

ВОПРОСЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ СИСТЕМНЫХ РЕТИНОИДОВ В ТЕРАПИИ АКНЕ У ПОДРОСТКОВ

Н.Н. МУРАШКИН, А.М. ИВАНОВ, Д.В. ЗАСЛАВСКИЙ, Т.А. КАМИЛОВА

Studies on effectiveness and safety of system retinoids use in therapy of adolescent acne

N.N. MURASHKIN, A.M. IVANOV, D.V. ZASLAVSKY, T.A. KAMILOVA

Об авторах:

Н.Н. Мурашкин — зав. детским отделением ГУЗ «Клинический кожно-венерологический диспансер» департамента здравоохранения Краснодарского края, к.м.н.

А.М. Иванов — начальник научно-исследовательского отдела передовых медико-биологических технологий Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н., профессор

Д.В. Заславский — профессор кафедры дерматовенерологии С. Петербургской Государственной Педиатрической Медицинской Академии, д.м.н.

Т.А. Камиллова — старший научный сотрудник НИО нанобиотехнологий Военно-Медицинской академии им. С.М. Кирова

Приведены современные данные о механизмах эпигенетического действия системного ретиноида — изотретиноина (роаккутана), а также собственный опыт применения препарата у 237 подростков, страдающих акне. Изучались частота встречаемости, степень выраженности побочных эффектов и методы их нивелирования в практической деятельности. Результаты исследований свидетельствуют о безопасности лечения акне изотретиноином (роаккутаном) при правильном его назначении и отсутствии тяжелых побочных эффектов при длительном применении.

Ключевые слова: акне, эпигенетический эффект, подростки, изотретиноин.

The article describes up-to-date data on mechanics of epigenetic effects of system retinoid — isotretinoin (Roaccutane). It is noted, that modern acne therapy is able not only to pathogenetically influence consequences of the process, but effect genetical causes of disease, leading to persistent changes and normalization of regulatory segments DNA structure under influence of isotretinoin. Also this article lists data on the use of isotretinoin (Roaccutane) for acne treatment of 237 adolescents. Studies were performed on frequency of occurrence, degree of manifestation of secondary effects and methods of leveraging this effects in practical use. Authors state that correctly prescribed treatments are safe and do not cause serious secondary effects with in case of long treatments.

Key words: acne, epigenetic effects, adolescent, isotretinoin.

Акне — хроническое воспалительное заболевание сальных желез, при котором на коже наблюдается образование комедонов и воспалительных элементов в виде папул, пустул, узлов, кистозных элементов, поражающих в большей степени область лица, груди и спины.

Общеизвестен факт широкой распространенности данной патологии. Так, по сведениям некоторых исследователей, акне страдают 85% лиц в возрасте от 12 до 24 лет, 8% — в возрасте от 25 до 34 лет и 3% — в возрасте от 35 до 44 лет [1, 2, 5]. Одной из наиболее многочисленных групп пациентов, страдающих акне, несомненно, являются подростки. В пубертатном периоде акне развиваются у 100% мальчиков и 90% девочек [2, 3]. Наличие, как правило,

длительно существующих проявлений заболевания, а также последствий перенесенного острого гнойно-воспалительного процесса на открытых участках тела угнетающе действует на психику пациентов. Особенно пагубно этот недуг влияет на формирующуюся психику подростков, зачастую склонных к дисморфофобическим расстройствам. Указанные факты диктуют актуальность изучения вопросов патогенеза заболевания и методов эффективной помощи данной категории пациентов.

Как известно, в патогенезе акне выделяют четыре основных механизма:

- 1) гиперпродукция секрета сальными железами;
- 2) фолликулярный гиперкератоз;
- 3) усиленный рост микроорганизмов, в первую очередь *Propionibacterium acnes*;
- 4) воспаление.

На фоне имеющейся себореи меняется и качественный состав кожного сала, характеризующий-

ся в первую очередь снижением концентрации линолевой кислоты, являющейся одним из основных структурных компонентов клеточной мембраны, и факторов поддержания нормальных значений pH кожного сала. Все это создает условия для повышенной проницаемости эпителия фолликулов.

Кроме того, при акне развивается избыточное ороговение эпителиальных клеток устья волосяного фолликула, в которое открывается выводной проток сальной железы, и области воронки — верхней части пилосебацейного комплекса. Это в свою очередь создает условия для скопления секрета сальной железы в нижней части воронки вследствие нарушения оттока кожного сала и для размножения *P. acnes* внутри воронки волосяного фолликула [1].

Активность *P. acnes* приводит к выработке большого количества провоспалительных цитокинов, миграции моноцитов, нейтрофилов и лимфоцитов в ткани, окружающие сальную железу [2]. Недостаточность механизмов иммунной защиты приводит к персистенции возбудителя. Возникает порочный круг. Интенсивное хроническое воспаление становится основным симптомом заболевания [2, 6, 11].

Следует помнить, что акне — генетически обусловленный дерматоз, являющийся наследственным мультифакторным заболеванием с высоким семейным накоплением (50%) [2]. Важное значение имеют генетически детерминированный характер секреции сальных желез в период пубертата, их количество, размер и чувствительность к различным агентам. В патогенезе акне большую роль играет также генетически обусловленная гиперандрогения, влияющая на тип и объем секреции сальных желез.

Современная терапия акне может не только оказывать патогенетическое действие, но и влиять на генетические основы болезни, вызывая нормализацию структуры регуляторных сегментов ДНК.

Одним из новых разделов современной фармакологии является фармакоэпигеномика, значение которой считается таким же важным, как и фармакогенетики [4]. Термин «эпигенетический» отражает структурную модификацию ДНК и хроматина (изменение паттерна метилирования), которая сохраняется и передается в процессе клеточного деления, несмотря на отсутствие изменений нуклеотидной последовательности ДНК. Эпигеном (общее эпигенетическое состояние клетки) отвечает на сигналы из окружающей среды не только во время развития, но и на протяжении жизни взрослого организма. Например, воздействие химического соединения может стать причиной такого изменения генной экспрессии, которое сохраняется долгое время после прекращения воздействия. Лекарственное вещество непрямого эпигенетического действия влияет на сигнальные пути и активность транскрипционных факторов. Такое действие проявляется изменением экспрессии рецепторов и сиг-

нальных молекул. При длительном применении лекарственного вещества клетки к нему адаптируются, что приводит к перманентной модификации структуры ДНК и хроматина и стойким изменениям соответствующих регуляторных связей. Поэтому терапевтический эпигенетический эффект будет сохраняться после прекращения лекарственного воздействия.

Примером непрямого эпигенетического действия лекарств являются терапевтические эффекты изотретиноина (роаккутана).

Изотретиноин (13-*цис*-ретиноевая кислота) представляет собой синтетический ретиноид, производное витамина А, и используется для лечения тяжелых кистозных форм акне, а также акне, рефрактерных к другим видам терапии. Многолетний клинический опыт показал, что препарат роаккутан является эффективным средством для лечения различных форм акне. Роаккутан уменьшает продукцию кожного сала на 80% и может вызывать длительные ремиссии, а в подавляющем большинстве случаев — приводит к полному излечению больных. Вероятность рецидива заболевания после применения роаккутана в полной курсовой дозе составляет 22—30% [14].

Рассматривая механизмы эпигенетического воздействия изотретиноина (роаккутана) на четыре основных патогенетических механизма развития акне, приведенных выше, можно понять особенности терапевтических эффектов препарата.

Во-первых, изотретиноин резко уменьшает размер и секрецию сальных желез. Исследование экспрессии генов в биоптатах кожи спины пациентов с тяжелыми формами акне показало, что изотретиноин не только ингибирует пролиферацию себоцитов, но и избирательно индуцирует апоптоз клеток в сальных железах (но не в эпидермисе). Установлено, что он активирует экспрессию гена *LCN2* в коже пациентов и иммортализованных себоцитах линии SEB-1. Ген *LCN2* кодирует липокалин NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin), который участвует в механизмах врожденного иммунитета и индуцирует апоптоз В-лимфоцитов. Ингибирование NGAL блокирует индуцированный изотретиноном апоптоз. Экспрессия NGAL определяется в фолликулярном эпителии кожи здорового человека, но отсутствует у пациентов с акне и появляется в себоцитах через 2—3 сут. после введения изотретиноина. Исследование биоптатов кожи 7 пациентов, получавших изотретиноин, выявило усиление экспрессии генов, кодирующих кальцийсвязывающие белки, молекулы ретиноидзависимых сигнальных путей, транспортные белки, серинпротеазы и их ингибиторы (серпины), медиаторы апоптоза [8]. Усиление экспрессии генов, например гена *LCN2*, происходит по эпигенетическому механизму, т. е. путем изменения статуса метилирования ДНК промоторных участков генов, когда они становятся более до-

ступными для активирующих транскрипционных факторов.

Во-вторых, изотретиноин подавляет активацию рецептора FGF-R2 (fibroblast growth factor receptor-2; рецептор 2-го типа к фактору роста фибробластов), играющего важную роль в фолликулярной гиперкератинизации и гипертрофии сальных желез у больных акне. В результате этого воздействия изотретиноин ингибирует каскад сигнальной трансдукции, регулирующий клеточный цикл, пролиферацию, дифференцировку и липогенез в клетках сальных желез [7].

В-третьих, изотретиноин подавляет размножение бактерий на коже пациентов вследствие уменьшения количества секрета сальных желез — питательной среды для *P. acnes*, вызывающей воспаление активированием рецептора TLR2 на клетках воспалительного инфильтрата.

В-четвертых, установлено, что лейкотриен B4 (LTB4) является одним из ключевых элементов воспаления, развивающегося при акне. Проведенные исследования показали, что при лечении пациентов с воспалительными акне выявляется специфическое ингибирование липоксигеназы, а терапевтический эффект коррелирует со способностью лекарственного вещества редуцировать общий уровень липидов в секрете сальных желез. Изотретиноин подавляет активность LTB4 и индуцированную им миграцию воспалительных клеток [13].

Андрогены — тестостерон и его метаболит дигидротестостерон, играющие ключевую роль в патогенезе акне у мужчин, реализуют свое регуляторное действие на функцию сальных желез путем связывания со специфическим рецептором AR (androgen receptor) [12]. Сальные железы у лиц, лишенных функционального AR, не продуцируют секрет, и у них не развивается акне. Показано, что участок гена, кодирующий гормонсвязывающий домен белка AR у мужчин, содержит полиморфный тринуклеотидный повтор CAG, частота встречаемости которого коррелирует с наличием акне [10]. Экспрессия короткого аллеля гена AR значительно подавляется изотретиноином уже на 2-й неделе терапии.

Несмотря на высокую эффективность применения изотретиноина (роаккутана) в лечении акне, отсутствие какой-либо альтернативы этому препарату в терапии тяжелых форм заболевания, некоторые дерматологи избегают его назначения в связи с риском развития побочных эффектов. По нашему мнению, правильно назначенное лечение препаратом безопасно и не вызывает тяжелых побочных эффектов при длительном его применении.

Нами проведено лечение роаккутаном 237 подростков в возрасте от 13 до 17 лет, страдавших акне различной степени тяжести. Из них юношей было 162 (68,4%), девушек — 75 (31,6%), что указывает на более частую заболеваемость акне у юношей. В зависимости от тяжести заболевания

пациенты были разделены на две группы. Первая группа включала 185 больных (средний возраст $14,6 \pm 2,8$ года) с тяжелой формой болезни, потребовавшей назначения максимальных суточных доз роаккутана (0,5—1,0 мг/кг) и курсовой дозы препарата 120—150 мг/кг. В этой группе также преобладали лица мужского пола — 134 (72,4%) пациента. Длительность терапии варьировала от 5 до 11 мес. (в среднем $6,3 \pm 2,8$ мес.).

Вторую группу составили 52 больных: 28 (53,8%) юношей и 24 (46,2%) девушки (средний возраст $15,8 \pm 1,2$ года) со среднетяжелой и легкой формами болезни, неудовлетворенных результатами предыдущего лечения. Больные этой группы получали терапию малыми дозами изотретиноина — 10—20 мг в сутки. Длительность терапии колебалась от 3 до 6 мес. (в среднем $3,6 \pm 2,3$ мес). Подсчет курсовой дозы препарата в данной группе не проводился.

Целью нашего исследования явилось изучение частоты встречаемости побочных эффектов терапии акне у подростков ретиноидом изотретиноином (роаккутаном). Результаты наблюдения представлены в таблице.

Как видно из таблицы, спектр побочных эффектов был не настолько обширен, как принято считать. Частота встречаемости побочных эффектов в первой группе значительно превышала таковую во второй группе, в которой терапия акне проводилась малыми дозами препарата. Таким образом, можно сделать вывод, что все побочные эффекты изотретиноина дозозависимы и могут быть успешно нивелированы коррекцией дозы препарата.

В наших наблюдениях в 100% случаев отмечалось развитие хейлита той или иной степени выраженности, что вполне объяснимо исходя из анатомического строения красной каймы губ и механизма действия изотретиноина. Для коррекции данного явления пациентам предлагалось использовать различные ожиряющие средства, не содержащие витамина А, — мази с пантенолом, стики для губ. В случае регулярного нанесения пациентом указанных средств симптомы хейлита успешно купировались и, как правило, не доставляли значительных неудобств.

Ретиноидный дерматит лица эффективно купировался дополнительным назначением увлажняющих и успокаивающих наружных средств, специально разработанных для пациентов, получающих лечение ретиноидами, например крем Клин-Ак, увлажняющая и восстанавливающая эмульсия Эксфолиак и некоторые другие.

В литературе имеются указания на возможное развитие дерматита или экзематозных изменений кожи на фоне приема системных ретиноидов [1, 2]. При дерматите кистей мы наблюдали изменения кожи исключительно на их тыльной поверхности. Как правило, эти изменения возникали у пациентов при применении достаточно высокой курсовой до-

Таблица

Частота встречаемости побочных эффектов терапии акне у подростков изотретиноином (роаккутаном)

Побочный эффект	Первая группа (n = 185)		Вторая группа (n = 52)	
	абс.	%	абс.	%
Хейлит	185	(100)	52	(100)
Ретиноидный дерматит лица	108	(58,4)	18	(34,6)
Ретиноидный дерматит кистей	6	(3,2)	0	
Сухость слизистой носа	62	(33,5)	7	(13,5)
Носовые кровотечения	12	(6,5)	0	
Сухость кожи	58	(31,4)	9	(17,3)
Кожный зуд	43	(23,2)	5	(9,6)
Конъюнктивит	3	(1,6)	0	
Алопеция	1	(0,5)	0	
Паронихия	2	(1,1)	0	
Артралгии, миалгии	4	(2,2)	0	
Сухость конъюнктивы глаз	1	(0,5)	0	
Депрессия	2	(1,1)	0	
Головная боль	8	(4,3)	0	
Повышение уровня триглицеридов сыворотки крови	2	(1,1)	0	
Повышение уровня холестерина сыворотки крови	17	(9,2)	2	(3,8)
Повышение уровня трансаминаз (аланинамино-аспартатаминотрансферазы)	3	(1,6)	0	

зы препарата на фоне различных неблагоприятных метеорологических воздействий в осенне-зимнее время года. Назначение мазей с пантенолом, а также крема метилпреднизолона приводило к полному разрешению патологического процесса в течение 3—7 дней.

Сухость слизистой носа успешно устранялась путем обработки носовых ходов увлажняющим спреем, например Аква-марис, Аква-лор, а также нанесением на слизистую на ночь смягчающих средств (мази с пантенолом, крем Актовегин, мазь Солкосерил, персиковое и другие масла).

При несвоевременном обращении пациентов при появлении сухости слизистой носа у некоторых из них развивались носовые кровотечения. Примечательно, что при осмотре этих пациентов ЛОР-врачом у всех них (12 пациентов, см. таблицу) была диагностирована сосудистая аномалия в виде расширения сосудов сплетения Киссельбаха. При сборе анамнеза сами подростки, а также их родители указывали на периодические носовые кровотечения, имевшие место у них в детском возрасте. Возникли они в основном без видимых причин. Адекватное увлажнение слизистой носовых ходов и уменьшение дозы препарата купировали данный побочный эффект и позволяли у всех пациентов провести лечение в необходимой курсовой дозе изотретиноина.

Сухость кожи и кожный зуд, на который жаловались некоторые пациенты, в большинстве случаев были незначительными и купировались назначением смягчающих и увлажняющих средств по уходу за чувствительной кожей, исключением использования мыла при купании и ношения синтетической и шерстяной одежды.

Сухость слизистой оболочки глаз и конъюнктивит встречались редко и разрешались в результате назначения различных глазных капель типа «искусственная слеза» и глазного геля Актовегин.

Паронихии возникли у 2 больных с очень тяжелым течением акне на фоне лечения суточной дозой 1 мг/кг и при курсовой дозе 80 мг/кг. При этом от уменьшения дозы роаккутана пациенты в обоих случаях категорически отказались, поскольку в течении заболевания произошло заметное улучшение. Прием препарата в прежней дозе был продолжен до получения полной курсовой дозы. Наружно этим пациентам назначали ванночки со светло-розовым раствором перманганата калия и комбинированными топическими средствами с противовоспалительным, антибактериальным и антимикотическим действием. После завершения лечения паронихии самопроизвольно бесследно регрессировали в течение 1,5—2 мес. Больные были очень удовлетворены результатом лечения.

Артралгии и миалгии возникали у подростков астенического телосложения, которые получали дозу препарата 1 мг/кг в сутки. Уменьшение дозы до 0,3—0,5 мг/кг в сутки с увеличением сроков терапии значительно улучшило переносимость лечения и не отразилось на конечном результате. Такие же симптомы возникали у пациентов, имевших интенсивные физические нагрузки при занятиях спортом. Назначение короткого курса нестероидных противовоспалительных средств, уменьшение дозы ретиноида и интенсивности тренировок полностью нормализовало самочувствие больных и позволило продолжить прием препарата.

Пациенты с депрессией изначально имели сложный психологический фон, ее усугубление при лечении изотретиноином, на наш взгляд, спорно. Данные пациенты наблюдались совместно с психиатром. Результатом лечения были очень удовлетворены как пациенты, так и их родители. Депрессивный эмоциональный настрой подростков резко сменился на позитивный.

Повышение уровня трансаминаз было незначительным (менее чем в 2 раза) и купировалось самопроизвольно. Уменьшение дозы препарата следует проводить в случаях увеличения уровня аланинамино- и аспартатаминотрансферазы в 3 раза и более.

Гиперлипидемия, возникающая в процессе терапии изотретиноином в некоторых случаях, как и клинические эффекты препарата, связана с его эпигенетическим влиянием. Один из механизмов действия изотретиноина заключается в снижении уровня липопротеина А. Изменения липидного обмена в ответ на лечение изотретиноином ассоциированы с геном *ApoE*. Пациенты, у которых во время лечения обнаружена гипертриглицеридемия, имеют повышенный риск развития в будущем гиперлипидемии и метаболического синдрома.

При назначении изотретиноина следует ежедневно контролировать уровень липидов в крови. Механизм развития индуцированной изотретиноином гиперлипидемии неизвестен. Вероятно, он связан с латентной генетической предрасположенностью к гиперлипидемии. Молекулярный анализ выявил ассоциацию индуцированного изотретиноином повышения уровня триглицеридов в плазме крови больных с аллелями $\epsilon 2$ и $\epsilon 4$ гена *ApoE* [9].

Уменьшение дозы препарата, назначение желчегонных и гепатопротективных средств, как правило, нормализуют показатели липидного обмена. В случае сохранения повышенного уровня холестерина можно прервать прием изотретиноина на период до 2 нед., в дальнейшем перейти на терапию малыми дозами, увеличив длительность лечения. Перерасчет курсовой дозы препарата при этом не требуется.

Таким образом, изотретиноин (роаккутан) является высокоэффективным и безопасным препаратом с уникальным механизмом эпигенетического действия, позволяющим излечивать акне. В большинстве случаев нежелательные реакции, возникающие во время терапии, дозозависимы успешно нивелируются средствами симптоматической терапии.

Литература

1. Аравийская Е.А., Красносельских Т.В., Соколовский Е.В редактор. Кожный зуд. Акне. Урогенитальная хламидийная инфекция. СПб.: Сотис, 1998; 73—77.
2. Самцов А.В. Акне и акнеформные дерматозы. М., 2009; 32—45.
3. Эллинг Д. Секреты дерматологии. СПб., 1999; 513.
4. Csoka A.B., Szyf M. Epigenetic side-effects of common pharmaceuticals: a potential new field in medicine and pharmacology. *Med Hypotheses*. 2009; 73(5): 770—80.
5. Leyden J. A review of the use of combination therapies for the treatment of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 2003; 49: 200—10.
6. Kim J., et al. Eicosapentaenoic acid inhibits TNF-alpha-induced matrix metalloproteinase-9 expression in human keratinocytes HaCaT cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2008; 368: 343—9.
7. Melnik B.C. et al. Anti-acne agents attenuate FGFR2 signal transduction in acne. *J Invest Dermatol*. 2009; 129(8): 1868—77.
8. Nelson A.M. et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin mediates 13-cis retinoic acid-induced apoptosis of human sebaceous gland cells. *J Clin Invest*. 2008; 118(4): 1468—1478.
9. Rodondi N. et al. High risk for hyperlipidemia and the metabolic syndrome after an episode of hypertriglyceridemia during 13-cis retinoic acid therapy for acne: a pharmacogenetic study. *Ann Intern Med*. 2002; 136(8): 582—9.
10. Yang Z. et al. Relationship between the CAG repeat polymorphism in the androgen receptor gene and acne in the Han ethnic group. *Dermatology*. 2009; 218(4): 302—6.
11. Zaenglein A., Thiboutot D. Expert Committee Recommendations for Acne Management. *Pediatrics*. 2006; 118: 1188—99.
12. Zitzmann M, Nieschlag E. The CAG repeat polymorphism within the androgen receptor gene and maleness. *Int J Androl*. 2003; 26: 76—83.
13. Zouboulis C.C. Exploration of retinoid activity and the role of inflammation in acne: issues affecting future directions for acne therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2001; 15 Suppl 3: 63—7.
14. Zouboulis C. C., Piquero-Martin J. Update and Future of Systemic Acne Treatment. *Dermatology*. 2003; 206: 37—53.