

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО НАЗНАЧЕНИЯ РЕТИНОИДОВ В ТЯЖЕЛЫХ ФОРМ АКНЕ

Исамухамедова Саида Салиховна – соискатель PhD Ташкентского государственного медицинского университета кафедры дерматовенерологии, дерматолог-косметолог кафедры дерматовенерологии и косметологии Университетской клиники АКFA Medline (AMUH).

Абидова Зура Муратходжаевна - д.м.н., дерматовенеролог и руководитель кафедры дерматовенерологии и косметологии Университетской клиники АКFA Medline (AMUH).

Хаитов Кахрамон Наджмитдинович-д.м.н., профессор заведующий кафедры дерматовенерологии и косметологии Ташкентского государственного медицинского университета

Абидов Х.А.- PhD, доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии Ташкентского государственного медицинского университета

Аннотация.

Цель исследования: провести анализ эффективности дифференцированного назначения системного изотретиноина- препарата «Изона» (Softgel Healthcare Private Ltd. Индия) в лечении тяжелой форм акне, резистентной к стандартной терапии.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 30 пациентов (6 мужчин и 18 женщин) в возрасте от 18 до 35 лет (средний возраст $22,2 \pm 4,1$ года) с тяжелой формой акне, ранее получавших системную терапию.

Выводы. Исследование показало значительное улучшение состояния кожи у большинства пациентов. Средний балл ДИА снизился с 15 (тяжелая степень акне) до 3 (легкая степень акне), что соответствует выраженному клиническому улучшению. Снижение сопровождалось статистически значимой разницей ($p < 0,001$). Параллельно с улучшением состояния кожи, было отмечено достоверное уменьшение показателя качества жизни по шкале CADL, что также указывает о положительном влиянии терапии на психоэмоциональное состояние ($p < 0,001$).

Ключевые слова: дерматология, акне, лечение, изона (изотретиноин).

Annotasiya.

Tadqiqot maqsadi: standart terapiyaga chidamli akne og'ir shakllarini davolashda tizimli izotretinoin, preparat «Izona» (Softgel Healthcare Private Ltd. Indiq) samaradorligini tahlil qilish.

Materiallar va usullar. Tadqiqotda 18 yoshdan 35 yoshgacha bo'lgan (o'rtacha yoshi $22,2 \pm 4,1$ yil) o'rtacha va og'ir akne bilan og'rigan, ilgari tizimli terapiya olgan 30 bemor (6 erkak va 18 ayol) ishtirok etdi.

Xulosa: Tadqiqot ko'pchilik bemorlarda terining holati sezilarli darajada yaxshilanganligini ko'rsatdi. O'rtacha DIA ball 15 (qattiq akne) dan 3 (engil akne) ga kamaydi, bu sezilarli klinik yaxshilanishga mos keladi. Kamaytirish statistik jihatdan muhim farq bilan birga keldi ($p < 0.001$). Teri holatining yaxshilanishi bilan bir qatorda, CADL shkalasi bo'yicha hayot

sifati ko'rsatkichining ishonchli pasayishi qayd etildi, bu ham terapiyaning psixoemotsional holatga ijobiy ta'sirini ko'rsatadi ($p < 0,001$).

Kalit so'zlar: dermatologiya, akne, davolash, «Izona» (izotretinoin).

Abstract.

Objective: analyze the effectiveness of systemic isotretinoin, the drug «Izona» (Softgel Healthcare Private Ltd. India), in the treatment of severe acne, resistant to standard therapy.

Materials and methods. The study involved 30 patients (6 men and 18 women) aged 18 to 35 years (mean age 22.2 ± 4.1 years) with severe acne who had previously received systemic therapy.

Conclusions. The study showed a significant improvement in skin condition in most patients. The average DIA score decreased from 15 (severe acne) to 3 (mild acne), which corresponds to significant clinical improvement. The decrease was accompanied by a statistically significant difference ($p < 0.001$). In parallel with the improvement in skin condition, a reliable decrease in the quality-of-life indicator on the CADI scale was noted, which also indicates a positive effect of therapy on the psychoemotional state ($p < 0.001$).

Keywords: dermatology, acne, treatment, «Izona» (isotretinoin).

Акне (*acne vulgaris*) – одно из самых распространенных дерматологических заболеваний, поражающее людей всех возрастов, но особенно часто встречающееся в подростковом и юношеском возрасте. В большинстве случаев акне протекает в легкой или средней форме и успешно поддается лечению [1-15]. Однако, значительная часть пациентов страдает от тяжелых форм угревой болезни, которые оказывают существенное негативное влияние на качество жизни, психоэмоциональное состояние и социальную адаптацию [1-15]. В связи с этим, изучение актуальности и эпидемиологии тяжелых форм акне является важной задачей современной дерматологии.

Тяжёлые формы угревой болезни, характеризующиеся множественными воспалительными элементами (папулы, пустулы, узлы, кисты), не только оказывают существенное влияние на качество жизни пациентов, приводя к психологическим проблемам, социальной изоляции и снижению самооценки, но и часто оставляют после себя стойкие рубцовые изменения [1-15].

Тяжелые формы угревой болезни, такие как конглобатные угри, флегмонозные угри и узловато-кистозные угри, характеризуются глубоким воспалением, образованием болезненных узлов, кист и абсцессов, а также высоким риском образования рубцов. Актуальность проблемы обусловлена следующими факторами:

Высокая распространенность: несмотря на то, что тяжелые формы акне встречаются реже, чем легкие и средние, их распространенность остается значительной. По разным оценкам, они составляют от 15% до 20% всех случаев угревой болезни [18]. **Выраженное негативное влияние на качество жизни:** Тяжелые формы акне приводят к значительному снижению качества жизни пациентов. Постоянное воспаление, боль, видимые дефекты кожи, рубцы и пигментация вызывают чувство стыда, неуверенности в себе, социальной изоляции и депрессии [5, 8, 11, 12, 18]. **Трудности в лечении:** Тяжелые формы акне часто резистентны к традиционным методам лечения, таким как топические ретиноиды и антибиотики. Требуется применение системных препаратов, таких как изотретиноин, которые, несмотря на высокую эффективность, имеют ряд побочных эффектов и требуют тщательного мониторинга [18]. **Риск образования рубцов:** Тяжелые формы акне характеризуются высоким риском образования рубцов, которые могут быть атрофическими, гипертрофическими или

келоидными. Рубцы от акне часто являются пожизненными и трудно поддаются коррекции [5, 8, 11, 12, 18]. Психологические последствия: Тяжелые формы акне могут приводить к развитию тревожных расстройств, депрессии и суицидальных мыслей, особенно у подростков и молодых людей [5, 8, 11, 12, 18].

Эпидемиологические данные о тяжелых формах акне ограничены, что связано с трудностями в диагностике и классификации заболевания. Однако, некоторые закономерности все же можно выделить:

Возраст: Тяжелые формы акне чаще встречаются в подростковом и юношеском возрасте, в период гормональной перестройки организма [5, 8, 11, 12, 18]. **Пол:** у мужчин тяжелые формы акне встречаются чаще, чем у женщин. Это может быть связано с более высоким уровнем андрогенов у мужчин [5, 8, 11, 12, 18]. **Генетическая предрасположенность:** Наследственность играет важную роль в развитии акне, в том числе и тяжелых форм. Наличие акне у родителей повышает риск развития заболевания у детей [19]. **Этническая принадлежность:** Некоторые исследования показывают, что тяжелые формы акне чаще встречаются у представителей азиатской расы [5, 8, 11, 12, 18]. **Факторы окружающей среды:** Курение, стресс, неправильное питание и использование комедогенной косметики могут усугублять течение акне и способствовать развитию тяжелых форм [5, 8, 11, 12, 18]. **Сопутствующие заболевания:** Некоторые заболевания, такие как синдром поликистозных яичников [5, 8, 11, 12, 18].

Понимание патогенеза угревой болезни является основой для разработки эффективных стратегий лечения. В развитии тяжёлых форм акне *vulgaris* ключевую роль играют следующие факторы: **гиперпродукция кожного сала (себума):** Андрогены стимулируют активность сальных желез, приводя к избыточному выделению себума, создающего благоприятную среду для размножения бактерий [5, 8, 11, 12, 18, 20, 22, 29]. **Нарушение кератинизации:** Ускоренное образование и задержка отмерших клеток эпителия в устьях волосяных фолликулов приводят к образованию комедонов (чёрных и белых точек) [5, 8, 11, 12, 18, 20, 22, 29]. **Колонизация *Propionibacterium acnes* (*Cutibacterium acnes*):** Анаэробные бактерии *P. acnes*, обитающие в сальных железах, расщепляют себум, образуя свободные жирные кислоты, которые вызывают воспаление [5, 8, 11, 12, 18, 20, 22, 29]. **Воспаление:** Иммунная система реагирует на бактерии и продукты их жизнедеятельности, запуская каскад воспалительных реакций, приводящих к образованию папул, пустул, узлов и кист [5, 8, 11, 12, 18, 20, 22, 29].

В лечении тяжёлых форм угревой болезни ключевую роль играют ретиноиды – производные витамина А, обладающие мощным комедонолитическим, противовоспалительным и себостатическим действием. Однако, несмотря на высокую эффективность, применение высоких доз системных ретиноидов сопряжено с рядом побочных эффектов или ограничение приема из за ряда сопутствующих заболеваний, что требует индивидуального подхода к выбору препарата, дозировки и схемы лечения [2-15, 16, 17, 21, 23, 27, 29].

Изотретиноин -единственный системный ретиноид, одобренный FDA для лечения тяжёлых форм угревой болезни, резистентных к другим видам терапии. Оказывает комплексное воздействие на основные звенья патогенеза угревой болезни. Дозировка подбирается индивидуально, исходя из массы тела пациента и тяжести заболевания. Обычно начинают с классической дозировки 0,5 мг/кг/сутки, постепенно увеличивая до 1 мг/кг/сутки. Курс лечения составляет 4-6 месяцев, в зависимости от достижения кумулятивной дозы 120-150 мг/кг [25, 28]. Во время лечения системными ретиноидами в классической дозе 0,5мг/кг/сут или 1 мг/кг/сут необходимо регулярно контролировать очень часто-возникающие побочные эффекты (хейлиты, сухость слизистых оболочек, ретиноидный дерматит, артралгии, миалгии). Рекомендуется проводить

лабораторные исследования (общий анализ крови, биохимический анализ крови с определением липидного спектра и печеночных ферментов) каждые 6-8 недель. При необходимости дозу ретиноида следует корректировать или временно прекращать лечение, не набрав желаемую кумулятивную дозировку, что в свою очередь повышал риск рецидива через 2-4 месяца после прекращения препарата [1, 3, 8, 10, 11, 12].

Сухость кожи и слизистых оболочек: является наиболее распространенным побочным эффектом ретиноидов. Рекомендуется использовать увлажняющие кремы, бальзамы для губ и глазные капли.

Хейлит: часто встречается при лечении изотретиноином. Рекомендуется использовать специальные бальзамы для губ с SPF-защитой.

Ретиноидный дерматит: может возникать в весной и летом в период усиленной инсоляции, во время пребывания на море. Рекомендуется избегать прямых солнечных лучей и не загорать, наносить постоянно солнцезащитные крема с фактором защиты 50.

Повышение уровня липидов в крови: часто встречается при лечении высокими дозировками изотретиноином. Рекомендуется соблюдать диету с ограничением жиров и регулярно контролировать уровень липидов в крови.

Артралгии и миалгии (боли в суставах и мышцах): рекомендуется снизить дозу препарата или временно прекратить лечение.

Депрессия и суицидальные мысли: Редкий, но серьезный побочный эффект при дозировках 1 мг/кг/сут системного изотретиноина. Необходимо тщательно мониторить психическое состояние пациентов и при необходимости направлять их к психиатру.

Тератогенный эффект: Любой изотретиноин противопоказан беременным женщинам, во время лактации и женщинам, планирующим беременность. Необходимо использовать надежные методы контрацепции во время лечения и в течение месяца после его окончания.

Актуальность проблемы

Серьезные побочные эффекты при классической дозировке изотретиноина приводил пациентов к прекращению лечения, не достигнув кумулятивной дозы, что в свою очередь повышал риск рецидива через несколько месяцев. Качество жизни пациентов при рецидиве опять снижался и появлялась фобия начать лечение заново. В связи с этим режим фиксированной «малой дозы» изотретиноина демонстрирует высокую эффективность, быстрое достижение клинически значимого результата, а значимое снижение частоты нежелательных эффектов обуславливает удовлетворительную переносимость и повышение качества жизни. Совершенствование системной терапии тяжёлых форм угревой болезни требует дифференцированного подхода к назначению ретиноидов, учитывающего индивидуальные особенности пациента, тяжесть заболевания и наличие сопутствующих патологий. Изотретиноин остается единственным препаратом выбора для лечения тяжёлых форм угревой болезни, резистентных к другим видам терапии. Важным аспектом является информирование пациентов о возможных побочных эффектах ретиноидов и обучение правильному уходу за кожей во время лечения. Только комплексный подход, основанный на современных знаниях патогенеза угревой болезни и индивидуальных особенностях пациента, позволяет достичь стойкой ремиссии и улучшить качество жизни пациентов с тяжёлыми формами акне.

Цель исследования: провести анализ эффективности дифференцированного назначения системного изотретиноина- препарата «Изона» (Softgel Healthcare Private Ltd. Индия) в лечении среднетяжелой и тяжелой форм акне, резистентной к

стандартной терапии фиксированной дозой в 20 мг в сутки, достигнув кумулятивной дозировки 120 мг/кг со средним весом 50-70 кг.

Методы исследования: В исследовании приняли участие 30 пациентов (6 мужчин и 18 женщин) в возрасте от 18 до 35 лет (средний возраст $22,2 \pm 4,1$ года) тяжелой формой акне, резистентной к предшествующей терапии. Длительность заболевания варьировалась от 1 до 11 лет, причем у половины пациентов (50%) она составляла от 4 до 7 лет. 40% (12 пациентов) ранее получали лечение различными методами, включая наружные ретиноиды (третиноин, адапален), азелаиновую кислоту, системные антибиотики (тетрациклины, доксициклин), гель бензоилпероксида и другие препараты, но без значимого эффекта. Тяжесть акне оценивалась до и после лечения с помощью Дерматологического индекса акне (ДИА), учитывающего количество комедонов, папул, пустул и узлов. Качество жизни пациентов оценивалось с помощью Кардиффского индекса акне-инвалидизации (CADI), состоящего из 5 вопросов, до и после терапии. Перед началом и после завершения курса лечения проводилось клиническое и биохимическое обследование крови, а у женщин – тесты на беременность (в связи с тератогенными свойствами изотретиноина). Всем пациентам назначалась монотерапия препаратом «Изона» (изотретиноин) в фиксированной дозе 20 мг в сутки. Общая кумулятивная доза составляла 120 мг/кг, со средним весом 50-70 кг, а продолжительность лечения составляла 10-14 месяцев (в среднем 52 ± 8 недели).

Результаты и обсуждение: Исследование показало значительное улучшение состояния кожи у большинства пациентов. Средний балл ДИА снизился с 15 (тяжелая степень акне) до 3 (легкая степень акне), что соответствует выраженному клиническому улучшению. Снижение сопровождалось статистически значимой разницей ($p < 0,001$). Параллельно с улучшением состояния кожи, было отмечено достоверное уменьшение показателя качества жизни по шкале CADI, что также указывает о положительном влиянии терапии на психоэмоциональное состояние ($p < 0,001$).

При приеме фиксированной «малой» дозы 20 мг/сут изотретиноина проявлялись побочные эффекты, такие как сухость кожи и слизистых оболочек, хейлит. Необходимо отметить, что такие побочные эффекты как артралгии, миалгии, обострение аллергических заболеваний, повышение печеночных ферментов и гипертриглицеридемии не отмечалось. Все пациенты достигли кумулятивной дозы в 120 мг/кг без желания прекратить терапию. Общее состояние и качество жизни пациентов была удовлетворительной. Но для обширного анализа исследования, требуется большая выборка пациентов для отслеживания отдаленных результатов.

Заключение:

Изотретиноин остается единственным препаратом выбора для лечения тяжёлых форм угревой болезни, резистентных к другим видам терапии. Важным аспектом является информирование пациентов о возможных побочных эффектах ретиноидов и обучение правильному уходу за кожей во время лечения. Дифференцированный режим назначения – фиксированной «малой дозы» изотретиноина демонстрирует высокую эффективность, быстрое достижение клинически значимого результата, а значимое снижение частоты нежелательных эффектов обуславливает удовлетворительную переносимость и повышение качества жизни. Препарат «Изона» (Softgel Healthcare Private Ltd. Индия) оказался высокоэффективным ретиноидом для лечения тяжелых форм акне, в ходе исследования которого состояние пациентов на протяжении всего курса лечения было удовлетворительным, без значимых побочных эффектов, что создавало более щадящий режим достижения кумулятивной дозы и снижало риск рецидива акне в дальнейшем.

Список литературы

1. Адаскевич, В.П. Акне и розацеа / В.П. Адаскевич. – М.: Континент-Пресс, 2021. 160 с.
2. Аравийская, Е.Р. Акне и постакне: возможности современной терапии / Е.Р. Аравийская, А.А. Соколовский. – СПб.: Издательство Н-Л, 2020. 176 с.
3. Баткаев, Э.А. Акне: современные методы диагностики и лечения / Э.А. Баткаев, А.М. Волнухин. – М.: Бином, 2022. 160 с.
4. Дмитриев, Г.А. Акне и розацеа: современные аспекты терапии / Г.А. Дмитриев, Е.В. Малова. – М.: Медицинское информационное агентство, 2021. 112 с.
5. Заславский, Д.В. Акне: современные аспекты патогенеза и терапии / Д.В. Заславский, О.И. Орлова. – М.: ИД «Видар-М», 2022. 144 с.
6. Иванова, Ю.С. Акне: комплексный подход к терапии / Ю.С. Иванова, О.Л. Иванова. – М.: StatusPraesens, 2022. 72 с.
7. Кочергин, Н.Г. Акне: современные методы терапии / Н.Г. Кочергин, Ю.В. Сергеев. – М.: Бином. Лаборатория знаний, 2021. 192 с.
8. Кубанова, А.А. Клинические рекомендации. Дерматовенерология / А.А. Кубанова. – М.: Деловой экспресс, 2021. 520 с.
9. Ляшенко, А.О. Современные подходы к терапии акне / А.О. Ляшенко, О.В. Знаменская. – М.: Практическая медицина, 2022. 88 с.
10. Махнева, Н.В. Акне: современные подходы к диагностике и лечению / Н.В. Махнева, Е.А. Юцковская. – М.: Медицинская книга, 2023. 128 с.
11. Монахов, К.Н. Акне: современные аспекты патогенеза, клиники и терапии / К.Н. Монахов, А.Ю. Сергеев. – СПб.: Издательство ДЕАН, 2020:128.
12. Потеекаев, Н.Н. Акне и постакне: современные методы коррекции / Н.Н. Потеекаев, Е.В. Козина. – М.: Клиническая дерматология, 2023. 96 с.
13. Резайкина, А.В. Акне: современные методы лечения / А.В. Резайкина, Е.В. Эверт. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023. 144 с.
14. Самцов, А.В. Акне и розацеа: современные методы лечения / А.В. Самцов, В.В. Барбинов. – СПб.: СпецЛит, 2021. 288 с.
15. Тикоцкий, А.А. Современные методы лечения акне / А.А. Тикоцкий, И.И. Кохан. – Минск: Белорусская наука, 2022. 203 с.
16. Alexis, A.F. Acne vulgaris in skin of color: Practical approaches for effective management. / A.F. Alexis, S. Sergay, V. Taylor // J Am Acad Dermatol. 2024;90(1):1-17.
17. Bhate, K. Acne vulgaris: treatment strategies / K. Bhate, J.T. Kraft // Dermatol Clin. 2020;38(3):303-317.
18. Bienenfeld, A. Acne Vulgaris: Evidence-Based Updates on Etiology, Diagnostics, and Management / A. Bienenfeld, A. Nagler, J. Orlow // JAMA. 2023; 329(18)1591-1602.
19. Dessinoti, C. Acne: what's new in genetics / C. Dessinoti, C. Katsambas // J Eur Acad Dermatol Venereol. 2021;35(1):25-31.
20. Fox, L. Acne vulgaris: new paradigms in pathogenesis and treatment. / L. Fox, A. Csongradi, A. Sarkar // Drugs. 2021;81(12):1319-1333.
21. Gollnick, H.P.S. Management of acne: a report from a Global Alliance to Improve Outcomes in Acne / H.P.S. Gollnick, W.J. Cunliffe, A. Berson // J. Am. Acad. Dermatol. 2023;49(1.1):1-37.
22. Harper, J.C. An update on the pathogenesis and management of acne vulgaris / J.C. Harper // J Am Acad Dermatol. 2023;88(3.1):1-10.
23. Kraft, J.T. Management of Acne. / J.T. Kraft, K. Bhate // Semin Cutan Med Surg. 2021;40(1):12-18.
24. Kwon, H.H. Updates on acne vulgaris / H.H. Kwon, J.S. Suh, J.Y. Lee // J Eur Acad Dermatol

Venereol. 2020;34(4);682-689.

25. *Layton, A. The use of isotretinoin in acne / A. Layton // Dermato-Endocrinology. 2020;1(3):162-169.*

26. *McLaughlin, J. Acne Vulgaris. / J. McLaughlin, C. Peña, A. Keri // StatPearls. 2024.Jan 15.*

27. *Rodrigues-Browne, D. Acne: A Review of Current Treatment Modalities. / D. Rodrigues-Browne, A. Steele, S. Thomas // Cureus. 2023;15(10).*

28. *Tan, J.K.L. Oral Isotretinoin in Acne Vulgaris: Current Perspectives / J.K.L. Tan, A. Tanghetti, L. Henry // Clin Cosmet Investig Dermatol. 2020;13:777-786.*

29. *Thiboutot, D.M. Pathogenesis, clinical features, and management of acne vulgaris / D.M. Thiboutot, L. Dréno, C. Basset-Seguín // J Am Acad Dermatol. 2023; 89(4):1-36.*

30. *Zaenglein, A.L. Guidelines of care for the management of acne vulgaris / A.L. Zaenglein, A. Pathy, D. Schlosser // J. Am. Acad. Dermatol. 2021;74(5):945-973.*