

<https://doi.org/10.25208/vdv5711>



Ретроспективный анализ результатов системной терапии папуло-пустулезных акне средне-тяжелой и тяжелой степени

© Хисматулина И.М.*, Файзуллина Е.В.

Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия

Обоснование. Системный изотретиноин — эффективный препарат для лечения акне, однако существенная частота рецидивов требует поиска оптимальных суточных доз, позволяющих продлить ремиссию заболевания.

Цель исследования: сравнить результаты системной терапии средне-тяжелых резистентных и тяжелых папуло-пустулезных акне изотретиноином в суточных дозах 0,5; 0,7 и 1,0 мг/кг массы тела.

Методы. В ретроспективном исследовании анализировались данные амбулаторных карт и результаты корнеометрии кожи лица 125 человек (95 больных с акне, 30 здоровых лиц). Пациенты с акне получали изотретиноин (Сотрет) в суточной дозе 0,5; 0,7 или 1,0 мг/кг массы тела, при этом у всех пациентов кумулятивная доза составила 120 мг/кг массы тела. Длительность наблюдения пациентов составила 18 месяцев.

Результаты. Системная терапия изотретиноином была эффективна у пациентов во всех сравниваемых группах, а именно: в группе I ($n = 32$) клиническое излечение наступило у 96,9% ($n = 31$), клиническая ремиссия — у 3,1% ($n = 1$); в группе II клиническое излечение — у 100% ($n = 32$); в группе III клиническое излечение — у 100% ($n = 31$). Разрешение воспалительных элементов у лиц, получавших дозы изотретиноина 0,7 и 1,0 мг/кг массы тела, происходило быстрее ($p < 0,001$). Достоверных различий дерматологического индекса акне и показателя тяжести рубцов между группами не наблюдалось. После лечения во всех группах нормализовались повышенные значения себуметрии, кожного рельефа, размера поры, пигментации. Обнаружена достоверная разница в частоте встречаемости нежелательных явлений: эритемы лица ($p = 0,002$), сухости слизистых ($p < 0,001$), повышенной травмируемости кожи ($p = 0,007$), транзиторного повышения трансаминаз ($p < 0,001$) в зависимости от дозировки изотретиноина. Количество пациентов с рецидивами, зарегистрированными при наблюдении сроком 18 недель после окончания терапии, в I группе составило 6 человек (18,75%); во II группе — 4 (12,5%), в III группе — 1 (3,2%), различия между группами достоверны ($p = 0,003$).

Заключение. Терапия средне-тяжелых резистентных и тяжелых папуло-пустулезных акне системным изотретиноином (Сотрет) в суточных дозах 0,5; 0,7 и 1,0 мг/кг при наборе кумулятивной дозы 120 мг/кг массы тела демонстрирует сравнимую клиническую эффективность. Однако частота рецидивов заболевания в периоде наблюдения длительностью 18 месяцев коррелирует с суточной дозой препарата: самый низкий риск рецидива отмечен у пациентов, принимавших системный изотретиноин в суточной дозе 1,0 мг/кг массы тела. Таким образом, более высокие суточные дозы могут рассматриваться как оптимальные для продления ремиссии акне.

Ключевые слова: акне; изотретиноин; суточные дозы; себуметрия; корнеометрия

Конфликт интересов: авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Источник финансирования: рукопись подготовлена и опубликована за счет финансирования по месту работы авторов.

Выражение признательности: авторы выражают благодарность исполнительному директору ООО «Центр Дерматология» г. Казани, кандидату медицинских наук Файзуллину Владимиру Альфредовичу за содействие в написании статьи.

Для цитирования: Хисматулина И.М., Файзуллина Е.В. Ретроспективный анализ результатов системной терапии папуло-пустулезных акне средне-тяжелой и тяжелой степени. Вестник дерматологии и венерологии. 2023;99(4):103–111. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv5711>



Retrospective analysis of the results of systemic therapy of moderate to severe papulo-pustular acne

© Irina M. Khismatulina*, Elena V. Faizullina

Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Background. Systemic isotretinoin is an effective drug for the treatment of acne, however, a significant frequency of relapses requires the search for optimal daily doses to prolong the remission of the disease.

Aims: to compare the results of systemic therapy of moderate resistant and severe papulo-pustular acne with isotretinoin in daily doses: 0.5, 0.7 and 1.0 mg/kg body weight.

Materials and methods. In a retrospective study, data from outpatient charts and the results of facial skin corneometry were analyzed in 125 people (95 patients with acne, 30 healthy individuals). Acne patients received isotretinoin (Sotret), at a daily dose of 0.5; 0.7 or 1.0 mg / kg of body weight, while in all patients the cumulative dose was 120 mg / kg of body weight. The duration of observation of patients, according to outpatient records, was 18 months.

Results. Systemic therapy with isotretinoin was effective in patients in all compared groups, clinical remission occurred in 96.9%, 100% and 100% of cases. Resolution of inflammatory elements in individuals receiving doses of isotretinoin 0.7 mg/kg and 1.0 mg/kg weight it occurred faster ($p < 0.001$). There was no significant difference between the dermatological acne index and the scar severity index between the groups. After treatment, elevated values of sebumetry, skin relief, pore size, and pigmentation were normalized in all groups. A significant difference was found in the frequency of adverse events: erythema of the face ($p = 0.002$), dryness of the mucous membranes ($p < 0.001$), increased skin injury ($p = 0.007$), transient increase in transaminases ($p < 0.001$) depending on the dosage of isotretinoin. The number of patients with relapses registered during follow-up for a period of 18 weeks after the end of therapy in group I was 6 (18.75%); in group II — 4 (12.5%), in group III — 1 (3.2%), the differences between the groups were significant ($p = 0.003$).

Conclusions. Therapy of medium-severe resistant and severe papulo-pustular acne with systemic isotretinoin (Sotret) in daily doses of 0.5, 0.7 and 1.0 mg / kg with a cumulative dose of 120 mg / kg of body weight, it demonstrates comparable clinical efficacy. However, the frequency of relapses of the disease in the follow-up period of 18 months correlates with the daily dose of the drug: the lowest risk of relapse was noted in patients taking systemic isotretinoin at a daily dose of 1.0 mg / kg body weight. Thus, higher daily doses can be considered as the most optimal for prolonging acne remission.

Keywords: acne; isotretinoin; daily doses; sebumetry; corneometry

Conflict of interest: the authors declare that there is no conflict of interest associated with the publication of this article.

Source of funding: the manuscript was prepared and published through financing at the place of work of the authors.

Acknowledgments: the authors express their gratitude to the Director of the Dermatology Center, Kazan Vladimir A. Fayzullin for assistance in writing the article.

For citation: Khismatulina I.M., Faizullina E.V. Retrospective analysis of the results of systemic therapy of moderate to severe papulo-pustular acne. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2023;99(4):103–111. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv5711>



Обоснование

Системная терапия акне изотретиноином остается наиболее эффективным способом лечения тяжелых и резистентных форм дерматоза в течение последних десятилетий. Стандартный режим дозирования, согласно отечественным и зарубежным клиническим рекомендациям, составляет 0,5 мг/кг массы тела перорально до достижения кумулятивной дозы 120–150 мг/кг массы тела [1–3]. Однако рецидивы дерматоза после прохождения курса терапии изотретиноином могут достигать 41%, что указывает на актуальность исследований по оптимизации дозирования препарата [4]. Одним из широко используемых в России препаратов системного изотретиноина является Сотрет, в научно-медицинских библиотеках найдены результаты ряда исследований эффективности и профиля безопасности применения этого препарата, проведенных на клинических базах на территории России [5–7].

Цель исследования: сравнить результаты системной терапии средне-тяжелых резистентных и тяжелых папуло-пустулезных акне изотретиноином в суточных дозах 0,5; 0,7 и 1,0 мг/кг массы тела.

Методы

Дизайн исследования

При проведении ретроспективного исследования анализировались данные амбулаторных карт 125 человек, из них 95 пациентов с акне. Контрольную группу для оценки морфофункциональных показателей составили результаты анализа кожи лица 30 здоровых человек, обратившихся в ООО «Центр Дерматология» с профилактическими целями. В амбулаторных картах фиксировались данные жалоб и анамнеза, осмотра кожных покровов с подсчетом воспалительных (папуло-пустулы, узлы) и невоспалительных (комедоны, рубцы) элементов, лабораторных и инструментальных исследований (определение морфофункциональных показателей кожи лица), отмечались побочные эффекты от терапии, сроки разрешения воспалительных элементов и сроки набора кумулятивной дозы. У пациентов определялись исходные показатели функции печени и липидного обмена, с последующим их контролем через месяц после начала терапии, а затем — каждые 3 месяца. Женщины были проинформированы о необходимости применения надежных средств контрацепции [1, 2].

Критерии соответствия

Критерии включения

Анализировались карты пациентов старше 18 лет с папуло-пустулезными акне средне-тяжелой степени, резистентными к предыдущей терапии, и папуло-пустулезными акне тяжелой степени, получавших системную терапию изотретиноином (Сотрет) в суточной дозе 0,5; 0,7 или 1,0 мг/кг массы тела.

Критерии невключения

Для анализа не отбирались карты лиц моложе 18 лет, пациентов с обострениями хронических соматических и психических заболеваний; с повышением показателей печеночных проб и/или дислипидемией в биохимическом анализе крови перед началом исследования (информация в карте); женщин с синдромом гиперандрогении (информация в карте).

Условия проведения

В анализ включены амбулаторные карты пациентов, находившихся под наблюдением на кафедре дерматовенерологии Казанского государственного медицинского университета и в ООО «Центр Дерматология» г. Казани в 2020–2022 гг.

Продолжительность исследования

Длительность наблюдения, согласно записям в амбулаторных картах, составила 18 месяцев.

Описание медицинского вмешательства

По данным амбулаторных карт были сформированы следующие группы:

I группа — 32 пациента с папуло-пустулезными акне средне-тяжелой степени, резистентными к предыдущей терапии, и папуло-пустулезными акне тяжелой степени, проведена системная терапия изотретиноином в суточной дозе 0,5 мг/кг массы тела, кумулятивная доза — 120 мг на кг массы тела;

II группа — 32 пациента с папуло-пустулезными акне средне-тяжелой степени, резистентными к предыдущей терапии, и папуло-пустулезными акне тяжелой степени, которым проведена системная терапия изотретиноином в суточной дозе 0,7 мг/кг массы тела, кумулятивная доза — 120 мг на кг массы тела; все пациенты этой группы получали начальную суточную дозу 0,5 мг/кг/день, разделенную на два приема, в течение первых 4 недель, а затем суточную дозу 0,7 мг/кг/день, разделенную на два приема;

III группа — 31 пациент с папуло-пустулезными акне средне-тяжелой степени, резистентными к предыдущей терапии, и папуло-пустулезными акне тяжелой степени, проведена системная терапия изотретиноином в суточной дозе 1,0 мг/кг массы тела, кумулятивная доза — 120 мг на кг массы тела; все пациенты этой группы получали начальную суточную дозу 0,5 мг/кг/день, разделенную на два приема, в течение первых 4 недель, а затем суточную дозу 1 мг/кг/день, разделенную на два приема;

Контрольная группа — 30 здоровых лиц от 18 до 40 лет (средний возраст — $22,1 \pm 3,9$ года), 8 мужчин, 22 женщины без заболеваний кожи в анамнезе для оценки значений корнеометрии кожи лица и показателей биохимического анализа крови.

Параметры исследования

1. Дерматологический индекс акне (ДИА), предложенный Американской академией дерматологии (1999–2000 гг.), предназначен для определения тяжести дерматоза. При подсчете индекса фиксируется количество комедонов, папул, пустул, узлов. Значение ДИА определяет тяжесть течения акне: легкая степень — от 1 до 5, средняя степень — от 6 до 10, тяжелая степень — от 11 до 15 [8]. Оценивалось количество элементов на коже поверхности лица.

2. Показатель количественной и качественной шкалы оценки постакне-рубцов G.J. Goodman, J.A. Varon, 2006 определялся на коже лица до начала и после окончания терапии. Оценка тяжести рубцов по шкале G.J. Goodman и соавт. представляет собой систему количественной классификации постакне-элементов с максимальным количеством баллов 84 [9].

3. Сроки разрешения воспалительных элементов (папуло-пустул, узлов) в неделях.

4. Длительность терапии в неделях.

5. Корнеометрия кожи лица до начала и после окончания исследования. Морфофункциональные показатели кожи лица в Т-зоне и U-зоне измерялись при помощи диагностической USB-видеокамеры CosCam (Somotech, Корея), 2016 г., с прикладным программным обеспечением. Анализировались: увлажненность кожных покровов в условных единицах (усл. ед.), себуметрия (усл. ед.), степень выраженности рельефа кожного покрова (усл. ед.), кератин (усл. ед.), пигментация (усл. ед.), размер поры (мм) до начала и на 12-й неделе терапии.

6. Результаты терапии после окончания исследования. Клиническое излечение — регресс $\geq 90\%$ проявлений от исходного уровня, клиническая ремиссия — регресс на 75–90%, без изменений — регресс 0–75% акне-проявлений, ухудшение — увеличение количества акне-элементов к концу терапии [1].

7. Количество пациентов с нежелательными явлениями, зарегистрированными до окончания терапии.

8. Количество пациентов с рецидивами, зарегистрированными до 18 месяцев после окончания терапии.

Анализ в подгруппах

Подгруппы формировались ретроспективно по данным амбулаторных карт с учетом возраст-половых характеристик пациентов, формы и степени тяжести акне, полученной суточной дозы системного изотретиноина.

Статистический анализ

Медико-биологические данные обработаны с помощью программной системы STATISTICA for Windows (версия 8.0). Значения количественных величин представлены в виде $M \pm m$, где M — выборочное среднее арифметическое и m — стандартная ошибка среднего. Значения качественных признаков представлены в виде частот и процентов. Для сравнения выборок использовали t -критерий Стьюдента. Для сравнения качественных признаков использовались методы непараметрической статистики с расчетом критерия хи-квадрат (χ^2) Пирсона. Уровень статистической значимости при проверке нулевой гипотезы — соответствующий $p < 0,05$.

Результаты

Объекты (участники)

I группа — 32 пациента с акне, мужчин 10, женщин 22, от 18 до 36 лет, средний возраст $23,5 \pm 4,6$ года, длительность заболевания составила $7,1 \pm 5,3$ года, ДИА — $10,2 \pm 2,7$, показатель тяжести постакне-рубцов по шкале Goodman — $20,2 \pm 1,9$.

II группа — 32 пациента с акне, мужчин 9, женщин 23, от 18 до 38 лет, средний возраст $24,8 \pm 6,3$ года, длительность заболевания составила $7,1 \pm 5,3$ года, ДИА — $10,1 \pm 1,9$, показатель тяжести постакне-рубцов по шкале Goodman — $20,1 \pm 0,9$.

III группа — 31 пациент с акне, мужчин 9, женщин 22, от 18 до 48 лет, средний возраст $23,5 \pm 6,7$ года, длительность заболевания составила $7,0 \pm 5,3$ года, ДИА — $10,5 \pm 1,6$, показатель тяжести постакне-рубцов по шкале Goodman — $21,4 \pm 1,3$.

Контрольная группа — 30 здоровых лиц от 18 до 40 лет (средний возраст — $22,1 \pm 3,9$ года), 8 мужчин, 22 женщины без заболеваний кожи в анамнезе для оценки значений корнеометрии кожи лица и показателей биохимического анализа крови.

Показатели корнеометрии у пациентов с резистентными средне-тяжелыми и тяжелыми папуло-пустулезными акне до лечения во всех исследованных группах характеризовались нормальными уровнями влажности и кератина в Т- и U-зонах, сопоставимыми с данными здоровых лиц ($p > 0,05$). В то же время кожа больных акне имела достоверно более высокие параметры себуметрии как в Т-зоне: в I группе — $90,2 \pm 12,5$ усл. ед. ($p = 0,002$), во II группе — $93,0 \pm 12,1$ усл. ед. ($p = 0,001$), в III группе — $92,3 \pm 9,4$ усл. ед. ($p < 0,001$), так и в U-зоне в I группе — $95,3 \pm 7,8$ усл. ед. ($p < 0,001$), во II группе — $91,8 \pm 12,4$ усл. ед. ($p < 0,001$), в III группе — $95,0 \pm 7,6$ усл. ед. ($p < 0,001$) в сравнении с контрольной группой. Выраженность кожного рельефа у пациентов была усилена в U-зоне и составила в I группе — $83,1 \pm 11,3$ усл. ед. ($p = 0,033$), во II группе — $84,1 \pm 10,3$ усл. ед. ($p = 0,02$), в III группе — $82,0 \pm 8,6$ усл. ед. ($p = 0,017$), что было достоверно выше, чем у здоровых лиц — $52,1 \pm 8,6$ усл. ед. У всех больных отмечалось статистически значимое по сравнению со здоровыми лицами увеличение среднего размера пор как в Т-зоне: в I группе — $0,105 \pm 0,018$ мм ($p = 0,008$), во II группе — $0,102 \pm 0,015$ мм ($p < 0,001$), в III группе — $0,110 \pm 0,034$ мм ($p < 0,001$), так и в U-зоне: в I группе — $0,097 \pm 0,014$ мм ($p = 0,001$), во II группе — $0,084 \pm 0,009$ мм ($p < 0,001$), в III группе — $0,092 \pm 0,013$ мм ($p < 0,001$). Исходные уровни пигментации у больных как в Т-зоне: в I группе $47,0 \pm 3,4$ усл. ед. ($p = 0,004$), во II группе — $43,9 \pm 4,0$ усл. ед. ($p = 0,048$), в III группе — $47,8 \pm 3,9$ усл. ед. ($p = 0,004$), так и в U-зоне: в I группе — $83,1 \pm 11,3$ усл. ед. ($p = 0,033$), во II группе — $84,1 \pm 10,3$ усл. ед. ($p = 0,02$), в III группе — $82,0 \pm 8,6$ усл. ед. ($p = 0,017$) были достоверно выше контрольных значений.

Основные результаты

При ретроспективном сравнении результатов системной терапии изотретиноином в суточных дозах 0,5 мг/кг в I группе ($n = 32$), 0,7 мг/кг массы во II группе ($n = 32$), 1,0 мг/кг в III группе ($n = 31$), обнаружилось, что статистически значимой разницы в сроках разрешения воспалительных элементов выявлено не было: в I группе — $20,2 \pm 2,1$ недели и во II группе — $15,9 \pm 0,4$ недели, в то время как в III группе — $12,5 \pm 0,6$ недели, кожный процесс регрессировал достоверно быстрее, чем в I группе ($p < 0,001$) и во II группе ($p < 0,001$). Длительность терапии пациентов в суточной дозе изотретиноина 0,5 мг/кг составила в I группе $26,3 \pm 3,1$ недели, что было достоверно дольше, чем у пациентов, получавших суточные дозы системного ретиноида — 1,0 мг/кг в III группе — $17,7 \pm 0,07$ недели ($p = 0,022$). Достоверных различий полученной пациентами кумулятивной дозы в I, II, III группах выявлено не было (табл. 1).

К моменту завершения системной терапии ДИА достоверно уменьшился во всех группах: в I группе с $10,2 \pm 2,7$ до $0,4 \pm 0,5$ ($p = 0,001$), во II группе — с $10,1 \pm 1,9$ до $0,3 \pm 0,4$ ($p < 0,001$), в III группе — с $10,5 \pm 1,6$ до $0,5 \pm 0,4$ ($p < 0,001$). Показатель тяжести постакне-рубцов по шкале Goodman после окончания терапии достоверно снизился и составил: в I группе $15,6 \pm 1,2$ ($p = 0,04$), во II группе — $15,1 \pm 1,4$ ($p = 0,039$) и в III группе — $14,6 \pm 1,3$ ($p < 0,001$). Достоверных различий ДИА и показателя тяжести рубцов по шкале Goodman между группами I, II, III выявлено не было (рис. 1, 2).

Системная терапия изотретиноином была эффективна у пациентов во всех сравниваемых группах,

Таблица 1. Результаты системной терапии изотретиноином в дозах 0,2 мг/кг, 0,5 мг/кг, 0,7 мг/кг массы тела у пациентов в группах I, II, III, *M + m*
 Table 1. Results of systemic therapy with isotretinoin in doses of 0.2 mg/kg, 0.5 mg/kg, 0.7 mg/kg of body weight in patients in groups I, II, III, *M + m*

Показатели	I группа (n = 32)	II группа (n = 32)	III группа (n = 31)	p		
				группы I и II	группы II и III	группы I и III
Сроки разрешения воспалительных элементов, недели	20,2 ± 2,1	15,9 ± 0,4	12,5 ± 0,6	0,147	<0,001	<0,001
Длительность терапии, недели	26,3 ± 3,1	21,8 ± 3,3	17,7 ± 0,07	0,972	0,657	0,022
Кумулятивная доза, мг/кг	120,7 ± 0,6	122,7 ± 2,3	124,5 ± 2,0	1,209	1,671	0,222



Рис. 1. Динамика ДИА у пациентов в группах I, II, III до и после лечения
 * Статистически значимая разница между показателями в группах I, II, III пациентов с акне до и после лечения, *p* < 0,05.
 Fig. 1. Dynamics of dermatological acne index in patients in groups I, II, III before and after treatment
 * Statistically significant difference between the indicators in groups I, II, III of patients with acne before and after treatment, *p* < 0.05.

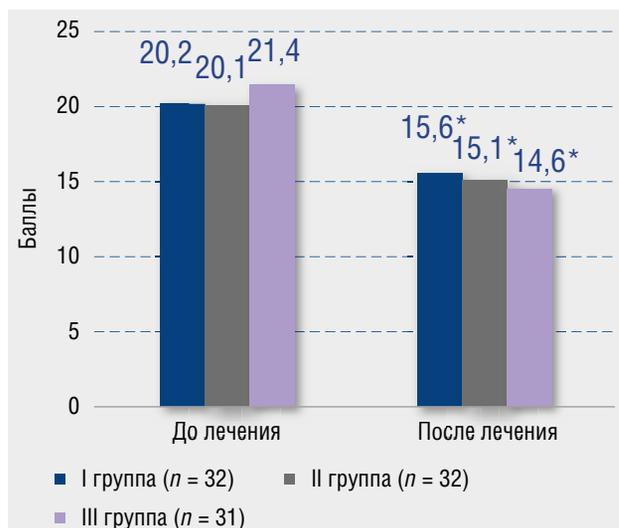


Рис. 2. Динамика регресса рубцов по шкале Goodman у пациентов в группах I, II, III
 * Статистически значимая разница между показателями в группах I, II, III пациентов с акне до и после лечения, *p* < 0,05.
 Fig. 2. Dynamics of scar regression on the Goodman scale in patients in groups I, II, III
 * Statistically significant difference between the indicators in groups I, II, III of patients with acne before and after treatment, *p* < 0.05.

а именно: в группе I (*n* = 32) клиническое излечение наступило у 96,9% (*n* = 31), клиническая ремиссия — у 3,1% (*n* = 1); в группе II клиническое излечение — 100,0% (*n* = 32), в группе III клиническое излечение — 100% (*n* = 31).

Дополнительные результаты

К моменту окончания лечения показатели корнеометрии кожных покровов достоверно снизились у пациентов во всех группах (*p* < 0,001). При этом у пациентов II и III групп, получавших стандартные и высокие дозы изотретиноина, увлажненность кожи в U-зоне после лечения упала достоверно ниже контрольных значений (*p* = 0,002 и *p* = 0,005 соответственно). После лечения у всех пациентов с акне в группах I, II, III нормализовались повышенные значения себуметрии, кожного рельефа, размера поры, пигментации (*p* < 0,001), став сопоставимыми (*p* > 0,05) с данными контрольной группы. При этом диаметр пор в T-зоне у пациентов, получавших средние и высокие дозы изотретиноина, был до-

стоверно меньше, чем у пациентов, получавших низкие дозы системного ретиноида (*p* < 0,001) (табл. 2, 3).

Нежелательные явления

У подавляющего большинства пациентов, получавших суточные дозы системного ретиноида 0,5 мг/кг массы тела, и у всех пациентов, получавших суточные дозы препарата 0,7 и 1,0 мг/кг массы тела, наблюдались ожидаемые побочные эффекты в виде сухости кожи, хейлита и эритемы лица. Обнаружена достоверная разница в частоте встречаемости наиболее распространенных ретиноид-ассоциированных состояний: эритемы лица, сухости слизистых и легкой травмируемости кожи. Эритема лица наблюдалась у 71,9% пациентов I группы (*n* = 23), что достоверно меньше (*p* = 0,002), чем у больных во II группе (*n* = 32) — 100%, и в III группе (*n* = 31) — 100%. Сухость слизистых (носа и глаз) беспокоила пациентов в I группе (*n* = 1) в 3,1% случаев, что достоверно реже (*p* < 0,001), чем во II группе (*n* = 4) — 12,5%, и в III группе (*n* = 15) — 48,4%. Повышенная травми-

Таблица 2. Динамика морфофункциональных показателей кожи лица в T-зоне у пациентов в группах I, II, III до и после лечения, $M \pm m$
Table 2. Dynamics of morphofunctional parameters of facial skin in the T-zone in patients in groups I, II, III before and after treatment, $M \pm m$

Показатели	I группа (n = 32)			II группа (n = 32)			III группа (n = 31)			Контрольная группа (n = 30)
	до лечения	после лечения	p	до лечения	после лечения	p	до лечения	после лечения	p	
Увлажненность кожных покровов, усл. ед.	30,6 ± 4,1	21,0 ± 2,3**	0,045	31,3 ± 6,8	16,9 ± 1,5	0,039	29,5 ± 3,4	12,8 ± 2,9**	<0,001	32,7 ± 9,7
Себуметрия, усл. ед.	90,2 ± 12,5*	33,3 ± 3,6	<0,001	93,0 ± 12,1*	31,7 ± 1,8	<0,001	92,3 ± 9,4*	26,9 ± 4,4	<0,001	38,9 ± 6,2
Степень выраженности рельефа кожного покрова, усл. ед.	78,7 ± 8,6	60,1 ± 11,3	0,195	77,5 ± 2,8	70,5 ± 6,7	0,338	75,9 ± 7,0	62,7 ± 10,3	0,293	57,3 ± 11,2
Кератин, усл. ед.	17,8 ± 10,7	18,0 ± 14,4	0,991	20,7 ± 16,7	27,2 ± 19,2	0,799	21,2 ± 13,3	19,9 ± 14,8	0,948	19,8 ± 14,0
Размер поры, мм	0,105 ± 0,018*	0,041 ± 0,015	0,008	0,102 ± 0,015*	0,035 ± 0,002**	<0,001	0,110 ± 0,034*	0,024 ± 0,001**	0,014	0,038 ± 0,009
Пигментация, усл. ед.	47,0 ± 3,4*	25,6 ± 2,2	<0,001	43,9 ± 4,0*	21,0 ± 3,5	<0,001	47,8 ± 3,9*	26,6 ± 3,2	<0,001	30,3 ± 3,4

* Статистически значимая разница между показателями в группах пациентов с акне (I группа, II группа, III группа) и показателями контрольной группы, $p < 0,05$.

** Статистически значимая разница между показателями I и III, II и III групп пациентов с акне после окончания терапии, $p < 0,05$.

* Statistically significant difference between the indicators in the groups of patients with acne (group I, group II, group III) and the indicators of the control group, $p < 0,05$.

** Statistically significant difference between the indicators in patients with acne in groups I and III, II and III after the end of therapy, $p < 0,05$.

Таблица 3. Динамика морфофункциональных показателей кожи лица в U-зоне у пациентов в группах I, II, III до и после лечения, $M \pm m$
Table 3. Dynamics of morphofunctional parameters of facial skin in the U-zone in patients in groups I, II, III before and after treatment, $M \pm m$

Показатели	I группа (n = 32)			II группа (n = 32)			III группа (n = 31)			Контрольная группа (n = 30)
	до лечения	после лечения	p	до лечения	после лечения	p	до лечения	после лечения	p	
Увлажненность кожных покровов, усл. ед.	29,1 ± 3,0	19,8 ± 1,4**	0,005	32,7 ± 5,1	12,8 ± 1,4**	<0,001	31,0 ± 8,1	11,4 ± 3,1**	0,028	34,1 ± 7,2
Себуметрия, усл. ед.	95,3 ± 7,8*	32,8 ± 6,7	<0,001	91,8 ± 12,4*	31,7 ± 4,6	<0,001	95,0 ± 7,6*	22,2 ± 8,4	<0,001	42,4 ± 9,4
Степень выраженности рельефа кожного покрова, усл. ед.	83,1 ± 11,3*	65,5 ± 2,4	0,133	84,1 ± 10,3*	58,5 ± 4,5	0,026	82,0 ± 8,6*	69,3 ± 2,0	0,498	52,1 ± 8,6
Кератин, усл. ед.	18,6 ± 16,7	15,0 ± 12,3	0,834	24,5 ± 11,8	33,0 ± 17,2	0,685	21,5 ± 12,3	24,4 ± 9,7	0,834	17,6 ± 17,1
Размер поры, мм	0,097 ± 0,014*	0,047 ± 0,003	0,001	0,084 ± 0,009*	0,046 ± 0,006	0,001	0,092 ± 0,013*	0,034 ± 0,015	0,005	0,042 ± 0,002
Пигментация, усл. ед.	50,8 ± 38*	35,1 ± 1,2	<0,001	56,5 ± 2,7*	39,4 ± 1,8	<0,001	52,4 ± 4,0*	32,5 ± 1,7	<0,001	30,4 ± 6,9

* Статистически значимая разница между показателями в группах пациентов с акне (I группа, II группа, III группа) и показателями контрольной группы, $p < 0,05$.

** Статистически значимая разница между показателями I и III, II и III групп пациентов с акне после окончания терапии, $p < 0,05$.

* Statistically significant difference between the indicators in the groups of patients with acne (group I, group II, group III) and the indicators of the control group, $p < 0,05$.

** Statistically significant difference between the indicators in patients with acne in groups I and III, II and III after the end of therapy, $p < 0,05$.

руемость кожи регистрировалась у пациентов I группы ($n = 1$) в 3,1% наблюдений, что достоверно реже ($p = 0,007$), чем в III группе ($n = 7$) — 21,9%. У пациентов III группы достоверно чаще, чем в других группах ($p < 0,001$), отмечалось транзиторное повышение трансаминаз, у 12 больных — 38,7%. Показатели функциональных проб печени повышались незначительно и достоверно не превышали данные контрольной группы. Данные реакции не потребовали отмены системного изотретиноина (табл. 4).

Существенных различий биохимических показателей функции печени и липидного обмена у пациентов в I и II группах в процессе лечения и контрольной группе выявлено не было. Количество пациентов с рецидивами, зарегистрированными до 18 месяцев после окончания терапии, в I группе составило 6 человек (18,75%); во II группе — 4 (12,5%), в III группе — 1 (3,2%), различия между группами достоверны ($p = 0,003$).

Обсуждение

Исследования перед выходом системного изотретиноина в клиническую практику в 1982 г. были направлены на определение средней суточной и курсовой дозы с целью достижения максимального клинического эффекта. На основании полученных результатов были сформулированы основные рекомендации: 0,5–1,0 мг/кг в сутки, на курс 120–150 мг/кг. В дальнейшем появилось много сообщений об эффективности низких доз системного изотретиноина в терапии акне. С целью разрешения многочисленных споров было проведено масштабное исследование сравнения клинической эффективности и противорецидивной активности низкой (0,1 мг/кг), средней (0,5 мг/кг) и высокой (1,0 мг/кг) суточной дозы системного ретиноида [10, 11]. Было установлено, что независимо от дозы у большинства пациентов регистрируется выраженный клинический эффект в период от 12 до 20 недель лечения. Наблюдение за пациентами продолжалось в течение последующих 18 месяцев после окончания курса, в результате была констатирована прямая корреляционная зависимость необходимости повторного проведения курса лечения

системным изотретиноином от дозы. Самая низкая потребность в повторном лечении была отмечена у пациентов, принимавших системный изотретиноин в суточной дозе 1,0 мг/кг.

Наше ретроспективное сравнение результатов системной терапии средне-тяжелых резистентных и тяжелых папуло-пустулезных акне изотретиноином в суточных дозах: 0,5; 0,7 и 1,0 мг/кг массы (кумулятивная доза 120 мг/кг) также показало эффективность используемых схем лечения во всех трех группах. Длительность терапии у пациентов, получавших суточную дозу изотретиноина 0,5 мг/кг, была достоверно больше ($p = 0,022$), чем у лиц, получавших суточные дозы 1,0 мг/кг массы. Однако при достижении кумулятивной дозы, одинаковой для всех групп пациентов (120 мг/кг массы тела), достоверной разницы ДИА и показателя тяжести рубцов не наблюдалось. Исследование морфофункциональных параметров кожи пациентов показало нормализацию изначально повышенных значений себуметрии, кожного рельефа, размера поры, пигментации во всех исследованных группах. При применении изотретиноина в дозировке 0,7 и 1,0 мг/кг массы тела ($p < 0,001$) размер пор в Т-зоне достоверно уменьшился ($p < 0,001$), однако при этом достоверно ($p < 0,05$) ухудшились показатели гидратации кожи в Т-зоне и U-зоне по сравнению с лицами, которые получали препарат в стандартных дозах 0,5 мг/кг массы. Для коррекции сухости кожи в руководствах по ведению пациентов с акне рекомендуется дополнительное применение увлажняющих и смягчающих некомедогенных топических средств для ухода [1, 2].

Обнаружены достоверные различия в частоте наиболее распространенных ретиноид-ассоциированных состояний: эритемы лица ($p = 0,002$), сухости слизистых ($p < 0,001$), повышенной травмируемости кожи ($p = 0,007$) и транзиторного повышения трансаминаз ($p < 0,001$) в зависимости от дозировки системного ретиноида. Полученные результаты в целом соответствуют данным отечественных и зарубежных исследователей об ассоциации перечисленных состояний с высокими дозами препарата [2, 5, 6].

Таблица 4. Распределение нежелательных явлений у пациентов с акне в группах I, II, III, абс., %
Table 4. Distribution of adverse events in patients with acne in groups I, II, III, abs., %

Показатели переносимости терапии	I группа (n = 32)		II группа (n = 32)		III группа (n = 31)		p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Сухость кожи	29	90,6	32	100,0	31	100,0	0,442
Хейлит	31	96,9	32	100,0	31	100,0	1,000
Эритема лица	23	71,9	32	100,0	31	100,0	0,002
Обратимое выпадение волос	1	3,1	1	3,1	1	3,2	0,999
Повышенная травмируемость кожи	1	3,1	1	3,1	7	21,9	0,007
Сухость слизистых (носа и глаз)	1	3,1	4	12,5	15	48,4	<0,001
Снижение настроения	1	3,1	1	3,1	3	9,7	0,384
Повышение трансаминаз	1	3,1	2	6,3	12	38,7	<0,001

Количество пациентов с рецидивами, зарегистрированными до 18 месяцев после окончания лечения, было достоверно ниже в группах, получавших суточные дозы 0,7 и 1,0 мг/кг массы тела, по сравнению с суточной дозой 0,5 мг/кг массы тела ($p = 0,003$).

Заключение

При ретроспективном сравнении результатов системной терапии средне-тяжелых резистентных и тяжелых папуло-пустулезных акне изотретиноином (Сотрет) в суточных дозах 0,5; 0,7 и 1,0 мг/кг массы тела, при одинаковой кумулятивной дозе 120 мг/кг массы тела, клиническая эффективность достигнута в 96,9%, 100% и 100% случаев соответственно. Зарегистрированные в амбулаторных картах нежелательные явления не являлись серьезными, носили

дозозависимый характер, клинически выражались хейлитом и ретиновым дерматитом. Значения показателей печеночных ферментов на всем протяжении лечения не являлись значимыми и не требовали снижения суточной дозы системного ретиноида. При этом количество пациентов с рецидивами в течение 18 месяцев после завершения курса терапии было достоверно ниже ($p = 0,003$) в группах, получавших суточные дозы системного изотретиноина 0,7 и 1,0 мг/кг массы тела.

Полученные данные демонстрируют, что более высокие суточные дозы системного изотретиноина (Сотрет) позволяют снизить количество рецидивов акне, что делает возможным рассматривать их в качестве оптимальных в случаях, когда особенно важно продление ремиссии. ■

Литература/References

1. Акне вульгарные. Клинические рекомендации. Российское общество дерматовенерологов и косметологов; 2020. 33 с. [Akne vul'garnye. Klinicheskie rekomendacii. (Acne vulgar. Clinical recommendations.) Rossijskoe obshhestvo dermatovenerologov i kosmetologov; 2020. 32 p. (In Russ.)] https://www.cnikvi.ru/docs/clinic_recs/klinicheskie-rekomendatsii-2019-2020/files/KP%20Akne%202020.docx (28 January 2023)
2. Nast A, Dréno B, Bettoli V, Bukvic Mokos Z, Degitz K, Dressler C, et al. European evidence-based (S3) guideline for the treatment of acne — update 2016 — short version. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2016;30(8):1261–1268. doi: 10.1111/jdv.13776
3. Самцов А.В. Изотретиноин — 40-летний опыт применения изотретиноина в лечении акне. Вестник дерматологии и венерологии. 2020;96(2):58–63 [Samcov AV. Isotretinoin — 40 years of experience in the use of isotretinoin in the treatment of acne. *Vestnik dermatologii i venerologii.* 2020;96(2):58–63. (In Russ.)] doi: 10.25208/vdv1135
4. Кохан М.М., Кениксфест Ю.В., Шайбакова Ю.Б., Полякова Н.В., Топычканова Е.П., Кашеева Я.В. Эффективность и безопасность терапии больных акне с применением системного изотретиноина: доказательные данные и клинический опыт. *PMЖ.* 2015;9(23):1150–1155 [Kohan MM, Keniksfest JuV, Shajbakova JuB, Poljakova NV, Topychkanova EP, Kashheeva JaV. Efficacy and safety of acne therapy with systemic isotretinoin: evidence and clinical experience. *RMZh.* 2015;9(23):1150–1155. (In Russ.)]
5. Потекаев Н.Н., Жукова О.В., Львов А.Н., Корнят М.С., Бондаренко В.В. Эффективность и профиль безопасности системного изотретиноина при лечении пациентов с тяжелыми формами акне в реальной клинической практике. Клиническая дерматология и венерология. 2021;20(3 2):185–194 [Potekaev NN, Zhukova OV, L'vov AN, Kornjat MS, Bondarenko VV. The efficacy and safety profile of systemic isotretinoin in the treatment of patients with severe acne in real clinical practice. *Klinicheskaja dermatologija i venerologija.* 2021;20(3 2):185–194. (In Russ.)] doi: 10.17116/klinderma202120032185
6. 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 JuN, Ol'hovskaja KB. Clinical effectiveness and safety profile of systemic isotretinoin in acne therapy. *Klinicheskaja dermatologija i venerologija.* 2020;19(5):730–736. (In Russ.)] doi: 10.17116/klinderma202019051730
7. Коннов П.Е., Арсеньева А.А., Токарев Ю.А. Изучение психоэмоционального статуса пациентов со средней и тяжелой степенью тяжести акне на фоне монотерапии изотретиноином (препаратом Сотрет). Вестник дерматологии и венерологии. 2020;96(6):48–55 [Konnov PE, Arsen'eva AA, Tokarev JuA. Study of the psychoemotional status of patients with moderate and severe acne on the background of isotretinoin monotherapy (with the drug Sotret). *Vestnik dermatologii i venerologii.* 2020;96(6):48–55. (In Russ.)] doi.org: 10.25208/vdv1189
8. Адаскевич В.П. Диагностические индексы в дерматологии. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний; 2014. 352 с. [Adaskevich VP. *Diagnosticheskie indeksy v dermatologii.* (Diagnostic indexes in dermatology.) Moscow: BINOM. Laboratorija znanij; 2014. 352 p. (In Russ.)] ISBN 978-5-9963-1856-8
9. Goodman GJ, Baron JA. Postacne scarring — a quantitative global scarring grading system. *J Cosmet Dermatol.* 2006;5(1):48–52. doi: 10.1111/j.1473-2165.2006.00222.x
10. Strauss JS, Rapini RP, Shalita AR, Konecky E, Pochi PE, Comite H, et al. Isotretinoin therapy for acne: results of a multicenter dose response study. *J Am Acad Dermatol.* 1984;10(3):490–496. doi: 10.1016/s0190-9622(84)80100-0
11. Stainforth JM, Layton AM, Taylor JP, Cunliffe WJ. Isotretinoin for the treatment of acne vulgaris: which factors may predict the need for more than one course? *Br J Dermatol.* 1993;129(3):297–301. doi: 10.1111/j.1365-2133.1993.tb11850.x
12. Brazzell RK, Vane FM, Ehmann CW, Colburn WA. Pharmacokinetics of isotretinoin during repetitive dosing to patients. *Eur J Clin Pharmacol.* 1983;24(5):695–702. doi: 10.1007/BF00542225

Участие авторов: все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи. Концепция и дизайн исследования — Хисматулина И.М.; сбор и обработка материала — Хисматулина И.М., Файзуллина Е.В.; написание текста — Хисматулина И.М.; редактирование — Хисматулина И.М., Файзуллина Е.В.

Authors' participation: all authors: approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article. Concept and design of the study — Irina M. Khismatulina; collection and processing of material — Irina M. Khismatulina, Elena V. Faizullina; text writing — Irina M. Khismatulina; editing — Irina M. Khismatulina, Elena V. Faizullina.

Информация об авторах

***Хисматулина Ирина Мансуровна** — к.м.н., доцент; адрес: Россия, 420012, Казань, ул. Толстого, д. 4; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7781-7786>; eLibrary SPIN: 6331-4234; e-mail: xomenko-aa@mail.ru

Файзуллина Елена Владимировна — д.м.н., профессор; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5918-2596>; eLibrary SPIN: 7939-1532; e-mail: elenafs@mail.ru

Information about the authors

***Irina M. Khismatulina** — MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor; address: 4 Tolstoy street, 420012 Kazan, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7781-7786>; eLibrary SPIN: 6331-4234; e-mail: xomenko-aa@mail.ru

Elena V. Faizullina — MD, Dr. Sci (Med.), Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5918-2596>; eLibrary SPIN: 7939-1532; e-mail: elenafs@mail.ru

Статья поступила в редакцию: 21.02.2023

Принята к публикации: 29.08.2023

Опубликована онлайн: 04.10.2023

Submitted: 21.02.2023

Accepted: 29.08.2023

Published online: 04.10.2023