

Ретиноидный дерматит и ретинизация: от структуры ретиноидов к профилю переносимости и тактике ведения

А. А. Вашкевич¹, К. В. Ольховская²

¹ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

² ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Ретиноидный дерматит представляет собой предсказуемую, дозозависимую воспалительную реакцию раздражения кожи, возникающую преимущественно на начальных этапах терапии ретиноидами и способную существенно снизить приверженность пациентов лечению. Рост частоты применения ретиноидов и расширение показаний к их использованию в дерматологии и косметологии подчеркивают необходимость разработки стандартных, доказательно обоснованных подходов к профилактике, диагностике и коррекции ретиноид-индуцированного дерматита. В обзоре систематизированы современные данные о патогенезе ретиноидного дерматита с акцентом на RAR/RXR-опосредованную транскрипционную перестройку, нарушение эпидермального барьера с повышением трансэпидермальной потери воды (TEWL), воспалительную хемокиновую активацию и нейросенсорную сенситизацию, ассоциированную с активацией TRP-каналов. Отдельно рассмотрен феномен ретинизации как этап физиологической адаптации кожи к действию ретиноидов. Предложена клиничко-практическая концепция, отражающая взаимосвязь химической структуры ретиноидов, их рецепторной селективности и профиля переносимости. Представлены факторы риска развития ретиноидного дерматита, подходы к дифференциальной диагностике с аллергическим контактным дерматитом и розацеа, а также алгоритмы профилактики и ведения пациентов в зависимости от степени тяжести клинических проявлений, ориентированные на сохранение терапевтической эффективности без неоправданного снижения переносимости терапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: обзор, ретиноиды, ретиноидный дерматит, ретинизация, кожный барьер, TEWL, TRPV1, MCP-1, IL-8, трифаротен.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Отсутствует.

Авторы заявляют, что при создании данной рукописи не использовался генеративный искусственный интеллект.

Retinoid dermatitis and retinization: from retinoid structure to tolerability profile and management strategies

A. A. Vashkevich¹, K. V. Olkhovskaya²

¹ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

² Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia

SUMMARY

Retinoid dermatitis is a predictable, dose-dependent irritant inflammatory skin reaction that occurs predominantly during the early phase of retinoid therapy and may significantly reduce patient adherence. The increasing frequency of retinoid use and the expansion of indications in both dermatology and cosmetic practice underscore the need for unified approaches to the prevention, diagnosis, and management of retinoid-induced dermatitis. This review systematizes current data on the pathogenesis of retinoid dermatitis, with particular emphasis on RAR/RXR-mediated transcriptional reprogramming, epidermal barrier dysfunction accompanied by increased transepidermal water loss (TEWL), inflammatory chemokine activation, and neurosensory sensitization involving transient receptor potential (TRP) channels. The phenomenon of retinization is discussed separately as a physiological adaptive phase of the cutaneous response to retinoid exposure. A clinical and practice-oriented concept is proposed linking the chemical structure of retinoids, receptor selectivity, and tolerability profiles. Risk factors for retinoid dermatitis, approaches to differential diagnosis with allergic contact dermatitis and rosacea, as well as prevention and severity-stratified management algorithms are presented, with a focus on maintaining therapeutic efficacy while minimizing adverse effects.

KEYWORDS: overview, retinoids, retinoid dermatitis, retinization, skin barrier, TEWL, TRPV1, MCP-1, IL-8, trifarotene.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Funding: None.

The authors declare that no generative artificial intelligence was used in the creation of this manuscript.

Введение

Топические ретиноиды являются препаратами первой линии терапии акне легкой и средней степени тяжести с 40-х годов прошлого века и рекомендованы для длительного применения, включая поддерживающую терапию [1, 2]. Их клиническая эффективность подтверждена рандомизированными контролируруемыми исследованиями и закреплена в международных и национальных клинических рекомендациях. Клинические исследования демонстрируют, что уникальный механизм действия препаратов

данной группы определяет ретиноиды как средства первой линии в лечении акне с возможной их комбинацией с лекарственными средствами из других групп [2, 3].

Однако топические ретиноиды вызывают предсказуемые реакции раздражения кожи в начале лечения, что нередко ведет к снижению приверженности и преждевременной отмене препаратов данной группы [4]. Частота и выраженность этих реакций зависят от концентрации и лекарственной формы ретиноида, режима нанесения и исходного состояния эпидермального барьера [4, 5].

В клинической практике реакции раздражения, возникающие на фоне ретиноидной терапии, обозначаются терминами «ретиноидный дерматит» и «ретинизация». Однако данные понятия нередко используются как синонимы, несмотря на различия патогенеза, клинической динамики и тактики ведения пациентов [4, 6]. Данный аспект затрудняет клиническую оценку выраженности кожной реакции и может приводить к необоснованной отмене проводимого лечения.

Кроме того, для клинициста принципиально важно разграничивать ожидаемую адаптационную реакцию кожи от патологических состояний, требующих иной тактики ведения, прежде всего от аллергического контактного дерматита. Не менее значимо наличие четкого алгоритма коррекции терапии, позволяющего сохранить ее эффективность при улучшении переносимости.

Терминология

Ретиноидный дерматит

Ретиноидный дерматит – ирритантная кожная реакция, возникающая на фоне применения топических ретиноидов и проявляющаяся эритемой, шелушением, ощущением жжения и стянутости кожи в зоне нанесения препарата [5, 7]. Клинические проявления, как правило, возникают в первые недели после начала терапии или при ее интенсификации и носят дозо- и экспозиционно-зависимый характер [5]. В основе данного состояния лежит фармакологически обусловленное раздражающее действие ретиноидов, а не иммунно-опосредованный механизм. Истинная аллергическая сенсibilизация к молекулам ретиноидов встречается крайне редко и не рассматривается как ведущая причина большинства нежелательных кожных реакций [8].

Ретинизация

Термин «ретинизация» обозначает начальный этап адаптации кожи к топическим ретиноидам, сопровождающийся транзиторным раздражением [6, 9].

Данный феномен не является осложнением лечения и рассматривается как ожидаемая реакция на фармакологическое действие ретиноидов. В основе лежит функциональная перестройка процессов эпидермальной дифференцировки и обновления на фоне RAR/RXR-опосредованных транскрипционных эффектов ретиноидов, сопровождающаяся временной нестабильностью барьерной функции эпидермиса, включая повышение трансэпидермальной потери воды (TEWL) и изменения липидной архитектуры рогового слоя, а также адаптацией нейросенсорных путей.

Принципиальным отличием ретинизации от ретиноидного дерматита является ее обратимый характер и склонность к самопроизвольному разрешению при продолжении терапии и адекватной поддержке функциональной активности эпидермального барьера [4, 6, 9].

Современные представления о ретиноидном дерматите

Ретиноидный дерматит обычно рассматривают как вариант ирритантного контактного дерматита, обусловленного фармакологическим действием топических ретиноидов.

Реакция предсказуема, зависит от дозы и экспозиции и чаще возникает на ранних этапах лечения. При рациональном выборе препарата и режима нанесения симптомы в большинстве случаев контролируемы [7].

Экспериментальные и клинические исследования показали, что воздействие ретиноидов сопровождается ускорением эпидермального обновления и транзиторным нарушением функциональной целостности рогового слоя, что приводит к повышению трансэпидермальной потери воды (TEWL) и формированию клинических проявлений ирритантного дерматита. Указанные изменения коррелируют с выраженностью субъективных ощущений и объективных признаков ретиноидного дерматита и рассматриваются как отражение функциональной, а не структурной несостоятельности эпидермального барьера, что объясняет обратимый характер данного состояния при корректной тактике ведения пациента [10, 11].

В ряде экспериментальных и обзорных работ обсуждается возможная роль провоспалительных медиаторов в развитии ретиноид-индуцированного ирритантного дерматита. В частности, описана ассоциация ретиноидного воздействия с активацией кератиноцитов и повышением продукции хемокинов и цитокинов, включая MCP-1 (моноцитарный хемоаттрактантный белок-1) и IL-8. Экспериментально показана возможность участия указанных медиаторов в формировании эритемы и субъективного дискомфорта, однако данные эффекты не являются специфичными для ретиноидного дерматита и отражают общие механизмы воспалительного ответа кожи на раздражающее воздействие. В этой связи участие MCP-1 и IL-8 следует рассматривать как одно из возможных звеньев патогенеза, а не как доказанный изолированный механизм развития реакции кожи при применении топических ретиноидов. Сравнительные клинические исследования продемонстрировали, что выраженность раздражающего потенциала аналогов витамина А определяется не только концентрацией препарата, но и химической структурой молекулы, ее рецепторной селективностью и особенностями кожной пенетрации. Так, адапален характеризуется более благоприятным профилем переносимости по сравнению с третиноином и тазаротеном, что связывают с его селективным сродством к рецепторам ретиноевой кислоты и ограниченной дермальной диффузией [12, 13].

Данные наблюдения послужили основанием для разработки ретиноидов нового поколения с более узкой рецепторной направленностью, к которым относится трифаротен – селективный агонист рецепторов RAR- γ , доминирующего изотипа в эпидермисе [14, 15].

В экспериментальных моделях было показано, что активация RAR- γ обеспечивает реализацию ключевых эффектов ретиноидов на дифференцировку кератиноцитов при минимальном вовлечении дермальных структур. Клиническое значение данной особенности заключается в более предсказуемом профиле местных кожных реакций, что имеет практическое значение при длительном применении препарата, включая поддерживающую терапию [16].

В многоцентровых рандомизированных клинических исследованиях трифаротен продемонстрировал

Сравнительная характеристика топических ретиноидов

Параметр	Третиноин	Адапален	Тазаротен	Трифаротен
Основная рецепторная активность	RAR (неселективно)	RAR- β/γ	RAR- β/γ	RAR- γ (селективно)
Проникновение	Выраженное	Умеренное	Выраженное	Ограниченное (дерма)
Раздражающий потенциал	Высокий	Низкий-умеренный	Умеренный-высокий	Умеренный, предсказуемый
Частота ранних кожных реакций	Высокая	Низкая	Умеренная	Преимущественно в первые недели
Возможность длительной терапии	Ограничена	Рекомендована	Ограничена	Рекомендована

сопоставимую эффективность в отношении воспалительных и невоспалительных элементов акне при приемлемом уровне переносимости. Большинство нежелательных реакций носило легкий или умеренный характер и развивалось в первые недели терапии, что соответствует феномену ретинизации и подчеркивает важность поэтапной титрации и барьерной поддержки на старте лечения [17, 18].

Сравнительная характеристика основных топических ретиноидов представлена в *таблице 1*.

Совокупность современных данных клинических наблюдений и результатов исследований позволяет рассматривать ретиноидный дерматит как многофакторное раздражающее состояние, формирующееся на стыке рецептор-опосредованных эффектов ретиноидов, транзитной барьерной дисфункции и неспецифических воспалительных, а также нейросенсорных реакций кожи. Такой подход подчеркивает необходимость персонализированной тактики ведения пациентов и объясняет вариабельность клинических проявлений ретиноидного дерматита в реальной практике [7, 19]. Эти данные подтверждают необходимость персонализированного подхода к выбору препарата и режима терапии.

Патофизиология ретиноидного дерматита

Патофизиология ретиноидного дерматита носит многофакторный характер и включает несколько взаимосвязанных звеньев: рецепторный (RAR/RXR-опосредованные транскрипционные эффекты), барьерный (изменение липидной архитектуры рогового слоя и повышение TEWL), воспалительный (активация цитокин- и хемокин-опосредованных реакций) и нейросенсорный (активация TRP-каналов и нейропептидных путей) [15,20]. Совокупность указанных механизмов определяет индивидуальный профиль переносимости ретиноидной терапии, который зависит не только от концентрации и режима нанесения препарата, но и от молекулярных характеристик аналога витамина А, включая аффинность к изотипам RAR, липофильность, особенности дермальной диффузии и лекарственную форму.

RAR/RXR-зависимая транскрипционная перестройка

Ретиноиды являются лигандами ядерных рецепторов ретиноевой кислоты (RAR) и ретиноид-Х-рецепторов (RXR), формирующих гетеродимерные комплексы и регулирующих транскрипцию генов, ответственных за пролиферацию и дифференцировку эпидермальных клеток. Быстрые транскрипционные сдвиги в начале терапии затрагивают экспрессию белков рогового слоя и ферментные

системы синтеза липидов, что формирует основу для транзитной функциональной нестабильности эпидермального барьера и клинических проявлений раздражения кожи [20]. Было установлено, что при ретиноид-индуцированном дерматите гепарин-связывающий эпидермальный фактор роста (HB-EGF) является основным паракринным (сигнальным) фактором, синтезируемым в кератиноцитах посредством активации RAR и RXR и определяет гиперплазию эпидермиса, которая наблюдается на начальных этапах применения топических ретиноидов [21]. Исследование на безволосых мышах показало, что экспрессия HB-EGF и эпидермальная гиперплазия являются отличительными особенностями раздражающего дерматита в результате действия ретиноидов в отличие от простого контактного дерматита, который развивается в результате действия облигатных (безусловных) раздражителей [22].

Барьерная дисфункция и повышение TEWL

В раннюю фазу терапии ретиноидами отмечается снижение барьерной резистентности рогового слоя, включающее уменьшение когезии корнеоцитов, усиление десквамации и повышение TEWL. Клинически это проявляется сухостью, шелушением и повышенной реактивностью кожи [15]. Транзитное снижение функциональной активности эпидермального барьера рассматривается как центральное звено патогенеза, поскольку повышение TEWL и микроповреждения рогового слоя усиливают действие экзогенных раздражителей и поддерживают нейровоспалительный каскад [20].

Провоспалительная хемокиновая реакция

В ряде экспериментальных и обзорных исследований обсуждается участие неспецифических воспалительных медиаторов в формировании клинической картины ретиноидного дерматита: ассоциация воздействия препаратов из данной группы с активацией кератиноцитов и изменением продукции цитокинов и хемокинов, включая MCP-1 и IL-8. Экспериментально была показана возможность их участия в формировании эритемы и субъективных ощущений, однако данные механизмы не являются специфичными и отражают общий ответ кожи на раздражающее воздействие, что не позволяет рассматривать их как самостоятельный патогенетический фактор.

Нейросенсорная сенситизация

Дополнительным патогенетическим звеном является нейросенсорная сенситизация. Показано, что ретиноиды способны активировать рецепторы раздражения, в частности

TRPV1 (ванилоидные рецепторы 1 типа), что приводит к усилению сенсорной чувствительности кожи и клинически проявляется ощущением жжения, покалывания и зуда, особенно на фоне нарушенного эпидермального барьера [15]. Таким образом, переносимость терапии определяется не только концентрацией и режимом нанесения препарата, но и молекулярными характеристиками ретиноида, включая аффинность к изотипам RAR, липофильность, степень дермальной диффузии и особенности лекарственной формы [23]. Более селективное воздействие на RAR- γ – доминирующий изотип в эпидермисе – при ограничении избыточной дермальной экспозиции может сопровождаться более благоприятным профилем переносимости при сохранении клинической эффективности [20]. Совокупность описанных механизмов формирует как клиническую картину ретиноидного дерматита, так и физиологический адаптационный ответ кожи на воздействие ретиноидов, известный как феномен ретинизации.

Клиническая картина и факторы риска ретиноидного дерматита

Классические клинические проявления ретиноидного дерматита включают эритему, мелкопластинчатое шелушение, сухость, ощущение стянутости и жжения. Высыпания, как правило, локализуются в зоне нанесения препарата и на участках с тонким роговым слоем – периорально, периорбитально, в области крыльев носа [24, 25]. Развитие дерматита наиболее вероятно в первые недели терапии [7].

С практической точки зрения целесообразно выделять несколько клинических фенотипов ретиноидного дерматита [20]:

- эритематозно-десквамативный (преобладают эритема и шелушение);
- нейросенсорный (доминируют жжение, покалывание, субъективный дискомфорт);
- периорифициальный (поражение вокруг рта, глаз, носа);
- осложненный (эрозии, трещины, вторичное инфицирование).

Риск развития ретиноидного дерматита повышается при высокой частоте нанесения препарата в начале терапии, одновременном использовании потенциально раздражающих средств, а также при исходной барьерной несостоятельности кожи (ксероз, atopический фенотип, «чувствительная кожа» и при наличии признаков обезвоженности кожи) [26, 27]. Клинически значимыми экзогенными факторами, влияющими на выраженность ретиноидного дерматита, являются холодный и сухой климат, низкая влажность воздуха и интенсивная инсоляция при недостаточной фотопroteкции [28].

Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика ретиноидного дерматита с другими воспалительными дерматозами остается важной клинической задачей. В зарубежных публикациях подчеркивается необходимость разграничения ретиноидного дерматита и аллергического контактного дерматита.

Истинная сенсibilизация к молекуле ретиноида встречается крайне редко, тогда как подавляющее большинство нежелательных кожных реакций носит раздражающий характер [8, 29]. Ключевым отличием от аллергического контактного дерматита является механизм развития: ретиноидный дерматит представляет собой раздражающее состояние, тогда как аллергический контактный дерматит является иммуно-опосредованной реакцией замедленного типа. В отличие от аллергического контактного дерматита, ретиноидный дерматит характеризуется четкой временной связью с терапией ретиноидом, ограниченностью проявлений зоной нанесения и тенденцией к регрессу при коррекции режима применения [7, 29].

Клинически это проявляется предсказуемой временной динамикой и умеренным зудом при ретиноидном дерматите, в отличие от аллергического дерматита, характеризующегося выраженным зудом, отеком, четкими границами поражения и склонностью к везикуляции [29].

Ретиноидный дерматит также следует дифференцировать с розацеа и периоральным дерматитом, при которых ведущую роль играют сосудистые и воспалительные механизмы, а не последовательное, фармакологически обусловленное нарушение барьерной функции эпидермиса [30].

Феномен ретинизации и его клиническое значение

Ретинизация характеризуется транзиторным ускорением эпидермального обновления, временным снижением барьерной резистентности рогового слоя и умеренной сенсорной реактивностью кожи и рассматривается как ожидаемое следствие фармакологического действия ретиноидов. Неверная интерпретация данного феномена как осложнения терапии нередко приводит к преждевременной отмене клинически эффективного лечения [24, 31]. Феномен ретинизации следует рассматривать в контексте общих патогенетических механизмов ретиноид-индуцированного раздражения кожи. В отличие от ретиноидного дерматита, ретинизация отражает физиологическую адаптацию эпидермиса к фармакологическому воздействию ретиноидов и при адекватной тактике ведения не требует отмены терапии.

Как правило, первые клинические проявления ретинизации возникают в течение 1–2 недель от начала лечения, достигают максимальной выраженности на 2–4-й неделе и затем постепенно регрессируют в течение последующих 4–8 недель при корректной тактике ведения пациентов. Предварительное информирование пациентов о предсказуемости данного этапа терапии рассматривается как важный фактор повышения приверженности лечению.

Ключевой практической задачей является дифференциация ожидаемой ретинизации и ретиноидного дерматита. Отличительной особенностью ретинизации является ее обратимый характер: по мере формирования адаптационного ответа наблюдаются нормализация трансэпидермальной потери воды (TEWL), уменьшение субъективных ощущений и стабилизация эпидермального гомеостаза при продолжении терапии. Напротив, ретиноидный дерматит отражает превышение адаптационных возможностей кожи и требует активной коррекции выбранной лечебной тактики [7].

Топический ретиноид

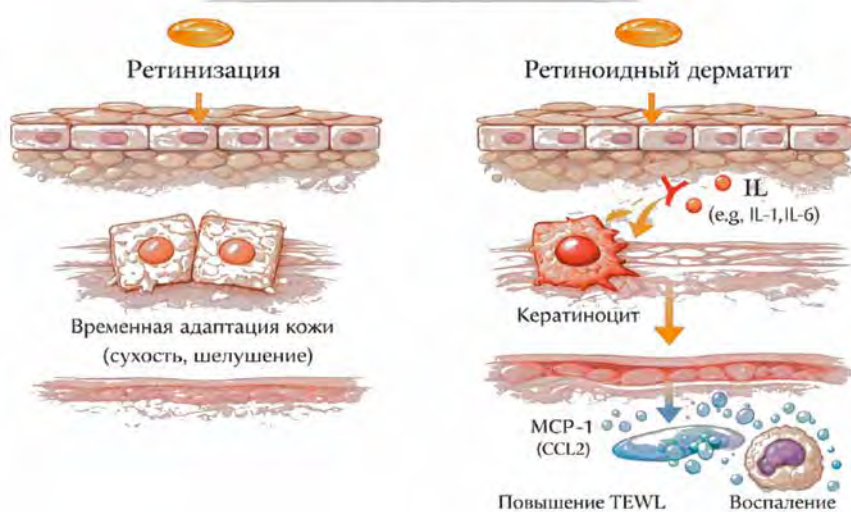


Рисунок 1. Сравнительная схема ретинизации и ретиноидного дерматита при применении топических ретиноидов

С практической точки зрения разграничение ретинизации и ретиноидного дерматита основывается на анализе клинической динамики, выраженности воспалительного компонента и реакции кожи на продолжение терапии. При ретинизации преобладают легкие или умеренные проявления с тенденцией к постепенному улучшению, тогда как при ретиноидном дерматите возможно нарастание эритемы и жжения, развитие отёка, трещин или эрозий и отсутствие регресса без активной коррекции режима лечения.

Клинические и патогенетические различия ретинизации и ретиноидного дерматита представлены на *рисунке 1*.

Ретинизация представляет собой временную адаптацию кожи, проявляющуюся сухостью и шелушением, без формирования выраженной воспалительной реакции.

Ретиноидный дерматит характеризуется барьерной дисфункцией с повышением трансэпидермальной потери воды (TEWL), усилением неспецифической воспалительной реакции и развитием клинически значимого раздражения кожи.

Таким образом, ретинизацию следует рассматривать как физиологически ожидаемый этап терапии ретиноидами, тогда как ретиноидный дерматит – как клинически значимое нежелательное явление, связанное с дисбалансом между фармакологической активностью препарата и восстановительным потенциалом эпидермального барьера.

Профилактика и тактика ведения

Отдельный массив публикаций посвящен профилактике ретиноид-индуцированного раздражения кожи. В клинических исследованиях было показано, что регулярное применение увлажняющих средств с барьер-восстанавливающими компонентами (церамиды, холестерин, ниацинамид) снижает выраженность эритемы и субъективных ощущений при использовании третиноина без уменьшения его клинической эффективности [1, 2, 31, 32]. Эти данные легли в основу концепции барьерно-ориентированной ретиноидной терапии, получившей широкое распространение в международных клинических рекомендациях.

С целью повышения переносимости терапии с использованием топических ретиноидов изучались различные модификации режимов их применения. Концепция short-contact therapy, предполагающая кратковременное нанесение ретиноида с последующим смыванием, была предложена как эффективный способ снижения раздражения при сохранении терапевтического эффекта, особенно у пациентов с высокой кожной реактивностью [33, 34]. Хотя данный подход не является универсальным стандартом, он рассматривается как допустимая альтернатива в отдельных клинических ситуациях.

Сравнительный анализ переносимости ретиноидов имеет важное значение для рационального выбо-

ра препарата. Так, адапален продемонстрировал более благоприятный профиль переносимости по сравнению с некоторыми формами третиноина и тазаротена, что связывают с его рецепторной селективностью и особенностями взаимодействия молекулы с кожей [13]. Выбор молекулы ретиноида с учетом ее рецепторной селективности и профиля переносимости является важным компонентом индивидуализации терапии. В клинической практике применение трифаротена может рассматриваться у пациентов с повышенной чувствительностью кожи, низкой толерантностью к классическим ретиноидам или необходимостью длительного поддерживающего лечения, при условии соблюдения принципов постепенного введения препарата и обязательной поддержки барьерной функции кожи [15, 17].

Ретинизация как управляемый этап терапии

Понимание физиологической природы ретинизации имеет ключевое значение для профилактики ретиноидного дерматита, поскольку позволяет корректно выстроить тактику ведения пациента: снижение стартовой кратности нанесения препарата, акцент на барьерную поддержку и обучение пациента ожидаемой динамике симптомов.

Ключевым элементом современных подходов к ретиноидной терапии является стратегия профилактики ретиноидного дерматита, основанная на управлении этапом ретинизации. Она включает поэтапное введение препарата с началом терапии с низкой кратностью нанесения и последующим увеличением по мере адаптации кожи; обязательную барьерную поддержку с регулярным применением увлажняющих средств, восстанавливающих липидную матрицу эпидермиса; исключение сочетанного использования раздражающих средств на старте терапии (спиртосодержащие растворы, кислоты, скрабы); а также строгую фотопротекцию [1, 6]. Реализация данных мер уже на начальном этапе лечения позволяет существенно уменьшить выраженность симптомов ретинизации, предупредить развитие ретиноидного дерматита и повысить

Таблица 2

Алгоритм ведения пациентов при развитии местных нежелательных реакций при терапии топическими ретиноидами

Этап / степень реакции	Клинические проявления	Интерпретация	Тактика ведения
Старт терапии	Отсутствие или минимальные симптомы	Начало адаптации кожи	<ul style="list-style-type: none"> Низкая стартовая кратность (1–2 раза в неделю) Барьерная поддержка Информирование о ретинизации
Легкая степень (ретинизация)	Умеренная сухость, мелкопластинчатое шелушение, транзиторная эритема, легкое жжение	Физиологическая адаптационная реакция	<ul style="list-style-type: none"> Продолжить терапию Усилить барьерную поддержку Сохранить или медленно повышать кратность нанесения
Умеренная степень (ретиноидный дерматит)	Выраженная эритема, интенсивное жжение/зуд, умеренный отёк, отсутствие регресса	Ирритантный дерматит	<ul style="list-style-type: none"> Снижение кратности или временная отмена ретиноида Активная барьерная терапия Краткий курс ГКС низкой активности или ингибиторов кальциневрина
Тяжелая степень	Эрозии, трещины, везикуляция, распространение за пределы зоны нанесения	Выраженное воспалительное поражение кожи	<ul style="list-style-type: none"> Немедленная отмена ретиноида Противовоспалительная терапия Дифференциальная диагностика (АКД, розацеа, периоральный дерматит)
Возобновление терапии	Регресс симптомов	Восстановление барьерной функции	<ul style="list-style-type: none"> Возобновление ретиноида по шадающей схеме Более низкая стартовая кратность Постоянная барьерная поддержка

приверженность пациентов к терапии. То есть в практическом плане профилактика ретиноидного дерматита должна рассматриваться как поэтапный, модифицируемый процесс, направленный прежде всего на контроль ретинизации и снижение суммарной ирритантной нагрузки на кожу. Последовательное выполнение профилактических мероприятий способствует сохранению эффективности ретиноидов и повышению приверженности пациентов лечению.

Современные руководства по терапии акне подчеркивают, что феномен ретинизации и ретиноидный дерматит следует рассматривать как управляемые состояния, не являющиеся противопоказанием к продолжению терапии при соблюдении адаптационных стратегий и адекватной уходовой поддержки [1, 2]. Это положение полностью согласуется с современными данными и подтверждает, что системное понимание патогенеза, факторов риска и профилактики ретиноидного дерматита является ключевым компонентом рациональной терапии акне [7, 31]. Рекомендации международных экспертов подчеркивают важность предварительной оценки индивидуального риска и информирования пациентов о возможных кожных реакциях на фоне терапии ретиноидами, что способствует снижению частоты преждевременной отмены лечения и повышению приверженности терапии [24, 31].

Базовые принципы ведения пациентов включают оценку индивидуального риска, поэтапное введение препарата (титрацию частоты нанесения), обязательную барьерную поддержку с использованием увлажняющих средств и исключение ко-раздражителей, поскольку данные подходы доказано уменьшают частоту и тяжесть раздражительных реакций при применении топических ретиноидов [7, 19] (табл. 2).

Немедикаментозные стратегии и модификация режима

Рекомендуется старт терапии по принципу «*start low – go slow*»: 1–2 нанесения в неделю с постепенным увеличением частоты при хорошей переносимости; нанесение препарата тонким слоем на полностью сухую кожу через

20–30 минут после умывания; использование методов буферизации (нанесение эомолента до и/или после ретиноида). Информирование пациента об ожидаемой динамике ретинизации рассматривается как ключевое вмешательство, повышающее комплаентность [4, 35]

Барьерная поддержка как базис терапии

Эмомоленты и барьерные кремы следует рассматривать как обязательный компонент ретиноидной терапии: они уменьшают TEWL, снижают выраженность эритемы и субъективных ощущений и позволяют сохранить терапию ретиноидом без снижения его эффективности [36, 37].

Противовоспалительная коррекция при выраженной реакции

При умеренно-тяжелом ретиноидном дерматите допустимо кратковременное применение топических глюкокортикостероидов низкой активности для купирования локального воспаления, особенно на склонных к раздражению участках кожи. Альтернативой или дополнением к ним являются ингибиторы кальциневрина (такролимус, пимекролимус), которые обладают противовоспалительным действием и более благоприятным профилем безопасности при использовании на тонкие и чувствительные зоны кожи лица. Данные препараты позволяют уменьшить выраженность воспалительных симптомов и восстановить барьер, с последующим возобновлением использования ретиноида по более щадящей схеме при улучшении толерантности кожи [38].

Выбор ретиноида и переносимость: клинические ориентиры

Современные данные по трифаротену как RAR-γ-селективному ретиноиду указывают на его благоприятный профиль безопасности и переносимости, что имеет практическую значимость у пациентов с чувствительной кожей, а также при необходимости терапии акне на коже туловища [14]. В свою очередь большим преимуществом препарата Акклиф, действующим веществом которого



Рисунок 2. **А.** До лечения. Пациентка Е., 25 лет, акне с 16 лет, отсутствие эффекта от наружной терапии в течение более 5 лет. **Б.** Через 4 недели применения крема трифаротен 0,005% 1 раз в день + специализированный уход для проблемной кожи. Признаки ретинизации кожи. **В.** Через 8 недель применения крема трифаротен 0,005% 1 раз в день + специализированный уход для проблемной кожи. Признаки развития ретиноидного дерматита (выраженный зуд и распространение процесса за пределы нанесения препарата). Развитие дерматита было связано с отсутствием ежедневного применения увлажняющего средства и воздействием метеорологических факторов (зимний период времени года). Ежедневный крем для ухода за кожей был заменен на крем для чувствительной кожи. **Г.** 12 недель применения крема трифаротен 0,005% 1 раз в день + специализированный уход для чувствительной кожи. **Д.** 28 недель применения крема трифаротен 0,005% 1 раз в день + специализированный уход для чувствительной кожи. Ремиссия

является 0,005% трифаротен, является его форма в виде крема, в основу которого были дополнительно включены компоненты, обладающие свойствами эмолента (циклометикон и среднецепочечные жирные кислоты) и два смягчающих компонента для лучшей распределяемости на поверхности кожи: аллантоин для кондиционирования и защиты и основа Simulgel 600 PHA. Данный состав основы ретиноида четвертого поколения в значительной степени снижает вероятность развития выраженных проявлений ретиноидного дерматита.

позволяет индивидуализировать стартовую тактику терапии. Обоснованный выбор действующего вещества, концентрации и лекарственной формы с учетом профиля переносимости, поэтапная титрация частоты нанесения ретиноида и обязательная барьерная поддержка с первых этапов лечения обеспечивают оптимальный баланс между эффективностью и переносимостью.

Использование современного топического ретиноида с селективной рецепторной активностью крема Акклиф (трифаротен 50 мкг/г) в сочетании с персонализированной

На рисунках 2 и 3 представлены клинические случаи с признаками ретинизации кожи (пациенты 1 и 2) и развитием ретиноидного дерматита (пациент 1).

Заключение

Ретиноидный дерматит и феномен ретинизации являются ожидаемыми и прогнозируемыми проявлениями адаптации кожи к терапии ретиноидами и не должны расцениваться как признаки неэффективности или истинной непереносимости лечения. В клинической практике принципиальное значение имеет ранняя оценка индивидуальных факторов риска, включая повышенную чувствительность кожи, исходную барьерную дисфункцию, наличие сопутствующих дерматозов и особенности ухода, что позво-



Рисунок 3. **А.** До лечения. Пациент А., 15 лет. Лекарственно-индуцированное акне. **Б.** 12 недель применения крема трифаротен 0,005% 1 раз в день + специализированный уход для чувствительной кожи. Признаки ретинизации кожи. **В.** 24 недели применения крема трифаротен 0,005% 1 раз в день + специализированный уход для чувствительной кожи. Ремиссия

тактикой специализированного ухода за кожей позволяет оптимизировать соотношение эффективности и переносимости наружной терапии и повысить приверженность пациентов лечению.

Вклад авторов: Ольховская К. Б. – концепция и дизайн обзора, критический пересмотр рукописи; Вашкевич А. А. – поиск и анализ литературы, написание черновика статьи, подготовка таблиц и иллюстраций, редактирование рукописи. Все авторы одобрили рукопись (версию для публикации), а также согласились нести ответственность за все аспекты настоящей работы, гарантируя надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой ее части.

Author contributions: K. B. Olkhovskaya – review concept and design, critical revision of the manuscript; A. A. Vashkevich – literature search and analysis, drafting of the article, preparation of tables and figures, and editing of the manuscript. All authors approved the manuscript (the version to be published) and agreed to be accountable for all aspects of this work, ensuring that any questions related to the accuracy and integrity of any portion of it are appropriately reviewed and resolved.

Список литературы / References

- Zaenglein A.L., Pathy A.L., Schlosser B.J. et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 2016; 74 (5): 945–973. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.12.037>
- Nast A., Dréno B., Boffoli V. et al. European evidence-based (S3) guideline for the treatment of acne – update 2016. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016; 30 (8): 1261–1268. <https://doi.org/10.1111/jdv.13776>
- Акне вульгарные: клинические рекомендации. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. 2020. 50 с. Acne vulgaris: clinical guidelines. Russian Society of Dermatovenereologists and Cosmetologists. 2020. 50 p. (In Russ.).
- Motamedi M., Chehade A., Sanghera R., Grewal P. A clinician's guide to topical retinoids. *J Cutan Med Surg.* 2022; 26 (1): 71–78. <https://doi.org/10.1177/12034754211035091>
- Kligman A.M., Grove G.L., Hirose R., Leyden J.J. Topical tretinoin for photoaged skin. *J Am Acad Dermatol.* 1986; 15 (4 Pt 2): 836–859. [https://doi.org/10.1016/s0190-9622\(86\)70242-9](https://doi.org/10.1016/s0190-9622(86)70242-9)
- Draelos Z.D., Ertel K.D., Berge C.A. Facilitating facial retinization through barrier improvement. *Cutis.* 2006; 78 (4): 275–281.
- Draelos Z.D. The effect of retinoids on the skin barrier. *Skin Therapy Lett.* 2006; 11 (5): 1–4.
- Jacob S.E., Zapolanski T., Chayavichitsilp P. Retinoid contact allergy: myth or reality? *Dermatitis.* 2008; 19 (1): 1–5. <https://doi.org/10.2310/6620.2008.07060>
- Kligman A.M., Draelos Z.D. The effect of topical retinoids on epidermal differentiation. *J Am Acad Dermatol.* 2004; 50 (3 Suppl): S38–S42. [https://doi.org/10.1016/s0190-9622\(86\)70242-9](https://doi.org/10.1016/s0190-9622(86)70242-9)
- Kang S., Duell E.A., Fisher G.J. et al. Application of retinol to human skin in vivo induces epidermal hyperplasia and cellular retinoic acid binding protein II mRNA expression. *J Invest Dermatol.* 1995; 105 (4): 549–556. <https://doi.org/10.1111/1523-1747.ep12323445>
- Kang S., Fisher G.J., Voorhees J.J. Photoaging and topical tretinoin: therapy, pathogenesis, and prevention. *Arch Dermatol.* 1997; 133 (10): 1280–1284.
- Shalita A.R., Weiss J.S., Chalker D.K. et al. A comparison of the efficacy and safety of adapalene gel 0.1% vs tretinoin gel 0.025%. *J Am Acad Dermatol.* 2003; 49 (4 Suppl): S200–S206. [https://doi.org/10.1016/s0190-9622\(96\)90443-0](https://doi.org/10.1016/s0190-9622(96)90443-0)
- Greenspan A., Goodman G., Blume-Peytavi U. Retinoid tolerability: clinical relevance of receptor selectivity. *Dermatology.* 2003; 206 (3): 220–226.
- Tan J., Thiboutot D., Popp G., et al. Randomized phase 3 evaluation of trifarotene 50 µg/g cream treatment of moderate facial and truncal acne. *J Am Acad Dermatol.* 2019; 80 (6): 1691–1699. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.02.044>
- Снарская Е. С., Олисова О. Ю., Братковская А. В., и др. Трифаротен: новая глава в лечении акне. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2024; 27 (2): 219–230. <https://doi.org/10.17816/dv629838>
- Snarskaya E.S., Olsiva O. Yu., Bratkovskaya A.V., et al. Trifarotene: a new chapter in acne treatment. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases.* 2024; 27 (2): 219–230. (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/dv629838>
- Tan J., Miklos M. A Novel Topical Retinoid for Acne: Trifarotene 50 µg/g Cream. *Skin Therapy Lett.* 2020; 25 (2): 1–2.
- Blume-Peytavi U., Fowler J., Kemény L., et al. Trifarotene for the treatment of acne vulgaris: results of phase III studies. *J Am Acad Dermatol.* 2019; 80 (1): 169–177.
- Dréno B., Thiboutot D., Layton A., et al. Trifarotene: a new topical retinoid for acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020; 34 (1): 3–12.
- Fluhr J.W., Elias P.M. Stratum corneum barrier function. *Dermatol Clin.* 2008; 26 (1): 23–31.
- Ольховская К. Б., Вашкевич А. А. Ретиноиды в дерматологии: от структуры к клиническому применению. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2025; 28 (4): 437–448. <https://doi.org/10.17816/dv678298>
- Olkhovskaya K. B., Vashkevich A. A. Retinoids in dermatology: from structure to clinical application. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases.* 2025; 28 (4): 437–448. (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/dv678298>
- Yoshimura K., Uchida G., Okazaki M., et al. Differential expression of heparin-binding EGF-like growth factor (HB-EGF) mRNA in normal human keratinocytes induced by a variety of natural and synthetic retinoids. *Exp Dermatol.* 2003; 12 (Suppl 2): 28–34. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0625.12.s2.5.x>
- Lee J.E., Chang J.Y., Lee S.E., et al. Epidermal Hyperplasia and Elevated HB-EGF are More Prominent in Retinoid Dermatitis Compared with Irritant Contact Dermatitis Induced by Benzalkonium Chloride. *Ann Dermatol.* 2010; 22 (3): 290–299. <https://doi.org/10.5021/ad.2010.22.3.290>
- Монахов С. А. Рациональная терапия акне. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2013; (6): 47–54. <https://doi.org/10.17816/dv36869>
- Monakhov S. A. Rational therapy of acne. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases.* 2013; (6): 47–54. (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/dv36869>
- Berson D.S. The science of topical retinoids. *J Drugs Dermatol.* 2013; 12 (Suppl 8): S96–S98.
- Kang S., Voorhees J.J. Topical retinoids and cutaneous irritation. *Am J Clin Dermatol.* 2003; 4 (1): 1–8.
- Rawlings A.V., Harding C.R. Moisturization and skin barrier function. *Dermatol Ther.* 2022; 35 (1): e15222. <https://doi.org/10.1111/j.1396-0296.2004.04s1005.x>
- Fluhr J.W., Darlenski R., Tajeb A., et al. Sensitive skin syndrome. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014; 28 (1): 2–8.
- Purnawati S., Indrastuti N., Danarti R., Saefudin T. The role of moisturizers in dermatitis. *Clin Med Res.* 2017; 15(3–4):75–87. <https://doi.org/10.3121/cm.2017.1363>
- Nelson J.L., Mowad C.M. Allergic contact dermatitis: patch testing beyond the TRUE Test. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2010; 3 (10): 36–41.
- Two A.M., Wu W., Gallo R.L., Hata T.R. Rosacea: part I. Introduction, categorization, histology, pathogenesis, and risk factors. *J Am Acad Dermatol.* 2015; 72 (5): 749–758; quiz 759–60. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2014.08.028>
- Leyden J.J., Thiboutot D., Shalita A.R., et al. Evolving role of topical retinoids in acne therapy. *J Drugs Dermatol.* 2017; 16 (6 Suppl): S49–S55.
- Thielitz A., Gollnick H. Topical retinoids in acne. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2008; 6 (12): 1023–1031. <https://doi.org/10.1111/j.1610-0387.2008.06741.x>
- Bershad S., Kranjac Singer G., Parente J.E., et al. Successful treatment of acne vulgaris using a new method: results of a randomized vehicle-controlled trial of short-contact therapy with 0.1% tazarotene gel. *Arch Dermatol.* 2002; 138 (4): 481–489. <https://doi.org/10.1001/archderm.138.4.481>
- Veraldi S., Barbareschi M., Benardon S., Schianchi R. Short contact therapy of acne with tretinoin. *J Dermatolog Treat.* 2013; 24 (5): 374–376. <https://doi.org/10.3109/09546634.2012.751085>
- Yeh L., Bonati L.M., Silverberg N.B. Topical retinoids for acne. *Semin Cutan Med Surg.* 2016; 35 (2): 50–56. <https://doi.org/10.12788/j.sder.2016.024>
- Loden M. Role of topical emollients and moisturizers in the treatment of dry skin barrier disorders. *Am J Clin Dermatol.* 2003; 4 (11): 771–788. <https://doi.org/10.2165/00128071-200304110-00005>
- Del Rosso J.Q. The role of skin care as an integral component in the management of acne vulgaris: part 1: the importance of cleanser and moisturizer ingredients, design, and product selection. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2013; 6 (12): 19–27.
- Pariser D. Topical corticosteroids and topical calcineurin inhibitors in the treatment of atopic dermatitis: focus on percutaneous absorption. *Am J Ther.* 2009; 16 (3): 264–273. <https://doi.org/10.1097/MJT.0b013e31818a975c>

Статья поступила / Received 25.02.2026

Получена после рецензирования / Revised 12.03.2026

Принята в печать / Accepted 12.03.2026

Сведения об авторах

Вашкевич Арина Александровна, к.м.н., доцент, доцент кафедры дерматовенерологии¹. E-mail: aavashk@mail.ru. eLibrary SPIN: 6254-9643. ORCID: 0000-0002-3933-6922

Ольховская Кира Брониславовна, к.м.н., доцент, доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии². E-mail: olkhovskaya_kira@mail.ru. eLibrary SPIN: 9455-9482. ORCID: 0000-0003-4920-5288

¹ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

² ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия

Автор для переписки: Ольховская Кира Брониславовна. E-mail: olkhovskaya_kira@mail.ru

About authors

Vashkevich Arina A., PhD Med Sci, associate professor at Dept of Dermatovenereology¹. E-mail: aavashk@mail.ru. eLibrary SPIN: 6254-9643. ORCID: 0000-0002-3933-6922

Olkhovskaya Kira B., PhD Med Sci, associate professor at Dept of Dermatovenereology and Cosmetology². E-mail: olkhovskaya_kira@mail.ru. eLibrary SPIN: 9455-9482. ORCID: 0000-0003-4920-5288

¹ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

² Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia

Corresponding author: Olkhovskaya Kira B. E-mail: olkhovskaya_kira@mail.ru

Для цитирования: Вашкевич А. А., Ольховская К. Б. Ретиноидный дерматит и ретиноизация: от структуры ретиноидов к профилю переносимости и тактике ведения. *Медицинский алфавит.* 2026; (3): 72–79. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2026-3-72-79>

For citation: Vashkevich A.A., Olkhovskaya K.B. Retinoid dermatitis and retinization: from retinoid structure to tolerability profile and management strategies. *Medical alphabet.* 2026; (3): 72–79. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2026-3-72-79>