ПЕРЕВОД

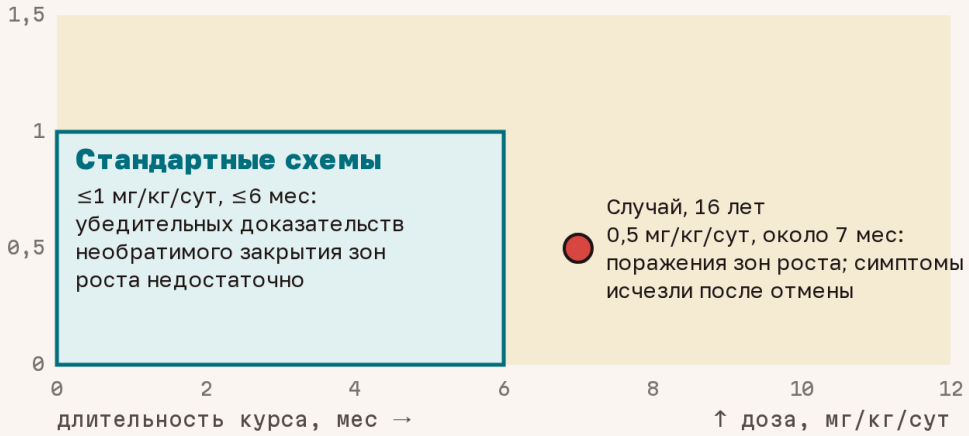
# Изотретиноин и рост подростков: систематический обзор

5 ноября 2026 • Caicedo V., Keelin J., Jasti S., et al.

СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР · JEADV CLINICAL PRACTICE · 20 ИССЛЕДОВАНИЙ

## Изотретиноин при акне: снижение окончательного роста не показано

Во время терапии рост может временно замедляться. Редкие поражения зон роста полностью исключить нельзя.




**Длительные и повторные курсы при акне:** данных значительно меньше.

**Закрытие зон роста, деформации** описаны при длительной высокодозной терапии онкологических и редких заболеваний; на стандартное лечение акне не переносятся.

КОГОРТА С ПОДОБРАННЫМ КОНТРОЛЕМ

**226** начали изотретиноин до 15 лет

**1177** контроль

Скорость роста во время терапии снижалась; рост к 18 годам сопоставим.

МПКТ ПОЗВОНОЧНИКА

**+1,7–2,0%** РКИ, n=358; после поправки на рост изменений не было

**+1,4%** открытое исследование, n=217; бедро почти не менялось

**Рутинные костный возраст и рентген** при одном стандартном курсе не требуются. Тщательнее наблюдение может быть обосновано при младшем возрасте, длительных или повторных курсах, стойкой боли, изменении походки, замедлении роста.

Уверенность: низкая–умеренная для окончательного роста, низкая для редких поражений зон роста.

ОРИГИНАЛ

# Isotretinoin and Adolescent Growth: A Systematic Review

JEADV Clinical Practice, 2026; 1–12
https://doi.org/10.1002/jvc2.70471

**Систематический обзор | Открытый доступ**

**Поступила:** 21 апреля 2026 г. | **После доработки:** 4 сентября 2026 г. | **Принята:** 9 октября 2026 г.

**Ключевые слова:** подросток | костный возраст | рост | зона роста | изотретиноин

**Аннотация**

**Обоснование.** Несмотря на широкое применение изотретиноина в качестве эффективного средства системной терапии акне у подростков, его влияние на развитие скелета у детей остаётся предметом дискуссии в медицинской литературе. Доказательства, характеризующие его потенциальное влияние на созревание зон роста и скелетные исходы, ограничены.

**Цели.** Оценить, влияет ли применение изотретиноина в подростковом возрасте на окончательный рост, скорость роста, костный возраст и целостность зон роста.

**Методы.** Мы провели систематический обзор с качественным обобщением данных в соответствии с рекомендациями PRISMA. Включали исследования с участием подростков, получавших изотретиноин, в которых сообщались данные о росте, скорости роста, костном возрасте или эпифизарных изменениях. Исключали исследования других ретиноидов, данные, полученные не у людей, и публикации без соответствующих исходов.

**Результаты.** Критериям включения соответствовали двадцать исследований: два (2) интервенционных исследования (n = 575 пациентов), шесть (6) обсервационных исследований, семь (7) описаний клинических случаев, три (3) нарративных обзора и два (2) источника регуляторных органов. В рандомизированном двойном слепом исследовании (n = 358) минеральная плотность костной ткани поясничного отдела позвоночника повысилась на 1,7–2,0%; после поправки на рост изменений не было. В открытом многоцентровом исследовании (n = 217) минеральная плотность костной ткани позвоночника повысилась на 1,4%, при этом показатели проксимального отдела бедренной кости оставались стабильными. В обсервационных когортных исследованиях снижения роста во взрослом возрасте не выявлено; в некоторых из них рост был несколько выше, чем в контрольных группах, получавших доксициклин. В описаниях клинических случаев сообщалось о редких случаях остановки роста в эпифизарных зонах, преимущественно у пациентов младшего возраста и при более высокой или длительной экспозиции.

**Ограничения.** Большинство включённых исследований представляли собой небольшие когортные исследования, описания клинических случаев или тезисы конференций, что ограничивает точность оценки редких событий. Неоднородность исходов и различия в продолжительности наблюдения не позволили провести метаанализ. В крупных когортах, сформированных по данным электронных медицинских карт, отсутствовали сведения о дозе, продолжительности лечения, приверженности терапии, стадии полового созревания и росте родителей; поиск был ограничен англоязычными публикациями. Поэтому результаты скорее свидетельствуют против значительных различий в окончательном росте, чем исключают небольшие эффекты.

**Выводы.** Имеющиеся доказательства не демонстрируют клинически значимого снижения окончательного роста во взрослом возрасте у подростков, получающих изотретиноин в стандартных дозах для

лечения акне. Описаны редкие осложнения со стороны зон роста, преимущественно у пациентов младшего возраста и при более высокой суммарной экспозиции, длительном лечении или применении по показаниям, отличным от акне. Необходимы дальнейшие проспективные исследования для более точной характеристики редких исходов со стороны зон роста и взаимосвязи дозы и продолжительности лечения.

## 1 | Введение

Вульгарное акне поражает большинство подростков и может существенно ухудшать качество жизни. Системный изотретиноин считается наиболее эффективным средством лечения тяжёлого или устойчивого к терапии акне и золотым стандартом лечения узловато-кистозного акне и акне с образованием рубцов. Будучи производными витамина А, ретиноиды способны влиять на дифференцировку хондроцитов и энхондральное окостенение; в связи с этим остаётся открытым вопрос о том, может ли применение изотретиноина в подростковом возрасте неблагоприятно влиять на линейный рост, созревание скелета (костный возраст) или целостность эпифизарных зон роста. Изотретиноин влияет на энхондральное окостенение через передачу сигналов рецепторов ретиноевой кислоты в хондроцитах зон роста, смещая баланс от пролиферации к дифференцировке и способствуя ускоренному созреванию эпифизарных зон с их преждевременным сращением при более высокой экспозиции.[1] На животных моделях гипервитаминоза А продемонстрированы сходные скелетные эффекты, включая укорочение костей и раннее закрытие зон роста.[2] Кроме того, применение изотретиноина связывают с преходящим подавлением оси «гормон роста — инсулиноподобный фактор роста 1» (ГР–ИФР-1): через 3–6 месяцев терапии наблюдалось снижение циркулирующих уровней ИФР-1 и белка 3, связывающего ИФР, несмотря на нормальный уровень ГР.[3] Это подавление может способствовать обратимому замедлению скорости роста, наблюдаемому во время лечения, особенно при более высоких дозах.[3]

Сведения о лицензии и авторских правах: См. оригинал.

Несмотря на десятилетия клинического применения, рекомендации по консультированию подростков и их семей относительно рисков, связанных с ростом, остаются нечёткими и неоднородными. В отдельных исследованиях, включая клинические испытания, обсервационные когортные исследования и описания клинических случаев, нередко оцениваются разнородные исходы, например окончательный рост во взрослом возрасте, скорость роста во время лечения, опережение костного возраста и рентгенологические изменения зон роста. Эти исследования также различаются по дозе изотретиноина, продолжительности его применения и показаниям. Такие различия препятствуют количественному обобщению данных и затрудняют их интерпретацию применительно к обычному режиму дозирования при акне в сравнении с длительными или высокодозными схемами лечения.

Цель этого систематического обзора — обобщить данные исследований у людей о применении изотретиноина в подростковом возрасте и его влиянии на: (i) окончательный рост во взрослом возрасте; (ii) скорость роста во время лечения; (iii) созревание скелета/костный возраст; (iv) развитие зон роста. Кроме того, мы обобщаем данные о нежелательных эффектах со стороны скелетно-мышечной и эндокринной систем, имеющих значение для роста. Наша задача — предоставить практикующим врачам доказательную основу для наблюдения и консультирования, а также выявить пробелы, требующие проспективного изучения.

## 2 | Методы

Систематический обзор проведён в соответствии с рекомендациями «Предпочтительные элементы отчётности для систематических обзоров и метаанализов» (PRISMA; рис. 1). Стандартный режим дозирования при акне и соответствие рекомендациям PRISMA 2020 и SWiM. Протокол был зарегистрирован в PROSPERO [ID — CRD420251138601] до начала поиска в базах данных.

В PubMed, Scopus и Embase мы выполнили поиск всех рецензируемых исследований с участием людей за период с момента создания баз данных по 19 октября 2025 г. Поиск сочетал термины контролируемого словаря и ключевые слова, относящиеся к применению изотретиноина в подростковом возрасте и исходам, связанным с ростом. Основная стратегия включала термины для воздействия: (“isotretinoin” OR “13-cis retinoic acid” OR accutane), популяции: (adolescent OR adolescence OR teen *OR pediatric* OR child *OR “young adult”)* и *исходов: (height OR “final height” OR “height velocity” OR growth OR “growth plate” OR epiphys* OR physeal OR “bone age” OR “skeletal maturation” OR “growth velocity”). Пример полной поисковой строки для PubMed:

(“isotretinoin”[tiab] OR “13-cis retinoic acid”[tiab] OR accutane[tiab]) AND (adolescent*[tiab] OR teen*[tiab] OR pediatric*[tiab] OR child*[tiab]) AND (height[tiab] OR “final height”[tiab] OR “height velocity”[tiab] OR growth[tiab] OR “growth plate”[tiab] OR epiphys*[tiab] OR physeal[tiab] OR “bone age”[tiab] OR “skeletal maturation”[tiab]).

Для выявления дополнительных исследований вручную просматривали списки литературы включённых статей и соответствующих обзоров.

Публикации отбирали по заранее установленным критериям: англоязычные рецензируемые исследования с участием подростков 10–19 лет либо исследования, из которых можно было отдельно извлечь данные по подросткам. Допустимыми дизайнами были рандомизированные контролируемые исследования, обсервационные когортные исследования — проспективные или ретроспективные, исследования случай–контроль, поперечные исследования, серии клинических случаев и описания клинических случаев. Обязательными условиями были применение изотретиноина внутрь в любой дозе, любой лекарственной форме и в течение любого срока, а также представление хотя бы одного заранее определённого исхода, связанного с ростом. Первичными исходами были: (1) окончательный рост во взрослом возрасте, выраженный в сантиметрах или в виде показателя стандартного отклонения; (2) скорость роста во время лечения или вскоре после него, см/год; (3) созревание скелета, оцениваемое по костному возрасту на рентгенограммах кисти и лучезапястного сустава либо эквивалентным методом; (4) состояние зон роста, например преждевременный эпифизиодез или рентгенологические изменения зон роста. Вторичные исходы включали скелетно-мышечные изменения или рентгенологические изменения костей, например метафизарные полосы и гиперостоз, а также эндокринные/метаболические показатели, имеющие значение для роста, например показатели оси ИФР-1 и маркеры костного обмена. Исследования по недерматологическим показаниям, например в онкологии, допускались к включению, если можно было выделить исходы роста у подростков; их обобщали отдельно и учитывали при анализе чувствительности, чтобы не смешивать высокодозные/длительные схемы с обычным режимом дозирования при акне.

Исключали обзоры без оригинальных данных, исследования на животных или *in vitro*, тезисы конференций с недостаточным объёмом данных, а также статьи без исходов, связанных с ростом, или валидированных клинических/рентгенологических конечных точек.

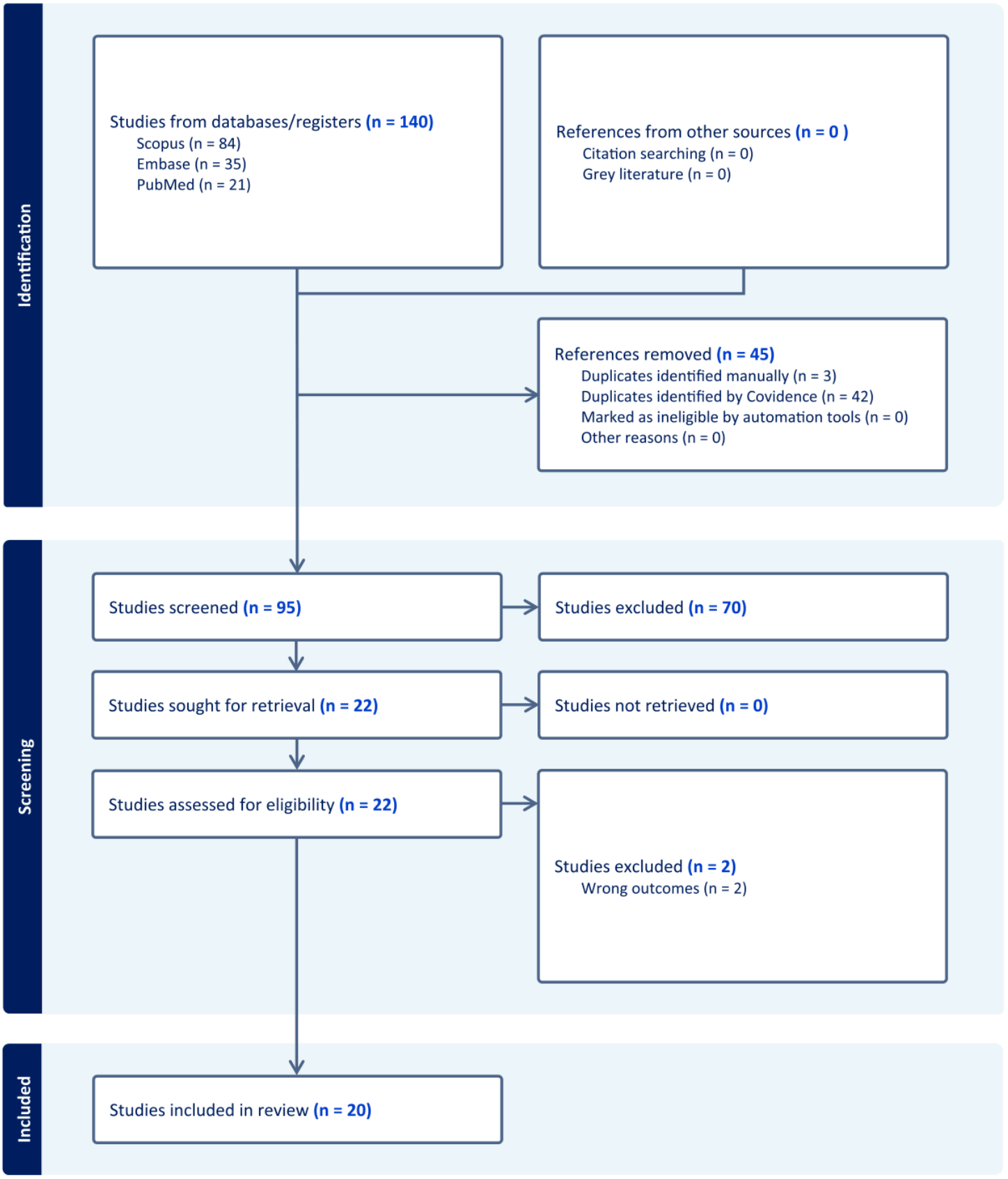
Два рецензента независимо оценивали названия, аннотации и полные тексты на соответствие критериям включения с помощью Covidence; разногласия разрешали путём обсуждения или с привлечением третьего рецензента. Данные извлекали независимо дважды с использованием предварительно апробированной формы. Фиксировали дизайн и условия проведения исследования, размер выборки, возраст/пол, показание, дозу изотретиноина (мг/кг/сут), продолжительность лечения и суммарную дозу, группы сравнения, определения исходов и сроки их оценки, результаты, включая единицы измерения и любые стандартизированные показатели, продолжительность наблюдения и нежелательные явления.

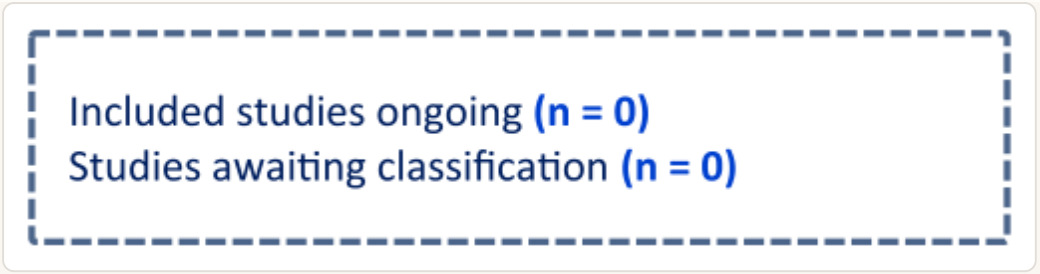
Риск систематической ошибки независимо оценивали два рецензента с учётом дизайна исследования. Для рандомизированных контролируемых исследований использовали инструмент Кокрейновского сотрудничества для оценки риска систематической ошибки, версия 2 (RoB 2). Обсервационные когортные исследования

оценивали с помощью инструмента Национальных институтов здоровья США (NIH) для оценки качества обсервационных когортных и поперечных исследований. Описания клинических случаев и серии случаев оценивали по критериям, основанным на рекомендациях CARE по представлению описаний клинических случаев и системе NIH для оценки серий случаев. Разногласия разрешали путём обсуждения. Общее качество исследований обобщали качественно, выделяя низкий, умеренный или высокий риск систематической ошибки.

## 3 | Результаты

Критериям включения соответствовали двадцать исследований (таблица 1): два интервенционных исследования при акне — одно рандомизированное сравнительное и одно открытое многоцентровое;[4, 5] несколько обсервационных когортных исследований, включая исследование с подобранной группой сравнения и крупные исследования по данным электронных медицинских карт;[6–8] описания клинических случаев/серии случаев скелетной токсичности при применении по дерматологическим и онкологическим показаниям либо при редких заболеваниях;[9–16] а также нарративные обзоры и обзоры исследований с различным дизайном, обобщающие костные эффекты ретиноидов.[17–20] Публикации охватывали период с 1982 по 2025 г.; исследования проводились в Северной Америке, Европе и Азии. Размер выборки в отдельных исследованиях варьировал от одного пациента до очень крупных когорт по данным электронных медицинских карт (ЭМК), включавших тысячи подростков, получавших изотретиноин. Суммарно во всех включённых исследованиях были представлены данные приблизительно о > 65 000 пациентов.[7, 8]


Identification
Studies from databases/registers (n = 140)
Scopus (n = 84)
Embase (n = 35)
PubMed (n = 21)
References from other sources (n = 0 )
Citation searching (n = 0)
Grey literature (n = 0)
References removed (n = 45)
Duplicates identified manually (n = 3)
Duplicates identified by Covidence (n = 42)
Marked as ineligible by automation tools (n = 0)
Other reasons (n = 0)
Screening
Studies screened (n = 95)
Studies excluded (n = 70)
Studies sought for retrieval (n = 22)
Studies not retrieved (n = 0)
Studies assessed for eligibility (n = 22)
Studies excluded (n = 2)
Wrong outcomes (n = 2)
Included
Studies included in review (n = 20)




• **Рис. 1. Блок-схема PRISMA 2020: выявление, отбор и включение исследований.** Публикации выявляли посредством поиска в PubMed, Scopus и Embase за период с момента создания баз данных по 19 октября 2025 г. После удаления дубликатов два рецензента независимо оценивали названия и аннотации на соответствие заранее установленным критериям включения, а затем оценивали соответствие полнотекстовых статей с помощью Covidence; разногласия разрешали путём обсуждения или с привлечением третьего рецензента. На каждом этапе указаны причины исключения при оценке полного текста. Двадцать исследований соответствовали критериям включения и вошли в качественное обобщение данных. PRISMA — предпочтительные элементы отчётности для систематических обзоров и метаанализов.

**Выявление.** Исследования из баз данных/регистров (n = 140): Scopus (n = 84), Embase (n = 35), PubMed (n = 21). Публикации из других источников (n = 0): поиск по цитированиям (n = 0), серая литература (n = 0). Удалённые публикации (n = 45): дубликаты, выявленные вручную (n = 3); дубликаты, выявленные с помощью Covidence (n = 42); публикации, признанные не соответствующими критериям с помощью автоматизированных инструментов (n = 0); другие причины (n = 0).

**Отбор.** Исследования, подвергнутые первичному отбору (n = 95). Исключённые исследования (n = 70). Исследования, для которых запрашивали полный текст (n = 22). Исследования, полные тексты которых не получены (n = 0). Исследования, оценённые на соответствие критериям включения (n = 22). Исключённые исследования (n = 2): неподходящие исходы (n = 2).

**Включение.** Исследования, включённые в обзор (n = 20). Продолжающиеся включённые исследования (n = 0). Исследования, ожидающие классификации (n = 0). (В оригинале из 95 исследований после исключения 70 на этапе получения полного текста указаны 22, а не 25; причина расхождения не приведена – прим. переводчика.)

• **Таблица 1. Характеристики включённых исследований и основные результаты.**

| Автор, год | Дизайн | Популяция (N; возраст; доля лиц мужского пола, %; стадия полового созревания) | Показание | Режим применения изотретиноина | Продолжительность наблюдения | Основной результат |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Hoover KB и соавт., 2015 | Рандомизированное контролируемое исследование (фаза III) | 358 подростков (12–17 лет) с тяжёлым узловатым акне, устойчивым к лечению | Акне | Получали 10/20 мг дважды в сутки в течение первых 4 недель, затем приблизительно 1 мг/кг/сут в два приёма в течение 16 недель. | Всего 24 недели; интервал между исследованиями методом ДРА составлял в среднем 5,5 месяца. | МПКТ несколько повысилась |
| DiGiovanna JJ и соавт., 2004 | Открытое многоцентровое исследование | 217 подростков (12–17 лет) с тяжёлым узловатым акне, устойчивым к лечению | Акне | Приблизительно 1 мг/кг/сут в течение 16–20 недель | 16–20 недель | Средняя МПКТ поясничного отдела позвоночника повысилась на 1,4%; изменение МПКТ проксимального отдела бедренной кости составило −0,26%; гиперостоз не выявлен |
| Török и соавт., 1989 | Проспективное когортное исследование | 18 мужчин с тяжёлым акне (средний возраст 22 года) | Акне | Изотретиноин 10 мг/кг/сут в течение 4 месяцев | 4 месяца | Активность зон роста снизилась после применения изотретиноина; у трёх пациентов отмечалось патологическое накопление |

Примечание: исследования упорядочены по дизайну (рандомизированное контролируемое исследование, открытое интервенционное исследование, проспективное когортное исследование, ретроспективное когортное исследование/когортное исследование по базе данных, серия клинических случаев, описание клинического случая, нарративный обзор) и хронологически по году публикации в пределах каждой категории дизайна. В таблице 3 соблюдён тот же порядок, что и в таблице 1.

Сокращения: МПКТ — минеральная плотность костной ткани; BSAP — костно-специфическая щелочная фосфатаза; DISH — диффузный идиопатический скелетный гиперостоз; ДРА — двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия; ЭМК — электронная медицинская карта; FDA — Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США; ФОП — прогрессирующая оссифицирующая фибродисплазия; МРТ — магнитно-резонансная томография; NR — не указано; NTx — поперечно-сшитый N-телопептид коллагена I типа; 99mTc-MDP — метилендифосфонат технеция-99m; мг/кг/сут — миллиграммы на килограмм массы тела в сутки; мг/м²/сут — миллиграммы на квадратный метр площади поверхности тела в сутки; мес. — месяцы; г. — годы.

| Автор, год | Дизайн | Популяция (N; возраст; доля лиц мужского пола, %; стадия полового созревания) | Показание | Режим применения изотретиноина | Продолжительность наблюдения | Основной результат |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Shen L и соавт., 2010 | Пилотное проспективное когортное исследование | 15 подростков в возрасте 12–21 года с устойчивым к лечению воспалительным или узловато-кистозным акне | Акне | Стандартная терапия изотретиноином; доза не указана | 5 месяцев | У 40% отмечалась боль в суставах; уровни BSAP и NTx снизились; у 53% выявлен отёк костного мозга по данным МРТ; 1 перелом на фоне остеопении |
| Benjamin DK Jr и соавт., 2009 | Обзор когортных данных | > 95 000 детей, включённых в различные исследования | Не акне | NR (один курс терапии) | Период программы: 1997–2007 гг.; продолжительность наблюдения в отдельных исследованиях различалась, единообразия не было | Приблизительно у 8% МПКТ поясничного отдела позвоночника снизилась на > 4%, а у 10,6% МПКТ проксимального отдела бедренной кости снизилась на > 5%; чаще отмечались боли в спине и артралгия |
| Cole H и соавт., 2024 | Ретроспективное когортное исследование (TriNetX) | 11 561 пациент, получавший изотретиноин, в возрасте ≤ 18 лет; 35 215 пациентов группы контроля, получавших доксициклин | Акне | NR (данные получены из ЭМК; дозы не указаны) | Не указана (рост во взрослом возрасте измеряли после применения препарата в детском возрасте) | В когортах получавших изотретиноин рост во взрослом возрасте не был ниже; средний рост был статистически значимо выше, чем в группе контроля |
| Cole HL & Shen LY, 2025 | Ретроспективное когортное исследование (TriNetX) | 17 762 пациента, получавших изотретиноин; 40 849 пациентов группы контроля, получавших доксициклин; пациенты > 18 лет | Акне | NR (данные ЭМК; дозы не указаны) | Не указана (рост во взрослом возрасте измеряли после применения препарата в детском возрасте). | Лечение изотретиноином не было связано с уменьшением роста во взрослом возрасте |
| Xu K и соавт., 2025 | Ретроспективное когортное исследование с подбором группы сравнения | 226 пациентов, получавших изотретиноин, и 1 177 подобранных пациентов группы контроля; пациенты начинали приём изотретиноина до 15 лет | Акне | Доза NR; медиана продолжительности лечения ≥ 3 месяцев | Наблюдение до достижения окончательного роста в 18 лет | Во время терапии изотретиноином скорость роста снижалась; окончательный рост был сходным в обеих группах |
| Lawson JP & McGuire J, 1987 | Серия клинических случаев | 13 пациентов (в возрасте 13–16 лет) с наследственными заболеваниями, сопровождающимися шелушением кожи | Не акне — лечение изотретиноином в течение > 16 месяцев | Изотретиноин внутрь в дозе 1,4–3,4 мг/кг/сут в течение 16–87 месяцев (в среднем 58 месяцев), 6-месячными курсами с 4-недельными перерывами | До 87 месяцев | Изменения скелета, включая остеофиты, оссификацию связок, остеопению и преждевременное сращение эпифизов; также наблюдались пролиферативная энтезопатия и нарушения моделирования костей |
| Duvalyan A и соавт., 2020 | Серия клинических случаев и обзор литературы | 216 пациентов с нейробластомой высокого риска; большинство получали препарат в возрасте 5–10 лет. | Не акне — пациенты с нейробластомой высокого риска, получавшие изотретиноин | 160 мг/м²/сут; в случаях из литературы: 125–180 мг/м²/сут. | NR | Редкие случаи преждевременной остановки роста в эпифизарных зонах; вальгусные/варусные деформации, разница в длине ног; редкие случаи отёка костного мозга или остеобластических очагов |

Примечание: исследования упорядочены по дизайну (рандомизированное контролируемое исследование, открытое интервенционное исследование, проспективное когортное исследование, ретроспективное когортное исследование/когортное исследование по базе данных, серия клинических случаев, описание клинического случая, нарративный обзор) и хронологически по году публикации в пределах каждой категории дизайна. В таблице 3 соблюдён тот же порядок, что и в таблице 1.

Сокращения: МПКТ — минеральная плотность костной ткани; BSAP — костно-специфическая щелочная фосфатаза; DISH — диффузный идиопатический скелетный гиперостоз; ДРА — двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия; ЭМК — электронная медицинская карта; FDA — Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США; ФОП — прогрессирующая оссифицирующая фибродисплазия; МРТ — магнитно-резонансная томография; NR — не указано; NTx — поперечно-сшитый N-телопептид коллагена I типа; 99mTc-MDP — метилендифосфонат технеция-99m; мг/кг/сут — миллиграммы на килограмм массы тела в сутки; мг/м²/сут — миллиграммы на квадратный метр площади поверхности тела в сутки; мес. — месяцы; г. — годы.

| Автор, год | Дизайн | Популяция (N; возраст; доля лиц мужского пола, %; стадия полового созревания) | Показание | Режим применения изотретиноина | Продолжительность наблюдения | Основной результат |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Milstone LM и соавт., 1982 | Описание клинического случая | 1 мальчик в препубертатном периоде; лечение начато в возрасте 6 лет 3 месяцев | Не акне — наследственный эпидермолитический гиперкератоз | Изотретиноин назначали 6-месячными курсами с перерывами 2–4 недели; 0,5–4,5 мг/кг/сут | 4 года терапии; обследование в возрасте 10,5 года | Частичное сращение проксимального эпифиза большеберцовой кости и расширение метафизов; показатели роста оставались низкими |
| Marini JC и соавт., 1988 | Описание клинического случая | 1 мальчик, 9 лет, с прогрессирующей оссифицирующей фибродисплазией (ФОП) | Не акне — рандомизированное исследование изотретиноина при ФОП | Высокодозная терапия изотретиноином: 4–5 мг/кг/сут в течение 5 месяцев | Приблизительно 2½ года после терапии | Во время терапии произошла остановка роста; после отмены препарата рост возобновился. |
| Franco A и соавт., 1993 | Описание клинического случая | Девочка 6 лет, получавшая изотретиноин по поводу дерматологического заболевания | Неуточнённое дерматологическое заболевание | Терапия изотретиноином в течение 26 месяцев; начальная доза 0,8 мг/кг/сут с постепенным повышением до 1,8 мг/кг/сут | 26 месяцев | У получавшего лечение ребёнка при сцинтиграфии костей отмечено патологическое накопление 99mTc-MDP в желудке |
| Nishimura G и соавт., 1997 | Описание клинического случая | 1 девочка; приём изотретиноина начат в возрасте 2 лет 7 месяцев | Не акне — получала интенсивную химиотерапию и облучение | Изотретиноин 40 мг/сут в течение 40 месяцев | 40 месяцев терапии; наблюдение до возраста 6 лет 2 месяцев | Выраженная чашеобразная деформация метафизов и конусообразные эпифизы; резко выраженная задержка роста; походка с поворотом стоп внутрь |
| Luthi F и соавт., 2011 | Описание клинического случая | 1 подросток мужского пола (16 лет) с тяжёлым акне | Акне | 0,5 мг/кг/сут внутрь в течение ~7 месяцев | Наблюдение в течение ~1,5 года | Поражения зон роста и отёк метафизов; симптомы исчезли после отмены препарата; диагностирован эпифизиодез, вызванный ретиноидом |
| Matsuoka M и соавт., 2019 | Описание клинического случая | 1 девочка; диагностирована нейробластома | Не акне — получала химиотерапию в раннем возрасте | Длительная терапия нейробластомы изотретиноином в течение 9,8 года; начальная доза составляла 120 мг/сут | 10 лет терапии изотретиноином; наблюдение после хирургического лечения в течение 1 года | Остановка роста в медиальных отделах зон роста; варусная деформация коленных суставов; истончение бедренной кости и искривление её шейки; остеотомия позволила скорректировать деформацию; при гистологическом исследовании — нарушение полярности хондроцитов |
| Scheidemantel A и соавт., 2024 | Описание клинического случая | 1 пациент мужского пола; начал приём изотретиноина в 12 лет по поводу эмбриональной карциномы | Не акне | 100 мг/м²/сут 21-дневными циклами в качестве поддерживающей терапии в течение 1 года | Годичная терапия с обследованием через 6 месяцев после её окончания | Костный возраст достиг 18 лет при хронологическом возрасте 14,1 года; показатель стандартного отклонения роста снизился |
| DiGiovanna JJ, 2001 | Нарративный обзор | NR | Не акне — нарративный обзор (без отбора пациентов) | Курсы лечения акне: 1–2 мг/кг/сут в течение 4–5 мес.; высокодозная терапия: 3–4 мг/кг/ | NR | Ретиноиды в высоких дозах могут вызывать преждевременное закрытие эпифизарных зон |

Примечание: исследования упорядочены по дизайну (рандомизированное контролируемое исследование, открытое интервенционное исследование, проспективное когортное исследование, ретроспективное когортное исследование/когортное исследование по базе данных, серия клинических случаев, описание клинического случая, нарративный обзор) и хронологически по году публикации в пределах каждой категории дизайна. В таблице 3 соблюдён тот же порядок, что и в таблице 1.

Сокращения: МПКТ — минеральная плотность костной ткани; BSAP — костно-специфическая щелочная фосфатаза; DISH — диффузный идиопатический скелетный гиперостоз; ДРА — двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия; ЭМК — электронная медицинская карта; FDA — Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США; ФОП — прогрессирующая оссифицирующая фибродисплазия; МРТ — магнитно-резонансная томография; NR — не указано; NTx — поперечно-сшитый N-телопептид коллагена I типа; 99mTc-MDP — метилендифосфонат технеция-99m; мг/кг/сут — миллиграммы на килограмм массы тела в сутки; мг/м²/сут — миллиграммы на квадратный метр площади поверхности тела в сутки; мес. — месяцы; г. — годы.

| Автор, год | Дизайн | Популяция (N; возраст; доля лиц мужского пола, %; стадия полового созревания) | Показание | Режим применения изотретиноина | Продолжительность наблюдения | Основной результат |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | сут в течение 2–6 лет; терапия в очень низкой дозе: 10 мг/сут в течение 3 лет | | роста и гиперостозы, подобные DISH |
| Alazawi и соавт., 2021 | Нарративный обзор литературы | Сообщения о пациентах < 18 лет | Не акне — сообщения о пациентах детского возраста с преждевременным закрытием эпифизарных зон роста | 0,5–3,5 мг/кг/сут в течение периода от нескольких месяцев до нескольких лет; высокодозная терапия: 160 мг/м²/сут 14-дневными циклами | NR | 41 сообщение FDA о преждевременном сращении эпифизов у пациентов младше 18 лет; высокодозные схемы лечения нейробластомы связаны с закрытием зон роста |
| Cardoso-Demartini AA и соавт., 2023 | Нарративный обзор | NR | Акне | Обсуждаются высокие и низкие дозы; доза не указана | NR | Высокие дозы и длительная терапия изотретиноином приводят к преждевременному закрытию эпифизарных зон роста и гиперостотическим изменениям |

Примечание: исследования упорядочены по дизайну (рандомизированное контролируемое исследование, открытое интервенционное исследование, проспективное когортное исследование, ретроспективное когортное исследование/когортное исследование по базе данных, серия клинических случаев, описание клинического случая, нарративный обзор) и хронологически по году публикации в пределах каждой категории дизайна. В таблице 3 соблюдён тот же порядок, что и в таблице 1.

Сокращения: МПКТ — минеральная плотность костной ткани; BSAP — костно-специфическая щелочная фосфатаза; DISH — диффузный идиопатический скелетный гиперостоз; ДРА — двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия; ЭМК — электронная медицинская карта; FDA — Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США; ФОП — прогрессирующая оссифицирующая фибродисплазия; МРТ — магнитно-резонансная томография; NR — не указано; NTx — поперечно-сшитый N-телопептид коллагена I типа; 99mTc-MDP — метилендифосфонат технеция-99m; мг/кг/сут — миллиграммы на килограмм массы тела в сутки; мг/м²/сут — миллиграммы на квадратный метр площади поверхности тела в сутки; мес. — месяцы; г. — годы.

Для обобщения данных исследования разделили на три категории применения, которые единообразно используются в таблице 2: стандартный режим дозирования при акне, длительное применение или повторные курсы при акне и высокодозная/длительная терапия по показаниям, отличным от акне. Под «стандартным режимом дозирования при акне» понимали обычный однократный курс дерматологического лечения акне изотретиноином.[12] Под «длительным применением или повторными курсами при акне» понимали лечение акне повторными курсами или лечение, продолжающееся дольше обычного однократного курса. Под «высокодозной/длительной терапией по показаниям, отличным от акне» понимали схемы, применяемые при онкологических или редких заболеваниях, которые обычно предполагают существенно большую суммарную экспозицию или более длительное лечение, чем обычная терапия акне. Эти категории использовали, чтобы при интерпретации исходов, связанных с ростом, не смешивать обычное дерматологическое применение с длительными схемами или схемами с высокой экспозицией по показаниям, отличным от акне.[9, 11, 12, 15, 21]

### 3.1 | Окончательный рост во взрослом возрасте

В исследовании с подобранной группой сравнения и в исследованиях по данным ЭМК окончательный рост во взрослом возрасте не различался между подростками, получавшими изотретиноин, и группами сравнения с акне, получавшими преимущественно пероральные антибиотики, такие как доксициклин, нередко в сочетании с наружной терапией.[6–8] В рандомизированном исследовании и открытом когортном исследовании подростков, хотя они были ориентированы на оценку минеральной плотности костной ткани (МПКТ), не выявлено признаков угнетения роста; отмечено небольшое повышение МПКТ поясничного отдела позвоночника, которое нивелировалось после поправки на рост.[4, 5] В целом имеющиеся доказательства не демонстрируют клинически значимого снижения достигнутого роста во взрослом возрасте у подростков, получающих стандартный курс лечения акне, хотя уверенность в доказательствах ограничена ретроспективным дизайном исследований, неоднородным представлением исходов и неполными сведениями о дозировании.

### 3.2 | Скорость роста

В нескольких наборах данных отмечено преходящее снижение скорости роста во время активного лечения, особенно у подростков младшего возраста или при более высоких дозах; после отмены препарата оно проходило, а различий в окончательном росте не было.[6] В более раннем физиологическом исследовании, проведённом преимущественно у взрослых, на фоне применения изотретиноина выявлено снижение накопления радиофармпрепарата в зонах роста. Это указывает на биологический эффект, но не является прямым доказательством нарушения роста подростков при дозах, применяемых для лечения акне.[22]

### 3.3 | Созревание скелета (костный возраст)

В когортных и интервенционных исследованиях с дозами для лечения акне костный возраст, как правило, соответствовал хронологическому.[4, 5] Напротив, длительное применение высоких доз изотретиноина в качестве поддерживающей терапии нейробластомы было связано с опережением костного возраста и ускоренным созреванием скелета.[12, 18] Такие схемы обычно предусматривают прерывистые циклы высокодозной терапии изотретиноином, например 160 мг/м²/сут 14-дневными циклами в течение нескольких месяцев, что обеспечивает существенно большую суммарную экспозицию, чем стандартное лечение акне. Важно, что эти результаты не следует экстраполировать на дозы, применяемые в дерматологии: другие ретиноиды, используемые в онкологии, такие как полностью транс-ретиноевая кислота (ATRA), имеют иные фармакологические свойства и не включены в этот анализ.

### 3.4 | Целостность эпифизарных зон роста

Преждевременное закрытие эпифизарных зон роста (эпифизиодез) и характерные эпиметафизарные изменения преимущественно описаны при длительных высокодозных схемах, например при поддерживающей терапии нейробластомы; в серии случаев одного центра они возникли приблизительно у 1,4% пациентов, получавших препарат.[21] В классических публикациях описаны плотные метафизарные полосы, конусообразные эпифизы, угловые деформации и разница в длине конечностей.[9, 10, 12, 15] Важно, что в одном случае при обычной дозе для лечения акне — приблизительно 0,5 мг/кг/сут — на МРТ выявлены преходящие изменения сигнала в эпифизарных зонах, которые исчезли после отмены препарата. Это позволяет предположить, что, хотя и редко, влияние на зоны роста возможно даже в пределах стандартного терапевтического диапазона. Примечательно, что в большинстве описаний клинических случаев, для которых имелись данные последующего наблюдения, не было показано существенного стойкого снижения окончательного роста во взрослом возрасте. Это позволяет предположить, что, несмотря на возможность структурных изменений, клинически значимое нарушение роста остаётся нечастым.[13]

### 3.5 | Изменения костей и минеральная плотность костной ткани (МПКТ)

В когортах подростков с акне в течение одного 4–6-месячного курса МПКТ поясничного отдела позвоночника несколько повышалась, а изменения МПКТ всего проксимального отдела бедренной кости были небольшими и клинически незначимыми.[4, 5] Длительное применение высоких доз по показаниям, отличным от акне, было связано с гиперостозом, оссификацией связок/сухожилий, нарушениями моделирования костей и формированием метафизарных полос — изменениями, составляющими спектр ретиноидной остеопатии.[11, 17]

### 3.6 | Нежелательные явления со стороны скелетно-мышечной системы

В небольшой проспективной когорте при терапии в диапазоне доз для лечения акне сообщалось об артралгии, боли в спине или коленях и отёке костного мозга по данным МРТ; эти явления обычно проходили после лечения.[23] Описанные изменения при визуализации включали отёк костного мозга на МРТ, а при высокодозной терапии — структурные изменения, такие как неровность метафизов, угловые деформации и разница в длине конечностей. В онкологических популяциях эти находки часто подвержены смешивающему влиянию предшествующей химиотерапии, облучения и основного

заболевания, что ограничивает возможность связать их исключительно с изотретиноином.[15, 21]

### 3.7 | Эндокринные/метаболические маркеры

В небольших исследованиях механизмов действия, обычно с участием 10–30 человек, сообщалось о преходящем снижении уровней маркеров костеобразования/костной резорбции и отдельных случаях снижения ИФР-1 во время терапии. Эти изменения были временными, а их клиническое значение для конечных исходов роста остаётся неопределённым.[18, 23]

### 3.8 | Риск систематической ошибки и уверенность в доказательствах

Интервенционные исследования при акне были отнесены к исследованиям с низким–умеренным риском систематической ошибки: небольшая продолжительность, вторичный характер костных исходов, исключение участников с низкой МПКТ.[4, 5] Обсервационные когортные исследования имели умеренный риск из-за остаточного смешения и отсутствия подробных сведений о дозировании в наборах данных ЭМК.[7, 8] Описания клинических случаев/серии случаев имели высокий риск в силу своего дизайна; возможными смешивающими факторами были сопутствующая терапия, например химиотерапия/облучение, и более высокие дозы, чем обычно применяемые при вульгарном акне.[9, 11, 12, 15] Результаты оценки риска систематической ошибки представлены в таблице 3. В целом уверенность в доказательствах относительно окончательного роста во взрослом возрасте при стандартном режиме дозирования для лечения акне является низкой–умеренной, а в отношении редких событий со стороны зон роста — низкой. Последние подтверждаются преимущественно описаниями клинических случаев, сериями случаев, тезисами конференций и неоднородными ретроспективными данными; тем не менее наблюдаемая связь с дозой и продолжительностью лечения остаётся биологически правдоподобной.

• **Таблица 2. Взаимосвязь дозы и продолжительности применения изотретиноина с исходами со стороны скелета у подростков.**

| Исход | Стандартный режим дозирования при акне | Длительное применение или повторные курсы при акне | Высокодозная/ длительная терапия по показаниям, отличным от акне | Примечания об уверенности в доказательствах/ ограничениях |
|---|---|---|---|---|
| Окончательный рост во взрослом возрасте | Отличий от групп сравнения в когортных исследованиях/ испытаниях с дозами для лечения акне нет. | Данные ограничены; наборы данных о повторных курсах в целом указывают на отсутствие различий. | В описаниях клинических случаев применения высокодозных/ длительных схем сообщалось об угнетении роста/ низкорослости. | Низкая–умеренная уверенность в доказательствах для доз, применяемых при акне; очень низкая — для редких событий/вреда высоких доз, поскольку доказательства основаны на описаниях клинических случаев. |
| Скорость роста | Преходящее снижение во время терапии; проходит | Иногда наблюдается преходящее замедление роста; | В описаниях клинических случаев/сериях случаев описаны | Скорость роста измеряют не во всех исследованиях и не единообразно; сроки |

| Исход | Стандартный режим дозирования при акне | Длительное применение или повторные курсы при акне | Высокодозная/ длительная терапия по показаниям, отличным от акне | Примечания об уверенности в доказательствах/ ограничениях |
|---|---|---|---|---|
| | после отмены препарата. | данные немногочисленны. | остановка или выраженное замедление роста во время терапии. | полового созревания часто не учитываются. |
| Костный возраст/ созревание скелета | Соответствует хронологическому возрасту в когортных исследованиях/ испытаниях с дозами для лечения акне. | Сообщения немногочисленны; закономерного ускорения при дозах для лечения акне не описано. | Опережающий костный возраст/ ускоренное созревание при длительном применении высоких доз. | Методы и представление результатов различаются; в исследованиях при акне эти данные часто отсутствуют. |
| Целостность зон роста | Как правило, сохранена; убедительных доказательств преждевременного закрытия при обычном режиме дозирования нет. | Редкие изменения МР-сигнала в зонах роста; закономерного сращения эпифизов не отмечено; изменения исчезают после отмены препарата. | Преждевременное закрытие эпифизарных зон роста + метафизарные/ эпифизарные изменения; сообщалось о деформациях/LLD. | Визуализирующие исследования обычно проводят при появлении симптомов. |
| МПКТ/костные исходы | Небольшое повышение МПКТ поясничного отдела позвоночника; изменения в проксимальном отделе бедренной кости в течение одного курса небольшие/ клинически незначимые. | Прямые данные ограничены; устойчивого сигнала нет. | Гиперостоз/ оссификация/ нарушения моделирования костей/полосы в метафизах (спектр ретиноидной остеопатии). | Статистическая мощность исследований при акне часто недостаточна для оценки скелетных конечных точек; при высокодозной терапии часто присутствует влияние смешивающих факторов. |

| Исход | Стандартный режим дозирования при акне | Длительное применение или повторные курсы при акне | Высокодозная/ длительная терапия по показаниям, отличным от акне | Примечания об уверенности в доказательствах/ ограничениях |
|---|---|---|---|---|
| Скелетно-мышечные симптомы | Сообщалось об артралгии/боли в спине или коленях + отёке костного мозга по данным МРТ; обычно проходят. | Симптомы могут возникать; доказательства немногочисленны. | Боль часто сопровождается изменениями по данным визуализации; иногда отмечаются структурные деформации. | Представление данных о НЯ неоднородно; физическая активность и сопутствующая терапия могут вносить систематическую ошибку в представление данных. |

Примечание: МПКТ — минеральная плотность костной ткани; LLD — разница в длине конечностей. Для обобщения данных категории применения были определены следующим образом: стандартный режим дозирования при акне означает обычный однократный курс дерматологического лечения акне изотретиноином; длительное применение или повторные курсы при акне означают повторные курсы лечения акне или лечение, продолжающееся дольше обычного однократного курса; высокодозная/длительная терапия по показаниям, отличным от акне, означает схемы, применяемые при онкологических или редких заболеваниях, которые обычно предполагают существенно большую суммарную экспозицию или более длительное лечение, чем обычная терапия акне.

Сокращения: МПКТ — минеральная плотность костной ткани; BSAP — костно-специфическая щелочная фосфатаза; DISH — диффузный идиопатический скелетный гиперостоз; ДРА — двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия; ЭМК — электронная медицинская карта; FDA — Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США; ФОП — прогрессирующая оссифицирующая фибродисплазия; МРТ — магнитно-резонансная томография; NR — не указано; NTx — поперечно-сшитый N-телопептид коллагена I типа; 99mTc-MDP — метилендифосфонат технеция-99m; мг/кг/сут — миллиграммы на килограмм массы тела в сутки; мг/м²/сут — миллиграммы на квадратный метр площади поверхности тела в сутки; мес. — месяцы; г. — годы.

## 4 | Обсуждение

### 4.1 | Основные результаты

Данные клинических испытаний и обсервационных когортных исследований позволяют предположить, что подростки, получающие стандартные схемы лечения акне — ≤ 1 мг/кг/сут в течение ≤ 6 месяцев, — достигают окончательного роста во взрослом возрасте, сопоставимого с ростом в контрольных популяциях. Однако имеющиеся доказательства не позволяют окончательно исключить небольшое влияние на скорость роста или редкие исходы со стороны зон роста при стандартном режиме дозирования для лечения акне.[6] Во время терапии наблюдалось временное снижение скорости роста, однако эти эффекты, по-видимому, преходящи и исчезают после отмены изотретиноина. Напротив, высокодозные или длительные схемы применения изотретиноина, например ≥ 2 мг/кг/сут в течение > 12 месяцев, обычно используемые в онкологии, связывали со значительным угнетением роста, включая случаи преждевременного сращения эпифизов, формирования метафизарных полос и необратимой низкорослости.[21] Хотя в описаниях клинических случаев зафиксированы преждевременные эпифизарные изменения при терапевтических дозах для лечения акне,

деформации зон роста более тесно связаны с длительными высокодозными курсами изотретиноина. По-видимому, наиболее часто в этих условиях поражаются проксимальный отдел большеберцовой кости и дистальный отдел бедренной кости; имеющихся доказательств по-прежнему недостаточно для подтверждения причинной связи между обычным режимом дозирования при акне и необратимым закрытием эпифизарных зон роста.[19]

### 4.2 | Сопоставление с предшествующей литературой

Эти результаты согласуются с давними наблюдениями о влиянии витамина А на развитие скелета. В ранних сообщениях о гипервитаминозе А у детей описывались боли в костях, скелетный гиперостоз и остановка роста вследствие преждевременного сращения зон роста; избыточное системное применение ретиноидов у подростков традиционно связывают с костной токсичностью и описанными выше изменениями скелета.[21] Хотя закрытие зон роста и метафизарные изменения описаны и при применении изотретиноина, они возникают значительно реже, когда препарат используют в пределах стандартного режима дозирования для лечения акне — ≤ 1 мг/кг/сут в течение ≤ 6 месяцев. Сообщаемая частота преждевременного закрытия эпифизарных зон роста в когортах пациентов с нейробластомой, получавших высокодозную терапию, составляет приблизительно 1–2%, тогда как при дозах для лечения акне такие события исключительно редки и в основном ограничиваются отдельными описаниями клинических случаев.[13, 19, 21] Примечательно, что для других системных ретиноидов, таких как этретинат и ацитретин, имеющих более длительные периоды полувыведения и дольше сохраняющихся в тканях, продемонстрирована более сильная связь со скелетной токсичностью, включая гиперостоз и преждевременное сращение зон роста; соответственно, они не показаны пациентам младше 18 лет, а их применение в клинической практике за последние 20 лет сократилось. Такие изменения варьировали от утолщения надкостницы и гиперостоза позвонков до кальцификации связок и дегенерации межпозвонковых дисков, что подчёркивает значительную частоту связанных с ретиноидами костных изменений при длительной экспозиции.[24, 25] Эти результаты подтверждают, что продолжительное системное воздействие ретиноидов, особенно длительно сохраняющихся в организме препаратов, таких как этретинат, сопряжено с существенным риском скелетной токсичности. Напротив, при применении изотретиноина в стандартных дозах для лечения акне сообщается о более низкой частоте таких явлений.

### 4.3 | Клиническое значение

Для подростков, которым назначают изотретиноин в стандартной дозе, имеющиеся данные не демонстрируют клинически значимого снижения окончательного роста во взрослом возрасте. Однако полностью исключить небольшое влияние на скорость роста, сроки полового созревания или редкие исходы со стороны зон роста невозможно из-за недостаточной детализации дозирования, стадий полового созревания и продольной оценки роста.[6–8] В повседневной дерматологической практике большинству подростков, получающих стандартный однократный курс изотретиноина, не требуются рутинная визуализация для определения костного возраста или рентгенологический контроль. Тем не менее более тщательное клиническое наблюдение может быть обоснованным для подростков младшего возраста со значительным оставшимся потенциалом роста, пациентов, получающих длительные или повторные курсы, пациентов с высокой суммарной экспозицией, а также тех, у кого появляются стойкие скелетно-мышечные симптомы, такие как боль в коленях, боль в спине, изменение походки или асимметрия конечностей.[13, 18, 19] В этих ситуациях практикующие врачи могут рассмотреть возможность документирования исходного роста и скорости роста и их оценки в динамике, а также выполнения прицельных визуализирующих исследований или направления к эндокринологу/ортопеду, если симптомы или замедление роста вызывают опасения.

Напротив, пациенты, получающие длительные или высокодозные схемы, особенно по поводу онкологических или редких заболеваний, подвергаются воздействию существенно более высоких суммарных доз, чем при обычном лечении акне. По-видимому, у этих пациентов выше риск

ускоренного созревания скелета и преждевременного закрытия эпифизарных зон роста.[12, 15, 21] При консультировании следует подчёркивать, что скелетная токсичность, по-видимому, зависит от дозы и продолжительности лечения, а тяжёлые скелетные события описываются преимущественно при применении по показаниям, отличным от акне, а не при стандартных дерматологических курсах изотретиноина.[11, 17, 18]

### 4.4 | Сильные стороны и ограничения

Насколько нам известно, этот обзор представляет собой первое систематическое обобщение данных, посвящённое непосредственно изотретиноину и исходам роста у подростков. Его сильные стороны включают соблюдение рекомендаций PRISMA и SWiM, всесторонний поиск в нескольких базах данных — PubMed, Scopus и Embase, независимый отбор и извлечение данных двумя рецензентами, а также включение исследований различных дизайнов: интервенционных, обсервационных и основанных на клинических случаях. Включение как схем с дозами для лечения акне, так и высокодозных схем позволяет очертить биологически согласованный градиент зависимости «доза–эффект».

Однако следует учитывать ряд ограничений. Во-первых, большинство данных получено из небольших когортных исследований или описаний клинических случаев, что ограничивает точность оценки редких нежелательных явлений. Во-вторых, неоднородность исходов — скорость роста, костный возраст или рентгенологические изменения — и различия в продолжительности наблюдения препятствовали проведению метаанализа.

- **Таблица 3. Оценка риска систематической ошибки.**

| Исследование | Дизайн исследования | Инструмент оценки риска систематической ошибки | Общий риск | Основная причина |
|---|---|---|---|---|
| Hoover и соавт., 2015 | Рандомизированное исследование | RoB 2 Кокрейновского сотрудничества | Низкий–умеренный | Рандомизированный дизайн, однако скелетные исходы были вторичными |
| DiGiovanna и соавт., 2004 | Открытое исследование | RoB 2 | Умеренный | Дизайн без ослепления; скелетные исходы были вторичными |
| Примечание: исследования упорядочены по дизайну и хронологически по году публикации в пределах каждой категории дизайна, в том же порядке, что и в таблице 1. Описания клинических случаев и серии случаев считались имеющими высокий риск систематической ошибки в силу их дизайна из-за отсутствия групп сравнения и возможного смешивающего влияния сопутствующей терапии. Формальная оценка нарративных обзоров не проводилась, поскольку они не содержат первичных данных о пациентах. | | | | |
| Сокращения: CARE — рекомендации по представлению описаний клинических случаев; ЭМК — электронная медицинская карта; NIH — инструмент Национальных институтов здоровья для оценки качества обсервационных когортных и поперечных исследований; RoB 2 — инструмент Кокрейновского сотрудничества для оценки риска систематической ошибки, версия 2. | | | | |

| Исследование | Дизайн исследования | Инструмент оценки риска систематической ошибки | Общий риск | Основная причина |
|---|---|---|---|---|
| Török и соавт., 1989 | Проспективное когортное исследование | Инструмент NIH для когортных исследований | Умеренный | Малая выборка; взрослая популяция; суррогатные исходы, характеризующие зоны роста |
| Shen и соавт., 2010 | Проспективное когортное исследование | Инструмент NIH для когортных исследований | Умеренный | Небольшая когорта; ограниченная продолжительность наблюдения и отсутствие группы сравнения |
| Benjamin и соавт., 2009 | Обзор когортных данных | Инструмент NIH для когортных исследований | Умеренный | Большой набор данных, однако исследования неоднородны, а сведения о дозировании ограничены |
| Cole и соавт., 2024 | Ретроспективное когортное исследование | Инструмент NIH для когортных исследований | Умеренный | Большой набор данных ЭМК, однако доза изотретиноина не регистрировалась |
| Cole & Shen, 2025 | Ретроспективное когортное исследование | Инструмент NIH для когортных исследований | Умеренный | Большая когорта, однако дизайн ретроспективный и возможно влияние смешивающих факторов |

Примечание: исследования упорядочены по дизайну и хронологически по году публикации в пределах каждой категории дизайна, в том же порядке, что и в таблице 1. Описания клинических случаев и серии случаев считались имеющими высокий риск систематической ошибки в силу их дизайна из-за отсутствия групп сравнения и возможного смешивающего влияния сопутствующей терапии. Формальная оценка нарративных обзоров не проводилась, поскольку они не содержат первичных данных о пациентах.

Сокращения: CARE — рекомендации по представлению описаний клинических случаев; ЭМК — электронная медицинская карта; NIH — инструмент Национальных институтов здоровья для оценки качества обсервационных когортных и поперечных исследований; RoB 2 — инструмент Кокрейновского сотрудничества для оценки риска систематической ошибки, версия 2.

| Исследование | Дизайн исследования | Инструмент оценки риска систематической ошибки | Общий риск | Основная причина |
|---|---|---|---|---|
| Xu и соавт., 2025 | Ретроспективное когортное исследование | Инструмент NIH для когортных исследований | Умеренный | Большая когорта, однако дизайн ретроспективный и присутствует остаточное смешение |
| Lawson & McGuire, 1987 | Серия клинических случаев | Инструмент NIH для серий клинических случаев | Высокий | Небольшая неконтролируемая серия; длительная высокодозная терапия |
| Duvalyan и соавт., 2020 | Серия клинических случаев | Инструмент NIH для серий клинических случаев | Высокий | Обсервационная серия с неоднородными воздействиями противоопухолевой терапии |
| Milstone и соавт., 1982 | Описание клинического случая | CARE/инструмент NIH для серий клинических случаев | Высокий | Описание клинического случая с длительной терапией; отсутствие контрольной группы |
| Marini и соавт., 1988 | Описание клинического случая | CARE/инструмент NIH для серий клинических случаев | Высокий | Один пациент; отсутствие группы сравнения; ограниченная возможность делать выводы о причинной связи |

Примечание: исследования упорядочены по дизайну и хронологически по году публикации в пределах каждой категории дизайна, в том же порядке, что и в таблице 1. Описания клинических случаев и серии случаев считались имеющими высокий риск систематической ошибки в силу их дизайна из-за отсутствия групп сравнения и возможного смешивающего влияния сопутствующей терапии. Формальная оценка нарративных обзоров не проводилась, поскольку они не содержат первичных данных о пациентах.

Сокращения: CARE — рекомендации по представлению описаний клинических случаев; ЭМК — электронная медицинская карта; NIH — инструмент Национальных институтов здоровья для оценки качества обсервационных когортных и поперечных исследований; RoB 2 — инструмент Кокрейновского сотрудничества для оценки риска систематической ошибки, версия 2.

| Исследование | Дизайн исследования | Инструмент оценки риска систематической ошибки | Общий риск | Основная причина |
|---|---|---|---|---|
| Franco и соавт., 1993 | Описание клинического случая | CARE/инструмент NIH для серий клинических случаев | Высокий | Единственный случай у ребёнка; ограниченное представление данных об исходах |
| Nishimura и соавт., 1997 | Описание клинического случая | CARE/инструмент NIH для серий клинических случаев | Высокий | Единственный случай с несколькими видами терапии, выступающими смешивающими факторами (химиотерапия/ облучение) |
| Luthi и соавт., 2011 | Описание клинического случая | CARE/инструмент NIH для серий клинических случаев | Высокий | Единственный случай у подростка; только временная связь |
| Matsuoka и соавт., 2019 | Описание клинического случая | CARE/инструмент NIH для серий клинических случаев | Высокий | Онкологический пациент, получающий длительную высокодозную терапию |
| Scheidemantel и соавт., 2024 | Описание клинического случая | CARE/инструмент NIH для серий клинических случаев | Высокий | Единственный случай; отсутствие группы сравнения |
| DiGiovanna, 2001 | Нарративный обзор | Формальная оценка не проводилась | Высокий | Нарративный обзор без первичных данных о пациентах |

Примечание: исследования упорядочены по дизайну и хронологически по году публикации в пределах каждой категории дизайна, в том же порядке, что и в таблице 1. Описания клинических случаев и серии случаев считались имеющими высокий риск систематической ошибки в силу их дизайна из-за отсутствия групп сравнения и возможного смешивающего влияния сопутствующей терапии. Формальная оценка нарративных обзоров не проводилась, поскольку они не содержат первичных данных о пациентах.

Сокращения: CARE — рекомендации по представлению описаний клинических случаев; ЭМК — электронная медицинская карта; NIH — инструмент Национальных институтов здоровья для оценки качества обсервационных когортных и поперечных исследований; RoB 2 — инструмент Кокрейновского сотрудничества для оценки риска систематической ошибки, версия 2.

| Исследование | Дизайн исследования | Инструмент оценки риска систематической ошибки | Общий риск | Основная причина |
|---|---|---|---|---|
| Alazawi и соавт., 2021 | Нарративный обзор | Формальная оценка не проводилась | Высокий | Обзор литературы без первичных данных об исходах |
| Cardoso-Demartini и соавт., 2023 | Нарративный обзор | Формальная оценка не проводилась | Высокий | Нарративное обобщение, а не первичное исследование |
| Примечание: исследования упорядочены по дизайну и хронологически по году публикации в пределах каждой категории дизайна, в том же порядке, что и в таблице 1. Описания клинических случаев и серии случаев считались имеющими высокий риск систематической ошибки в силу их дизайна из-за отсутствия групп сравнения и возможного смешивающего влияния сопутствующей терапии. Формальная оценка нарративных обзоров не проводилась, поскольку они не содержат первичных данных о пациентах. | | | | |
| Сокращения: CARE — рекомендации по представлению описаний клинических случаев; ЭМК — электронная медицинская карта; NIH — инструмент Национальных институтов здоровья для оценки качества обсервационных когортных и поперечных исследований; RoB 2 — инструмент Кокрейновского сотрудничества для оценки риска систематической ошибки, версия 2. | | | | |

В-третьих, в крупных исследованиях по данным ЭМК отсутствовала подробная информация о дозировании, включая суточную дозу, суммарную дозу и продолжительность лечения.[8] Кроме того, в этих наборах данных часто не фиксируются приверженность терапии, стадия полового созревания, рост родителей, костный возраст или последовательные измерения скорости роста. Поэтому их следует интерпретировать прежде всего как доказательства против значительных различий в окончательном росте во взрослом возрасте, а не как окончательные доказательства, исключающие небольшие изменения темпов пубертатного роста или редкие исходы со стороны зон роста.

### 4.5 | Дальнейшие исследования

В дальнейших исследованиях приоритет следует отдавать проспективным продольным когортам со сбором стандартизированных антропометрических, рентгенологических и биохимических данных до, во время и после терапии изотретиноином. Совместная оценка кривых скорости роста, костного возраста — по исследованию кисти и лучезапястного сустава или МРТ — и уровней ИФР-1/связывающего ИФР белка 3 (IGFBP-3) позволила бы уточнить временные взаимосвязи между применением изотретиноина и созреванием скелета, включая анализ затрат и соотношения риска и пользы потенциального внедрения этих методов в клиническую практику. Исследования со связыванием данных регистров с использованием крупных национальных наборов данных могли бы оценить частоту преждевременного эпифизиодеза при дозах для лечения акне и изучить взаимодействия между дозой, продолжительностью лечения и возрастом. Наконец, стандартизированное представление подробных сведений о схемах применения изотретиноина, суммарной дозе и нежелательных явлениях со стороны костей в дерматологических клинических испытаниях облегчило бы объединённый анализ и позволило разработать доказательные рекомендации по наблюдению. Такие данные необходимы для уточнения стратификации риска и обеспечения безопасного применения изотретиноина во всём детском и подростковом возрастном диапазоне.

## 5 | Выводы

В совокупности проанализированных публикаций имеющиеся доказательства не демонстрируют клинически значимого снижения окончательного роста во взрослом возрасте у подростков, получающих стандартные курсы изотретиноина для лечения акне, обычно с общей суммарной дозой 120–150 мг/кг. Во время активной терапии возможно временное замедление скорости роста, особенно у подростков младшего возраста, однако после отмены препарата она нормализуется без измеримого неблагоприятного влияния на достигнутый рост во взрослом возрасте.[4–8]

Напротив, длительное применение и/или применение высоких доз, характерное для лечения онкологических и редких заболеваний, связано с опережением костного возраста, преждевременным закрытием эпифизарных зон роста и нарушениями моделирования костей, иногда приводящими к угловой деформации или разнице в длине конечностей.[9, 11, 12, 15, 21] Поражения зон роста, хотя и редко, описаны и при дозах, применяемых для лечения акне; обычно их выраженность уменьшается после отмены препарата.[13]

Для пациентов, получающих стандартные курсы изотретиноина для лечения акне, имеющиеся доказательства обнадёживают, но не позволяют окончательно исключить небольшие изменения скорости роста или редкие исходы со стороны зон роста. Тем не менее практикующие врачи могут рассмотреть возможность наблюдения за скелетно-мышечными симптомами, такими как боль в коленях или изменение походки, и избирательно назначать визуализирующие исследования при возникновении клинических подозрений, особенно подросткам младшего возраста или пациентам, получающим длительные либо повторные курсы.

Необходимы дальнейшие проспективные исследования со стандартизированной оценкой скорости роста, костного возраста и ИФР-1, а также подробным документированием дозы и продолжительности лечения. Они позволят уточнить частоту редких событий со стороны зон роста при терапевтических дозах и точнее определить потенциальные зависимости «доза–эффект» и биологические механизмы влияния ретиноидов на рост скелета и ось ГР–ИФР-1.

## Вклад авторов

См. оригинал.

## Финансирование

Авторам нечего сообщить.

## Одобрение этического комитета

Авторам нечего сообщить.

## Согласие пациентов

Авторам нечего сообщить.

## Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Доступность данных

Данные можно получить у автора для корреспонденции по обоснованному запросу.

## Литература

1. F. De Luca, J. A. Uyeda, V. Mericq, et al., “Retinoic Acid Is a Potent Regulator of Growth Plate Chondrogenesis,” Endocrinology 141, no. 1 (2000): 346–353, https://doi.org/10.1210/endo.141.1.7283.
2. J. C. Woodard, A. G. Donovan, and C. Eckhoff, “Vitamin (A and D)-Induced Premature Physeal Closure (Hyena Disease) in Calves,” Journal of Comparative Pathology 116, no. 4 (1997): 353–366, https://doi.org/10.1016/s0021-9975(97)80052-7.
3. A. S. Karadag, D. T. Ertugrul, E. Tutal, and K. O. Akin, “Short-Term Isotretinoin Treatment Decreases Insulin-Like Growth Factor-1 and Insulin-Like Growth Factor Binding Protein-3 Levels: Does Isotretinoin Affect Growth Hormone Physiology?,” British Journal of Dermatology 162, no. 4 (2010): 798–802, https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2009.09618.x.

4. K. B. Hoover, C. G. Miller, N. C. Galante, and C. B. Langman, “A Double-Blind, Randomized, Phase III, Multicenter Study in 358 Pediatric Subjects Receiving Isotretinoin Therapy Demonstrates No Effect on Pediatric Bone Mineral Density,” Osteoporosis International 26, no. 10 (2015): 2441–2447, https://doi.org/10.1007/s00198-015-3158-2.
5. J. J. Digiovanna, C. B. Langman, E. H. Tschen, et al., “Effect of a Single Course of Isotretinoin Therapy on Bone Mineral Density in Adolescent Patients With Severe, Recalcitrant, Nodular Acne,” Journal of the American Academy of Dermatology 51, no. 5 (2004): 709–717, https://doi.org/10.1016/j.jaad.2004.04.032.
6. K. Xu, N. Aghazadeh, P. Tebben, A. Todd, M. Tollefson, and J. Barbieri, “60693 The Effect of Isotretinoin Treatment for Acne Vulgaris on Height in Adolescents Using a Retrospective Matched Cohort From the Rochester Epidemiology Project,” Journal of the American Academy of Dermatology 93, no. 3 (2025): AB88, https://doi.org/10.1016/j.jaad.2025.05.357.
7. H. Cole and L. Shen, “50166 Association Between Pediatric Isotretinoin Treatment and Adult Body Height in Acne Patients,” Journal of the American Academy of Dermatology 91, no. 3 (2024): AB19, https://doi.org/10.1016/j.jaad.2024.07.088.
8. H. L. Cole and L. Y. Shen, “0230 Relationship Between Pediatric Isotretinoin Treatment and Adult Body Height in Acne Patients,” Journal of Investigative Dermatology 145, no. 8 (2025): S40, https://doi.org/10.1016/j.jid.2025.06.234.
9. L. M. Milstone, J. McGuire, and R. C. Ablow, “Premature Epiphyseal Closure in a Child Receiving Oral 13-cis-retinoic Acid,” Journal of the American Academy of Dermatology 7, no. 5 (1982): 663–666, https://doi.org/10.1016/S0190-9622(82)70148-3.
10. J. C. Marini, S. Hill, and M. A. Zasloff, “Dense Metaphyseal Bands and Growth Arrest Associated With Isotretinoin Therapy,” American Journal of Diseases of Children (1960) 142, no. 3 (1988): 316–318, https://doi.org/10.1001/archpedi.1988.02150030090029.
11. J. P. Lawson and J. McGuire, “The Spectrum of Skeletal Changes Associated With Long-Term Administration of 13-cis-Retinoic Acid,” Skeletal Radiology 16, no. 2 (1987): 91–97, https://doi.org/10.1007/BF00367754.
12. G. Nishimura, H. Mugishima, J. Hirao, and M. Yamato, “Generalized Metaphyseal Modification With Cone-Shaped Epiphyses Following Long-Term Administration of 13-cis-Retinoic Acid,” European Journal of Pediatrics 156, no. 6 (1997): 432–435, https://doi.org/10.1007/s004310050631.
13. F. Luthi, Y. Eggel, and N. Theumann, “Premature Epiphyseal Closure in An Adolescent Treated by Retinoids Foracne: An Unusual Cause of Anterior Knee Pain,” Joint, Bone, Spine 79, no. 3 (2012): 314–316, https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2011.11.001.
14. A. Franco, W. R. Hampton, B. S. Greenspan, A. L. Holm, and R. E. O’Mara, “Gastric Uptake of Tc-99m MDP in a Child Treated With Isotretinoin,” Clinical Nuclear Medicine 18, no. 6 (1993): 510–511, https://doi.org/10.1097/00003072-199306000-00011.
15. M. Matsuoka, T. Onodera, T. Majima, et al., “Correction Osteotomy for Bilateral Varus Knee Deformity Caused by Premature Epiphyseal Closure Induced by Hypervitaminosis A: A Case Report,” BMC Musculoskeletal Disorders 20, no. 1 (2019): 287, https://doi.org/10.1186/s12891-019-2665-2.
16. A. Scheidemantel, L. E. C. Pinto, G. J. Soares, et al., “Effect of Treatment With Isotretinoin on Early Bone Maturation: A Case Report,” Hormone research in pædiatrics 97 (Scheidemantel A.; Pinto L.E.C.; Soares G.J.; De Lima Carlesso G.; Silva J.R.A.; Da Silva Almeida K.; Cardoso-Demartini A.) Hospital de Clínicas da Universidade, Federal do Paraná (HC-UFPR), Curitiba, Brazil (2024): 296–297, https://doi.org/10.1159/000541189.
17. J. J. DiGiovanna, “Isotretinoin Effects on Bone,” Journal of the American Academy of Dermatology 45, no. 5 (2001): S176–S182, https://doi.org/10.1067/mjd.2001.113721.
18. A. A. Cardoso-Demartini, C. L. Boguszewski, and M. C. S. Boguszewski, “Potential Effects of Oral Isotretinoin on Growth Plate and Height,” Endocrines 4, no. 2 (2023): 281–292, https://doi.org/10.3390/endocrines4020023.
19. S. Alazawi and T. Hendriksz, “Analysis of the Effects of Isotretinoin on the Premature Epiphyseal Closure in Pediatric Populations: A Literature Review,” Journal of Osteopathic Medicine 122, no. 1 (2021): 45–53, https://doi.org/10.1515/jom-2021-0108.
20. D. K. Benjamin, P. B. Smith, M. J. M. Sun, et al., “Safety and Transparency of Pediatric Drug Trials,” Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine 163, no. 12 (2009): 1080–1086, https://doi.org/10.1001/archpediatrics.2009.229.
21. A. Duvalyan, A. Cha, F. Goodarzian, A. Arkader, J. G. Villablanca, and A. Marachelian, “Premature Epiphyseal Growth Plate Arrest After Isotretinoin Therapy for High-Risk Neuroblastoma: A Case Series and Review of the Literature,” Pediatric Blood & Cancer 67, no. 8 (2020): e28236, https://doi.org/10.1002/pbc.28236.
22. L. Torok, L. Galuska, M. Kasa, and L. Kadar, “Bone-Scintigraphic Examinations in Patients Treated With Retinoids: A Prospective Study,” British Journal of Dermatology 120, no. 1 (1989): 31–36, https://doi.org/10.1111/j.1365-

2133.1989.tb07762.x.

23. L. Shen, N. Binkley, J. Hinshaw, M. Tuite, and J. Teng, “Acute Skeletal Toxicities of Systemic Isotretinoin Therapy in Pediatric Patients With Acne,” Pediatric Dermatology 27, no. 5 (2010): 570, https://doi.org/10.1111/j.1525-1470.2010.01303.x.
24. L. Halkier-Sørensen and J. Andresen, “A Retrospective Study of Bone Changes in Adults Treated With Etretinate,” Journal of the American Academy of Dermatology 20, no. 1 (1989): 83–87, https://doi.org/10.1016/s0190-9622(89)70012-8.
25. J. J. DiGiovanna, R. K. Helfgott, L. H. Gerber, and G. L. Peck, “Extraspinal Tendon and Ligament Calcification Associated With Long-Term Therapy With Etretinate,” New England Journal of Medicine 315, no. 19 (1986): 1177–1182, https://doi.org/10.1056/NEJM198611063151901.

## Дополнительные материалы

Дополнительную информацию можно найти онлайн в разделе дополнительных материалов.

Дополнительный файл: `jvc270471-sup-0001-PRISMA-2020-checklist-isotretinoin-7_22.docx`.