

Морфометрическая оценка эффективности терапии акне системным изотретиноином в форме LIDOSE

М.Л. Абдухаликова^{1,2}, И.О. Малова¹

¹ ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России
664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, д. 1

² ГБУЗ «Областной кожно-венерологический диспансер»
664003, г. Иркутск, ул. Фурье, д. 2

Цель. Оценка изменений морфометрических показателей кожи лица у пациентов со среднетяжелой формой акне на фоне терапии системным изотретиноином в форме LIDOSE.

Материал и методы. Под наблюдением находились 30 пациентов, получавших изотретиноин в форме LIDOSE из расчета дозы 0,6—0,8 мг на 1 кг массы тела в сутки до достижения суммарной курсовой дозы препарата 100—120 мг/кг массы тела. Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц.

Результаты. Исследование показало хорошую эффективность и переносимость терапии, в процессе лечения прослеживалась достоверная положительная динамика объективных изменений морфометрических показателей кожи.

Заключение. Проведенное в динамике морфометрическое исследование объективно отразило положительное влияние изотретиноина в форме LIDOSE на патогенетические механизмы акне.

Ключевые слова: **изотретиноин в форме LIDOSE, акне, ультразвуковое сканирование, себуметрия, корнеометрия.**

Контактная информация: marirk82@mail.ru. Вестник дерматологии и венерологии 2016; (1): 99—104.

Morphometric efficacy evaluation of acne treatment with systemic isotretinoin in the form of LIDOSE

M.L. Abdukhalikova^{1,2}, I.O. Malova¹

¹ Irkutsk State Medical University
Krasnogo Vosstania str., 1, Irkutsk, 664011, Russia

² Irkutsk Regional Dermato-venereologic Dispensary
Gusarova str., 2, Irkutsk, 664011, Russia

Objective. Evaluation of changes of morphometric skin indicators of patients with moderate severity of acne in the course of treatment with systemic isotretinoin in the LIDOSE form.

Materials and methods. 30 patients have been under study in the course of isotretinoin therapy (LIDOSE form) with the dosage of 0.6—0.8 mg/kg per day till the course dose was reached 100—120 mg per kg of the body mass. Control group comprised 30 apparently healthy people.

Results. The research conducted has revealed a high efficacy and tolerance of the therapy, and a valid positive tendency of changes in morphometric skin indicators has also been traced in the course of treatment.

Conclusion. The conducted research has indicated that isotretinoin LIDOSE form has a positive effect on pathogenic mechanisms acne.

Key words: **isotretinoin LIDOSE form, acne, ultrasound screening, sebumetry, corneometry.**

Corresponding author: marirk82@mail.ru. Vestnik Dermatologii i Venerologii 2016; 1: 99—104.

■ Среди хронических воспалительных дерматозов неинфекционного генеза *acne vulgaris* являются одной из наиболее частых причин обращения к дерматологу. Обыкновенные угри диагностируются у 80% населения в возрасте 20—30 лет (в 17 лет — у 86,1%). Частота встречаемости заболевания не зависит от пола, но отмечается более тяжелое течение у юношей [1]. Около 20% больных имеют среднюю и тяжелую степень выраженности заболевания [2].

Заболевание характеризуется прогрессирующим течением, формированием нозогенных психоэмоциональных расстройств, преимущественно депрессивного ряда, примерно у половины пациентов, резко снижает качество жизни больных, а частота встречаемости тяжелых форм, приводящих к значительным косметическим недостаткам в виде гипо- и гипертрофических рубцов, составляет от 5 до 15% всех случаев акне [3—5].

Следует признать, что самым эффективным методом лечения среднетяжелых и тяжелых форм акне в арсенале дерматолога является проведение курса терапии системным изотретиноином [6]. К настоящему времени опубликован ряд исследований, демонстрирующих высокую эффективность и безопасность терапии препаратом изотретиноин в форме LIDOSE [7]. Данный препарат позволяет снизить однократную дозу изотретиноина на 20%, повысить безопасность лечения, при этом он дешевле обычных форм изотретиноина, а значит, доступен для большего числа пациентов, что определяет экономическую целесообразность его применения [8].

На сегодняшний день опубликовано большое число работ, посвященных оценке клинической эффективности терапии у пациентов с акне, которая включает в себя снижение комедонообразования, регресс элементов, динамику поствоспалительных изменений. Но в современных условиях, когда необходима оценка на основании доказательной медицины, нужно также ориентироваться и на объективные данные. Для этого рационально использовать неинвазивные методики оценки состояния кожи, к которым относятся ультразвуковое сканирование кожи, себуметрия, корнеометрия, позволяющие объективно анализировать изменения морфометрических показателей кожи в процессе лечения [9—11].

Высокочастотное ультразвуковое исследование кожи позволяет проводить изучение морфологических структур эпидермиса и дермы. Эта методика может с успехом применяться для наблюдения за патологическими процессами в коже, а также для объективной оценки эффективности терапевтического воздействия и, в случае необходимости, дополнительной его коррекции у дерматологических больных [11].

Принцип проведения корнеометрии основан на количественном определении влажности в поверхностном слое кожи в условиях прохождения электриче-

ского тока. Электропроводность и сила тока между щупами датчика, непосредственно касающимися поверхности кожи, преобразуются в цифровую форму для выполнения измерений. Чем выше содержание влажности в кератиноцитах, тем выше коэффициент электропроводимости [9].

Для проведения себуметрии используется принцип фотометрии. Специальная синтетическая лента, чувствительная к жирам, прикладывается к поверхности кожи и меняет свою оптическую плотность в зависимости от количества жиров. Розовая поверхность бумаги становится красной после адсорбции себума. Далее происходит сканирование датчиком изменения цвета, микропроцессор обрабатывает полученные данные и выдает их в числовых значениях [9].

Цель исследования: оценка изменений морфометрических показателей кожи лица у пациентов со среднетяжелой формой акне на фоне терапии системным изотретиноином в форме LIDOSE.

Материал и методы

Исследование проводилось на базе ГБУЗ «Областной кожно-венерологический диспансер». Под наблюдением находились 30 пациентов со среднетяжелой формой акне (основная группа): 18 мужчин в возрасте от 17 до 33 лет и 12 женщин в возрасте от 17 до 29 лет, получавших изотретиноин в форме LIDOSE (Акнекутан) из расчета 0,6—0,8 мг на 1 кг массы тела в сутки до достижения суммарной курсовой дозы препарата 100—120 мг на 1 кг массы тела. Для ухода за кожей лица использовался увлажняющий крем. Длительность терапии больных составила 6—7 мес.

Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц в возрасте от 18 до 35 лет.

Длительность заболевания у пациентов варьировала от 1 года до 12 лет ($6,6 \pm 3,9$ года). Все пациенты отмечали неэффективность проводимой ранее традиционной терапии, развитие частых рецидивов заболевания. У всех больных высыпания носили распространенный характер и локализовались на коже лица, спины, верхней части груди, были представлены полиморфными высыпаниями: комедонами, папулами, пустулами, единичными индуративными и флегмонозными высыпаниями.

До начала лечения изотретиноином, через 1 и 3 мес. после его начала изучались биохимические параметры крови: аспартат-, аминотрансфераза, щелочная фосфатаза, триглицериды, холестерин, креатинин (отклонений от нормы эти показатели не имели).

Для оценки морфометрических параметров кожи лица использовали аппарат Aramo SG (ARAM HUVIS Co., Южная Корея). Диагностика кожи лица на данном аппарате позволяет проводить корнеометрию (в усл. ед.) и себуметрию (в усл. ед.).

Ультразвуковое исследование кожи проводили сканером DUB @ SkinScanner (tpm GmbH, Taberna Pro Medicum, Германия) с датчиком 22 МГц, глубиной сканирования 8 мм и разрешающей способностью 72 мкм. Исследование проводили на коже трех локализаций (лоб, подбородок, щеки) — на участках наиболее выраженного воспаления и максимального количества высыпаний. Оценивали толщину (в мкм), акустическую плотность (в усл. ед.) эпидермиса и дермы.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Статистическую обработку результатов исследования проводили в программе Statistica 6.0. Для расчета статистической значимости применяли параметрический *t*-критерий Стьюдента. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

После завершения курса лечения клиническое выздоровление было отмечено у 27 (90,0%) пациентов; улучшение — у 3 (10,0%); без эффекта — не зарегистрировано. На фоне лечения у 28 (93,3%) пациентов регистрировался хейлит, у 17 (56,6%) — фациальный дерматит, у 14 (46,6%) — ксероз (сухость кожи). Наряду с вышеперечисленными побочными эффектами у отдельных пациентов отмечались носовое кровотечение (у 3) и блефароконъюнктивит (у 2).

Морфометрические показатели кожи оценивали через 1, 3 месяца от начала терапии и по завершении курса лечения.

В норме при ультразвуковом сканировании кожи эпидермис представлен линейными структурами высокой эхогенности, четко отграниченным от дермы с ровным контуром. Дерма образована двумя взаимосвязанными слоями — сосочковым и сетчатым. Сосочковый слой сформирован рыхлой неоформленной соединительной тканью, сетчатый слой образует большую часть дермальной ткани. Преимущественно он состоит из коллагеновых волокон большого диаметра, объединяющихся в большие переплетающиеся пучки с окружающими их и разветвляющимися эластическими волокнами. Также в структуре дермы визуализируются гипозоногенные структуры сальных, потовых желез, протоков и кровеносных сосудов. В связи с этим при ультразвуковом сканировании дерма визуализируется в виде различной по величине акустического отражения структуры. За счет того, что сетчатый слой более плотный, происходит более сильное акустическое отражение ультразвукового сигнала, соответственно формируется более яркое изображение нижних слоев дермы. Подкожная жировая клетчатка представлена гипо- и анэхогенной областью, достаточно четко отграниченной от дермы (рис. 1).

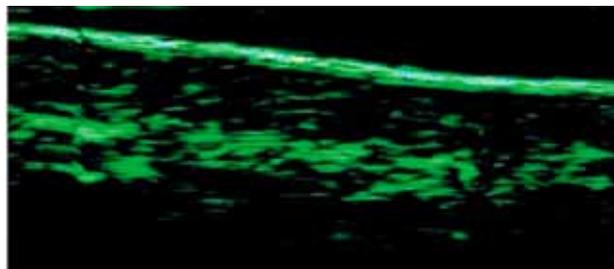


Рис. 1. Ультразвуковое сканирование здоровой кожи лица в области щеки у участника из контрольной группы

Подробно данные ультразвукового сканирования кожи у пациентов до и после лечения приведены в таблице.

При ультразвуковом исследовании кожи пациентов с акне до начала лечения (рис. 2а) обращает на себя внимание утолщение и неравномерная структура эпидермиса ($p < 0,01$), снижение его акустической плотности, возникающие, скорее всего, за счет фолликулярной эпидермальной гиперпролиферации, в результате которой эпителий верхней части волосяного фолликула, инфундибулум, становится гиперкератотическим, усиливается когезия кератиноцитов [12]. В ходе лечения заметно уменьшается толщина эпидермиса на всех исследуемых участках ($p < 0,01$). До начала лечения акустическая плотность эпидермиса у пациентов с акне была достоверно ниже контрольных показателей только в области щек, данный факт может быть связан с тем, что это зона наиболее выраженного воспаления и максимального количества высыпаний. На фоне лечения увеличивается акустическая плотность эпидермиса во всех исследуемых зонах ($p < 0,01$). Это подтверждает влияние изотретиноина в форме LIDOSE на усиление и нормализацию дифференцировки кератиноцитов.

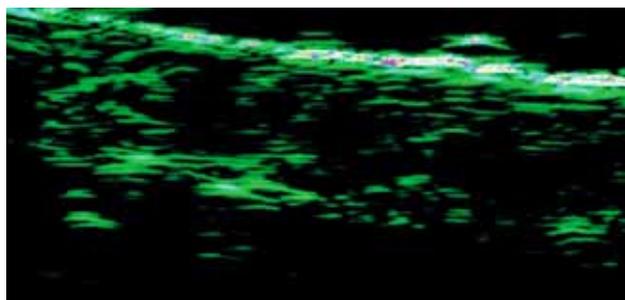
Кроме того, при ультразвуковом сканировании кожи у пациентов с акне до начала лечения отмечалось утолщение дермы и снижение ее акустической плотности ($p < 0,01$) за счет воспаления: в развитой стадии воспаление при акне представляет собой классическое проявление иммунной реакции IV типа. По мере усиления воспаления в сально-волосяном фолликуле развивается гранулематозное воспаление, следствием которого является образование рубца [2]. В результате этих процессов происходит неравномерное распределение эхосигнала в дерме (см. рис. 2а).

Через 1 мес. от начала лечения было зарегистрировано еще большее увеличение показателей толщины дермы. Эти изменения можно объяснить обострением заболевания у пациентов на 2—3-й неделе лече-

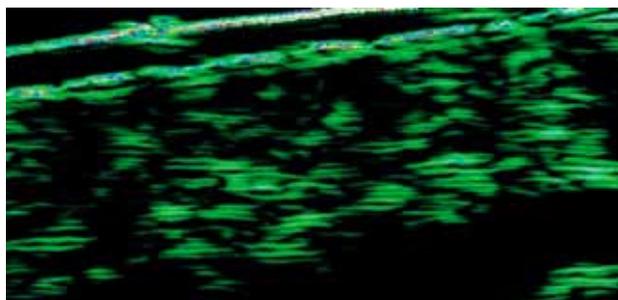
Таблица Показатели ультразвукового сканирования кожи у пациентов с акне до и после лечения ($M \pm \sigma$)

Показатель	Контрольная группа ($n = 30$)	Основная группа ($n = 30$)		p_1	p_2	p_3
		до лечения	после лечения			
Толщина эпидермиса, мкм						
Лоб	103,7 ± 3,5	127,3 ± 9,84	81,1 ± 6,78	< 0,01	< 0,01	< 0,01
Подбородок	103,2 ± 4,6	128,7 ± 13,4	81,1 ± 7,4	< 0,01	< 0,01	< 0,01
Щеки	103,2 ± 5,9	125,4 ± 10,3	80,7 ± 6,09	< 0,01	< 0,01	< 0,01
Акустическая плотность эпидермиса, усл. ед.						
Лоб	57,2 ± 12,8	49,9 ± 23,8	70,4 ± 12,6	0,148	< 0,01	< 0,01
Подбородок	62,3 ± 13,7	58,8 ± 20,3	70,6 ± 14,6	0,433	< 0,05	0,01
Щеки	63,1 ± 6,7	45,3 ± 10,7	67,6 ± 11,7	< 0,01	0,072	< 0,01
Толщина дермы, мкм						
Лоб	1551,8 ± 74,2	1925,5 ± 136,3	1800,8 ± 137,0	< 0,01	< 0,01	< 0,01
Подбородок	1008,9 ± 62,8	1063,2 ± 89,6	1108,4 ± 119,3	< 0,01	< 0,01	0,102
Щеки	1532,2 ± 67,4	1924,6 ± 148,0	1745,5 ± 96,4	< 0,01	< 0,01	< 0,01
Акустическая плотность дермы, усл. ед.						
Лоб	5,1 ± 1,1	3,1 ± 0,98	6,4 ± 1,3	< 0,01	< 0,01	< 0,01
Подбородок	4,03 ± 0,7	3,4 ± 1,07	6,1 ± 1,1	0,01	< 0,01	< 0,01
Щеки	6,4 ± 1,07	3,2 ± 0,89	6,3 ± 1,3	< 0,01	0,623	< 0,01

Примечание. Расчет p по t -критерию; p_1 — различия в основной группе до лечения в сравнении с контрольной группой; p_2 — различия в основной группе после лечения в сравнении с контрольной группой; p_3 — различия в основной группе до и после лечения.



а



б

Рис. 2. Ультразвуковое сканирование кожи лица в области щеки у пациентки из основной группы до (а) и после (б) лечения

ния. Это связано с тем, что изотретиноин значительно уменьшает выработку кожного сала уже на 2-й неделе лечения, в результате чего происходит быстрое одномоментное высвобождение антигенов *P. acnes* в окружающие ткани и следующая за ним бурная воспалительная реакция с вовлечением суперантигенов и/или Toll-подобных рецепторов. При обследовании пациентов через 3 мес. и после лечения отмечается стабилизация показателей толщины дермы, которые остаются выше показателей контрольной группы ($p < 0,01$).

При оценке динамики акустической плотности дермы в процессе лечения также отмечается достоверное увеличение показателей на всех исследуемых участ-

ках ($p < 0,01$): рост показателей до контрольных значений в области щек и более высокие значения в области кожи лба, подбородка.

При ультразвуковом сканировании кожи у пациентов после лечения (рис. 2б) обращает на себя внимание тонкий плотный равномерный эпидермис, что соответствует нормализации цикла ороговения и десквамации клеток. Наряду с этим визуализируется однородная плотная утолщенная с более сильным акустическим отражением ультразвукового сигнала дерма. Эти изменения свидетельствуют о совершенствовании структурной организации дермы и уменьшении признаков воспаления, увеличении основного веще-

ства дермы. Одной из главных причин достоверного утолщения дермы может служить усиление ее пролиферативных возможностей. Утолщение и выравнивание границ дермы может быть связано с улучшением ее структурной организации, в первую очередь ее волокнистых структур и межклеточного вещества. Вероятно, это один из эффектов воздействия системного изотретиноина в форме LIDOSE на ускорение синтеза коллагена, обусловленный воздействием на систему экспрессии MMP [13—17].

Анализ динамики параметров корнеометрии показал, что изначально кожа пациентов с акне является пересушенной, чаще всего вследствие отсутствия рационального увлажняющего ухода за кожей лица (рис. 3). В нашем исследовании перед началом лечения системным изотретиноином в форме LIDOSE мы подобрали всем пациентам адекватное увлажнение кожи лица, вследствие чего даже на фоне лечения ретиноидом у наших пациентов отмечалось улучшение показателей влажности в области кожи лба, подборка ($p < 0,01$), а также в области щек ($p < 0,05$).

Себосупрессивный эффект системного изотретиноина в форме LIDOSE носит выраженный характер, рис. 4, на котором приведена динамика показателей себуметрии у пациентов в области лба, так как именно эта зона является наиболее подходящей для оценки характеристик секрета сальных желез (здесь

поверхностные липиды кожи в основном секретируются сальными железами, а на долю липидов, секретлируемых корнеоцитами, приходится 3—6%). Снижение показателей себуметрии отмечается на протяжении всего процесса лечения.

Заключение

Наше исследование показало высокую эффективность (90% клинического выздоровления) и хорошую переносимость терапии среднетяжелых форм акне изотретиноином в форме LIDOSE. В процессе лечения прослеживалась достоверная положительная динамика объективных изменений морфометрических показателей кожи, охватывавшая все звенья патогенеза заболевания: усиление и нормализация дифференцировки кератиноцитов, усиление пролиферативных возможностей дермы, в результате чего достигается лечебное действие на уже имеющиеся рубцовые деформации у пациентов с акне, а также происходит профилактика образования новых рубцов. Во время лечения акне системным изотретиноином в форме LIDOSE наблюдается противовоспалительный и мощный себосупрессивный эффект. Кроме того, при правильно подобранном и регулярном использовании увлажняющего ухода за кожей пациентов во время лечения можно свести к минимальным проявлениям самый распространенный побочный эффект от проводимой



терапии — ретиноидный дерматит. Таким образом, форма препарата LIDOSE позволяет уменьшить дозу изотретиноина с сохранением высокой эффективности лечения и минимальным риском развития побочных

эффектов. Проведенное в динамике морфометрическое исследование объективно отразило положительное влияние изотретиноина в форме LIDOSE на патогенетические механизмы акне. ■

Литература

- Kungurov N.V., Kokhan M.M., Shabardina O.V. Oпит terapii bol'nykh srednetyazhelimi i tazhelimi akne preparatom izotretinoin. Vestn dermatol venerol 2013; 1: 56—62. [Кунгуров Н.В., Кохан М.М., Шабардина О.В. Опыт терапии больных среднетяжелыми и тяжелыми акне препаратом изотретиноин. Вестн дерматол венерол 2013; (1): 56—62.]
- Ahtyamov S.N. Prakticheskaya dermatologiya. Akne, rubtsi, postakne i akneiformnie dermatozii: Rukovodstvo dlya vrachei. M: Meditsina 2010; 280. [Ахтямов С.Н. Практическая дерматокосметология. Акне, рубцы постакне и акнеиформные дерматозы: Руководство для врачей. М: Медицина, 2010; 280.]
- Adaskevich V.P. Akne vulgarnie i rozovie. M: Meditsinskaya kniga, N. Novgorod: Isdatelstvo NGMA; 2003. [Адашкевич В.П. Акне вульгарные и розовые. М: Медицинская книга, Н. Новгород: Издательство НГМА 2003.]
- Samgin M.A., Monakhov S.A. Akne. Entiopatogenez, klinika, terapiya: Metodicheskoe posobie dlya vrachei. M: BayerHealthCare 2012. [Самгин М.А., Монахов С.А. Акне. Этиопатогенез, клиника, терапия: Методическое пособие для врачей. М: BayerHealthCare 2012.]
- Masyukova S.A., Sanakoeva E.G., Il'ina I.V. Izoretinoin v terapii akne. Klin dermatol venerol. 2012; 2: 79—85. [Масюкова С.А., Санакоева Э.Г., Ильина И.В. Изотретиноин в терапии акне. Клини дерматол и венерол 2012; (2): 79—85.]
- Eady E.A., Gloor M., Leyden J.J., Propionibacterium acnes resistance: a worldwide problem. Dermatology. 2003; 20 (6): 54—6.
- Lehucher-Ceyrac D., Weber-Buisset M.J. Isotretinoin and acne in practice: a prospective analysis of 188 cases over 9 years. Dermatology 1993; 186: 123—128.
- Volkova E.N., Osipova N.K., Grigorieva A.A. i dr. Progressivnie tehnologii vedeniya bol'nykh s ugrevoi boleznyu. Klin dermatol venerol 2010; 1: 74—78. [Волкова Е.Н., Осипова Н.К., Григорьева А.А. и др. Прогрессивные технологии ведения больных с угревой болезнью. Клини дерматол венерол 2010; (1): 74—78.]
- Panova O.S., Gubanova E.I., Lapatina N.G. i dr. Sovremenie metody otsenki gidratatsii i biomekhanicheskikh svoystv kozhi. Vestn dermatol venerol 2009; 2: 80—87. [Панова О.С., Губанова Е.И., Лапатина Н.Г. и др. Современные методы оценки гидратации и биомеханических свойств кожи. Вестн дерматол венерол 2009; (2): 80—87.]
- Sergeeva I.G., Krinitsina V.V., Onipchenko V.V. i dr. Kliniko-morfologicheskaya harakteristika sostoyaniya kozhi patsientov s akne v dinamike terapii izotrtinoinom v forme LIDOSE. Vestn dermatol venerol 2009; 2: 80—87. [Сергеева И.Г., Криницына В.В., Онипченко В.В. и др. Клинико-морфологическая характеристика состояния кожи пациентов с акне в динамике терапии изотретиноином в форме LIDOSE. Вестн дерматол венерол 2012; (5): 120—126.]
- Goryachkina M.V., Belousova T.A. Differentsirovannii podhod k vboru dermatokosmeticheskikh sredstv v kompleksnom lechenii akne u zhenshin. Vestn dermatol venerol 2012; 6: 96—103. [Горячкина М.В., Белоусова Т.А. Дифференцированный подход к выбору дерматокосметических средств в комплексном лечении акне у женщин. Вестн дерматол венерол 2012; (6): 96—103.]
- Kang S., Cho S., Chung J.H. et al. Inflammation and extracellular matrix degradation mediated by activated transcription factors nuclear factor-kappaB and activator protein-1 in inflammatory acne lesions in vivo. Am J Patol 2005; 166: 1691.
- Bauman L. Kosmeticheskaya dermatologiya. Printsipi i praktika. Lesli Bauman; perevod s angliiskogo pod redaksiiei doktora meditsinskikh nauk, prof. N.N. Potekaeva. M: MEDpress-inform 2012; 688. [Бауманн Л. Косметическая дерматология. Принципы и практика. Лесли Бауманн; пер. с англ.; под ред. докт. мед. наук, проф. Н.Н. Потекаева. М: МЕДпресс-информ 2012; 688.]
- Trivedi N.R., Gilliland K.L., Zhao W. et al. Gene array expression profiling in acne lesions reveals marked upregulation of genes involved in inflammation and matrix remodeling. J Invest Dermatol 2006; 126: 1071.
- Layton A.M. Optimal management of acne to prevent scarring and psychological sequelae. Am J Clin Dermatol 2001; 2: 135.
- Janssen de Limpens A.M. The local treatment of hypertrophic scars and keloids with topical retinoic acid. Br J Dermatol 1980; 103: 319.
- Mizutani H., Yoshida T., Nouchi N. et al. Topical tocotrienate improved hypertrophic scar, skin sclerosis in systemic sclerosis and morphea. J Dermatol 1999; 26: 11.

об авторах:

М.Л. Абдухаликова — врач-дерматовенеролог, ГБУЗ «Областной кожно-венерологический диспансер», ГБОУ ВПО ИГМУ Минздрава России, Иркутск

И.О. Малова — д.м.н., профессор, зав. кафедрой дерматовенерологии ФПК и ППС ГБОУ ВПО ИГМУ Минздрава России, Иркутск

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье