

## Меры профилактики возможных осложнений, вызываемых системными ретиноидами, при лечении акне в стандартных схемах

А. В. Гордиенко, Л. С. Орешко, Н. И. Гуляев, Н. П. Гаврилова, П. В. Селиверстов, С. С. Леденцова

**Резюме.** В настоящее время препаратами первого выбора лечения акне являются системные ретиноиды. Они назначаются женщинам в сочетании с комбинированными оральными контрацептивами (КОК), т. к. ретиноиды могут вызвать тератогенный эффект. Данная группа препаратов оказывает выраженный гепатотоксический эффект, что нужно учитывать при применении их в стандартных схемах терапии акне. Следовательно, для профилактики развития подобных осложнений необходим поиск, разработка и внедрение в практику безопасных комбинаций, в том числе с гепатопротективным эффектом. Так, включение в терапию препарата урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) значительно снижало симптомы диспепсии, выраженность гепатотоксического действия изотретиноина, нормализовывало липидный и углеводный обмены, что способствовало лучшей переносимости терапии акне при использовании стандартной схемы, а также повышению качества жизни и, следовательно, приверженности к лечению.

Целью данной работы было изучить влияние препарата УДХК на переносимость и эффективность системной терапии изотретиноином у пациенток с акне тяжелой степени тяжести, принимающих КОК.

Обследовано 60 женщин с акне тяжелой степени тяжести, которые были рандомизированы на две группы: основная группа (ОГ) – 32 больных, получавших терапию в виде изотретиноина 100 мг/кг в сутки перорально и препарат урсодезоксихолевой кислоты в стандартной дозировке 10 мг/кг и группа сравнения (ГС) – 28 человек, получающих только основную терапию в виде изотретиноина.

Проведенное исследование продемонстрировало эффективность использования препарата урсодезоксихолевой кислоты в комплексной терапии пациенток с акне тяжелой степени при использовании терапии системными ретиноидами и КОК.

На сегодняшний день акне (acne vulgaris) рассматривают как одно из наиболее распространенных хронических заболеваний кожи с поражением сальных желез. Известно, что акне чаще наблюдается в пубертатном возрасте, однако в последние годы наметился неуклонный рост частоты встречаемости заболевания среди других возрастных групп, особенно у женщин [1, 2]. По данным разных авторов более 50% из них в возрасте 20–29 лет и 26% — 40–49 лет имеют персистирующие акне. В указанных возрастных группах 15–20% пациенток страдают средней и тяжелой степенью выраженности акне [3–6].

Патофизиология акне достаточно хорошо изучена. Основные факторы риска развития и прогрессирования акне у женщин — относительная или абсолютная гиперандрогения, западный тип диеты с частым употреблением молочных продуктов и продуктов с высоким гликемическим индексом, что способствует развитию метаболических нарушений.

Выбор схемы лечения акне зависит от степени тяжести течения заболевания; медикаментозное воздействие включает в себя системную и наружную терапию. По рекомендациям Американской академии дерматологии (American academy of dermatology, AAD) и Европейского форума дерматологов (European dermatology Forum, EDF), а также согласно Российским федеральным клиническим рекомендациям изотретиноин относится к препаратам первой линии системной терапии акне, что обусловлено его действием на большинство звеньев патогенеза заболевания [7–9]. Лечение изотретиноином у женщин сопровождается, как правило, назначением комбинированных оральных контрацептивов (КОК) по причине тератогенного действия препарата. Несмотря на то, что опыт использования системного изотретиноина в клинической практике составляет около 25 лет и специалисты овладели методами купирования проявления гипервитаминоза, актуальной остается проблема влияния препарата на внутренние органы, в том числе на желудочно-кишечный тракт [10]. При незначительном повышении печеночных трансаминаз, как правило, снижают суточную дозировку препарата, поскольку преждевременная его отмена, без достижения кумулятивной дозы, может быть причиной полного отсутствия эффекта или рецидива акне. Подобное повышение активности печеночных трансаминаз на фоне лекарственно-индуцированного поражения печени (ЛИПП) требует назначения гепатотропных препаратов. Дополнительным побочным эффектом терапии оральным изотретиноином, согласно аннотации, является гиперлипидемия на фоне нарушения углеводного обмена [11, 12].

КОК, являясь комбинацией гормональных средств, обладают рядом побочных эффектов. Часто встречаются нарушения функции желудочно-кишечного тракта (ЖКТ): дискомфорт в области живота, тошнота, рвота, метеоризм, гепатотоксический эффект и нарушение толерантности к глюкозе. Последние два расстройства проявляются при сочетанном приеме изотретиноина и КОК. Следует отметить, что препараты, содержащие эстрогены и/или прогестины, могут вызывать медикаментозный холестатический гепатоз [13].

Комплексное лечение акне у женщин с использованием изотретиноина и КОК повышает риски развития побочных эффектов и в первую очередь ЛИПП [11, 13–16]. В целях снижения указанных рисков следует назначать

препараты с гепатопротективным, нормолипидемическим и нормогликемическим эффектами.

Несомненно, актуальным вопросом является разработка схем лечения изотретиноином и КОК с включением препаратов, обладающих гепатопротективным действием, а также нормализующих липидный и углеводный обмены. Подобная комбинация является залогом повышения эффективности и переносимости лечения основного заболевания.

Одним из известных гепатопротекторов, с доказанными гепатопротективным, желчегонным, противовоспалительным, пребиотическим, нормолипидемическим, нормогликемическим и иными эффектами, является урсодезоксихолевая кислота (УДХК) — Урсофальк [17, 18].

Целью данного исследования было изучить влияние препарата Урсофальк на переносимость и эффективность системной терапии изотретиноином у пациенток с акне тяжелой степени, принимающих КОК.

## Материалы и методы исследования

Обследовано 60 женщин в возрасте  $29,4 \pm 11,3$  года с акне тяжелой степени, подтвержденной инструментальными и клинико-лабораторными методами обследования. Все пациентки были рандомизированы на две группы: основная группа (ОГ) — 32 больных, получавших терапию изотретиноином 100 мг/кг в сутки перорально и Урсофальком в стандартной дозировке 10 мг/кг, и группа сравнения (ГС) — 28 человек, получавших только основную терапию в виде изотретиноина. Срок наблюдения за пациентками составил в среднем 7 месяцев до достижения кумулятивной дозы изотретиноина. Все женщины получали соответствующую адъювантную наружную увлажняющую терапию. После их обследования гинекологом-эндокринологом для исключения основных признаков синдрома поликистозных яичников пациенткам из обеих групп назначили КОК за один месяц до начала терапии, во время нее и еще на месяц после окончания лечения.

В каждой группе было проведено *общеклиническое обследование* до лечения, через один месяц после его начала и затем каждые три месяца во время терапии: сбор анамнеза, клинический анализ крови (эритроциты, гемоглобин, лейкоциты, тромбоциты, скорость оседания эритроцитов), биохимический анализ крови (общий белок, С-реактивный белок, АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП, амилаза, липаза, глюкоза, общий холестерин), липидограмма, уровень общего тестостерона, общий анализ мочи, ультразвуковое исследование органов брюшной полости. Определение качества жизни проводилось по опроснику SF-36.

Клиническая оценка эффективности терапии акне была проведена на основании следующих критериев:

- выраженность эритемы и инфильтрации по 4-балльной системе (0 — нет; 1 — умеренно выражены; 2 — выражены; 3 — резко выражены);
- индекс клинического течения (индекс тяжести), оцениваемый по 4-балльной системе от 0 до 3 баллов (0 — количество комедонов, папулопустул до 5; 1 — от 5 до 10; 2 — от 10 до 20; 3 — более 20).

Сумму всех баллов выражали в виде общего счета, максимальное число равно 9. Регистрацию всех показателей проводили до лечения, затем еженедельно до окончания курса терапии.

Также оценивалась *степень выраженности угревой болезни* по методу С. Н. Соос и соавт. (1979) в модификации В. S. Allen и J. G. Smith (1982) на основании шкалы от 0–8. Восемь градаций, выделяемых по указанной шкале, позволяют провести количественную и качественную характеристику степени тяжести заболевания, учитывая площадь поражения и количество высыпных элементов. Регистрацию всех показателей проводили до лечения, затем еженедельно до окончания курса терапии.

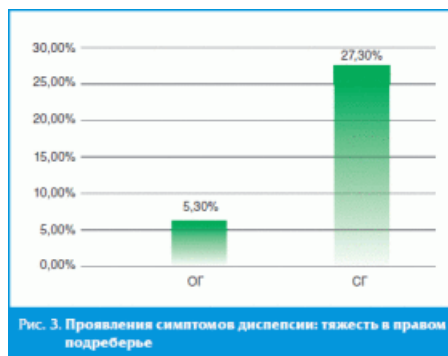
## Результаты и обсуждение

По достижении кумулятивной дозы изотретиноина в обеих группах отмечался значительный регресс эритемы, инфильтрации со значительным снижением числа воспалительных элементов, достигающий наименьших значений к концу лечения.

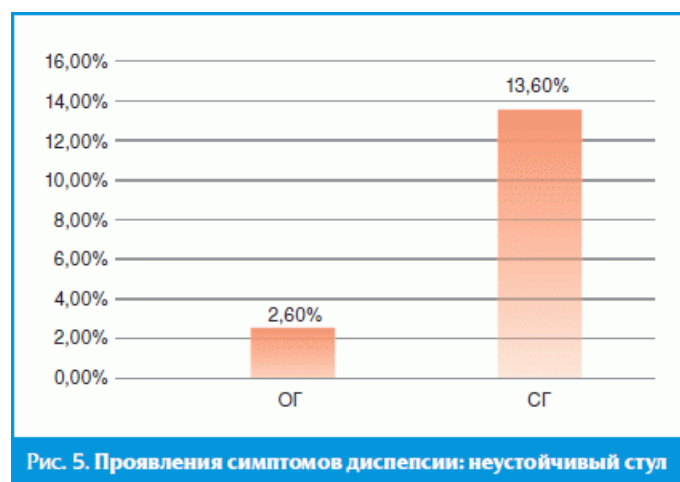
За время терапии были отмечены следующие изменения лабораторных показателей крови (рис. 1, табл.): повышение активности трансаминаз в ОГ у 5,3% и ГС — у 63,6% пациентов, нарушение липидного спектра крови в ОГ — у 10,5% и ГС — у 40,9%, нарушение углеводного обмена в ОГ у 2,6% и ГС — у 13,6% больных. Известно, что развитие патологических процессов в печени, в том числе при лекарственно индуцированном поражении, способствует нарушению многих видов обмена: белкового, углеводного, липидного и минерального, а также активности некоторых ключевых ферментов [11]. Подобные характерные изменения нашли свое подтверждение в нашей исследовательской группе. В ОГ показатели крови менялись не значимо, что говорит о гепатопротективном эффекте комбинированной терапии.

| Динамика показателей в основной группе и группе сравнения |          |                        |                |                         |               |
|-----------------------------------------------------------|----------|------------------------|----------------|-------------------------|---------------|
| Показатели                                                | Ед. изм. | Основная группа, М ± m |                | Группа сравнения, М ± m |               |
|                                                           |          | До лечения             | После лечения  | До лечения              | После лечения |
| Общий холестерин                                          | ммоль/л  | 5,97 ± 0,36            | 4,89 ± 0,54**  | 5,94 ± 0,63             | 6,09 ± 0,44   |
| Триглицериды                                              | ммоль/л  | 2,05 ± 0,45            | 1,06 ± 0,29**  | 1,51 ± 0,92             | 2,31 ± 0,65   |
| Липопротеиды низкой плотности                             | ммоль/л  | 3,41 ± 0,63            | 2,54 ± 0,61**  | 3,71 ± 0,41             | 3,11 ± 0,39   |
| Липопротеиды очень низкой плотности                       | ммоль/л  | 1,54 ± 0,31            | 0,57 ± 0,26**  | 1,59 ± 0,65             | 1,91 ± 0,64   |
| Липопротеиды высокой плотности                            | ммоль/л  | 1,39 ± 0,30            | 1,79 ± 0,26**  | 1,42 ± 0,42             | 1,34 ± 0,26   |
| Коэффициент атерогенности                                 | —        | 3,84 ± 1,45            | 1,69 ± 0,59**  | 3,87 ± 2,53             | 4,24 ± 1,49   |
| АЛТ                                                       | ед/л     | 28,76 ± 8,3            | 15,45 ± 6,5**  | 22,36 ± 8,69            | 45,71 ± 2,53  |
| АСТ                                                       | ед/л     | 22,67 ± 6,5            | 16,35 ± 7,63** | 15,5 ± 4,35             | 41,2 ± 6,34   |
| Глюкоза                                                   | ммоль/л  | 4,45 ± 0,65            | 3,97 ± 0,05**  | 4,89 ± 0,34             | 5,21 ± 0,32   |

Примечание. \*  $p < 0,05$  (доверительная вероятность); \*\*  $p < 0,01$  (доверительная вероятность).



Проявления симптомов диспепсии на фоне терапии: горечь во рту (ОГ — 5,3%, ГС — 18,2%) (рис. 2); тяжесть в правом подреберье (ОГ — 5,3%, ГС — 27,3%) (рис. 3); метеоризм (ОГ — 7,9%, ГС — 18,2%) (рис. 4); неустойчивый стул (ОГ — 2,6%, ГС — 13,6%) (рис. 5) также были значительно ниже в ОГ. Качество жизни страдало по показателям боли, физического функционирования и общего здоровья более выражено в группе сравнения, при этом 13,6% пациентов в ней отказались от лечения до накопления кумулятивной дозировки по причине плохой переносимости препарата и снижения качества жизни.



При осмотре у гинеколога-эндокринолога была выявлена гиперандрогения, выражавшаяся в незначительном повышении общего тестостерона (77%), нарушении менструального цикла по типу олигоопсоменореи (54%), хронической ановуляции (32%) (рис. 6). Ультразвуковые признаки поликистозных яичников были обнаружены у 36%. В ходе проведенного лечения уровень тестостерона вернулся к варианту половой нормы у 89% пациенток в обеих группах. В этой связи важно отметить, что включение в основную терапию Урсофалька не повлияло на

концентрацию гормонов и не снизило эффективность проводимого лечения.



Изначально и при повторном УЗИ гепатобилиарной системы у пациенток в ОГ и ГС не было выявлено признаков жирового гепатоза или дискинезии желчного пузыря.

Выводы:

1. Терапия акне изотретиноином в стандартной схеме способствовала снижению интенсивности кожных проявлений в обеих группах.
2. Выраженность побочных эффектов со стороны ЖКТ, проявляющихся симптомами диспепсии, на фоне лечения была значительно меньше в ОГ.
3. Включение в терапию Урсофалька способствовало значительному снижению выраженности гепатотоксического действия изотретиноина, нормализации липидного и углеводного обменов у пациенток ОГ.
4. Использование в схеме основной терапии Урсофалька не снижало эффективность гормональной терапии и изотретиноина.
5. Включение Урсофалька в терапию способствовало лучшей переносимости терапии акне при использовании стандартной схемы, а также повышению качества жизни пациенток и, следовательно, приверженности к лечению.

## Заключение

Проведенное исследование демонстрирует необходимость использования препарата УДХК в комплексном лечении пациенток с акне тяжелой степени при назначении терапии системными ретиноидами. Ее эффективность в отношении акне была высокой в обеих группах, однако переносимость длительной терапии в ОГ оказалась выше за счет гепатопротективного действия Урсофалька. Кроме того, отмечалось отсутствие нарушений как липидного спектра крови, так и углеводного обмена в ОГ исследования.

Сочетанное применение препаратов с гепатотоксическим эффектом без соответствующей поддержки привело к низкой комплаентности у ряда пациенток ГС ввиду нарушающих качество жизни побочных эффектов со стороны ЖКТ и отказа от терапии без достижения кумулятивной дозировки изотретиноина.

Предлагаемые в настоящее время схемы лечения акне у женщин (изотретиноин и КОК) обладают рядом побочных эффектов. К ним следует отнести гепатотоксический эффект, нарушение углеводного и липидного обменов. Проведенное исследование демонстрирует эффективность препарата Урсофальк в комплексной терапии пациенток с акне тяжелой степени при использовании терапии системными ретиноидами и КОК.

## Литература / References

1. Samyia M., Lam J. M. Infantile acne // *Canadian Medical Association Journal*. 2016; 6, 188: 17-18. <https://doi.org/10.1503/cmaj.160139>.
2. Tan A. U., Schlosser B. J., Paller A. S. A review of diagnosis and treatment of acne in adult female patients // *International Journal of Women's Dermatology*. 2017; 4 (2): 56-71. <https://doi.org/10.1016/j.palaeo.2018.02.001>.
3. Bhate K., Williams H. Epidemiology of acne vulgaris // *British Journal of Dermatology*. 2013; 168: 474-485. <https://doi.org/10.1111/bjd.12149>.
4. Poli F., Auffret N., Beylot C., Chivot M., Faure M., Moyse D., Pawin H., Revuz J., Dréno B. Acne as seen by adolescents:

- results of questionnaire study in 852 French individuals // *Acta Dermato-Venereologica*. 2011; 91: 531-536.  
<https://doi.org/10.2340/00015555-1125>.
5. Lynn D. D., Umari T., Dunnick C. A., Dellavalle R. P. The epidemiology of acne vulgaris in late adolescence // *Adolescent health, medicine and therapeutics*. 2016; 7: 13–25. <https://doi.org/10.2147/AHMT.S55832>.
6. Collier C. N., Harper J. C., Cafardi J. A., Cantrell W. C., Wang W., Foster K. W. The prevalence of acne in adults 20 years and older // *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2008; 58 (1): 56–59.  
<https://doi.org/10.1016/j.jaad.2007.06.045>.
7. Accutan FDA information. <http://www.fda.gov/PDrugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm094305.htm>. American academy of dermatology.  
<https://www.aad.org/practicecenter/quality/clinical-guidelines/acne/isotretinoin>.
8. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. 5-е изд., перераб. и доп. М.: Деловой экспресс, 2016. 768 с. ISBN 978-5-89644-123-6.  
[https://cnikvi.ru/docs/2335\\_maket\\_30.pdf](https://cnikvi.ru/docs/2335_maket_30.pdf).  
[Federal'nye klinicheskie rekomendacii. Dermatovenerologiya 2015: Bolezni kozhi. Infekcii, peredavaemye polovym putem. 5-e izd., pererab. i dop. M.: Delovoj ekspress, 2016. 768 s. ISBN 978-5-89644-123-6. (In Russ.)  
[https://cnikvi.ru/docs/2335\\_maket\\_30.pdf](https://cnikvi.ru/docs/2335_maket_30.pdf).]
9. Львов А. Н., Корнят М. С., Игошина А. В., Назаренко А. Р. Перспективы в терапии акне: аналитический обзор // *Клиническая дерматовенерология и венерология*. 2019; 18 (2): 115-128.  
<https://doi.org/10.17116/klinderma201918021115>.  
[L'vov A. N., Kornyat M. S., Igoshina A. V., Nazarenko A. R. Perspektivy v terapii akne: analiticheskij obzor. Klinicheskaya dermatovenerologiya i venerologiya. 2019; 18 (2): 115-128. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/klinderma201918021115>.]
10. Yao Y., Jones E., Inoki K. Lysosomal Regulation of mTORC1 by Amino Acids in Mammalian Cells // *Biomolecules*. 2017; 7 (3): 51. <https://doi.org/10.3390/biom7030051>.
11. Куценко В., Пересада Е., Селиверстов П. Лекарственные поражения печени. Современное состояние проблемы // *Врач*. 2020; 31 (1): 69–75. <https://doi.org/10.29296/25877305-2020-01-15>.  
[Kucenko V., Peresada E., Seliverstov P. Lekarsvennyye porazheniya pecheni. So-vremennoe sostoyanie problemy // *Vrach*. 2020; 31 (1): 69–75. (In Russ.). <https://doi.org/10.29296/25877305-2020-01-15>.]
12. Полухова Ш. М., Мусаева Э. М., Гусейнова Г. А., Гасымова С. В., Джафарова С. Э. Лекарственные гепатопатии // *Вестник ВГМУ*. 2018; 17 (4): 29–36. <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2018.4.29>.  
[Polukhova Sh. M., Musayeva E. M., Huseinova G. A., Kasymova S. V., Jafarova R. A. Drug-induced hepatopathies // *Vestnik VGMU (Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan)*. 2018;17(4):29-36. (In Russ.).  
<https://doi.org/10.22263/2312-4156.2018.4.29>.]
13. Maringhini A., Ciambra M., Baccelliere P., Raimondo M., Orlando A., Tinè F., Grasso R., Randazzo M.A., Barresi L., Gullo D., Musico M., Pagliaro L. Biliary sludge and gallstones in pregnancy: incidence, risk factors, and natural history // *Annals of Internal Medicine*. 1993; 15: 119 (2): 116-120. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-119-2-199307150-00004>.
14. Гаврилова Н. П., Селиверстов П. В., Айрапетян М. С., Ситкин С. И., Радченко В. Г. Урсодезоксихолевая кислота в комбинации с менопаузальной гормональной терапией корректирует метаболические нарушения у женщин в менопаузе с неалкогольной жировой болезнью печени // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019; 168 (8): 77–81. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-168-8-77-81>.  
[http://nogr.org/images/Article/2019/G\\_08\\_2019\\_in-13\\_77-81.pdf](http://nogr.org/images/Article/2019/G_08_2019_in-13_77-81.pdf).  
[Gavrilova N. P., Seliverstov P. V., Ayrapetyan M. S., Sitkin S. I., Radchenko V. G. Ursodeoxycholic acid in combination with menopausal hormone therapy corrects metabolic abnormalities in postmenopausal women with non-alcoholic fatty liver disease // *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019; 168 (8): 77–81. (In Russ.). <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-168-8-77-81>. [http://nogr.org/images/Article/2019/G\\_08\\_2019\\_in-13\\_77-81.pdf](http://nogr.org/images/Article/2019/G_08_2019_in-13_77-81.pdf).]
15. Dalén E., Westerholm B. Occurrence of hepatic impairment in women jaundiced by oral contraceptives and in their mothers and sisters // *Acta Medica Scandinavica*. 1974; 195: 459–463. <https://doi.org/10.1111/j.0954-6820.1974.tb08171.x>.
16. Arowojolu A. O., Gallo M. F., Lopez L. M., Grimes D. A. Combined oral contraceptive pills for treatment of acne. *Cochrane database of systematic reviews - Intervention*. 2012; 7. CD004425.  
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD004425.pub6>.
17. Радченко В. Г., Селиверстов П. В., Ситкин С. И. Новые аспекты фармакологического действия урсодезоксихолевой кислоты // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2014; 108 (8): 4–10.  
[Radchenko V. G., Seliverstov P. V., Sitkin S. I. New Aspects of Pharmacological Effects of Ursodeoxycholic Acid // *Eksperimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya*. 2014; 108 (8): 4–10. (In Russ.)]
18. Лейшнер У. Практическое руководство по заболеваниям желчных путей / Пер. с нем. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001. 259 с.  
[Leischner, Ulrich. *Prakticheskoe rukovodstvo po zabolevaniyam zhelchnyh putej*: [Per. s nem.]. М.: GEOTAR-MED, 2001. 259 s. (In Russ.)]

С. С. Леденцова\*, 1

Н. И. Гуляев\*\*, доктор медицинских наук

А. В. Гордиенко\*\*, доктор медицинских наук, профессор

Н. П. Гаврилова\*\*\*, кандидат медицинских наук

**Л. С. Орешко\*\*\*\***, доктор медицинских наук, профессор  
**П. В. Селиверстов\*\*\***, кандидат медицинских наук

\* **СПб ГБУЗ ГП №76**, Санкт-Петербург

\*\* **ФГБВОУ ВМА им. С. М. Кирова**, Санкт-Петербург

\*\*\* **ООО «Медицинский центр «МСЧ №24»**, Санкт-Петербург

\*\*\*\* **ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России**, Санкт-Петербург

<sup>1</sup> Контактная информация: [led23@mail.ru](mailto:led23@mail.ru)

DOI: 10.26295/OS.2020.30.33.015

Меры профилактики возможных осложнений, вызываемых системными ретиноидами, при лечении акне в стандартных схемах/ С. С. Леденцова, Н. И. Гуляев, А. В. Гордиенко, Н. П. Гаврилова, Л. С. Орешко, П. В. Селиверстов

Для цитирования: Лечащий врач № 6/2020; Номера страниц в выпуске: 85-88

Теги: кожа, воспаление, высыпания, женщины

---

© «Открытые системы», 1992-2020. Все права защищены.