

Д.А. Глинник
**ОСОБЕННОСТИ СТРОЕНИЯ РЕТИНОИДОВ
И ИХ РОЛЬ В ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ КОЖИ**
Научный руководитель: канд. мед. наук, проф. И.В. Романовский
Кафедра биоорганической химии
Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

D.A. Hlinnik
**THE STRUCTURE OF RETINOIDS AND THEIR ROLE
IN THE TREATMENT OF SKIN DISEASES**
Tutor: professor I.V. Romanovsky
Department of Bioorganic Chemistry
Belarusian State Medical University, Minsk

Резюме. Топические и системные ретиноиды применяются в инициальном и поддерживающем лечении акне. Их используют как в виде монотерапии при первичном комедональном акне, так и в комбинации с пероральными антибиотиками. При применении системных ретиноидов важен постоянный лабораторный мониторинг со ступенчатым снижением дозы, что позволяет избежать негативных последствий.

Ключевые слова: ретиноиды, акне, заболевания кожи, антибактериальные препараты.

Resume. Topical and systemic retinoids are used in the initial and maintenance treatment of acne. They are used both as monotherapy for primary comedonal acne and in combination with oral antibiotics. Continuous laboratory monitoring with stepwise dose reduction is important when using systemic retinoids to avoid negative effects.

Keywords: retinoids, acne, skin diseases, antibacterial drugs.

Актуальность. Пик заболеваемости угревой болезнью приходится на 14-17 лет, что обуславливает особое внимание к лечению этого заболевания именно у подростков, так как это состояние часто сопровождается выраженным психозэмоциональным расстройством.

Цель: систематизация литературных данных о современных подходах к терапии тяжелых форм угревой болезни.

Задачи:

1. Изучение и систематизирование литературных данных о ретиноидах как химических веществах.

2. Анализ эффективности применения различных групп ретиноидов в дерматологической практике.

Материалы и методы. Анализ, синтез, обобщение научных литературных данных по изучаемой проблеме за последние 17 лет.

Результаты и их обсуждение. Витамин А – жирорастворимый витамин, содержащийся в продуктах животного и растительного происхождения. Согласно литературным данным, в дозах, оказывающих лечебное действие, он является токсичным, особенно при длительном приеме. Модификация его структуры привела к появлению молекул ретиноидов, обладающих многими положительными эффектами.

Ретиноиды – производные витамина А. Они являются важнейшими регуляторами клеточной пролиферации и дифференцировки, зрения, роста, а также обладают цитостатическим и иммуносупрессивными эффектами. Механизмом действия ретиноидов является их связывание и активация рецепторов ретиноевой кислоты и ретиноидов X, которые регулируют экспрессию генов, важных для вышеупомянутых процессов.

Представителей данного класса химических веществ можно разделить на несколько поколений: I поколение – неароматические (ретинол, третиноин, изотретиноин, алитретиноин; II – моноароматические (этретинат, ацитретин, мотретинид); III поколение – полиароматические (тазаротен, бексаротен). Отдельно можно выделить производное нафтоевой кислоты – адапален. Молекула адапалена устойчива к воздействию солнечного света и кислорода (в отличие от препаратов группы третиноина), благодаря своей липофильности быстро проникает в верхние слои кожи. Терапевтическая эффективность препарата объясняется тем, что молекула адапалена селективно связывается с ядерными α -рецепторами ретиноевой кислоты сально-волосяного фолликула, что в конечном итоге приводит к уменьшению сцепленности кератиноцитов и ускоряет их десквамацию. Отсутствие взаимодействия с ядерными α -рецепторами ретиноевой кислоты, стимуляция которых вызывает шелушение и резкую сухость кожи, позволяет свести к минимуму побочные реакции, наблюдаемые при использовании препаратов группы третиноина. Противовоспалительная активность адапалена обусловлена снижением образования интерлейкина-1 α , -8, фактора некроза опухоли- α , лейкотриена B $_4$.

Ретинол относится к терпеновым соединениям и представляет собой циклический ненасыщенный одноатомный спирт, состоящий из шестичленного кольца (В-иона), изопреноидной боковой цепи и первичной спиртовой группы. Сопряженная система чередующихся двойных связей C=C в полиеновой боковой цепи отвечает за цвет ретиноидов (обычно желтый, оранжевый или красный). Таким образом, многие из них являются хромофорами. В-ионовые кольца образуют гидрофобную часть молекулы, которая специфически связывается с транспортными белками. Терминальная гидроксильная группа вступает в реакцию этерификации и может окисляться, превращаясь в альдегид или карбоксильную группу.

Показания к применению системных ретиноидов: 3-я и 4-я стадии акне, склонность к образованию рубцов (атрофических, гипертрофических и келлоидных), выраженные психоэмоциональные расстройства, связанные с заболеванием кожи, безрезультативность других методов терапии (средств для наружного применения).

Пероральные ретиноиды, используемые в практике, включают ацитретин для лечения псориаза и изотретиноин для лечения тяжелых узловатых угрей.

Вульгарные угри (акне) – полиморфное мультифакториальное заболевание аппарата сальных желез. Среди причин возникновения данного заболевания выделяют фолликулярный гиперкератоз, повышенную продукцию секрета сальных желез, нарушение оттока и, как следствие, развитие воспаления, микробное обсеменение *Propionibacterium acnes*, *Staphylococcus epidermidis* и дрожжами рода *Pityrosporum*, а также генетически детерминированная повышенная чувствительность рецепторов ретиноевой кислоты к повышению уровня андрогенов.

Несомненно, топические ретиноиды играют важную роль в инициальном и поддерживающем лечении акне, они рекомендуются в виде монотерапии при первичном комедональном акне, в комбинации с топическим или пероральным антибиотиком назначаются пациентам со смешанными или первично воспалительными акнеформными элементами.

Бензоил пероксид (а также его комбинация с эритромицином/клиндамицином) является эффективным средством для лечения акне; он рекомендуется в качестве монотерапии при легком течении вульгарных акне, а в комбинации с топическим ретиноидом или системным антибиотиком используется при среднетяжелом и тяжелом течении заболевания.

Данный препарат эффективно предупреждает появление антибиотикорезистентных штаммов, рекомендуется пациентам, получающим топическую или системную антибактериальную терапию.

Топические антибактериальные препараты (эритромицин/ клиндамицин) эффективно нивелируют проявления акне, но их применение в виде монотерапии не рекомендуется в связи с высоким риском развития антибиотикорезистентности. Допускается одновременное применение нескольких топических средств, воздействующих на различные аспекты патогенеза акне. Комбинированная терапия может назначаться большинству пациентов с акне.

Топический адапален, третиноин и бензоил пероксид могут использоваться для безопасного лечения акне у детей предпубертатного возраста. Азелаиновая кислота является эффективным средством вспомогательной терапии акне, она рекомендуется для лечения поствоспалительной диспигментации.

Топический дапсон (5% гель) рекомендуется для лечения воспалительных акнеформных элементов, особенно у взрослых женщин.

Третиноин используется местно, другие же ретиноиды были разработаны для лечения редких видов рака (алитретиноин, бексаротен).

Данные препараты обладают многими побочными эффектами витамина А, а именно: сухость кожи, цианоз, носовые кровотечения и выпадение волос, но они не накапливаются в печени и не вызывают хронических заболеваний данного органа, обычно связанных с передозировкой витамина А. Ретиноиды вызывают умеренное повышение показателей печеночных ферментов, обычно проходящее бессимптомно, даже при продолжительном лечении. Однако, рекомендуется проводить лабораторный контроль на начальном этапе и через месяц лечения, а затем только в случае возникновения отклонений или симптомов нарушения функции печени.

Некоторые ретиноиды (ацитретин, этретинат и ретиналь-ацетат) вызывают острое поражение печени, которое обычно возникает в течение первых трех месяцев терапии. что связано с реакцией гиперчувствительности, и может быть тяжелым, вплоть до летального.

Также, согласно данным литературы, ацитретин и изотретиноин обладают тератогенным и эмбриотоксическим действием, из-за чего противопоказаны беременным и (или) планирующим беременность женщинам. Это связано с периодом полувыведения данных лекарственных средств: для этретината он составляет около 100 дней, а для полного выведения из организма требуется время, равное 7 периодам

полувыведения, что соответствует как раз 2-ум годам. Период полувыведения ацитретина – 2 дня, однако в организме он может эстерифицироваться с образованием того же этринината.

Выводы:

1. При применении системных ретиноидов (например, изотретиноина) важен постоянный лабораторный мониторинг со ступенчатым снижением дозы, что позволяет избежать негативных последствий.

2. Достижение курсовой кумулятивной дозы 100-120 мг/кг обеспечивает длительную ремиссию заболевания и благоприятный прогноз для пациента, так как данные научных исследований свидетельствуют о 80% полного излечения от акне при данной схеме приема лекарственного препарата.

3. На основе анализа литературных данных можно сделать вывод о высокой эффективности применения ретиноидов в терапии тяжелых форм акне.

Литература

1. Краткий обзор положений руководства Американской академии дерматологии по лечению пациентов с вульгарным акне [Электронный ресурс]. – Электрон. журн.- 2016. – Режим доступа к журн.: <http://health-ua.com/wp-content/uploads/2016/10/19-21.pdf> (дата обращения: 15.01.23)

2. Ретиноиды в лечебной и косметической практике [Электронный ресурс]. – Электронная статья 2017. – Режим доступа к статье: <https://pro.bhub.com.ua/ru/cosmetology/retinoidy-v-lecebnoj-i-kosmeticeskoj-praktike> (дата обращения: 15.01.23)

3. Современный взгляд на патогенез акне и новые возможности терапии заболевания [Электронный ресурс]. – Электронная статья 2017. – Режим доступа к статье: <https://pro.bhub.com.ua/ru/cosmetology/retinoidy-v-lecebnoj-i-kosmeticeskoj-praktike> (дата обращения: 15.01.23)

4. Волкова Е.Н., Осипова Н.К., Григорьева А.А, Платонов В.В. Прогрессивные технологии ведения больных с угревой болезнью // Клин. дерм. и венер. – 2010. – № 1. – С. 74–78.

5. Мавров И.И., Болотная Л.А., Сербина И.М. Основы диагностики и лечения в дерматологии и венерологии: Руководство для врачей, интернов и студентов. – Х.: Факт, 2007. – 792 с.

6. Молочков В.А., Семенова Т.Б., Молочков А.В., Корнева Л.В. Акне: клиника, диагностика, лечение. Учебное пособие: М., 2006. – 18 с.