

# КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

---

Научная статья

УДК 616.53-002.25

DOI: 10.17816/pmj412136-141

## **СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ АКНЕ У ЖЕНЩИН СИСТЕМНЫМ ИЗОТРЕТИНОИНОМ В МОНОТЕРАПИИ И СОВМЕСТНО С КОМБИНИРОВАННЫМИ ОРАЛЬНЫМИ КОНТРАЦЕПТИВАМИ**

***В.Д. Елькин\*, М.Ю. Коберник***

*Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера, Российская Федерация*

## **COMPARATIVE EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS AND SAFETY OF ACNE TREATMENT WITH SYSTEMIC ISOTRETINOIN IN MONOTHERAPY AND TOGETHER WITH COMBINED ORAL CONTRACEPTIVES IN WOMEN**

***V.D. Elkin\*, M.Yu. Kobernik***

*E.A. Vagner Perm State Medical University, Russian Federation*

---

**Цель.** Дать сравнительную оценку эффективности и безопасности лечения акне у женщин системным изотретиноином в монотерапии и в сочетании с комбинированными оральными контрацептивами.

**Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 65 женщин с тяжелыми папулопустулезными акне, которые составили две группы: I группа – 35 женщин, использующих для лечения акне системный изотретиноин в монотерапии; II группа – 30 женщин, применяющих системный изотретиноин в сочетании с комбинированными оральными контрацептивами. Проведено комплексное

---

© Елькин В.Д., Коберник М.Ю., 2024

тел. +7 902 830 20 92

e-mail: margo110875@yandex.ru

[Елькин В.Д. – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии, ORCID: 0000-0003-4727-9531; Коберник М.Ю. (\*контактное лицо) – кандидат медицинских наук, доцент кафедры дерматовенерологии, ORCID: 0000-0002-3549-0076].

© Elkin V.D., Kobernik M.Yu., 2024

tel. +7 902 830 20 92

e-mail: margo110875@yandex.ru

[Elkin V.D. – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Dermatovenerology, ORCID: 0000-0003-4727-9531; Kobernik M.Yu. (\*contact person) – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Dermatovenerology, ORCID: 0000-0002-3549-0076].

клинико-лабораторное исследование, включающее биохимический анализ крови с определением показателей липидного спектра, печеночных трансаминаз, гормонального гомеостаза. Анализ полученных результатов выполнен с помощью методов параметрической и непараметрической статистики, при расчетах использовалась стандартная ошибка ( $m$ ), уровень статистической значимости был отмечен при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** У женщин с акне при применении системного изотретиноина в монотерапии улучшение наступает через 4 недели, а полное клиническое выздоровление – через 24 недели от начала терапии; при использовании системного изотретиноина в сочетании с комбинированными оральными контрацептивами улучшение возникает через 2 недели, а полное клиническое выздоровление – через 16 недель лечения. Основными побочными эффектами системного изотретиноина являлись хейлит, ксероз кожи, ретиновый дерматит и телогеновая алопеция. Хейлит был отмечен у подавляющего большинства пациенток, одинаково в обеих группах. Ксероз кожи, ретиновый дерматит и телогеновая алопеция чаще наблюдались у женщин, применяющих системные ретиноиды в монотерапии. У женщин с акне, использующих системный изотретиноин в монотерапии, достоверно выше уровень прогестерона и ниже значение эстрадиола, чем у женщин, применяющих системный изотретиноин совместно с комбинированными оральными контрацептивами.

**Выводы.** Системный изотретиноин показал высокую эффективность и безопасность при лечении акне у женщин. Комбинированные оральные контрацептивы нормализуют гормональный гомеостаз, что способствует устранению акне. При применении системного изотретиноина совместно с комбинированными оральными контрацептивами основной клинический эффект наступает раньше, а побочные реакции встречаются реже и менее выражены, чем при монотерапии системным изотретиноином. Сочетанное использование системного изотретиноина и комбинированных оральных контрацептивов является оптимальным методом лечения акне у женщин.

**Ключевые слова.** Системный изотретиноин, комбинированные оральные контрацептивы, основной клинический эффект, побочное действие.

**Objective.** To give a comparative evaluation of the effectiveness and safety of acne treatment with systemic isotretinoin in monotherapy and together with combined oral contraceptives in women.

**Materials and methods.** 65 women with severe papulo-pustular acne took part in the study. They were divided into two groups: group I consisted of 35 women who used systemic isotretinoin for acne in monotherapy; group II included 30 women who took systemic isotretinoin together with combined oral contraceptives. A comprehensive clinical and laboratory study was conducted. The study included a biochemical blood test to determine the lipid profile, liver transaminases, and hormonal homeostasis. The obtained results were analyzed using the methods of parametric and nonparametric statistics, the standard error ( $m$ ) was used in the calculations, the level of statistical significance was noted at  $p < 0.05$ .

**Results.** In women treated for acne with systemic isotretinoin in monotherapy relief occurs in 4 weeks, and complete clinical recovery in 24 weeks after the beginning of therapy; when using systemic isotretinoin together with combined oral contraceptives, relief is determined in 2 weeks, and complete clinical recovery in 16 weeks of treatment. The main side effects of systemic isotretinoin were cheilitis, skin xerosis, retinoic dermatitis and telogen alopecia. Cheilitis was revealed in the majority of patients in both groups equally. Xerosis of the skin, retinoic dermatitis and telogen alopecia were more often observed in the 1<sup>st</sup> group. In women of the 1<sup>st</sup> group, the level of progesterone was significantly higher and the level of estradiol was lower than in women of the 2<sup>nd</sup> group.

**Conclusions.** Systemic isotretinoin has shown high efficacy and safety in treatment for acne in women. Combined oral contraceptives normalize hormonal homeostasis, which helps to eliminate acne. When using systemic isotretinoin in combination with combined oral contraceptives, the main clinical effect occurs earlier, and adverse reactions are less frequent and less severe than in monotherapy. The combined use of systemic isotretinoin and combined oral contraceptives is the optimal method of acne treatment in women.

**Keywords.** Systemic isotretinoin, combined oral contraceptives, main clinical effect, side effect.

**ВВЕДЕНИЕ**

Название дерматоза «акне» уже давно перестало употребляться с определением «юношеские», поскольку данное заболевание может продолжаться или даже возникать после пубертата, причем в основном это наблюдается у женщин [1; 2]. Е.Р. Аравийская отмечает, что примерно 20 % взрослых женщин беспокоит появление акне на подбородке перед менструациями [3]. Для лечения акне у женщин используют системный изотретиноин, гормональную терапию, антибактериальные средства и азелаиновую кислоту наружно [4]. Антибактериальная терапия подавляет активность *S. acnes* и оказывает выраженный противовоспалительный эффект [5]. Азелаиновая кислота имеет прежде всего антикомедогенное и кератолитическое действие [6]. Среди гормональных препаратов преимущественно используются комбинированные оральные контрацептивы [7]. Они уменьшают абсолютную и относительную гиперандрогенемию, способствуя снижению продукции кожного сала, имеющей ключевое значение в развитии акне [8]. Системный изотретиноин воздействует на все звенья патогенеза акне: угнетает функцию сальных желез, устраняет фолликулярный гиперкератоз и обладает противомикробным и противовоспалительным действием [9]. Важно помнить, что системный изотретиноин является тератогенным, поэтому во время лечения и в течение месяца после его окончания женщинам следует предохраняться от беременности [10]. Многие для этого применяют комбинированные оральные контрацептивы, про эффект которых было сказано выше [11].

*Цель исследования* – дать сравнительную оценку эффективности и безопасности лечения акне у женщин системным изотретиноином в монотерапии и в сочетании с комбинированными оральными контрацептивами.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ  
ИССЛЕДОВАНИЯ**

Ретроспективное исследование проводилось на базе стационарного отделения краевого кожно-венерологического диспансера Пермского края и медицинских центров А2МЕД и «Генезис». В нем приняли участие 65 женщин с тяжелыми папуло-пустулезными акне в возрасте 20–35 лет. Было выделено две группы. I группу сформировали 35 женщин, использующих для лечения акне системный изотретиноин по 0,5 мг/кг в сутки в монотерапии; во II группу вошли 30 женщин, применяющих системный изотретиноин по 0,5 мг/кг в сутки в сочетании с комбинированными оральными контрацептивами. Группы были сопоставимы по социальному и соматическому статусу, массе тела и росту, все являлись жителями Пермского края, все дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Критериями исключения явились тяжелая эндокринная патология, гинекологические заболевания в анамнезе, сердечно-сосудистые заболевания, патология печени и почек, курение, алкоголизм, применение наружных лекарственных средств для лечения акне.

Проведено комплексное клинико-лабораторное исследование: изучение жалоб и анамнеза заболевания и жизни, оценка общего состояния организма, осмотр кожных покровов и слизистых оболочек, общие анализы крови и мочи, биохимический анализ крови с определением показателей липидного спектра, печеночных трансаминаз, гормонального гомеостаза.

Анализ полученных результатов выполнен с помощью методов параметрической и непараметрической статистики с использованием приложения Microsoft Excel и пакета статистического анализа данных Statistica 5.1 for Windows (Stat Inc., USA). При расчетах использовалась стандартная ошибка ( $m$ ), уровень статистической значимости был отмечен при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У большинства женщин с тяжелыми папуло-пустулезными акне, принимающими системный изотретиноин в монотерапии, улучшение наступает через 4 недели, а полное клиническое выздоровление – через 24 недели от начала терапии. У женщин с тяжелыми папуло-пустулезными акне, использующими системный изотретиноин в сочетании с комбинированными оральными контрацептивами, в основном улучшение возникает через 2 недели, а полное клиническое выздоровление – через 16 недель лечения (табл. 1).

Основными побочными эффектами системного изотретиноина при лечении тя-

желого папуло-пустулезного акне у женщин являлись хейлит, ксероз кожи, ретиновый дерматит и телогеновая алопеция. Хейлит был отмечен у подавляющего большинства пациенток, одинаково в обеих группах. Ксероз кожи, ретиновый дерматит и телогеновая алопеция чаще наблюдались у женщин, использующих системный изотретиноин в монотерапии (табл. 2).

У женщин с тяжелыми папуло-пустулезными акне, применяющих системный изотретиноин в монотерапии, достоверно выше уровень прогестерона и ниже значение эстрадиола, чем у женщин, использующих системный изотретиноин совместно с комбинированными оральными контрацептивами (табл. 3).

Таблица 1

### Особенности развития основного эффекта системного изотретиноина при применении в монотерапии и совместно с комбинированными оральными контрацептивами (% ± m)

Основной клинический эффект	I группа, n = 35	II группа, n = 30	p
Появление улучшения через 2 недели	22,9 ± 7,1*	73,3 ± 8,1	0,004
Появление улучшения через месяц	77,1 ± 7,1*	26,7 ± 8,1	0,004
Полное клиническое выздоровление через 16 недель	14,3 ± 5,9*	80,0 ± 7,3	0,001
Полное клиническое выздоровление через 24 недели	85,7 ± 5,9*	20,0 ± 7,3	0,001

Примечание: статистически достоверные различия с группой женщин с тяжелыми папуло-пустулезными акне, применяющих системный изотретиноин в сочетании с комбинированными оральными контрацептивами, \* $p < 0,05$ .

Таблица 2

### Особенности возникновения побочных эффектов при монотерапии системным изотретиноином и в комбинации с оральными контрацептивами (% ± m)

Побочный эффект	I группа, n = 35	II группа, n = 30	p
Хейлит	91,4 ± 4,7	86,6 ± 6,2	0,537
Ксерофтальмия и конъюнктивит	14,3 ± 5,9	10,0 ± 5,5	0,540
Носовые кровотечения	11,4 ± 5,4	10,0 ± 5,5	0,853
Ксероз кожи	60,0 ± 8,3*	26,7 ± 8,1	0,007
Ретиновый дерматит	45,7 ± 8,4*	16,7 ± 6,8	0,012
Телогеновая алопеция	42,8 ± 8,4*	13,3 ± 6,2	0,009
Паронихии и ониходистрофия	8,6 ± 4,7	6,7 ± 4,6	0,774
Головная боль, развитие депрессии	5,7 ± 3,9	10,0 ± 5,5	0,518
Артралгии и миалгии	5,7 ± 3,9	6,7 ± 4,6	0,873

Побочный эффект	I группа, <i>n</i> = 35	II группа, <i>n</i> = 30	<i>p</i>
Анемия	5,7 ± 3,9	6,7 ± 4,6	0,873
Гиперлипидемия	11,4 ± 5,4	10,0 ± 5,5	0,853
Повышение уровня печеночных трансаминаз	8,6 ± 4,7	6,7 ± 4,6	0,774

Примечание: статистически достоверные различия с группой женщин с тяжелыми папулопустулезными акне, применяющих системный изотретиноин в сочетании с комбинированными оральными контрацептивами, \**p* < 0,05.

Таблица 3

**Характеристика гормонального гомеостаза у женщин с акне при лечении системным изотретиноином в монотерапии и в сочетании с оральными контрацептивами (% ± *m*)**

Показатели гормонального гомеостаза	I группа, <i>n</i> = 35	II группа, <i>n</i> = 30	<i>p</i>
Абсолютная гиперандрогенемия	17,1 ± 6,4	6,7 ± 4,5	0,366
Гиперпрогестеронемия	62,9 ± 8,2*	10,0 ± 5,5	0,001
Снижение уровня эстрадиола в крови	34,3 ± 8,0*	6,7 ± 4,5	0,006

Примечание: статистически достоверные различия с группой женщин с тяжелыми папулопустулезными акне, применяющих системный изотретиноин в сочетании с комбинированными оральными контрацептивами, \**p* < 0,05.

Комбинированные оральные контрацептивы устраняют гиперандрогенемия, что приводит к снижению продукции и нормализации химического состава кожного сала. При этом опосредованно уменьшается фолликулярный гиперкератоз и воспалительная реакция сально-волосяного фолликула. Таким образом, комбинированные оральные контрацептивы усиливают основное действие системного изотретиноина. Кроме того, эстрогены, входящие в состав комбинированных оральных контрацептивов, оказывают смягчающее и увлажняющее действие на кожу, придают ей эластичность и мягкость, что способно сглаживать нежелательные побочные реакции системного изотретиноина.

### Выводы

1. Системный изотретиноин показал высокую эффективность и безопасность при лечении акне у женщин.

2. Комбинированные оральные контрацептивы нормализуют гормональный гомеостаз, что способствует устранению акне.

3. При применении системного изотретиноина совместно с комбинированными оральными контрацептивами основной клинический эффект наступает раньше, а побочные реакции встречаются реже и менее выражены, чем при монотерапии системным изотретиноином.

4. Сочетанное использование системного изотретиноина и комбинированных оральных контрацептивов является оптимальным методом лечения акне у женщин.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК / REFERENCES

1. Preneau S., Dreno B. Female acne – a different subtype of teenager acne? J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2012; 26 (3): 277–282. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2011.04214.x.

2. Елькин В.Д., Коберник М.Ю., Седова Т.Г., Кузнецов И.Д. Клинико-лабораторная характеристика acne tarda у женщин Пермского края. Пермский медицинский журнал 2022; 39 (6): 11–17 / Elkin V.D., Kobernik M.Yu., Sedova T.G., Kuznecov I.D. Clinical and laboratory characteristics of acne tarda in women of the Perm region. *Permskij medicinskij zbornik* 2022; 39 (6): 11–17 (in Russian).

3. Самцов А.В., Аравийская Е.Р. Акне и розацеа. М.: ООО «Фармтек» 2021; 400 / Samcov A.V., Aravijskaya E.R. Akne i rozacea. Moscow: Farmtek 2021; 400 (in Russian).

4. Gollnick H. From new finding sin acne pathogenesis to new approaches in treatment. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol.* 2015; 29 (5): 1–7. DOI: 10.1111/jdv.13186.

5. Рябова В.В., Кошкин С.В., Зайцева Г.А., Евсеева А.Л. Характер распределения антигенов HLA I класса у пациентов со среднетяжелыми и тяжелыми формами акне. Иммунопатология, аллергология, инфектология 2017; 3: 75–78 / Ryabova V.V., Kosbkin S.V., Zaitseva G.A., Evseeva A.L. Character of distribution of immunological indicators in patients with average and severe forms of acne. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya* 2017; 3: 75–78 (in Russian).

6. Leyden J.A. A review of the use of combination therapies for the treatment of acne vulgaris. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2003; 49 (3): 200–210. DOI: 10.1067/s0190-9622(03)01154-x.

7. Tan J.K., Bbate K. A global perspective on the epidemiology of acne. *Br. J. Dermatol.* 2015; 172 (1): 3–12. DOI: 10.1111/bjd.13462.

8. Eichenfield D.Z., Jessica Sprague J., Eichenfield L.F. Management of acne vulgaris: a

review. *JAMA.* 2021; 326 (20): 2055–2067. DOI: 10.1001/jama.2021.1763.

9. Перламутров Ю.Н., Ольховская К.Б. Клиническая эффективность и профиль безопасности системного изотретиноина при терапии акне. Клиническая дерматология и венерология 2020; 19 (5): 730–736 / Perlamutrov Yu.N., Olkhovskaya K.B. Clinical effectiveness and safety profile of systemic isotretinoin in acne therapy. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya* 2020; 19 (5): 730–736. DOI: 10.17116/klinderma202019051730 (in Russian).

10. Bagatin E., Sousa Costa C. The use of isotretinoin for acne – an update on optimal dosing, surveillance, and adverse effects. *J. Expert. Rev. Clin. Pharmacol.* 2020; 13 (8): 885–897. DOI: 10.1080/17512433.2020.1796637.

11. Fallab H., Rademaker M. Isotretinoin in the management of acne vulgaris: practical prescribing. *Int. J. Dermatol.* 2021; 60 (4): 451–460. DOI: 10.1111/ijd.15089.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Вклад авторов:**

Елькин В.Д. – участвовал в анализе данных, окончательно утвердил присланную в редакцию рукопись.

Коберник М.Ю. – внесла вклад в концепцию и дизайн исследования, получение, анализ и интерпретацию данных; подготовила первый вариант статьи.

Поступила: 23.01.2024

Одобрена: 06.03.2024

Принята к публикации: 15.03.2024

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Елькин, В.Д. Сравнительная оценка эффективности и безопасности лечения акне у женщин системным изотретиноином в монотерапии и совместно с комбинированными оральными контрацептивами / В.Д. Елькин, М.Ю. Коберник // Пермский медицинский журнал. – 2024. – Т. 41, № 2. – С. 136–141. DOI: 10.17816/pmj412136-141

Please cite this article in English as: Elkin V.D., Kobernik M.Yu. Comparative evaluation of the effectiveness and safety of acne treatment with systemic isotretinoin in monotherapy and together with combined oral contraceptives in women. *Perm Medical Journal*, 2024, vol. 41, no. 2, pp. 136–141. DOI: 10.17816/pmj412136-141