



Тяжелые формы акне.

Тактика диагностики и лечения.

Дрождина Марианна Борисовна, к.м.н., доцент
Кировский ГМУ



Киров

Акне – хроническое неинфекционное заболевание, проявляющееся открытыми или закрытыми комедонами и воспалительными поражениями кожи в виде папул, пустул, узлов, требующее проведения длительной терапии^[1]

Эпидемиология

- Регистрируется у 44,1–94,9% подростков; у 18,4–50,9% лиц старше 21 года^[2, 3]
- В 15–30% случаев больные акне нуждаются в медицинской помощи, что обусловлено либо тяжестью заболевания, либо его продолжительностью^[4]
- В 5% случаев акне протекают в тяжелой форме^[4]



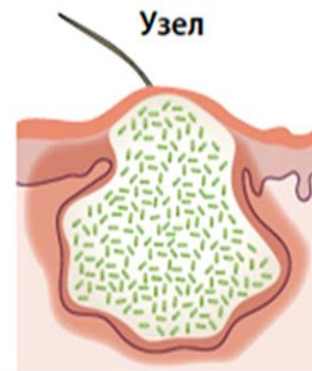
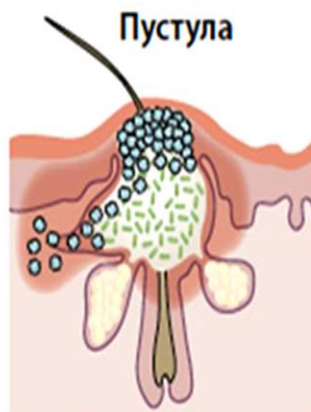
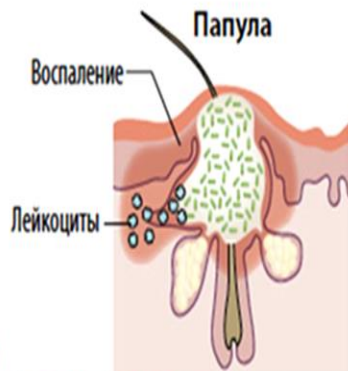
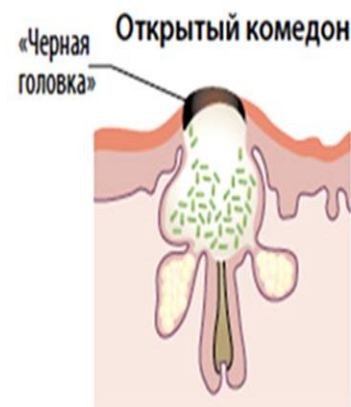
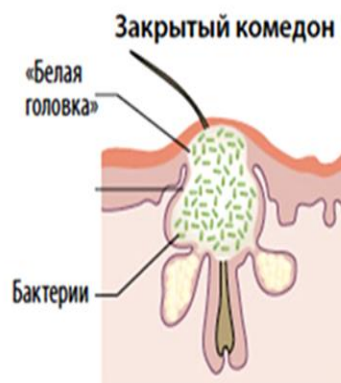
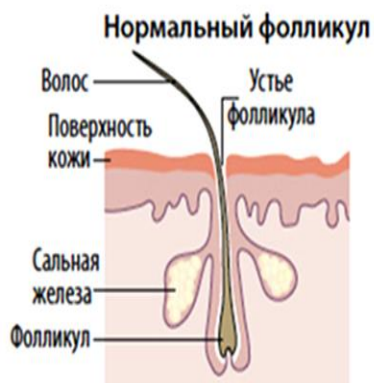
1 - Dreno B., Bettoli V., Araviiskaia E. et al. The influence of exposome on acne // J. Eur. Acad. of Dermatol. and Venereol. 2018. Vol. 32. P. 812–819.)

2 - Cordain L., Linderberg S., Hurtado M. et al. Acne vulgaris: a disease of Western civilization // Arch. Dermatol. 2002. Vol. 119. P.1317–1322.

3 Dreno B., Poli F. Epidemiology of acne // Dermatol. 2003. Vol. 206(1). P.7– 10.

4 Silverberg J.I., Silverberg N.B. Epidemiology and extracutaneous comorbidities of severe acne in adolescence: a U.S. population based study // Br. J. Dermatol. 2014. Vol. 170. P.1136–1142.

ПАТОГЕНЕЗ АКНЕ



Основные патогенетические факторы развития акне связаны с генетически опосредованными явлениями — увеличенной продукцией кожного сала и дисбалансом липидов секрета сальных желез^[1]

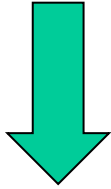
ВЫЯВЛЕННЫЕ ГЕНЫ, ДЕТЕРМИНИРУЮЩИЕ ЗВЕНЬЯ ПАТОГЕНЕЗА АКНЕ

Ген		Функция кодируемого геном белка
SELL		Регуляция гомеостаза и воспаления в клетке
DBB2		Определение «судьбы» клетки: индукция или ингибирование апоптоза
TP63		Формирование эктодермы во внутриутробном периоде и поддержание популяции базальных клеток
путь TGFβ	TGFβ	Ингибирование гиперпролиферации кератиноцитов и снижение продукции липидов сальными железами
	OVOL-1	Регуляция роста кератиноцитов
	FST	Нейтрализация TGFβ-связывающих белков и регуляция гипертрофии эпидермиса
MYC		Регуляция эффекта андрогенов путем модуляции андрогеновых рецепторов
ZNF420		Отрицательная регуляция p53-опосредованного апоптоза
TNF	TNFα	Индукция провоспалительных эффектов в элементах угревой сыпи
	TNFR2	Связан с воспалительными и иммунными заболеваниями

TLR2		Опосредует индукцию моноцитов для секреции провоспалительных цитокинов
Интерлейкины	IL-1α	Развитие комедонов вследствие нарушения пролиферации и дифференциации кератиноцитов
	IL-6	Регуляция защитных механизмов, включая врожденные воспалительные реакции
CYP17A1		Печеночные ферменты, метаболизирующие половые гормоны
Повторяющиеся последовательности нуклеотидов	AR/ЦАГ повторы	Усиление воспалительного ответа и продукции кожного сала
	IGF-1/ЦА повторы	Усиление биосинтеза липидов в себоцитах
HDS	HDS381	Экспрессируется в сальных железах
	HDS17D3	Экспрессируется в коже, в основном в сально-волосяном фолликуле и эпидермальных кератиноцитах
FGFR2		Экспрессируется в эпидермисе, сальных железах и волосяных фолликулах

Экспосом-факторы:

- Питание
- Загрязняющие вещества
- Климатические факторы
- Психосоциальный образ жизни



Взаимодействие с эпидермальным барьером, сальными железами, врожденным иммунитетом и микробиотой кожи

Экспосом акне - сумма всех экзо- и эндогенных факторов, влияющих на возникновение, продолжительность и степень тяжести заболевания.

Микробиом кожи –индивидуальная совокупность всех микроорганизмов, колонизирующих кожу на различных участках.

Propionibacterium acnes* = *Cutibacterium acnes

Наиболее значимые корреляции между побочными эффектами ряда препаратов и формированием акне

- * Прогестерон содержащие противозачаточные средства
- * Имплантируемые пелеты прогестерона (этоногестрела) - импланон
- * Прогестерон (левоноргестрел) в составе внутриматочных спиралей
- * Комбинированные оральные контрацептивы, содержащие левоноргестрел («Постинор», «Женале», «Эскапел»)
- * Системные и топические кортикостероиды
- * Анаболические стероиды
- * Витамин B12 (особенно в высоких дозах, внутримышечные инъекции)
- * Литий
- * Дифенин



Классификация по степени тяжести акне согласно рекомендациям G. Plewig, M. Kligman, 2004 (РОДВК, 2010)

Степень тяжести	Комедоны	Папулы Пустулы	Папулы (< 1 см)	Узлы Кисты Фистулы	Воспаление	Рубцы
I. <i>acne comedonica</i>	< 20	< 10	нет	нет	нет	нет
II. <i>acne papulopustulosa</i> (легкая)	> 20	10–20	< 10	нет	четкое	нет
III. <i>acne papulopustulosa</i> (средняя)	> 20	> 20	10–20	мало	сильное	есть
IV. <i>acne conglobate</i> (тяжелая)	множественные	множественные	> 20	много	очень сильное и глубокое	есть

**С профессором G. Plewig на конференции
ISA-2017, Мюнхен, Германия**



Формы акне

1. Комедональные акне
2. Легкие, средне-тяжелые папуло-пустулезные акне
3. Тяжелые папуло-пустулезные акне, средне-тяжелые узловые акне
4. Тяжелые узловые, конглобатные акне



Генетическая детерминированность синдромов, связанных с акне



Разнообразные генетические мутации:

- Воздействие на инсулиновые рецепторы
- Воздействие на биосинтез андрогенов
- Воздействие на андрогенвоспринимающие рецепторы
- Воздействие на воспалительные цитокины



Рекомендации по ведению акне

- Федеральные клинические рекомендации по ведению больных акне (РОДВК, 2015)
- European evidence based (S3) guideline for the treatment of acne (2016)
- Guidelines of care for the management of acne vulgaris (AAD, 2016)

- Знаете, мазью для удаления прыщей тоже надо как-то аккуратнее пользоваться...





↓ Full text

A consensus-based practical and daily guide for the treatment of acne patients.

Gollnick HP, et al. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2016.

[Show full citation](#)

Abstract

BACKGROUND: Many current guidelines provide detailed evidence-based recommendations for acne treatment.

OBJECTIVE: To create consensus-based, simple, easy-to-use algorithms for clinical acne treatment in daily office-based practice and to provide checklists to assist in determining why a patient may not have responded to treatment and what action to take.

METHODS: Existing treatment guidelines and consensus papers were reviewed. The information in them was extracted and

Клиника	Выбор терапии
Комедоны	Топические ретиноиды (адапален, третиноин и пр.) Альтернатива: топический бензоил пероксид; топическая азелаиновая кислота; удаление крупных комедонов механическим путем
Комедоны + красные папулы	Топические ретиноиды + топический антимикробный препарат (бензоилпероксид) Для глубоких папул: топические ретиноиды + системные циклины: лимециклин, миноциклин или доксициклин Альтернатива: топические ретиноиды + оральные контрацептивы с ацетатом ципротерона или дросперинона (только для женщин).
Комедоны + красные папулы + пустулы	Топические ретиноиды + системные циклины <u>Альтернатива:</u> Топические ретиноиды + комбинированные пероральные контрацептивы с ацетатом ципротерона для женщин. Топические ретиноиды + дапсон
Комедоны + красные папулы + пустулы+узлы/цисты /конглобатные высыпания	Системный изотретиноин (СИТ) <u>Альтернатива:</u> топические ретиноиды + комбинированный пероральный контрацептив с ацетатом ципротерона (Диане-35, Хлое) + добавление ципротерона ацетата 10 мг в сутки в дни 5 – 19 менструального цикла (Андрокур, Ципротерон Тева) Топические ретиноиды + Дапсон 100 мг в день
Фульминантные акне + язвы + интоксикация (системные симптомы)	Системный изотретиноин + гормональная терапия+ системные антибиотики

Алгоритм терапии при узловатых и конглобатных формах акне

Женщины

- Системный изотретиноин (СИ)+антиандрогенная гормональная терапия
- Местная терапия комбинированными средствами + системные антибиотики (возможны повышенные дозы) и/или антиандрогенная гормональная терапия

Есть ответ

Чистая или почти чистая кожа:

- Поддерживающая терапия (топические ретиноиды – азелаиновая кислота) или
- Топический ретиноид+БПО
- Избегать монотерапии БПО

Мужчины

- Системный изотретиноин (СИ)
- Местная терапия комбинированными средствами + системные антибиотики (возможны повышенные дозы)

12 недель

Нет ответа

Уточняем причины неэффективности:

- Не связанные с терапией
- Связанные с терапией
- Низкая приверженность пациента к лечению
- Побочные эффекты

Постулаты и рекомендации по лечению системным изотретиноином Европейской ассоциации дерматовенерологии
(European Evidence-Based (S3) Guidelines for the Treatment of Acne
(JEADV update 2016)

- СИ показывает высокую эффективность в лечении тяжелых форм узловых/конглобатных акне по сравнению с системными антибиотиками или с топической терапией
- СИ обладает наибольшей эффективностью в лечении тяжелых форм акне, что доказано обширной клинической практикой
- Проблемы безопасности СИ управляемы, если лечение правильно инициируется и контролируется
- Благо пациента в отношении эффекта лечения, улучшение качества жизни, предотвращение рубцевания – перевешивают возможные побочные эффекты СИ
- Доза СИ для тяжелых папуло-пустулезных акне и средне-тяжелых узловых акне составляет 0,3-0,5 мг/кг массы тела в сутки
- Для конглобатных акне доза СИ увеличивается до 0,5-1,0 мг/кг массы тела в сутки (при необходимости и выше)
- Длительность терапии д.б. не менее 6 месяцев
- В случае недостаточной, неудовлетворительной эффективности продолжительность лечения м.б. увеличена

Рекомендации Американской Академии дерматологии (AAD) по лечению акне системным изотретиноином (JAAD 2016 74(5) 945-973)

- СИ рекомендуют для лечения тяжелых (узловых форм) акне, а также среднетяжелых форм, резистентных к проводимой терапии; при рубцевании акне; при выраженном психологическом стрессе
- Низкие дозы СИ м.б. использованы для лечения с целью снижения НЯ
- Прерывистые курсы СИ не рекомендуются
- Рекомендуется рутинный мониторинг печеночных тестов, уровня триглицеридов и холестерина
- Регулярный мониторинг гемограммы не рекомендуется
- Все пациенты должны строго использовать барьерные методы контрацепции
- Женщины детородного возраста д.б. информированы о методах контрацепции
- Врач должен мониторировать пациента на предмет депрессивных состояний во время терапии СИ

Лечение системным изотретиноином тяжелых форм акне.

Как делать правильно?

- 1. Начальная доза препарата 0,5 мг/кг/сут., в течение 4 недель постепенно увеличиваем дозу до 1.0 мг/кг/сут.**
- 2. Оптимальный прием жиров 50 гр, калорийность 500-1000 ккал для усвоения дозы системного изотретиноина.**
- 3. Продолжительность ремиссии выше у тех пациентов, кто лечился высокими дозами СИ и получил полную кумулятивную дозу (100-120 мг/кг при приеме акнекутана; 120-150 мг/кг при приеме других препаратов СИ).**
- 4. Риск рецидивов повышен:**
 - у мужчин
 - у пациентов, кому назначался СИ в юном возрасте
 - при вовлечении в процесс туловища
 - при наличии макрокомедонов
 - при избытке андрогенов (поликистоз яичников)

Акнекутан

АКНЕКУТАН

Изотретиноин с увеличенной биодоступностью
капсулы 8 мг - 16 мг

Инновационная форма выпуска:
технология «LIDOSE®»



Акнекутан

ПОКАЗАНИЯ

- тяжелые формы акне (узелково – кистозные, конглобатные, акне с риском образования рубцов)
- акне, не поддающиеся другим видам терапии



Акнекутан

АКНЕКУТАН

Технология "LIDOSE®" (Гелюцир, СПАН): процент растворенной фракции изотретиноина увеличивается на 13,5%



Усвояемость изотретиноина в ЖКТ увеличивается
(биодоступность изотретиноина повышается на 20%)



Уменьшение разовой и курсовой дозировки изотретиноина на 20%
с полным сохранением терапевтической эффективности препарата

Акнекутан

8 мг Акнекутана = 10 мг обычного изотретиноина

16 мг Акнекутана = 20 мг обычного изотретиноина*



Акнекутан

Форма выпуска: Акнекутан 16 мг №30
Акнекутан 8 мг №30

Способ применения и дозы:

Рекомендуется осуществлять прием препарата во время еды, 1-2 раза в сутки.

Суточная доза Акнекутана **0,4-0,8 мг/кг**

Курсовая доза Акнекутана **100-120 мг/кг**

Средний курс лечения препаратом **от 4 до 10 месяцев**, в зависимости от суточной дозы.

Например, пациент массой 65 кг может применять Акнекутан в дозе 32 мг (2 капсулы по 16 мг) в сутки на протяжении 8 месяцев. В этом случае суточная доза Акнекутана составит 0,5 мг/кг, а курсовая доза 118 мг/кг.

! Акнекутан абсолютно противопоказан во время беременности

Пациентка должна пользоваться надежными противозачаточными средствами в течение 1 месяца до начала лечения Акнекутаном, в ходе всего курса лечения и не менее 1 месяца после его окончания.



Жизнь Генри изменилась, когда он понял, что он не верблюд, а просто конь с огромным прыщом

Абсцедирующий подрывающий фолликулит

воспалительное рецидивирующее заболевание кожи волосистой части головы, характеризующееся образованием абсцессов, с последующей рубцовой атрофией.

- Причины до конца не изучены
- Патофизиологические изменения в коже при этом заболевании связывают с фолликулярной окклюзией, расширением и разрывом фолликулярного канала, что приводит к воспалительной реакции.
- Бактериальная инфекция на высыпаниях развивается вторично и не является причиной этого заболевания ^[1,2]

1. Scheinfeld N. Diseases associated with hidranitis suppurativa: part 2 of a series on hidradenitis // Dermatol Online J. 2013, Jun 15; 19 (6): 18558.

2. Badaoui A., Reygagne P., Cavellier-Balloy B., Pinquier L., Deschamps L., Crickx B. et al. Dissecting cellulitis of the scalp: a retrospective study of 51 patients and review of literature // Br J Dermatol. 2016, Feb. 174 (2): 421–423.

Подрывающий фолликулит Гоффмана



До лечения



Первый месяц терапии

Доксициклин 0,2/сут, 14 дней

Акнекутан 0,6 мг/кг/сут. Курсовая доза 140 мг/кг (8 месяцев)

Поддерживающая терапия – Диане-35 + местно: азелаиновая кислота, пиритион цинк - 1 год

Первый месяц терапии акнекутаном



2 месяца терапии акнекутаном



Результаты лечения



**4 месяца терапии
акнекутаном**



**6 месяцев терапии
акнекутаном**

Обострение, спустя 7 месяцев терапии



8 месяцев терапии акнекутаном. Возобновление роста волос



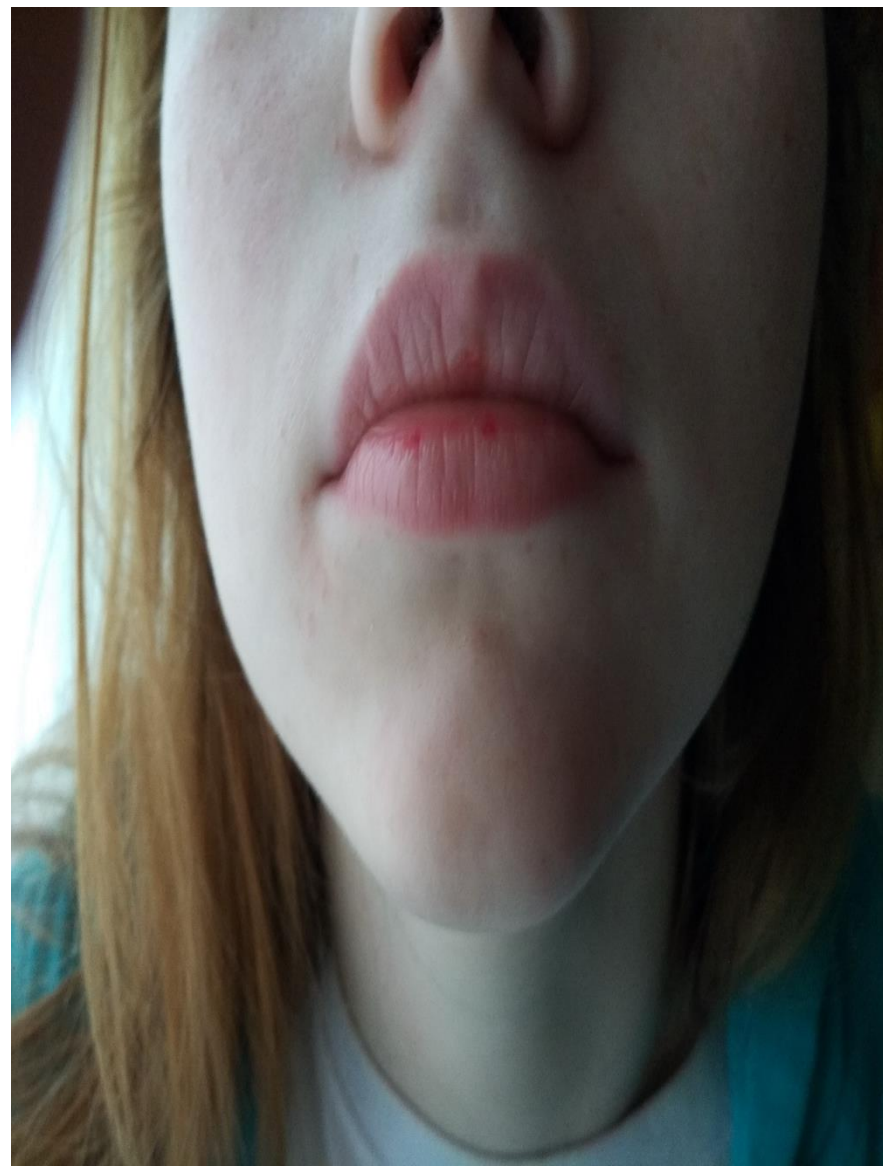
Возобновление роста волос



Динамика патологического процесса на в/ч головы в ходе лечения



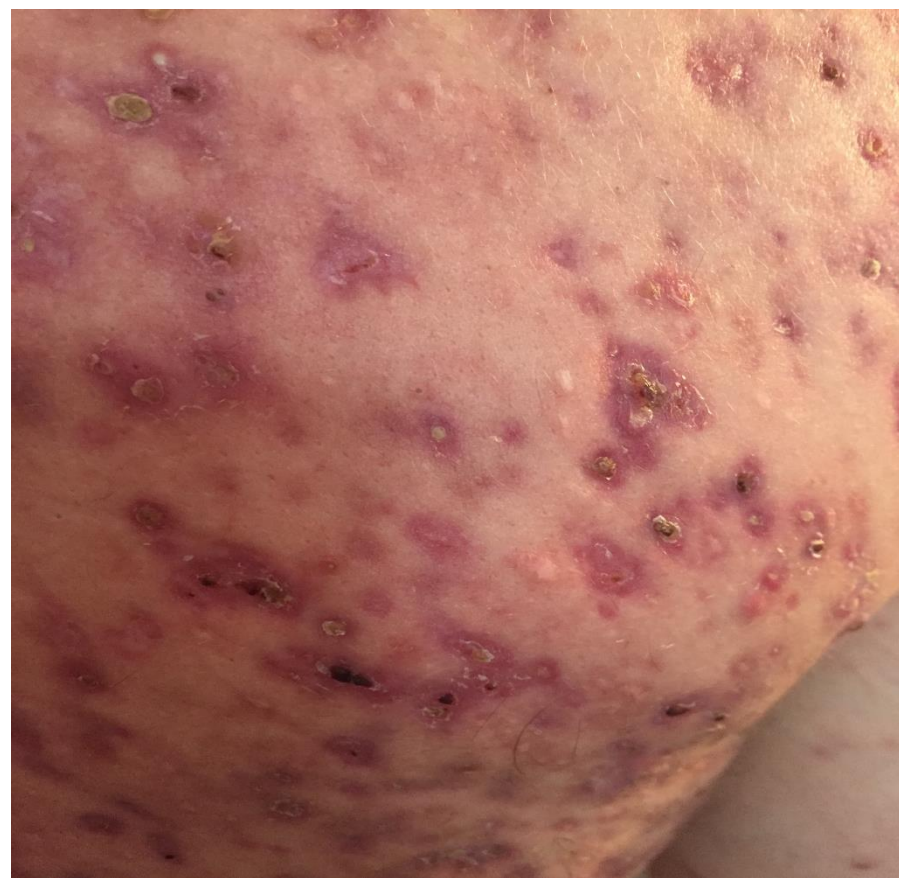
Результаты лечения в течение 8 месяцев. Курсовая доза 140 мг/кг





Стероидные акне (акне бодибилдеров)

Основные звенья патогенеза: • Cutibacterium • Гиперпродукция кожного сала себоцитами при непосредственном участии дигидротестостерона, прогестерона, инсулиноподобного фактора роста-1 • Особенности врожденного иммунитета • Фолликулярный гиперкератоз^[1]



Результаты лечения акнекутаном в течение 5 месяцев (доза 0,6 мг/кг/сут). Курсовая доза 120 мг/кг



Первый этап: Доксициклин 0,1×2 раза в день в течение 3 недель

Дипропионат бетаметазона 2 мг в / м (дважды с интервалом 10 дней)

Второй этап: Акнекутан 0,8 мг/кг/сут - 120 мг/кг

5 месяцев терапии акнекутаном



Терапия акнекутаном 5 месяцев



5 месяцев лечения акнекутаном



Рекомендации по поддерживающей терапии

- 1. Препараты местного действия, содержащие азелаиновую кислоту**
- 2. Системные и местные цинк-содержащие препараты**
 - Снижение уровня цинка в крови ведет к повышению выработки андрогенов
 - Цинк важен для выработки и секреции печенью ретинол-связывающего белка
 - Цинк обладает противовоспалительной активностью, снижает хемотаксис нейтрофилов, активирует фагоцитоз, снижает продукцию провоспалительных цитокинов, TNF- α , IL-6
- 3. Антиандрогенные препараты (КОКи, спиронолактон)**
- 4. Фотопневматическая терапия - эрбиевый лазер 1550 nm - каждые 2 недели №4 – коррекция рубцов и постакне**

Тенденции в использовании системных препаратов для лечения акне во всем мире в последние годы

Ретроспективный анализ 572630 пациентов из всемирной базы данных пациентов Clinformatics DataMart

- 89% из них хотя бы единожды были осмотрены дерматологом
- Антибиотики назначаются чаще всего, за последние годы этот показатель повысился (с 20 до 22 на 100 пациентов)
- Незначительное повышение частоты назначения пероральных контрацептивов с целью борьбы с акне
- Изотретиноин стал назначаться реже (с 2,2 до 1,4 на 100 пациентов)
- Спиронолактон: четырехкратное повышение частоты назначения у женщин (с 2 до 8 на 100 пациенток)¹

¹ Barbieri et al. J Am. Acad. Dermatol 2017

Что нового в терапии акне?

- Создание инновационного средства для местного лечения акне, содержащего молекулу, блокирующую андрогенные рецепторы
- Создание инновационного средства для фотодинамической терапии акне



Требования к терапии акне на современном этапе

- Успех терапии акне возможен только при условии воздействия на все звенья патогенеза и на основные этиологические и триггерные механизмы, вызывающие обострение дерматоза у пациента
- Только рационально подобранная терапия в зависимости от степени тяжести течения акне и преобладания тех или иных элементов на коже больных может обеспечить положительные результаты лечения
- При выборе тактики лечения больного с акне необходимо учитывать его психосоциальное состояние и комплаентность
- Продолжительность основного курса лечения акне должна составлять 4-6 месяцев, необходима поддерживающая терапия 3-5 лет





31 October - 1 November 2019,
Kirov, Russia



V International Scientific Practical Conference
"Topical issues of dermatovenereology, oncology and
aesthetic medicine "



Благодарю за внимание! Добро пожаловать в Киров!