systemic retinoids, can have a recurrent course. The main external factor, preceding relapse is a new coronavirus infection. Relapses after acne treatment with systemic retinoids are developed against the background of burdened heredity for acne, changes in lipid metabolism, persistent imbalance of sex hormones, as well as when acne is combined with seborrheic dermatitis. For pubertal acne without pronounced metabolic and endocrine changes, relapses after therapy with systemic retinoids are not typical.

Keywords. Acne, systemic retinoids, relapses, lipid metabolism disorders, hormonal changes.

ВВЕДЕНИЕ

Акне – хронический воспалительный дерматоз, характеризующийся развитием открытых и закрытых комедонов, папул, пустул, узлов на участках кожи, богатых сальными железами [1]. Выделяют три сте-

пени тяжести акне; при средней и тяжелой степени рекомендовано применение системных ретиноидов [2]. Системные ретиноиды влияют на все звенья патогенеза акне. Они уменьшают дифференцировку себоцитов и размеры сальных желез, значительно подавляют салообразование и салоотделение,

оказывают локальное антиандрогенное действие [3]. Усиливая десквамацию кератиноцитов, они устраняют фолликулярный гиперкератоз, способствуя уменьшению колонизации *P. acnes*. Также системные ретиноиды воздействуют на биопленку, снижая риск антибиотикорезистентности [4]. Благодаря уменьшению экспрессии толл-подобных рецепторов-2 (TLR-2) они обладают выраженным противовоспалительным эффектом [5]. Системные ретиноиды снижают активность матриксных металлопротеиназ, ответственных за развитие рубцов [6].

Дозировка системных ретиноидов составляет 0,5 мг/кг в сутки, средняя продолжительность лечения – 20 недель [7]. Системные ретиноиды противопоказаны во время беременности. Среди побочных действий в основном отмечаются хейлит, сухость и шелушение кожи, конъюнктивит, алоpecia, головная боль, артралгии; иногда наблюдаются незначительные отклонения лабораторных показателей (повышение СОЭ и ферментов печени). Как правило, эти явления обратимы, кратковременны и не требуют отмены препарата [8].

Системные ретиноиды являются высокоэффективными препаратами в лечении акне; однако в некоторых случаях возникают рецидивы заболевания, и требуются повторные курсы терапии.

Цель исследования – проанализировать условия и факторы, способствующие формированию рецидива акне после терапии системными ретиноидами.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В одномоментном исследовании, проведенном на базе стационара краевого кожно-венерологического диспансера Пермского края и медицинского центра А2МЕД, приняли участие 65 женщин через год после окончания лечения акне системными ретиноидами, которые

в соответствии с поставленной целью были поделены на две группы: I группу сформировали 30 женщин с развитием рецидивов акне; во II группу вошли 35 женщин без рецидивов акне. Группы были сопоставимы по социальному статусу; все являлись жителями Пермского края, все предоставили добровольное письменное согласие на участие в исследовании после предварительной беседы с врачом. Критериями исключения явились: тяжелая эндокринная патология, наличие сердечно-сосудистых заболеваний, болезни печени, беременность и лактация, алкоголизм, курение.

Комплексное исследование состояло из общеклинических методик с изучением жалоб и анамнеза болезни и жизни, а также лабораторных методов, включающих общие анализы крови и мочи и биохимический анализ крови с определением показателей липидного и углеводного обмена, уровня гормонов гипофиза и половых гормонов.

Для оценки результатов применялись методы параметрической и непараметрической статистики. Статистические расчеты сделаны с использованием приложения Microsoft Excel и пакета статистического анализа данных Statistica 5.1 for Windows (Stat Inc., USA) на персональном компьютере. При расчетах использовалась стандартная ошибка (m), уровень статистической значимости был определен при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В половине случаев рецидивы акне наблюдались после перенесенной новой коронавирусной инфекции; гораздо реже, в равных долях они развивались после стресса и сбоя менструального цикла ($20,0 \pm 7,3$ % и $20,0 \pm 7,3$ % соответственно). Были пациентки ($10,0 \pm 5,5$ %), у которых не удалось выявить факторы, предшествующие рецидиву акне.

Средний возраст пациенток с развитием рецидивов акне после лечения системными

ретиноидами составил $24,6 \pm 2,4$ г.; пациенток без рецидивов акне после соответствующей терапии – $17,3 \pm 1,8$ г. ($p = 0,028$). Оценка анамнестических данных показала, что отягощенная наследственность по акне, сочетание акне с себорейным дерматитом и / или нарушением менструальной функции по типу аритмии месячных достоверно чаще определялись у пациенток I группы (табл. 1).

Исследование липидного обмена выявило существенные различия между изучаемыми группами: у пациенток с рецидивами акне после терапии системными ретиноидами достоверно больше отмечались гиперлипидемия, повышения индекса атерогенности и повышение уровня лептина (табл. 2). Нарушения углеводного обмена в обеих группах были незначительные.

При анализе гормональных нарушений отмечено, что во II группе они были несущественные. В группе пациенток с рецидивами акне после лечения системными ретиноидами гормональные изменения были значительнее и характеризовались повышением уровня прогестерона более чем у половины исследуемых и гиперандрогемией (табл. 3).

Акне – заболевание кожи со сложным механизмом развития, имеющее затяжное течение и существенно нарушающее качество жизни пациентов. Наиболее эффективными препаратами для лечения акне являются системные ретиноиды [9]. Они позволяют достичь полного очищения кожи и оказывают лечебное и профилактическое действие в отношении осложнений в виде рубцов

Таблица 1

Особенности анамнеза жизни пациенток с акне, принимавших системные ретиноиды, % $\pm m$

Критерий	I группа, $n = 30$	II группа, $n = 35$	p
Отягощенная наследственность по акне	$56,7 \pm 9,0^*$	$20,0 \pm 6,8$	0,003
Наличие сенсibilизации	$3,3 \pm 3,2$	$5,7 \pm 3,9$	0,648
Хроническая пиодермия	$3,3 \pm 3,2$	$2,9 \pm 2,8$	0,912
Себорейный дерматит	$46,7 \pm 9,1^*$	$8,6 \pm 4,7$	0,001
Патология желудочно-кишечного тракта	$20,0 \pm 7,3$	$25,7 \pm 7,4$	0,586
Воспалительные заболевания органов малого таза	$10,0 \pm 5,5$	$17,1 \pm 6,4$	0,406
Аритмия месячных	$53,3 \pm 9,1^*$	$20,0 \pm 6,8$	0,005

Примечание: * – $p < 0,05$ – статистически достоверные различия с группой женщин без рецидивов акне после лечения системными ретиноидами.

Таблица 2

Характеристика метаболических изменений у пациенток после лечения акне системными ретиноидами, % $\pm m$

Критерий	I группа, $n = 30$	II группа, $n = 35$	p
Гиперлипидемия	$30,0 \pm 8,4^*$	$5,7 \pm 3,9$	0,009
Повышение индекса атерогенности	$26,7 \pm 8,0^*$	$5,7 \pm 3,9$	0,020
Повышение уровня лептина	$40,0 \pm 8,9^*$	$11,4 \pm 5,4$	0,007
Повышение уровня гомоцистеина	$13,3 \pm 6,2$	$8,6 \pm 4,7$	0,537
Гипергликемия	$3,3 \pm 3,2$	$2,9 \pm 2,8$	0,912
Повышение уровня гликированного гемоглобина	$10,0 \pm 5,5$	$2,9 \pm 2,8$	0,232

Примечание: * – $p < 0,05$ – статистически достоверные различия с группой женщин без рецидивов акне после лечения системными ретиноидами.

Таблица 3

Оценка изменений гормонального гомеостаза у пациенток, принимавших системные ретиноиды в качестве терапии акне, % $\pm m$

Критерий	I группа, $n = 30$	II группа, $n = 35$	p
Повышение уровня ФСГ	$3,3 \pm 3,2$	$2,9 \pm 2,8$	0,912
Повышение уровня ЛГ	$13,3 \pm 6,2$	$5,7 \pm 3,9$	0,290
Гиперандрогенемия	$30,0 \pm 8,4^*$	$5,7 \pm 3,9$	0,009
Гиперпрогестеронемия	$56,7 \pm 9,0^*$	$14,3 \pm 5,9$	0,001
Гиперэстрогенемия	$3,3 \pm 3,2$	$8,6 \pm 4,7$	0,381

Примечание: * – $p < 0,05$ – статистически достоверные различия с группой женщин без рецидивов акне после лечения системными ретиноидами.

и поствоспалительной гиперпигментации [10]. Однако и после терапии системными ретиноидами может возникнуть рецидив заболевания. Пубертатное акне, связанное с физиологической перестройкой гормонального гомеостаза, протекает легче, лучше поддается лечению и, как правило, не дает рецидивов после применения системных ретиноидов. Акне, в патогенезе которого имеют значение наследственная предрасположенность, нарушение липидного обмена, стойкий дисбаланс половых гормонов, сочетание с себорейным дерматитом, отличается более тяжелым и длительным течением и сложнее реагирует на терапию. Среди внешних факторов, провоцирующих рецидив акне после использования системных ретиноидов, ведущая роль принадлежит новой коронавирусной инфекции.

Выводы

1. Акне – хроническое воспалительное заболевание кожи, которое даже после эффективного лечения системными ретиноидами может иметь рецидивирующее течение. Среди внешних факторов, предшествующих рецидиву, первое место занимает новая коронавирусная инфекция.

2. Рецидивы после лечения акне системными ретиноидами развиваются на фонеотягощенной наследственности по акне, изменений липидного обмена, стойкого дис-

баланса половых гормонов, а также при сочетании акне с себорейным дерматитом.

3. Для пубертатного акне без выраженных метаболических и эндокринных изменений рецидивы после терапии системными ретиноидами не характерны.

Библиографический список

1. Tan J.K., Bhate K. A global perspective on the epidemiology of acne. Br. J. Dermatol. 2015; 172 (1): 3–12.
2. Nast A., Dreno B., Bettoli V. European evidence-based guidelines for the treatment of acne. J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol. 2016; 30 (8): 1261–1268.
3. Gollnick H. From new finding in acne pathogenesis to new approaches in treatment. J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol. 2015; 29 (5): 1–7.
4. Shabeen B., Gonzales M. Acne sans P. acnes. J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol. 2013; 27 (1): 1–10.
5. Dispenza M.C., Wolpert E.B., Gilliland K.L., Dai J.P., Cong Z., Nelson A.M., Thiboutot D.M. Systemic isotretinoin therapy normalizes exaggerated TLR-2-mediated innate immune responses in acne patients. J. Invest. Dermatol. 2012; 132 (9): 2198–2205.
6. Papakonstantinou E., Aletras A.J., Glass E., Tsogas P. Matrix metalloproteinases of epithelial origin in facial sebum of patients with acne and their regulation by isotretinoin. J. Invest. Dermatol. 2005; 125 (4): 673–684.

7. Thiboutot D., Dreno B., Abanmi A. Practical management of acne for clinicians: an international consensus from the global alliance to improve outcomes in acne. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2018; 78 (2): 1–23.

8. Fallab H., Marius Rademaker M. Isotretinoin in the management of acne vulgaris: practical prescribing. *Int. J. Dermatol.* 2021; 60 (4): 451–460.

9. Рябова В.В., Кошкин С.В., Зайцева Г.А., Евсеева А.Л. Характер распределения антигенов HLA I класса у пациентов со среднетяжелыми и тяжелыми формами акне. *Иммунопатология, аллергология, инфектология* 2017; 3: 75–78.

10. Webster G., Leyden J., Gross J. Comparative pharmacokinetic profiles of a novel isotretinoin formulation (isotretinoin-Lidose) and the innovator isotretinoin formulation: a randomized, 4-treatment, crossover study. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2013; 69 (5): 762–767.

REFERENCES

1. Tan J.K., Bhat K. A global perspective on the epidemiology of acne. *Br. J. Dermatol.* 2015; 172 (1): 3–12.

2. Nast A., Dreno B., Bettoli V. European evidence-based guidelines for the treatment of acne. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol.* 2016; 30 (8): 1261–1268.

3. Gollnick H. From new finding in acne pathogenesis to new approaches in treatment. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol.* 2015; 29 (5): 1–7.

4. Shabbeen B., Gonzales M. Acne sans P. acnes. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol.* 2013; 27 (1): 1–10.

5. Dispenza M.C., Wolpert E.B., Gilliland K.L., Dai J.P., Cong Z., Nelson A.M., Thiboutot D.M.

Systemic isotretinoin therapy normalizes exaggerated TLR-2-mediated innate immune responses in acne patients. *J. Invest. Dermatol.* 2012; 132 (9): 2198–2205.

6. Papakonstantinou E., Aletras A.J., Glass E., Tsogas P. Matrix metalloproteinases of epithelial origin in facial sebum of patients with acne and their regulation by isotretinoin. *J. Invest. Dermatol.* 2005; 125 (4): 673–684.

7. Thiboutot D., Dreno B., Abanmi A. Practical management of acne for clinicians: an international consensus from the global alliance to improve outcomes in acne. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2018; 78 (2): 1–23.

8. Fallab H., Marius Rademaker M. Isotretinoin in the management of acne vulgaris: practical prescribing. *Int. J. Dermatol.* 2021; 60 (4): 451–460.

9. Ryabova V.V., Kosbkin S.V., Zaitseva G.A., Evseeva A.L. Distribution of class I HLA antigens in patients with moderate and severe forms of acne. *Immunopathology, allergology, infectology* 2017; 3: 75–78 (in Russian).

10. Webster G., Leyden J., Gross J. Comparative pharmacokinetic profiles of a novel isotretinoin formulation (isotretinoin-Lidose) and the innovator isotretinoin formulation: a randomized, 4-treatment, crossover study. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2013; 69 (5): 762–767.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 25.02.2022

Одобрена: 20.03.2022

Принята к публикации: 27.06.2022

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Елькин, В.Д. Анализ рецидивов акне у женщин после терапии системными ретиноидами / В.Д. Елькин, М.Ю. Коберник, И.Д. Кузнецов // Пермский медицинский журнал. – 2022. – Т. 39, № 4. – С. 5–10. DOI: 10.17816/pmj3945-10

Please cite this article in English as: Elkin V.D., Kobernik M.Yu., Kuznetsov I.D. Analysis of acne relapses in women after systemic retinoid therapy. *Perm Medical Journal*, 2022, vol. 39, no. 4, pp. 5-10. DOI: 10.17816/pmj3945-10