Клиническая дерматология и венерология
2021, Т. 20, № 3, часть 1, с. 53-58
https://doi.org/10.17116/klinderma20212003153

Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology =
Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya 2021, Vol. 20, No. 3, part 1, pp. 53-58
https://doi.org/10.17116/klinderma20212003153

Особенности применения изотретиноина в терапии акне у пациентов с синдромом Жильбера

© Е.С. НЕГАШЕВА, Д.А. БЛИНОВА, М.С. КОРНЯТ, С.А. ПОЛЕВЩИКОВА, Н.Ф. ЗАТОРСКАЯ, И.В. ВАЛИТОВА, З.В. РАССАДИНА, М.И. ПРОСКУРИНА, М.В. УРПИН

ГБУЗ города Москвы «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии ДЗМ», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Эффективность и безопасность применения системных ретиноидов — одна из наиболее обсуждаемых проблем при выборе тактики лечения пациентов, страдающих тяжелыми формами акне. Наличие сопутствующей патологии нередко является причиной исключения изотретиноина из протоколов лечения таких пациентов.

Цель исследования. Оценить эффективность и безопасность применения изотретиноина у пациентов, страдающих тяжелыми формами акне, с подтвержденным в раннем детском возрасте синдромом Жильбера.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ данных 20 пациентов с тяжелыми формами акне. Больных разделили на две группы: основную группу составили пациенты с подтвержденным синдромом Жильбера, группу сравнения — пациенты без этой патологии. Динамику кожного процесса и лабораторных показателей в сыворотке крови (общий и неконъюгированный билирубин, АЛТ, АСТ и триглицериды) оценивали до, а также после 3 мес и 6 мес терапии. Продолжительность курса лечения — 6 мес.

Результаты. Применение изотретиноина в течение 6 мес при лечении пациентов с акне и синдромом Жильбера сопровождалось двукратным снижением уровня общего билирубина в сыворотке крови и не приводило к значимому повышению уровня остальных лабораторных показателей.

Заключение. Полученные данные позволяют сделать вывод об относительной безопасности использования данного вида терапии у пациентов с подтвержденным синдромом Жильбера.

Ключевые слова: *изотретиноин, синдром Жильбера, общий билирубин, isotretinoin Lidose.*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Негашева Е.С. — https://orcid.org/0000-0002-5623-6482
Блинова Д.А. — https://orcid.org/0000-0002-8581-7727
Корнят М.С. — https://orcid.org/0000-0002-7952-360X
Полевщикова С.А. — https://orcid.org/0000-0002-8018-086X
Заторская Н.Ф. — https://orcid.org/0000-0002-3876-6517
Валитова И.В. — https://orcid.org/0000-0001-5655-9602
Рассадина З.В. — https://orcid.org/0000-0002-5841-6362
Проскурина М.И. — https://orcid.org/0000-0002-9571-1512
Урпин М.В. — https://orcid.org/0000-0002-4246-8395
Автор, ответственный за переписку: Негашева Е.С. — e-mail: alfo4ka@inbox.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Негашева Е.С., Блинова Д.А., Корнят М.С., Полевщикова С.А., Заторская Н.Ф., Валитова И.В., Рассадина З.В., Проскурина М.И., Урпин М.В. Особенности применения изотретиноина в терапии акне у пациентов с синдромом Жильбера. *Клиническая дерматология и венерология*. 2021;20(3):53–58. https://doi.org/10.17116/klinderma20212003153

Isotretinoin usage particularities in acne therapy in patients with Gilbert's syndrome

© E.S. NEGASHEVA, D.A. BLINOVA, M.S. KORNYAT, S.A. POLEVSHCHIKOVA, N.F. ZATORSKAYA, I.V. VALITOVA, Z.V. RASSADINA, M.I. PROSKURINA, M.V. URPIN

Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenerology and Cosmetology, Moscow, Russia

ABSTRACT

The efficacy and safety of systemic retinoids is one of the most discussed issues when choosing a treatment strategy for patients with severe acne. The presence of concomitant pathology is often reason for the exclusion of isotretinoin from the treatment protocols of such patients.

Objective. To evaluate the efficacy and safety of isotretinoin usage in patients with severe acne with Gilbert's syndrome confirmed in early childhood.

Material and methods. A retrospective data analysis from 20 patients with severe acne was carried out. The patients were divided into 2 groups: the main group consisted of patients with confirmed Gilbert's syndrome; the comparison group consisted of patients without this pathology. The dynamics of the skin process and laboratory parameters in the blood (total and unconjugated bilirubin, ALT, AST, and triglycerides) were assessed before and after 3 and 6 months of therapy. The treatment duration was 6 months.

Results. The isotretinoin usage in the treatment of patients with acne and Gilbert's syndrome for 6 months was accompanied by a twofold decrease in the level of total bilirubin in the blood. It also did not lead to a significant increase in the level of other laboratory parameters.

Conclusion. The data obtained allow concluding the relative safety of using this type of therapy in patients with confirmed Gilbert's syndrome.

Keywords: *isotretinoin, Gilbert's syndrome, total bilirubin, isotretinoin Lidose.*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:
Negasheva E.S. — https://orcid.org/0000-0002-5623-6482
Blinova D.A. — https://orcid.org/0000-0002-8581-7727
Kornyat M.S. — https://orcid.org/0000-0002-7952-360X
Polevshchikova S.A. — https://orcid.org/0000-0002-8018-086X
Zatorskaya N.F. — https://orcid.org/0000-0002-3876-6517
Valitova I.V. — https://orcid.org/0000-0001-5655-9602
Rassadina Z.V. — https://orcid.org/0000-0002-5841-6362
Proskurina M.I. — https://orcid.org/0000-0002-9571-1512
Urpin M.V. — https://orcid.org/0000-0002-4246-8395
Corresponding author: Negasheva E.S. — e-mail: alfo4ka@inbox.ru

TO CITE THIS ARTICLE:
Negasheva ES, Blinova DA, Kornyat MS, Polevshchikova SA, Zatorskaya NF, Valitova IV, Rassadina ZV, Proskurina MI, Urpin MV. Isotretinoin usage particularities in acne therapy in patients with Gilbert's syndrome. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology = Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*. 2021;20(3):53–58. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/klinderma20212003153

Акне — самое распространенное заболевание среди кожных заболеваний подросткового периода, у подростков оно встречаются в 80—90% случаев. С учетом того, что высыпания при акне локализуются преимущественно на открытых участках кожи и могут приводить к формированию стойких вторичных изменений (рубцов и гиперпигментированных пятен), у пациентов часто развиваются психоэмоциональные расстройства — смущение, стыд, депрессия, тревога, ипохондрический синдром [1, 2].

Как известно, ключевыми факторами в патогенезе акне являются: увеличение продукции кожного сала, дисбаланс липидов секрета сальных желез, фолликулярный гиперкератоз, обтурация протоков сальных желез, колонизация кожи бактериями *Propionibacterium acnes* и формирование воспалительных изменений в области сально-волосяных фолликулов. В последнее время появились сведения о том, что описанным событиям предшествует развитие субклинического воспаления в области сальных желез, триггерами которого могут быть микроорганизмы, липиды кожного сала, нейропептиды, высвобождаемые из нервных окончаний. Инициация воспалительного процесса с участием толл-подобных рецепторов (toll-like receptor — TLR), рецепторов, активируемых протеазами (protease-activated receptor-2 — PAR-2), а также рецепторов, активируемых пролифераторами пероксисом (peroxisome proliferator-activated receptor — PPAR), сопровождается миграцией и аккумуляцией лейкоцитов, продукцией провоспалительных цитокинов, антимикробных пептидов, нарушением кератинизации в устьях сальных желез и формированием микрокомедонов [3—5].

Наиболее эффективным методом лечения тяжелых форм акне является системное применение изотретиноина. Терапевтический эффект изотретиноина реализуется не только путем мощного угнетения функции себоцитов, уменьшения размеров сальных желез, нормализации ороговения кератиноцитов, но и благодаря выраженному противовоспалительному и иммуномодулирующему действию (уменьшению экспрессии TLR2 на макрофагах и продукции медиаторов воспаления) [6, 7].

Изотретиноин — препарат с доказанной эффективностью, применение его для лечения тяжелых форм акне утверждено Международной ассоциацией дерматологов. Для получения стойкого эффекта препарат назначают в дозе 0,5—1 мг/кг/сут длительными курсами (от 6 до 10 мес) или до достижения кумулятивной дозы 120—150 мг/кг [8].

При лечении изотретиноином примерно у 2% пациентов наблюдают ряд побочных эффектов, в том числе увеличение уровня печеночных ферментов и триглицеридов [9]. В большинстве случаев после отмены препарата уровень лабораторных показателей возвращается к исходному.

Особого внимания заслуживают вопросы, касающиеся безопасности назначения данного препарата пациентам с исходно повышенными показателями уровня билирубина, например при синдроме Жильбера.

Цель исследования — оценка влияния препарата изотретиноина (*Акнекутана*) на содержание биохимических показателей крови (общего и неконъюгированного билирубина, АЛТ, АСТ и триглицеридов) у пациентов, страдающих тяжелыми формами акне и синдромом Жильбера — с исходно повышенным уровнем общего билирубина.

Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ данных 20 пациентов, страдающих тяжелыми формами акне и получавших терапию системным изотретиноином (*Акнекутаном**). В исследование вошли пациенты обоих полов в возрасте от 15 до 17 лет включительно (средний возраст 16±0,63 года). Пациентов разделили на 2 группы, сопоставимые по возрасту. Основ-

*В Бельгии данный препарат зарегистрирован под торговым названием Isosupra Lidose и производится компанией Laboratories SMB S.A.

ную группу составили 10 пациентов с подтвержденным в раннем детском возрасте синдромом Жильбера и повышенным уровнем общего билирубина в крови, группу сравнения — 10 пациентов без этой патологии и с нормальными исходными биохимическими показателями крови (общий и неконъюгированный билирубин, АЛТ, АСТ и триглицериды).

Пациенты обеих групп получали по поводу акне изотретиноин (*Акнекутан*) в стандартной дозе из расчета 0,5 мг/кг/сут в течение 6 мес. До лечения все пациенты подписали добровольное информированное согласие на проведение терапии данным препаратом. В рамках исследования предполагались ежемесячные визиты к врачу-дерматовенерологу с целью оценки клинической эффективности проводимой терапии и коррекции дозы изотретиноина. Оценку кожного процесса осуществляли путем подсчета количества элементов сыпи и определения дерматологического индекса акне (ДИА). До лечения, а также через 3 и 6 мес в сыворотке крови больных проводили исследование биохимических показателей (общий и неконъюгированный билирубин, АЛТ, АСТ и триглицериды).

Результаты

Продолжительность применения изотретиноина составила 25±1,24 нед. За время лечения достигнута курсовая доза препарата 100—120 мг/кг. В результате лечения изотретиноином (*Акнекутаном*) в течение 6 мес у всех пациентов, включенных в исследование, достигнута клиническая ремиссия (разрешение воспалительных элементов — узлов, папул, пустул, открытых и закрытых комедонов) **(рис. 1, 2)**. Часть высыпаний трансформировалась в поствоспалительные пятна, атрофические и гипертрофические рубцы. У 18 пациентов во время терапии отмечалась сухость кожи, что купировалось применением эмолентов (крема *Перфектоин*).

Динамика содержания биохимических показателей крови в процессе лечения представлена в **таблице**. Исходный уровень общего билирубина до лечения в основной группе составил 39,22±24,99 мкмоль/л, что превышает этот показатель (9,18±2,58 мкмоль/л) в группе сравнения более чем в 2 раза ($p<0,05$). То же самое наблюдали и в отношении уровня прямого билирубина — 9,78±2,78 и 4,1±0,61 мкмоль/л соответственно ($p<0,05$).

Различий в содержании АЛТ, АСТ и триглицеридов до лечения между группами не выявлено.

После 3 мес терапии прослеживалась тенденция к снижению уровня общего билирубина у всех пациентов основной группы, которая сохранялась и после 6 мес лечения. Остальные показатели как в основной группе испытуемых, так и в группе сравнения статистически значимо не изменились.

Через 6 мес после начала лечения в основной группе пациентов (с подтвержденным синдромом Жильбера) отмечено парадоксальное двукратное снижение уровня общего билирубина (различия с исходными показателями статистически значимы). Существенных изменений содержания прямого билирубина и триглицеридов не наблюдали, хотя у 7 пациентов выявлено незначительное повышение уровня АЛТ, АСТ и триглицеридов. Колебания этих показателей не превышали референсных значений и не сопровождались появлением жалоб или каких-либо клинических симптомов при физикальном обследовании. Эти колебания расценены нами как клинически незначимые и не потребовали коррекции суточной дозы или отмены препарата.

В группе сравнения спустя 6 мес после начала терапии при отсутствии каких-либо изменений содержания общего билирубина, АЛТ, АСТ и триглицеридов отмечено повышение среднего показателя уровня прямого билирубина крови на 26,8% от исходных значений, однако статистически значимых различий не установлено. Повышение уровня прямого билирубина наблюдали лишь у 4 (40%) пациентов, тогда как средняя его величина оставалась в пределах референсных значений. Таким образом, колебания содержания прямого билирубина в группе сравнения не потребовали изменения дозы препарата или его отмены, а также назначения дополнительных лекарственных средств для коррекции функции гепатобилиарной системы.

Обсуждение

С учетом того, что ретиноиды метаболизируются в печени и в основном выводятся с желчью, ло-

***Таблица*. Динамика биохимических показателей сыворотки крови больных в процессе лечения изотретиноином**

***Table*. Dynamics of the biochemical parameters in patients' blood serum during treatment with isotretinoin**

Биохимические показатели крови	Основная группа (пациенты с акне и синдромом Жильбера)			Группа сравнения (пациенты с акне)		
	до лечения	после 3 мес терапии	после 6 мес терапии	до лечения	после 3 мес терапии	после 6 мес терапии
Общий билирубин, мкмоль/л	39,22±24,99	27±12,93	17,82±8,74	9,18±2,58	7,96±4,67	9,52±7,41
Прямой билирубин, мкмоль/л	9,78±2,78	11,66±4,66	9,37±5,07	4,10±0,61	3,94±2,78	5,6±2,48
АЛТ, ЕД/л	13,2±3,11	15,5±2,89	19,00±4,00	12,60±5,22	10,96±3,45	12,8±5,26
АСТ, ЕД/л	20,8±3,27	24,67±2,08	29,00±5,00	20,00±2,94	20,92±4,64	23,6±5,68
Триглицериды, ммоль/л	0,8±0,39	0,76±0,18	1,22±0,42	0,98±0,47	1,11±0,62	1,03±0,39



а/a б/b

Рис. 1. **Пациент *Е.*, 2004 года рождения.**
а — до начала терапии; б — после окончания терапии изотретиноином Lidose в суточной дозировке 0,5 мг/кг достигнута курсовая доза препарата, равная 112 мг/кг.

Fig. 1. **Patient *E.*, born in 2004.**
a — before the start of therapy; b — after the end of therapy with isotretinoin Lidose in a daily dosage of 0.5 mg/kg, the course dose of the drug was equal to 112 mg/kg.



а/a б/b

Рис. 2. **Пациент *З.*, 2006 года рождения.**
а — до начала терапии; б — после окончания терапии изотретиноином Lidose в суточной дозировке 0,5 мг/кг достигнута курсовая доза препарата, равная 120 мг/кг.

Fig. 2. **Patient *Z.*, born in 2006.**
a — before the start of therapy; b — after the end of therapy with isotretinoin Lidose in a daily dosage of 0.5 mg/kg, the course dose of the drug was equal to 120 mg/kg.

гично предположить, что пациенты с печеночной дисфункцией, принимающие изотретиноин, могут подвергаться неблагоприятному воздействию препарата [10]. Вместе с тем в литературе опубликованы сообщения о парадоксальном снижении в сыворотке крови уровня билирубина у пациентов с синдромом Жильбера, получавших изотретиноин по поводу акне [10, 11].

В одном из последних исследований выявлено достоверное снижение уровня билирубина и менее

значимое снижение количества АЛТ и АСТ на фоне приема системного ретиноида [12]. Однако, несмотря на снижение среднего значения уровня билирубина, величина данного показателя оставалась выше нормальных значений. Кроме того, после отмены терапии его содержание возвращалось к исходному.

Для объяснения этого феномена предложено несколько гипотез. Так, в нескольких работах отмечено, что снижение связывания билирубина во время приема изотретиноина обусловлено ингибированием микросомальных ферментов. Рассматривается также гипотеза стимулирующего влияния изотретиноина на гепатоциты и продукцию транспортных белков, которые связывают и выводят билирубин [13, 14].

Анализ полученных нами данных показал, что применение изотретиноина (*Акнекутана*) у пациентов, страдающих синдромом Жильбера, приводило к двукратному снижению уровня общего билирубина в сыворотке крови относительно исходных значений. Динамика содержания печеночных ферментов (АЛТ, АСТ) и триглицеридов не отличалась от таковой у пациентов без данной наследственной патологии. Применение изотретиноина (*Акнекутана*) в группе сравнения не приводило к каким-либо клинически значимым отклонениям лабораторных показателей крови.

В нашем исследовании предпочтение отдано изотретиноину, производимому по технологии Lidose (*Акнекутан*). Данный препарат позволяет уменьшить количество принимаемого изотретиноина на 20% за счет увеличения его биодоступности и тем самым снизить вероятность развития нежелательных реакций, что является значимым аргументом при подборе терапии у пациентов с синдромом Жильбера и изначально высоким уровнем в крови как общего, так и прямого билирубина.

Заключение

Описанные наблюдения влияния изотретиноина Lidose на функцию печени позволяют сделать вывод об относительной безопасности использования данного препарата у пациентов с акне и подтвержденным синдромом Жильбера. Проведение проспективных рандомизированных слепых исследований среди больших групп позволит сделать вывод, насколько достоверно изотретиноин снижает уровень билирубина у пациентов, получающих данный препарат, в том числе у пациентов с синдромом Жильбера. Выявление точного механизма влияния системного ретиноида на уровень общего билирубина заслуживает внимания и врачей других специальностей — гастроэнтерологов, гепатологов.

Участие авторов:
Лечащие врачи (подбор пациентов): Д.А. Блинова, М.С. Корнят, М.И. Проскурина, М.В. Урпин
Данные и подбор литературы: Д.А. Блинова, М.С. Корнят, Е.С. Негашева, З.В. Рассадина
Вся лабораторная часть: С.А. Полевщикова
Статистическая обработка: Д.А. Блинова, Е.С. Негашева, И.В. Валитова
Написание текста: Е.С. Негашева, Н.Ф. Заторская, И.В. Валитова

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Authors' contributions:
Attending physicians (selection of patients): D.A. Blinova, M.S. Kornyat, M.I. Proskurina, M.V. Urpin
Data and literature selection: D.A. Blinova, M.S. Kornyat, E.S. Negasheva, Z.V. Rassadina
The entire laboratory part: S.A. Polevshchikova
Statistical analysis: D.A. Blinova, E.S. Negasheva, I.V. Valitova
Drafting the manuscript: E.S. Negasheva, N.F. Zatorskaya, I.V. Valitova

The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Marsden JR, Trinick TR, Laker MF, Shuster S. Effects of isotretinoin on serum lipids and lipoproteins, liver and thyroid function. *Clin Chim Acta*. 1984;143:243-251.
2. Vieria AS, Bejamini V, Melchiors AC. The effect of isotretinoin on triglycerides and liver aminotransferases. *An Bras Dermatol*. 2012;87:382-387.
3. Schmitt JV, Tavares M, Cerci FB. Adult women with acne have a higher risk of elevated triglyceride levels with the use of oral isotretinoin. [Article in English, Portuguese]. *An Bras Dermatol*. 2011;86:807-810.
4. Gilbert syndrome. American Liver Foundation website. Accessed June 25, 2013. https://www.liverfoundation.org/abouttheliver/info/gilbertsyndrome
5. Dicken CH. Retinoids: a review. *J Am Acad Dernatol*. 1984;11(4 Pt 1): 541-552.
6. Gronhoj Larsen F, Jakobsen P, Gronhoj Larsen C, Heidenheim M, Held E, Nielsen-Kudsk F. The metabolism and pharmacokinetics of isotretinoin in patients with acne and rosacea are not influenced by ethanol. *Br J Dermatol*. 2009;161:664-670.
7. Meloche S, Besner JG. Metabolism of isotretinoin. Biliary excretion of isotretinoin glucuronide in the rat. *Drug Metab Dispos*. 1986;14:246-249.
8. Zaenglein AL. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *Journal of American Academy of Dermatology*. 2016;74:945-973.
9. Vallerand IA. Efficacy and adverse events of oral isotretinoin for acne: A systematic review. *The British Journal of Dermatology*. 2018;178:76-85.
10. Wang JI. Isotretinoin-associated normalization of hyperbilirubinemia in patients with Gilbert's syndrome. *Journal of American Academy of Dermatology*. 1995;32:136-138.

11. Fernandez-Crehuet P. Hepatotoxicity of isotretinoin in patients with acne and Gilbert's syndrome: A comparative study. *BMJ Open*. 2014;4(3):e004441.
12. Gulcan Saylam Kurtipek, Nıhal Sarı, Fatma Tuncez Akyurek. Significant reduction in bilirubin levels in a patient with Gilbert's Syndrome under isotretinoin treatment for acne vulgaris: A new area of use for isotretinoin? *Dermatologic Therapy*. 2019;32:e12884. https://doi.org/10.1111/dth.12884
13. Goodman DS. Vitamin A and retinoids in health and disease. *N Engl J Med*. 1984;310:1023-1031.
14. Bruno NP, Beacham BE, Burnett JW. Adverse effects of isotretinoin therapy. *Cutis*. 1984;33:484-486.

Поступила в редакцию 26.03.2021
Received 26.03.2021
Отправлена на доработку 25.04.2021
Revision received 25.04.2021
Принята к печати 29.04.2021
Accepted 29.04.2021