ORIGINAL PAPERS

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

УДК 616.53-002.25+614.2+615.035.2+615.281+616.36-053.7-055.2+616-084

КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К ТЕРАПИИ АКНЕ У ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ

© Надежда Петровна Гаврилова[1], Светлана Сергеевна Леденцова[2,3], Павел Васильевич Селиверстов[4]

[1]МСЧ № 24. 194100, г. Санкт-Петербург, Политехническая ул., 13–15

[2]Поликлиника № 76. 194021, Санкт-Петербург, ул. Хлопина, д. 11, к. 1

[3]Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2

[4]Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова. 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47

Контактная информация: Павел Васильевич Селиверстов — кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии. ORCID: http://orcid.org/0000-0001-5623-4226. E-mail: seliverstov-pv@yandex.ru

РЕЗЮМЕ: В настоящее время препаратами первого выбора лечения акне у подростков являются системные ретиноиды. Их назначают девушкам в сочетании с комбинированными оральными контрацептивами (КОК), т.к. ретиноиды могут вызвать тератогенный эффект. Также эта группа препаратов может оказывать выраженный гепатотоксический эффект, что нужно учитывать при применении их в стандартных схемах терапии акне. **Цель исследования:** изучить влияние препарата урсофалька на переносимость и эффективность системной терапии изотретиноином у пациенток-подростков с акне тяжелой степени тяжести, принимающих КОК. **Материалы и методы:** обследовано 60 девушек в возрасте 19,4 ± 5,3 лет с акне тяжелой степени тяжести, подтвержденной инструментальными и клинико-лабораторными методами обследования. Все пациентки были разделены две группы. В каждой группе было проведено общеклиническое обследование, клиническая оценка эффективности терапии акне была проведена на основании выраженности эритемы и инфильтрации по 4-балльной системе, индекса клинического течения. **Результаты:** в обеих группах отмечался значительный регресс эритемы и инфильтрации со значительным снижением числа воспалительных элементов. Эффективность системной терапии ретиноидами в отношении акне была высокой в обеих группах, однако переносимость длительной терапии в общей группе была выше за счет гепатопротективного действия урсофалька. Кроме того, отмечалось отсутствие нарушений как липидного спектра крови, так и углеводного обмена в общей группе исследования. Следовательно, для профилактики развития подобных осложнений необходим поиск, разработка и внедрение в практику безопасных комбинаций, в том числе с препаратами, обладающими гепатопротективным действием.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: акне; побочные эффекты терапии; изотретиноин; ретиноиды КОК; лекарственное поражение печени; УДХК, урсофальк; профилактика.

COMPREHENSIVE APPROACH TO ACNE TREATMENT IN ADOLESCENT GIRLS

© Nadezhda P. Gavrilova [1], Svetlana S. Ledentsova[2,3], Pavel V.Seliverstov[3]

[1]MSCh № 24. 194100, Saint-Petersburg, Polytechnicheskaya str., 13–15

[2]Polyclinic № 76. 194021, Saint-Petersburg, str. Khlopina, 11, building 1

[3]Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

[4] North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov. 191015, St. Petersburg, ul. Kirochnaya, d.41; 195067, St. Petersburg, Piskarevsky pr., d. 47

Contact information: Pavel V. Seliverstov — candidate of medical sciences, Associate Professor of the Department of Internal Diseases, Clinical Pharmacology. ORCID: http://orcid.org/0000-0001-5623-4226. E-mail: seliverstov-pv@yandex.ru

ABSTRACT: Currently, the drugs of the first choice for acne treatment are systemic retinoids. They are prescribed to girls teenagers in combination with combined oral contraceptives (COC), because retinoids can cause a teratogenic effect. This group of drugs has a pronounced hepatotoxic effect, which should be considered when using them in standard acne treatment regimens. Therefore, to prevent the development of such complications, it is necessary to search, develop and implement safe combinations, including those with a hepatoprotective effect. Purpose of the study: to study the effect of Ursofalk on the tolerability and effectiveness of systemic therapy with isotretinoin in adolescent patients with severe acne taking COC. Materials and methods: 60 girls aged 19.4 ± 5.3 years with severe acne, confirmed by instrumental and clinical laboratory methods of examination, were examined. All patients were randomized into two groups. In each group, a general clinical examination was carried out, a clinical assessment of the effectiveness of acne therapy was carried out on the basis of the severity of erythema and infiltration according to a 4-point system, the index of the clinical course. Results: in both groups, there was a significant regression of erythema and infiltration with a significant decrease in the number of inflammatory elements. The effectiveness of systemic retinoid therapy against acne was high in both groups, however, the tolerability of long-term therapy in the general group was higher due to the hepatoprotective effect of Ursofalk. In addition, the absence of violations of both the lipid spectrum of blood and carbohydrate metabolism in the general group of the study was noted. Therefore, to prevent the development of such complications, it is necessary to search, develop and introduce into practice safe combinations, including those with drugs with hepatoprotective action.

KEY WORDS: acne; side effects of therapy; isotretinoin, retinoids; COC; artificial liver damage; ursodeoxycholic acid; prevention.

ВВЕДЕНИЕ

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 отмечается рост числа встречаемости заболевания среди других возрастных групп, особенно среди женщин [27, 28]. Так, по данным разных авторов, выявляемость акне составляет 85% у лиц в возрасте от 12 до 24 лет. Несомненно, одной из наиболее многочисленных групп пациентов, страдающих акне, являются подростки. В пубертатном периоде акне развивается почти у 100% мальчиков и 90% девочек [1, 12, 14]. В возрастной группе 20–29 лет более 50% и в возрастной группе 40–49 лет 26% женщин имеют персистирующее акне. В указанных возрастных группах 15–20% пациенток страдают средней и тяжелой степенью выраженности акне [19, 20, 24, 26].

Как правило, наличие длительно существующих проявлений заболевания, а также последствий перенесенного острого гнойно-воспалительного процесса на открытых участках тела отрицательным образом действует на ранимую психику подростков, склонных к дисморфофобическим расстройствам. Указанные факты диктуют актуальность изучения вопросов эффективной терапии и мер профилактики осложнений от ее проведения данной категории пациентов [7, 16, 21, 23.

Патофизиология акне достаточно хорошо изучена. Основными факторами риска развития и прогрессирования акне у девочек-подростков и женщин являются 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 и включает в себя, как системную, так 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 от-

носится к препаратам первой линии системной терапии лечения акне, что обусловлено его действием на большинство звеньев патогенеза заболевания [9, 13, 17]. Лечение изотретиноином у девушек сопровождается, как правило, назначением (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 [3, 17]. При незначительных повышениях 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 [6, 10].

КОК, являясь комбинацией гормональных средств, обладают рядом побочных эффектов. Часто встречаются нарушения функции ЖКТ: дискомфорт в области живота, тошнота, рвота, метеоризм, гепатотоксический эффект и нарушение толерантности к глюкозе. Последние два проявляются при сочетанном приеме изотретиноина и КОК. Следует отметить, что препараты, содержащие эстрогены и/или прогестины, могут вызывать медикаментозный холестатический гепатоз [25].

Комплексное лечение акне у женщин с использованием изотретиноина и КОК повышает риски развития побочных эффектов и в первую очередь ЛИПП [2, 6, 18, 22, 25, 29]. В целях снижения указанных рисков следует назначать препараты с гепатопротективным, нормолидемическим 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.

Так, в зависимости от химической структуры и происхождения выделяют пять групп данных веществ:

– препараты, содержащие естественные или полусинтетические флавоноиды расторопши (гепабене, карсил и др.);
– препараты, содержащие естественные или полусинтетические флавоноиды других растений (хофитол, катерген и др.);
– органопрепараты животного происхождения (гепатосан, прогепар и др.);
– препараты, содержащие эссенциальные фосфолипиды (фосфоглив, эсслив и др.);
– препараты разных групп (адеметионин, липоевая кислота, урсодезоксихолевая кислота и пр.) [11].

В последние годы, ввиду накопленной доказательной базы по эффективности использования в клинической практике для лечения и профилактики различных заболеваний, ведущие позиции занимают препараты урсодезоксихолевой кислоты — урсофальк.

Безопасность его применения, в том числе в педиатрической практике, была подтверждена многочисленными исследованиями [8, 11]. Данные собственных наблюдений и результаты других различных исследований позволяют выделить основные терапевтические эффекты УДХК: мембраностабилизирующий, холеретический, цитопротективный, антиапоптотический, иммуномодулирующий, гипохолестеринемический, литолитический, антиоксидантный, антифибротический, антихолестатический и пребиотический.

Сегодня УДХК рассматривается как физиологическая субстанция организма человека и эндогенный гепатопротектор, непосредственно принимающий участие в регуляции метаболических процессов в гепатоцитах. Именно физиологичность лечебного корригирующего воздействия является приоритетной характеристикой гепатопротектора, что дает возможность широкого его использования, в том числе в комбинации с препаратами других групп [4, 5, 11, 15].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить влияние препарата урсофалька на переносимость и эффективность системной терапии изотретиноином у пациенток-подростков с акне тяжелой степени тяжести, принимающих КОК.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 60 девушек в возрасте 19,4 ± 5,3 лет с акне тяжелой степени тяжести,

подтвержденной инструментальными и клинико-лабораторными методами обследования. Все пациентки были разделены на две группы: основная группа (ОГ) — 32 больных, получавших терапию в виде изотретиноина 100 мг/кг в сутки перорально и урсофальк 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 пациентки получали соответствующую адъювантную наружную увлажняющую терапию. После обследования пациенток гинекологом-эндокринологом на наличие основных признаков синдрома поликистозных яичников в обеих группах были назначены КОК на протяжении одного месяца до терапии, во время терапии и в течение одного месяца после завершения терапии.

В каждой группе было проведено *общеклиническое обследование* до лечения, через один месяц после начала и затем каждые три месяца во время лечения: сбор анамнеза, клинический анализ крови (КАК) (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 — количество комедонов и папулопустул — от 5 до 10; 2 — количество комедонов и папулопустул — 10–20; 3 — количество комедонов и папулопустул — 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 C.H. Cooc et al. (1979) в модификации B.S. Allen and J.G. Smith (1982) на основании шкалы от 0 до 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 (табл. 1): повышение активности трансаминаз в ОГ у 5,3% пациентов и ГС у 63,6% пациентов, нарушение липидного спектра крови в ОГ 10,5% и ГС 40,9%, нарушение углеводного обмена в ОГ 2,6% и ГС 13,6%. Известно, что развитие патологических процессов в печени, в том числе при лекарственно-индуцированном поражении, способствует нарушению многих видов обмена: белкового, углеводного, липидного и минерального обмена, а также активности некоторых ключевых ферментов. Подобные, характерные изменения нашли свое подтверждение в нашей исследовательской группе. В ОГ изменения показателей крови имели незначительный характер, что говорит о гепатопротективном эффекте комбинированной терапии.

Проявления симптомов диспепсии на фоне терапии: горечь во рту (ОГ — 5,3%, ГС — 18,2%); тяжесть в правом подреберье (ОГ — 5,3%, ГС — 27,3%); метеоризм (ОГ — 7,9%, ГС — 18,2%); неустойчивый стул (ОГ — 2,6%, ГС — 13,6%). Показатели качества жизни, физического функционирования и общего здоровья снижались более выраженно в группе сравнения, чем в ОГ, 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 олиго-опсоменореи (54%), хронической ановуляции (32%). Ультразвуковые

Таблица 1

Динамика показателей в основной группе и группе сравнения

№ п/п	Показатели	Ед. изм.	Основная группа, M ± m		Группа сравнения, M ± m	
			До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
1	Общий ХС	ммоль/л	5,97 ± 0,36	4,89 ± 0,54**	5,94 ± 0,63	6,09 ± 0,44
2	ТГ	ммоль/л	2,05 ± 0,45	1,06 ± 0,29**	1,51 ± 0,92	2,31 ± 0,65
3	ЛПНП	ммоль/л	3,41 ± 0,63	2,54 ± 0,61**	3,71 ± 0,41	3,11 ± 0,39
4	ЛПОНП	ммоль/л	1,54 ± 0,31	0,57 ± 0,26**	1,59 ± 0,65	1,91 ± 0,64
5	ЛПВП	ммоль/л	1,39 ± 0,30	1,79 ± 0,26**	1,42 ± 0,42	1,34 ± 0,26
6	КА	–	3,84 ± 1,45	1,69 ± 0,59**	3,87 ± 2,53	4,24 ± 1,49
7	АЛТ	ед/л	28,76 ± 8,3	15,45 ± 6,5**	22,36 ± 8,69	45,71 ± 2,53
8	АСТ	ед/л	22,67 ± 6,5	16,35 ± 7,63**	15,5 ± 4,35	41,2 ± 6,34
9	Глюкоза	ммоль/л	4,45 ± 0,65	3,97 ± 0,05**	4,89 ± 0,34	5,21 ± 0,32

* $p < 0,05$ (доверительная вероятность)

** $p < 0,01$ (доверительная вероятность)

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 изотретиноином способствовала снижению интенсивности кожных проявлений в обеих группах.
2. Выраженность побочных эффектов со стороны ЖКТ была меньше в ОГ, что повлияло на качество жизни пациенток с акне и на их комплаентность к терапии.
3. Включение урсофалька в терапию способствовало лучшей переносимости стандартной схемы лечения акне.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование демонстрирует необходимость использования препарата УДХК в комплексном лечении девушек-подростков с акне тяжелой степени при назначении терапии системными ретиноидами. Эффективность системной терапии ретиноидами в отношении акне была высокой в обеих группах, однако переносимость длительной терапии в ОГ была 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 гепатотоксичным эффектом без соответствующей поддержки привело к низкой комплаентности у ряда пациенток ГС ввиду нарушающих качество жизни побочных эффектов со стороны ЖКТ и отказу от терапии без достижения кумулятивной дозировки изотретиноина.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Аравийская Е.А., Герасимова Н.М., Глазкова Л.К., Соколовский Е.В. ред. Кожный зуд. Акне. Урогенитальная хламидийная инфекция. СПб.: Сотис; 1998.
2. Гаврилова Н.П., Селивёрстов П.В., Айрапетян М.С., Ситкин С.И., Радченко В.Г. Урсодезоксихолевая кислота в комбинации с менопаузальной гормональной терапией корригирует метаболические нарушения у женщин в менопаузе с неалкогольной жировой болезнью печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019; 168(8): 77–81. DOI.org/10.31146/1682-8658-ecg-168-8-77-81.

3. Гуркин Ю.А., Суслопаров Л.А., Островская Е.А. Основы ювенильного акушерства. СПб.; 2001.
4. Дуданова О.П., Белавина И.А., Курбатова И.В., Ларина А.А., Топчиева Л.В. Эффективность применения урсодезоксихолевой кислоты при неалкогольном стеатогепатите. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2015; 11(123): 10–4.
5. Курбатова И.В., Топчиева Л.В. Дуданова О.П. Полиморфизм -308G>A гена TNF (rs1800629) и его влияние на эффективность терапии урсодезоксихолевой кислотой у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2017; 164(8): 209–14. DOI. org/10.1007/s10517-017-3953-1.
6. Куценко В., Пересада Е., Селиверстов П. Лекарственные поражения печени. Современное состояние проблемы. Врач. 2020; 31(1): 69–75. DOI. org/10.29296/25877305-2020-01-15.
7. Леденцова С.С., Гуляев Н.И., Гордиенко А.В., Гаврилова Н.П., Орешко Л.С., Селиверстов П.В. Меры профилактики возможных осложнений, вызываемых системными ретиноидами, при лечении акне в стандартных схемах. Лечащий врач. 2020; 6: 85–8. DOI.org/10.26295/OS.2020.30.33.015.
8. Лейшнер У. Практическое руководство по заболеваниям желчных путей. М.: ГЭОТАР-МЕД; 2001.
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): 115–28. DOI.org/10.17116/klinderma201918021115.
10. Полухова Ш.М., Мусаева Э.М., Гусейнова Г.А., Гасымова С.В., Джафарова С.Э. Лекарственные гепатопатии. Вестник ВГМУ. 2018; 17(4): 29–36. DOI. org/10.22263/2312–4156.2018.4.29.
11. Радченко В.Г., Селиверстов П.В., Ситкин С.И. Новые аспекты фармакологического действия урсодезоксихолевой кислоты. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2014; 108(8): 4–10.
12. Самцов А.В. Акне и акнеформные дерматозы. М.: ЮТКОМ; 2009.
13. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. 5-е изд., перераб. и доп. М.: Деловой экспресс; 2016. https://cnikvi.ru/docs/2335_maket_30.pdf.
14 Фитцпатрик Д.Е., Элинг Д.Л. Секреты дерматологии. М.: БИНОМ; СПб.: Нев. диалект; 1999.
15. Шиповская А. А., Курбатова И. В., Белавина И. А., Ларина Н. А. Дуданова О.П. Урсодезоксихолевая кислота в лечении больных неалкогольным стеатогепатитом. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2016; 3–4: 7–10.
16. Яурова А.С. Взаимосвязь жизнестойкости и самоотношения у подростков с акне (угревой болезнью). Педиатр. 2017; 8(5): 110–116. DOI: 10.17816/PED85110–116.
17. Accutan FDA information. http://www/fda.gov/PDrags/DragSafety/Postmarket DragSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm094305.htm American academy of dermatology. https://www.aad.org/practicecenter/quality/clinical-guidelines/acne/isotretinoin.
18. 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.
19. Bhate K., Williams H. Epidemiology of acne vulgaris. British Journal of Dermatology. 2013; 168: 474–85. https://doi.org/10.1111/bjd.12149.
20. 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): 56–9. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2007.06.045.
21. Csoka A.B., Szyf M. Epigenetic side-effects of common pharmaceuticals: a potential new field in medicine and pharmacology. Medical Hypotheses. 2009; 73(5): 770–80. DOI.org/10.1016/j.mehy.2008.10.039.
22. 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. DOI. org/10.1111/j.0954-6820.1974.tb08171.x.
23. Leyden J. A review of the use of combination therapies for the treatment of acne vulgaris. Journal of the American Academy of Dermatology. 2003; 49: 200–10. DOI.org/10.1067/S0190–9622(03)01154-X.
24. 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. DOI.org/10.2147/AHMT.S55832.
25. 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; 119(2): 116–20. Doi.org/10.7326/0003-4819-119-2-199307150-00004.
26. 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: 531–6. DOI.org/10.2340/00015555–1125.
27. Samycia M., Lam J.M. Infantile acne. Canadian Medical Association Journal. 2016; 188: 17–8 E540. DOI. org/10.1503/cmaj.160139.
28. 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. DOI.org/10.1016/j.palaeo.2018.02.001.

29. Yao Y., Jones E., Inoki K. Lysosomal Regulation of mTORC1 by Amino Acids in Mammalian Cells. Biomolecules. 2017; 7(3): 51. DOI.org/10.3390/biom7030051.

REFERENCES

1. Araviyskaya Ye.A., Gerasimova N.M., Glazkova L.K., Sokolovskiy Ye.V. red. Kozhnyy zud. Akne. Urogenital'naya khlamidiynaya infektsiya. [Itchy skin. Acne. Urogenital chlamydial infection]. Sankt-Peterburg: Sotis Publ.; 1998. (In Russian).
2. Gavrilova N.P., Selivorstov P.V., Ayrapetyan M.S., Sitkin S.I., Radchenko V.G. Ursodezoksikholevaya kislota v kombinatsii s menopauzal'noy gormonal'noy tera-piyey korrigiruyet metabolicheskiye narusheniya u zhenshchin v menopauze s nealko-gol'noy zhirovoy bolezn'yu pecheni. [Ursodeoxycholic acid in combination with menopausal hormonal therapy corrects metabolic disorders in menopausal women with non-alcoholic fatty liver disease]. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroen-terologiya. 2019; 168(8): 77–81. DOI.org/10.31146/1682–8658-ecg-168–8-77–81. (In Russian).
3. Gurkin Yu.A., Susloparov L.A., Ostrovskaya Ye.A. Osnovy yuvenil'nogo akusherstva. [Fundamentals of juvenile obstetrics]. Sankt-Peterburg; 2001. (In Russian).
4. Dudanova O.P., Belavina I.A., Kurbatova I.V., Larina A.A., Topchiyeva L.V. Effektivnost' primeneniya ursodezoksikholevoy kisloty pri nealkogol'nom steatogepatite. [The effectiveness of ursodeoxycholic acid in non-alcoholic steatohepatitis]. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2015; 11(123): 10–4. (In Russian).
5. Kurbatova I.V., Topchiyeva L.V. Dudanova O.P. Polimorfizm -308G>A gena TNF (rs1800629) i yego vliyaniye na effektivnost' terapii ursodezoksikholevoy kislotoy u patsiyentov s nealkogol'nym steatogepatitom. [Polymorphism -308G>A of the TNF gene (rs1800629) and its influence on the effectiveness of ursodeoxycholic acid therapy in patients with non-alcoholic steatohepatitis]. Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny. 2017; 164(8): 209–14. DOI.org/10.1007/s10517-017-3953-1 (In Russian).
6. Kutsenko V., Peresada Ye., Seliverstov P. Lekarstvennyye porazheniya pecheni. So-vremennoye sostoyaniye problemy. [Medicinal liver damage. Contemporary state of the problem]. Vrach. 2020; 31(1): 69–75. DOI.org/10.29296/25877305-2020-01-15 (In Russian).
7. Ledentsova S.S., Gulyayev N.I., Gordiyenko A.V., Gavrilova N.P., Oreshko L.S., Seli-verstov P.V. Mery profilaktiki vozmozhnykh oslozhneniy, vyzyvayemykh sistemnymi retinoidami, pri lechenii akne v standartnykh skhemakh. [Prevention of possible complications caused by systemic retinoids in the treatment of acne in standard regimens]. Lechashchiy vrach. 2020; 6: 85–8. DOI.org/10.26295/OS.2020.30.33.015 (In Russian).
8. Leyshner U. Prakticheskoye rukovodstvo po zabolevaniyam zhelchnykh putey. [A practical guide to diseases of the biliary tract]. M.: GEO-TAR-MED; 2001. (In Russian).
9. L'vov A.N., Kornyat M.S., Igoshina A.V., Nazarenko A.R. Perspektivy v terapii akne: analiticheskiy obzor. [Perspectives in acne therapy: an analytical review]. Klinicheskaya dermatovenerologiya i venerologiya. 2019; 18(2): 115–28. DOI.org/10.17116/klinderma201918021115 (In Russian).
10. Polukhova SH.M., Musayeva E.M., Guseynova G.A., Gasymova S.V., Dzhafarova S.E. Lekarstvennyye gepatopatii. [Medicinal hepatopathies]. Vestnik VGMU. 2018; 17(4): 29–36. DOI.org/10.22263/2312-4156.2018.4.29 (In Russian).
11. Radchenko V.G., Seliverstov P.V., Sitkin S.I. Novyye aspekty farmakologicheskogo deystviya ursodezoksikholevoy kisloty. [New aspects of the pharmacological action of ursodeoxycholic acid]. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2014; 108(8): 4–10. (In Russian).
12. Samtsov A.V. Akne i akneformnyye dermatozy. [Acne and acneform dermatoses]. Moscow: YUTKOM Publ.; 2009. (In Russian).
13. Federal'nyye klinicheskiye rekomendatsii. Dermatovenerologiya 2015: Bolezni kozhi. Infektsii, peredavayemyye polovym putem. [Dermatovenereology 2015: Skin diseases. Sexually transmitted infections]. 5-ye izd., pererab. i dop. Moscow: Delovoy ekspress Publ.; 2016. https://cnikvi.ru/docs/2335_maket_30.pdf (In Russian).
14. Fittspatrik D.Ye., Eling D.L. Sekrety dermatologii. [Dermatology secrets]. Moscow: BINOM Publ.; Sankt-Peterburg: Nev. Dialect Publ.; 1999. (In Russian).
15. Shipovskaya A. A., Kurbatova I. V., Belavina I. A., Larina N. A. Dudanova O.P. Ursodezoksikholevaya kislota v lechenii bol'nykh nealkogol'nym steatogepatitom. [Ursodeoxycholic acid in the treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis]. Gastroenterologiya Sankt-Peterburga. 2016; 3–4: 7–10. (In Russian).
16. Yaurova A.S. Vzaimocvyaz' zhiznestoykosti i samootnosheniya u podrostkov s akne (ugrevoy bolezn'yu). [The relationship of resilience and self-reliance in adolescents with acne (acne)]. Pediatr. 2017; 8(5): 110–116. DOI: 10.17816/PED85110–116 (In Russian).
17. Accutan FDA information. http://www/fda.gov/PDrags/DragSafety/Postmarket DragSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm094305.htm American academy of dermatology. https://www.aad.org/practicecenter/quality/clinical-guidelines/acne/isotretinoin.
18. 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.
19. Bhate K., Williams H. Epidemiology of acne vulgaris. British Journal of Dermatology. 2013; 168: 474–85. https://doi.org/10.1111/bjd.12149.
20. 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): 56–9. https://doi.org/10.1016/j.jaad.2007.06.045.
21. Csoka A.B., Szyf M. Epigenetic side-effects of common pharmaceuticals: a potential new field in medicine and pharmacology. Medical Hypotheses. 2009; 73(5): 770–80. DOI.org/10.1016/j.mehy.2008.10.039
22. 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. DOI.org/10.1111/j.0954-6820.1974.tb08171.x.
23. Leyden J. A review of the use of combination therapies for the treatment of acne vulgaris. Journal of the American Academy of Dermatology. 2003; 49: 200–10. DOI.org/10.1067/S0190–9622(03)01154-X.
24. 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. DOI.org/10.2147/AHMT.S55832.
25. 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; 119(2): 116–20. Doi.org/10.7326/0003-4819-119-2-199307150-00004.
26. 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: 531–6. DOI.org/10.2340/00015555-1125.
27. Samycia M., Lam J.M. Infantile acne. Canadian Medical Association Journal. 2016; 188: 17–8 E540. DOI.org/10.1503/cmaj.160139.
28. 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. DOI.org/10.1016/j.palaeo.2018.02.001.
29. Yao Y., Jones E., Inoki K. Lysosomal Regulation of mTORC1 by Amino Acids in Mammalian Cells. Biomolecules. 2017; 7(3): 51. DOI.org/10.3390/biom7030051.