

<https://doi.org/10.34883/PI.2023.9.2.016>



Левончук Е.А.¹ ✉, Крумкачев В.В.¹, Рослик В.И.², Шикалов Р.Ю.¹

¹ Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

² Минский областной кожно-венерологический диспансер, Минск, Беларусь

Изотретиноин при акне: польза и риски

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 13.09.2022

Принята: 19.06.2023

Контакты: kafedra_dermatov@mail.ru

Резюме

Описан клинический случай тяжелого течения угревой болезни (фульминантные акне) с системными поражениями. При ведении пациентов с тяжелой формой конглобатных угрей перед назначением изотретиноина рекомендуется проводить терапию системными кортикостероидами с антибиотиками или без них.

Ключевые слова: акне, фульминантные акне, изотретиноин

Levonchuk E.¹ ✉, Krumkachev V.¹, Roslik V.², Shikalov R.¹

¹ Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

² Minsk Regional Dermatovenerologic Dispensary, Minsk, Belarus

Isotretinoin for Acne: Benefits and Risks

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 13.09.2022

Accepted: 19.06.2023

Contacts: kafedra_dermatov@mail.ru

Abstract

A clinical case of severe acne (fulminant acne) with systemic lesions is described. In the management of patients with severe acne conglobata, systemic corticosteroid therapy with or without antibiotics is recommended prior to isotretinoin administration.

Keywords: acne, fulminant acne, isotretinoin

■ ВВЕДЕНИЕ

В 1982 году известный дерматолог J. Strauss написал: «Появление в дерматологической практике изотретиноина для лечения акне по своей значимости сопоставимо с внедрением топических стероидов» [1]. Его слова оказались пророческими, поскольку до настоящего времени изотретиноин является самым эффективным средством для лечения среднетяжелых форм акне.

Основными показаниями к использованию перорального изотретиноина являются: тяжелые узловато-кистозные акне, тяжелые папулопустулезные акне, узловые высыпания от средней до тяжелой степени тяжести, недостаточный эффект от предыдущего лечения, склонность к образованию рубцов, внезапный рецидив после прекращения терапии, акне у пациентов, испытывающих выраженный психологический стресс.

Действующие европейские согласительные документы [2] настоятельно рекомендуют прием перорального изотретиноина при папулопустулезных/узловатых акне средней или тяжелой степени тяжести в дозе 0,3–0,5 мг/кг/день и при конглобатных угрях в дозе $\geq 0,5$ мг/кг/день. Системная терапия, включая изотретиноин, обычно не рекомендуется для папулопустулезных акне легкой и средней степени тяжести [2].

Побочные эффекты можно разделить на следующие категории: 1) тератогенные, 2) клинические – кожные или внекожные и 3) результаты лабораторных исследований [3].

Одним из наиболее грозных осложнений терапии изотретиноином являются молниеносные угри, или фульминантные акне (ФА). Спектр тяжести колеблется от кожно-ограниченного заболевания до ФА с системными симптомами. Общей чертой для всех форм являются язвенные поражения, геморрагические эрозии и корки, преимущественно возникающие на туловище с формированием при заживлении тяжелых рубцов.

Частота изотретиноин-индуцированных ФА возрастает, что почти наверняка связано с более широким применением изотретиноина. К факторам риска развития заболевания относят более высокие исходные дозы изотретиноина, наличие макрокомедонов, предшествующие акне средней продолжительностью около 2 лет, повышение уровня тестостерона и использование анаболических стероидов [5].

В патогенезе ФА предполагаются иммунологический дефицит или общее состояние гиперчувствительности. Аутовоспалительные синдромы характеризуются активацией воспаления, высвобождением провоспалительного интерлейкина-1 (IL-1). *Cutibacterium* акне активируют воспалительные процессы в коже, что приводит к высвобождению IL-1 [5].

Группа экспертов (2018) [5] предлагает следующую классификацию заболевания:

1. ФА с системными симптомами: резкое обострение воспалительных акне с эрозиями, корками, язвами, геморрагическими узлами, бляшками, а также системные проявления (лихорадка, недомогание, боль в костях, артралгии, узловатая эритема, лейкоцитоз, повышенные СОЭ и уровень С-реактивного белка).
2. ФА без системных симптомов: резкая вспышка воспалительных акне с эрозиями, корками, язвами, геморрагическими узлами и бляшками без системных признаков.
3. Изотретиноин-индуцированные ФА с системными симптомами. Кроме изотретиноина, эту реакцию могут вызывать тестостерон и анаболические стероиды.

К сожалению, масштабные рандомизированные контролируемые исследования, оценивающие лечение ФА, отсутствуют. Тем не менее, обзор серии случаев, отдельных сообщений и анализ случаев подтверждают целесообразность использования системных кортикостероидов в комбинации с изотретиноином при лечении всех форм ФА [5].

Группа экспертов [5] рекомендует назначать преднизолон от 0,5 до 1,0 мг/кг/день в качестве монотерапии в течение не менее 4 недель при изотретиноин-индуцированных ФА с системными симптомами и не менее 2 недель при изотретиноин-индуцированных ФА без системных симптомов. Глюкокортикостероиды (ГКС) следует продолжать до регресса высыпаний, покрытых корками, после чего можно назначить низкие дозы изотретиноина (0,1 мг/кг/день). Доза изотретиноина может затем постепенно увеличиваться с медленным снижением кортикостероида. Пациенты обычно принимают ГКС в течение 3–4 месяцев, и это лечение может быть продлено, если при увеличении дозы изотретиноина у пациента продолжают обостряться акне. Типичная курсовая доза изотретиноина составляет 120–150 мг/кг. Многим пациентам потребуются более длительный курс лечения изотретиноином с его более высокими кумулятивными дозами. Для предотвращения изотретиноин-индуцированных ФА у пациентов с тяжелыми воспалительными угрями следует рассмотреть возможность назначения преднизолона (от 0,5 до 1,0 мг/кг/сутки) в течение 2–4 недель с одновременным приемом изотретиноина в низких дозах или без такого приема [5].

■ ЦЕЛЬ

Рассмотреть клинический случай ФА, учитывая редкость заболевания и тяжелое течение с системными поражениями.

■ ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Пациент С., 2005 года рождения (16 лет), рост 182 см, вес 60 кг. Болеет с 13 лет, когда появились высыпания на лице, спине. С диагнозом «конглобатные акне, тяжелое течение» неоднократно получал антибиотикотерапию, наружные средства, которые давали временный и незначительный эффект. После назначения изотретиноина развились ФА с поражением костно-мышечной системы, которые лечили с применением изотретиноина и системных ГКС.

В мае 2021 г. пациенту С. был рекомендован изотретиноин в суточной дозе 40 мг для лечения конглобатных акне. Через 4–5 дней после начала терапии началось резкое обострение кожного процесса, повысилась температура до 38–39 °С. Был госпитализирован 19.05.2021 с диагнозом «фульминантные акне». При поступлении состояние средней тяжести, температура 37,2 °С. Процесс носит ярко выраженный островоспалительный, гнойный характер, локализуется на коже лица и спины. На щеках множественные язвенные дефекты, покрытые кровянисто-гнойными корками, из-под которых выделяется обильный гной. На спине, лбу, подбородке кистозные и конглобатные элементы, комедоны (рис. 1).

По системам и органам патологии не выявлено. ОАК от 20.05.2021: лейкоциты – $13,0 \times 10^9/\text{л}$, палочкоядерные нейтрофилы – 7, СОЭ – 35 мм/ч, СРБ – 4+. В посеве от 19.05.2021 скудный рост эпидермального стафилококка, чувствительного к оксацилину, цефалотину, левофлоксацину. В течение 2 недель пациент получал следующее лечение: цефтриаксон по 2,0 г внутривенно капельно 2 раза в сутки, преднизолон 60 мг в сутки внутримышечно. Состояние значительно улучшилось. Патологический процесс на лице стал разрешаться: язвы и эрозии эпителизировались, корки отделились. Температура нормализовалась, в ОАК от 25.05.2021 положительная динамика:



Рис. 1. Пациент С., до лечения
Fig. 1. Patient S., before treatment



Рис. 2. Пациент С. через 8 месяцев
Fig. 2. Patient S., after 8 months

СОЭ – 3 мм/ч, лейкоциты – $11,5 \times 10^9/\text{л}$. С 30.05.2021 был присоединен изотретиноин в суточной дозе 20 мг. 31.05.2021 у пациента появились боли в пояснице, которые терапевт и невролог расценили как вертеброгенную тораколюмбалгию, и, по настоянию родителей, 07.06.2021 пациент был переведен на дальнейшее амбулаторное лечение. Рекомендовано: преднизолон в таблетках 15 мг в сутки со снижением дозы на 1 таблетку 1 раз в 7 дней, изотретиноин 20 мг в сутки.

Однако с 11.06.2021 у пациента снова повысилась температура, появился ярко выраженный болевой синдром в области поясницы и, несмотря на активную антибиотикотерапию (ванкомицин 1,0 2 раза в сутки 4 дня), состояние ухудшалось, ребенок не мог встать на ноги из-за выраженного болевого синдрома. 11.06.2021 был в экстренном порядке госпитализирован в Минскую областную детскую клиническую больницу. При поступлении состояние тяжелое, положение вынужденное на спине с согнутыми в коленных суставах ногами. Ограничена пронация и супинация в обоих тазобедренных суставах, движения болезненные, больше слева. На коже лица и верхней половины груди и спины пустулы, единичные эрозии и корки, обработанные бриллиантовым зеленым. ОАК от 11.06.2021: СОЭ – 40 мм/ч, СРБ от 12.06 – 65,6 мг/л, от 14.06 – 107,2 мг/л.

МРТ от 15.06: МРТ-признаки активных повреждений Романуса на уровне Th6-S1 (передний спондилит на уровне Th6-S1, краевой спондилит на уровне L2), двухстороннего сакроилеита; МРТ-признаки миозита ягодичных мышц, умеренного синовита тазобедренных суставов.

Клинический диагноз: фульминантные акне с поражением костно-мышечной системы (острый двухсторонний сакроилеит, острый двухсторонний синовит тазобедренных суставов, миозит больших ягодичных мышц). Лечение: метилпреднизолон 45 мг 2 раза в сутки внутривенно капельно, антибиотикотерапия (меропенем и ванкомицин), НПВС, омега-3. В результате проводимой терапии состояние значительно улучшилось: уменьшилась болезненность в позвоночнике и суставах, увеличилась подвижность, общее состояние, температура нормализовались. МРТ от 09.07.2021: положительная динамика по сравнению с МРТ-данными от 15.06.2021 за счет уменьшения выраженности спондилита, миозита больших ягодичных мышц, разрешения синовита тазобедренных суставов. ОАК от 09.07.2021: лейкоциты – $12,24 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ – 8 мм/ч. На коже лица и спины патологический процесс в стадии разрешения: эпителизовались эрозии и язвы, отсутствует гнойное отделяемое, сохраняются единичные корки, кистозный и инфильтративные элементы и большое количество атрофических и гипертрофических розового цвета рубцов, комедонов (рис. 2).

В настоящее время пациент находится на амбулаторном лечении под наблюдением дерматологов и ревматологов, продолжает прием изотретиноина в дозе 30 мг/сутки и метилпреднизолона 8 мг/сутки.

■ ВЫВОДЫ

1. Изотретиноин является высокоэффективным средством терапии тяжелых форм акне, но может быть и причиной ФА.
2. ФА не только могут проявляться в виде обострения кожного процесса, но и могут сопровождаться системными симптомами, в том числе и поражением костно-мышечной системы.

3. При ведении пациентов с тяжелой формой конглобатных угрей перед назначением изотретиноина рекомендуется проводить терапию системными кортикостероидами с антибиотиками или без них. Присоединять изотретиноин в низких дозах (0,1–0,3 мг/кг/сутки) следует на фоне продолжения приема системных кортикостероидов в течение нескольких недель или даже месяцев.
-

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Strauss J. Introduction. *J Am Acad Dermatol*. 1982;6:573–575.
2. Nast A., Dreno B., Bettoli V. European Evidence-based (S3) guideline for the treatment of acne – update 2016. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30:1261.
3. Bettoli V., Guerra-Tapia A., Herane M.J., Piquero-Martín J. Challenges and Solutions in Oral Isotretinoin in Acne: Reflections on 35 Years of Experience. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2019;12:943–951.
4. Strahan J.E., Raimer S. Isotretinoin and the controversy of psychiatric adverse effects. *Int J Dermatol*. 2006;45(7):789–799.
5. Greywal T., Zaenglein A.Z., Baldwin Y.E., Bhatia N., Chernoff K.A., Del Rosso J.Q. Evidence-based recommendations for the management of acne fulminans and its variants. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77:109–117.