

ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ ТЕРАПИИ НА НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ГОРМОНАЛЬНОГО СТАТУСА У ЖЕНЩИН, СТРАДАЮЩИХ АКНЕ

Власова С.А., Байтяков В.В.

ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва», Саранск, e-mail: baiityakov@rambler.ru

Цель исследования – изучение влияния изотретиноина и других методов лечения акне на уровень инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1), инсулина, глюкозы, общего тестостерона, эстрадиола, прогестерона в плазме крови женщин, страдающих угревой болезнью. 53 пациентки в возрасте от 18 до 33 лет были разделены на три группы в зависимости от разновидности акне и планируемой терапии: I группа (n=18; комедональные и легкие папулезные акне) – наружная терапия акне; II группа (n=17; папуло-пустулезные и кистозные акне умеренной тяжести) – доксициклин per os 50 мг/сут. в сочетании с наружной терапией; III группа (n=18; папуло-пустулезные и кистозные акне умеренной тяжести) – изотретиноин per os 0,5-1,0 мг/кг/сут. Уровень гормонов определяли с помощью электрохемилюминесцентного иммуноанализа, глюкозы – гексокиназным методом. Для оценки кожного процесса и качества жизни использовали соответственно Дерматологический индекс акне (ДИА) и Дерматологический индекс качества жизни (ДИКЖ). До начала терапии лабораторные показатели у пациенток различных групп достоверно не отличались, при этом средние величины не выходили за рамки референсных значений. Повторное клинико-лабораторное исследование проводили через 8 недель терапии. На фоне наружной терапии акне достоверной динамики показателей не было; при ее сочетании с пероральным приемом доксициклина снизился показатель ДИА ($p<0,05$). У пациенток, получавших изотретиноин, выявлено не только более выраженное снижение индексов, отражающих состояние кожного процесса (ДИА; $p<0,01$) и качество жизни (ДИКЖ; $p<0,05$), но и снижение уровня ИФР-1 ($p<0,01$). Нами не выявлено достоверной динамики показателей инсулина, глюкозы, общего тестостерона, эстрадиола, прогестерона на фоне различных методов лечения акне.

Ключевые слова: акне, изотретиноин, доксициклин, наружная терапия акне, инсулиноподобный фактор роста-1, инсулин, глюкоза, половые гормоны.

THE EFFECT OF VARIOUS TYPES OF THERAPY ON SOME INDICATORS OF HORMONAL STATUS IN WOMEN SUFFERING FROM ACNE

Vlasova S.A., Baiityakov V.V.

National Research Ogarev Mordovia State University, Saransk, e-mail: baiityakov@rambler.ru

The aim of the study was to study the effect of isotretinoin and other acne treatment methods on the level of insulin-like growth factor-1 (IGF-1), insulin, glucose, total testosterone, estradiol, progesterone in the blood plasma of women suffering from acne. 53 patients aged 18 to 33 years were divided into three groups: group I (n=18; comedonal and mild papular acne) – external acne therapy; group II (n=17; papulo-pustular and cystic acne of moderate severity) – doxycycline per os 50 mg/day in combination with external therapy; group III (n=18; papulo-pustular and cystic acne of moderate severity) – isotretinoin per os 0.5-1.0 mg/kg/day. Hormone levels were determined by electrochemiluminescent immunoassay, glucose by hexokinase method. We also used the Dermatological Acne Index (DIA) and the Dermatological Quality of Life Index (DLQI). Before the start of therapy, laboratory parameters in patients of different groups did not differ significantly, while the average values did not go beyond the reference values. A repeat clinical and laboratory study was performed after 8 weeks of therapy. Against the background of external acne therapy, there was no reliable dynamics of indicators; when external therapy combined with oral doxycycline, the DIA index decreased ($p<0.05$). In patients treated with isotretinoin, not only a more pronounced decrease in indices reflecting acne severity (DIA; $p<0.01$) and quality of life (DLQI; $p<0.05$) was revealed, but also a decrease in the level of IGF-1 ($p<0.01$). We have not revealed reliable dynamics of insulin, glucose, total testosterone, estradiol, progesterone against the background of various acne treatment methods.

Keywords: acne, isotretinoin, doxycycline, external acne therapy, insulin-like growth factor-1, insulin, glucose, sex hormones.

По современным представлениям, в патогенезе акне участвует целый ряд гормонов – андрогены, эстрогены, прогестерон, гормон роста, инсулин, кортикотропин-рилизинг-гормон, кортикотропин, меланокортины, глюкокортикоиды [1]. В последние годы ведущую роль в развитии вульгарных угрей ряд авторов [2, 3] отводят инсулиноподобному фактору роста-1 (ИФР-1). Так, имеются сообщения [2, 4] о более тесной связи тяжести акне с показателем ИФР-1, чем с уровнем тестостерона и других андрогенов.

Механизмы участия ИФР-1 в патогенезе акне продолжают исследоваться. Предполагается прямое стимулирующее воздействие фактора на себоциты [3]. Увеличение уровня ИФР-1 приводит к вторичной гиперандрогении, обусловленной активацией выработки андрогенов в гонадах, ростом активности 5 α -редуктазы (обеспечивает трансформацию тестостерона в более активный дигидротестостерон), повышением чувствительности андрогенных рецепторов в тканях. Инсулиноподобный фактор также способствует повышению активности протеинкиназы mTORC1 [2, 3, 5].

Данные литературы о влиянии различных методов терапии акне на уровень ИФР-1 и других гормонов носят отрывочный и противоречивый характер.

Изотретиноин (13-цис-ретиноевая кислота) воздействует на все основные звенья патогенеза акне и в настоящее время является наиболее эффективным препаратом для лечения акне [6]. В литературе [3, 7] имеются сообщения о снижении уровня ИФР-1 под воздействием ретиноевой кислоты. A.S. Karadag с соавт. [8] отмечают достоверное снижение уровня ИФР-1 на фоне ежедневного приема изотретиноина в дозах 0,2–0,5 и 0,5–1 мг/кг/сут. в течение трех месяцев. В то же время при прерывистом приеме препарата (0,5–1 мг/кг/сут. в течение одной недели в месяц) снижение инсулиноподобного фактора не было достоверным.

Другие авторы [9, 10] не выявили достоверной динамики уровня ИФР-1 у пациентов, получавших изотретиноин. E.I. Dogan [9] отмечает на фоне приема изотретиноина значительное увеличение уровня ИФР-связывающего белка 3-го типа (IGFBP-3), в то время как уровень ИФР-1, инсулина, С-пептида, глюкозы достоверно не менялся.

Несмотря на длительную и успешную практику лечения акне изотретиноином [6], влияние препарата на обмен андрогенов также изучено недостаточно. Имеются сообщения как о снижении уровня общего тестостерона на фоне терапии изотретиноином [8, 11], так и об отсутствии достоверной динамики андрогенов [12]. При этом P. Boudou с соавт. [12] выявили снижение в 2,6 раза связывающей способности андрогенных рецепторов в коже спины у пациентов, получивших курс изотретиноина.

В доступной нам литературе нет данных о влиянии доксициклина и других антибиотиков, а также наружной терапии на уровень ИФР-1 и андрогенов в плазме крови больных акне.

Цель исследования: изучение влияния изотретиноина и других методов лечения акне на уровень ИФР-1, инсулина, глюкозы, общего тестостерона, эстрадиола, прогестерона в плазме крови женщин, страдающих угревой болезнью.

Материалы и методы исследования. В рамках проспективного исследования, проведенного на базе ГБУЗ РМ «Мордовский республиканский кожно-венерологический диспансер» (г. Саранск), были обследованы 60 пациенток с акне в возрасте от 18 до 33 лет. Из них завершили исследование и были включены в окончательный анализ 53 женщины. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом (заключение № 80 от 28.11.2019 г.).

Критерии включения в исследование: диагноз «акне», установленный в соответствии с федеральными клиническими рекомендациями от 2017 г.; женский пол; возраст старше 18 лет.

Критерии исключения из исследования: беременность; лактация; состояние после удаления обоих яичников; наличие эндокринопатий; прием пероральных контрацептивов; наличие других заболеваний кожи лица.

Пациентки были разделены на три группы. У 18 пациенток I группы отмечались комедональные и легкие папуло-пустулезные акне, им была назначена наружная терапия акне (препараты азелаиновой кислоты, бензоилпероксида, адапалена).

Пациентки II группы (n=17) и III группы (n=18) страдали папуло-пустулезными акне средней тяжести и сочетанием папуло-пустулезных и кистозных акне умеренной тяжести. Распределение по II–III группам было рандомизированным. Пациентки II группы получали доксициклин (Юнидокс Солютаб, «ЗиО-Здоровье» ЗАО, Россия) 50 мг 1 раз в день в сочетании с наружной терапией. Пациентки III группы получали изотретиноин (Сотрет, «Сан Фармасьютикал Индастриз Лимитед», Индия) внутрь в дозе 0,5–1,0 мг/кг в сутки.

Для оценки кожного процесса проводился расчет дерматологического индекса акне (ДИА) (Д.В. Игнатъев, Н.Г. Кочергин, 2005). Изучение влияния кожного заболевания на качество жизни и психологическое состояние пациенток проводили с помощью Дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ) (А.У. Finlay, G.K. Khan, 1994).

До лечения и через 8 недель после начала терапии в крови исследуемых с помощью электрохемилюминесцентного иммуноанализа – ECLIA (Cobas 6000, Roche Diagnostics, Швейцария) изучали содержание инсулина, ИФР-1, общего тестостерона, эстрадиола и прогестерона. Уровень глюкозы определяли гексокиназным методом (Cobas 6000, Roche Diagnostics, Швейцария).

Статистический анализ проводили с помощью программного обеспечения «Statistica 7.0». Рассчитывали среднюю арифметическую (M), среднюю ошибку средней

арифметической (m). Для определения статистической значимости различий средних величин использовали t -критерий Стьюдента для независимых выборок.

Результаты исследования и их обсуждение. До начала терапии пациентки I группы имели более низкие показатели индексов, отражающих тяжесть кожного процесса (ДИА) и качество жизни (ДИКЖ) в сравнении с больными II и III групп (табл. 1). Лабораторные показатели до начала терапии у пациенток различных групп достоверно не отличались, при этом средние величины у больных акне не выходили за рамки референсных значений для женщин соответствующего возраста.

Таблица 1

Сравнение групп больных акне ($M \pm m$)

Показатель	Референсные показатели	I группа (n=18)	II группа (n=17)	III группа (n=18)	p1 (I – II)	p2 (I – III)	p3 (II – III)
Возраст, лет	–	23,3±1,00	24,6±1,33	24,1±1,29	0,457	0,637	0,798
ДИА, усл. ед.	–	4,67±0,23	7,88±0,44	8,44±0,47	<0,001	<0,001	0,393
ДИКЖ, усл. ед.	–	9,00±0,97	18,8±1,39	17,9±1,45	<0,001	<0,001	0,666
Инсулин, мкЕд/мл	2,6–24,9	9,01±1,15	9,18±1,54	8,04±0,54	0,927	0,453	0,491
ИФР-1, нг/мл	116–358	272,2±12,3	282,4±15,4	299,0±10,1	0,611	0,102	0,374
Глюкоза, ммоль/л	4,1–6,1	5,03±0,16	5,17±0,31	5,36±0,16	0,680	0,149	0,584
Общий тестостерон, нмоль/л	0,24–3,80	1,93±0,36	1,91±0,38	2,38±0,19	0,958	0,294	0,285
Эстрадиол (фолликулярная фаза), пг/мл	12,5–166	58,8±4,36	72,1±9,84	60,2±6,38	0,228	0,857	0,318
Прогестерон (лютеиновая фаза), нмоль/л	6,99–56,63	33,3±2,89	31,0±6,32	26,4±4,13	0,735	0,177	0,548

Повторное клинико-лабораторное исследование проводилось через 8 недель. У пациенток I группы, получавших только наружную терапию, клинические индексы имели тенденцию к снижению, однако отличие не было достоверным (табл. 2). Лабораторные показатели изменились незначительно.

Таблица 2

Влияние наружной терапии на динамику клинических и лабораторных показателей у женщин, страдающих акне ($M \pm m$)

Показатель	I группа (n=18) (наружная терапия) ДО ЛЕЧЕНИЯ	I группа (n=18) (наружная терапия) ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ	p
ДИА, усл. ед.	4,67±0,23	4,28±0,21	0,220
ДИКЖ, усл. ед.	9,00±0,97	7,94±0,75	0,395
Инсулин, мкЕд/мл	9,01±1,15	9,23±1,06	0,885
ИФР-1, нг/мл	272,2±12,3	267,1±12,1	0,769
Глюкоза, ммоль /л	5,03±0,16	5,10±0,15	0,725
Общий тестостерон, нмоль/л	1,93±0,36	1,80±0,31	0,779
Эстрадиол (фолликулярная фаза), пг/мл	58,8±4,36	55,0±4,14	0,534
Прогестерон (лютеиновая фаза), нмоль/л	33,3±2,89	28,8±2,28	0,230

У больных II группы, получавших доксициклин 50 мг 1 раз в день в сочетании с наружной терапией, отмечалось снижение дерматологического индекса акне ($p < 0,05$) (табл. 3). Изменение лабораторных показателей было недостоверным.

Таблица 3

Влияние доксициклина в сочетании с наружной терапией на динамику клинических и лабораторных показателей у женщин, страдающих акне ($M \pm m$)

Показатель	II группа (n=17) (доксициклин + наружная терапия) ДО ЛЕЧЕНИЯ	II группа (n=17) (доксициклин + наружная терапия) ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ	p
ДИА, усл. ед.	7,88±0,44	6,65±0,38	0,043
ДИКЖ, усл. ед.	18,8±1,39	15,8±1,09	0,100
Инсулин, мкЕд/мл	9,18±1,54	9,10±1,25	0,965
ИФР-1, нг/мл	282,4±15,4	269,1±13,2	0,515
Глюкоза, ммоль /л	5,17±0,31	5,27±0,35	0,832
Общий тестостерон, нмоль/л	1,91±0,38	1,74±0,32	0,737
Эстрадиол (фолликулярная фаза), пг/мл	72,1±9,84	61,0±4,55	0,313

Прогестерон (лютеиновая фаза), нмоль/л	31,0±6,32	26,5±4,25	0,562
--	-----------	-----------	-------

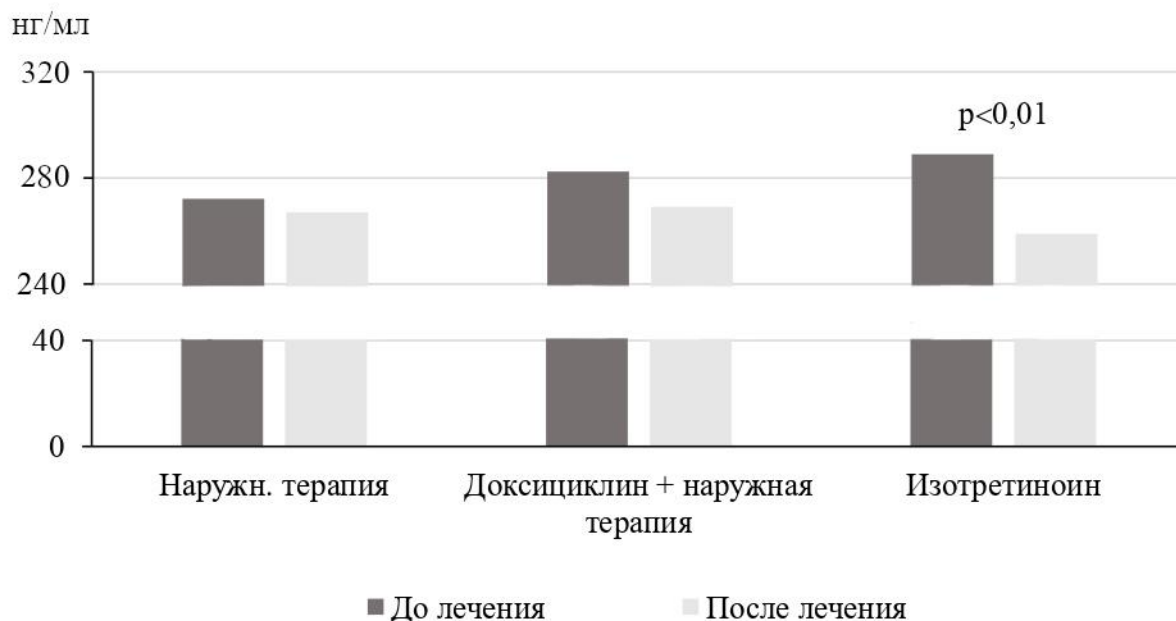
У пациенток III группы, получавших изотретиноин по 0,5–1,0 мг/кг в сутки, отмечалось достоверное снижение клинических индексов и показателя ИФР-1 (табл. 4).

Таблица 4

Влияние изотретиноина на динамику клинических и лабораторных показателей у женщин, страдающих акне (M±m)

Показатель	III группа (n=18) (изотретиноин) ДО ЛЕЧЕНИЯ	III группа (n=18) (изотретиноин) ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ	p
ДИА, усл. ед.	8,44±0,47	6,17±0,42	0,001
ДИКЖ, усл. ед.	17,9±1,45	13,1±1,04	0,011
Инсулин, мкЕд/мл	8,04±0,54	8,62±0,63	0,492
ИФР-1, нг/мл	299,0±10,1	259,7±9,44	0,008
Глюкоза, ммоль /л	5,36±0,16	5,24±0,15	0,600
Общий тестостерон, нмоль/л	2,38±0,19	2,17±0,18	0,429
Эстрадиол (фолликулярная фаза), пг/мл	60,2±6,38	53,8±5,15	0,440
Прогестерон (лютеиновая фаза), нмоль/л	26,4±4,13	23,3±2,97	0,550

Таким образом, снижение уровня ИФР-1 ($p < 0,01$) отмечалось только у больных акне, получавших изотретиноин (рис.).



Динамика ИФР-1 на фоне различных методов лечения акне (нг/мл)

Можно предположить, что наряду с себосупрессивным, противовоспалительным, комедолитическим действием [6] эффективность изотретиноина при акне обусловлена также его корригирующим действием на уровень ИФР-1.

Заключение. Таким образом, пероральный прием изотретиноина в дозе 0,5–1,0 мг/кг/сут. в течение 8 недель способствует снижению уровня ИФР-1 ($p < 0,01$), а также более выраженной положительной динамике кожного процесса и более значимому повышению качества жизни больных по сравнению с наружной терапией акне и комбинацией наружной терапии с пероральным приемом доксициклина 50 мг/сут. Представляется перспективным дальнейшее изучение воздействия изотретиноина и других препаратов, эффективных в терапии акне, на метаболизм ИФР-1.

В то же время нами не выявлено достоверной динамики показателей инсулина, глюкозы, общего тестостерона, эстрадиола, прогестерона на фоне различных методов лечения акне.

Список литературы

1. Zhang R., Zhou L., Lv M., Yue N., Fei W., Wang L., Liu Z., Zhang J. The relevant of sex hormone levels and acne grades in patients with acne vulgaris: a cross-sectional study in Beijing. *Clinical, cosmetic and investigational dermatology*. 2022. vol. 15. P. 2211–2219. DOI: 10.2147/CCID.S385376.

2. Rahaman S.M.A., Dea D., Handa S., Pal A., Sachdeva N., Ghosh T., Kamboj P. Association of insulin-like growth factor (IGF)-1 gene polymorphisms with plasma levels of IGF-1 and acne severity. *Journal of the American academy of dermatology*. 2016. vol. 75. P. 768–773. DOI: 10.1016/j.jaad.2016.05.019.
3. Melnik B.C., Schmitz G. Role of insulin, insulin-like growth factor-1, hyperglycaemic food and milk consumption in the pathogenesis of acne vulgaris. *Experimental dermatology*. 2009. vol. 18. P. 833–841. DOI: 10.1111/j.1600-0625.2009.00924.x.
4. Cappel M., Mauger D., Thiboutot D. Correlation between serum levels of insulin-like growth factor-1, dehydroepiandrosterone sulfate, and dihydrotestosterone and acne lesion counts in adult women. *Archives of dermatology*. 2005. vol. 141. no. 3. P. 333–338. DOI: 10.1001/archderm.141.3.333.
5. Власова С.А., Байтяков В.В., Таратынова А.И. Роль оси соматотропный гормон – инсулиноподобный фактор роста-1 в патогенезе акне. *Современные проблемы науки и образования*. 2022. № 2. [Электронный ресурс]. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=31501> (дата обращения: 29.01.2023). DOI: 10.17513/spno.31501.
6. Costa C.S., Bagatin E., Martimbianco A.L.C., da Silva E.M., Lucio M.M., Magin P., Riera R. Oral isotretinoin for acne. *Cochrane database of systematic reviews*. 2018. vol. 11. no. 11. CD009435. DOI: 10.1002/14651858.
7. Nelson A.M., Gilliland K.L., Cong Z., Thiboutot D.M. 13-cis retinoic acid induces apoptosis and cell cycle arrest in human SEB-1 sebocytes. *Journal of investigative dermatology*. 2006. vol. 126. no. 10. P. 2178–2189. DOI: 1038/sj.jid.5700289.
8. Karadag A.S., Takci Z., Ertugrul D.T., Bilgili S.G., Balahoroglu R., Takir M. The effect of different doses of isotretinoin on pituitary hormones. *Dermatology*. 2015. vol. 230. no. 4. P. 354–359. DOI: 10.1159/000375370.
9. Dogan E.I. Does isotretinoin have any effect on glucose metabolism, insulin growth factor-1 and insulin-like growth factor-3 binding protein? *Dermatology review / Przegląd dermatologiczny*. 2021. vol. 108. P. 361–371. DOI: 10.5114/dr.2021.113154.
10. Rodighiero E., Bertolani M., Saleri R., Pedrazzi G., Lotti T., Feliciani C., Satolli F. Do acne treatments affect insulin-like growth factor-1 serum levels? A clinical and laboratory study on patients with acne vulgaris? *Dermatologic therapy*. 2020. vol. 33. no. 3. P. e13439. DOI: 10.1111/dth.13439.
11. Nasrallah Y.S., Maher H., Anani M.M., Eyada M.M. Impact of isotretinoin treatment on testosterone and sex hormone-binding globulin in male patients with acne vulgaris. *Human andrology*. 2020. vol. 9. no. 3. P. 71–76. DOI: 10.21608/ha.2020.15139.1048.
12. Boudou P., Soliman H., Chivot M., Villette J.M., Vexiau P., Belanger A., Fiet J. Effect of oral isotretinoin treatment on skin androgen receptor levels in male acneic patients. *The journal of clinical*

endocrinology and metabolism. 1995. vol. 80. no. 4. P. 1158–1161. DOI:
10.1210/jcem.80.4.7714084.