

МОРФОМЕТРИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ СО СРЕДНЕТЯЖЕЛОЙ ФОРМОЙ АКНЕ

Иркутский государственный медицинский университет, г. Иркутск
Областной кожно-венерологический диспансер, г. Иркутск

Абдухаликова М.А., Малова И.О.

Проведена оценка изменений морфометрических показателей кожи лица у пациентов со среднетяжелой формой акне на фоне терапии системным изотретиноином в форме LIDOSE у 30 пациентов, получавших изотретиноин в форме LIDOSE из расчета дозы 0,6–0,8 мг/кг в сутки до достижения суммарной курсовой дозы препарата 100–120 мг/кг массы тела. Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц. Исследование показало хорошую эффективность и переносимость терапии, в процессе лечения прослеживалась достоверная положительная динамика объективных изменений морфометрических показателей кожи. Проведенное в динамике морфометрическое исследование объективно отразило положительное влияние изотретиноина в форме LIDOSE на патогенетические механизмы среднетяжелой формы акне.

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

In this study, we assessed the changes in facial skin morphometric indicators in the case of moderate acne against the background of systemic LIDOSE form isotretinoin therapy in 30 patients being administrated isotretinoin in the LIDOSE form at the dose of 0.6–0.8 mg/kg a day until the achievement of the total course drug dose – 100–120 mg/kg of body weight. Control group consisted of 30 practically healthy people. The study showed good efficiency and tolerability of the therapy, in the course of treatment, there was a reliable positive dynamics of objective changes in skin morphometric indicators. The morphometric study carried out in dynamics reflected the positive impact of isotretinoin in the LIDOSE form on pathogenetic mechanisms of moderate acne.

Key words: isotretinoin in the LIDOSE form, acne, ultrasonic scanning, sebumetry, corneometry.

Среди хронических воспалительных дерматозов неинфекционного генеза *acne vulgaris* является 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% от всех случаев акне [3, 4, 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 однократ-

ную 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 относится ультразвуковое сканирование кожи, себуметрия, корнеометрия, позволяющие объективно анализировать изменения морфометрических показателей кожи в процессе лечения [9, 10, 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 электрического 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 электропроводности [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.

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе ГБУЗ «Областной кожно-венерологический диспансер», под наблюдением находилось 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 дозы 0,6–0,8 мг/кг в сутки до достижения суммарной курсовой дозы препарата 100–120 мг/кг массы тела. Для ухода за кожей лица использовался увлажняющий крем. Длительность терапии больных составила 6-7 месяцев.

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

Длительность заболевания у пациентов варьировала от 1 до 12 лет ($6,6 \pm 3,9$ года). Все пациенты отмечали неэффективность проводимой ранее традиционной терапии, возникновение 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 месяца после его начала изучались биохимические параметры крови: АСТ, АЛТ, щелочная фосфатаза, триглицериды, холестерин, кре-

атинин (отклонений от нормы эти показатели не имели).

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

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом Иркутского государственного медицинского университета.

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 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 проводимого 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 3 (10%) пациентов отмечалось носовое кровотечение, а также блефароконъюнктивит – у 2 (6,7%) пациентов.

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 гипоэхогенные структуры сальных, потовых желез, про-

токов 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 ультра-

звукового сигнала, соответственно, формируется более яркое изображение нижних слоев дермы. Подкожно-жировая клетчатка представлена гипо- и анэхогенной областью, достаточно четко отграниченной от дермы (рисунок 1).

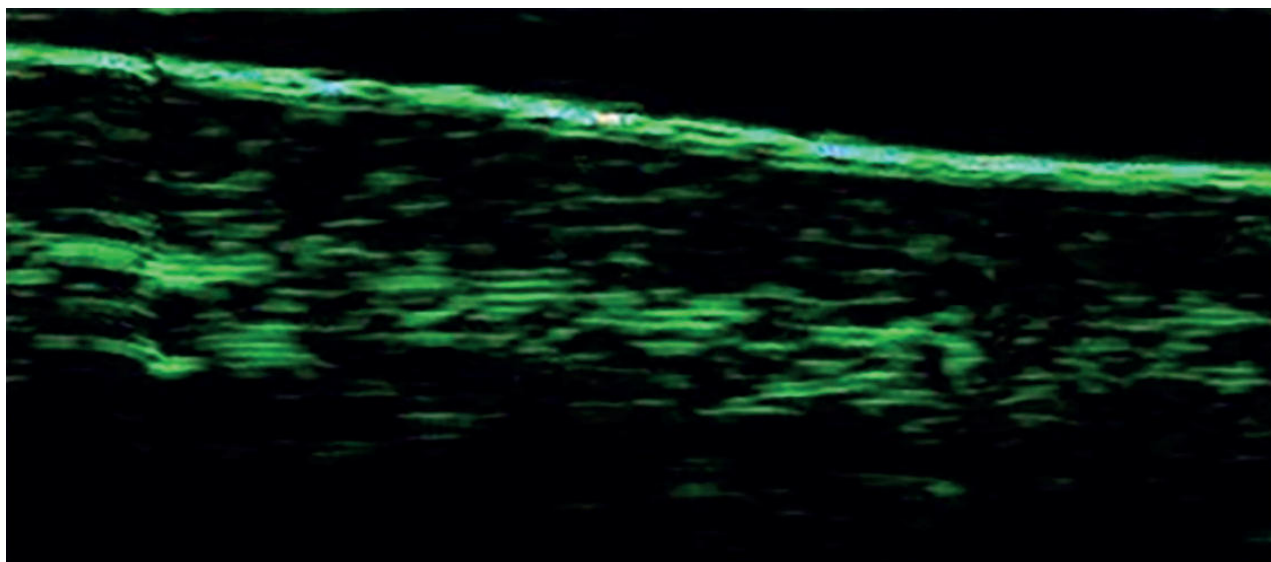


Рисунок 1 – Ультразвуковое сканирование здоровой кожи лица в области щеки у участника из контрольной группы.

Подробно данные ультразвукового сканирования кожи у пациентов до и после лечения приведены в таблице 1.

Таблица 1

Показатели ультразвукового сканирования кожи у пациентов с акне до и после лечения

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

Примечание: *р по t-критерию; p₁ – различия в основной и контрольной группах до лечения; p₂ – различия в основной и контрольной группах после лечения; p₃ – различия в основной группе до и после лечения.

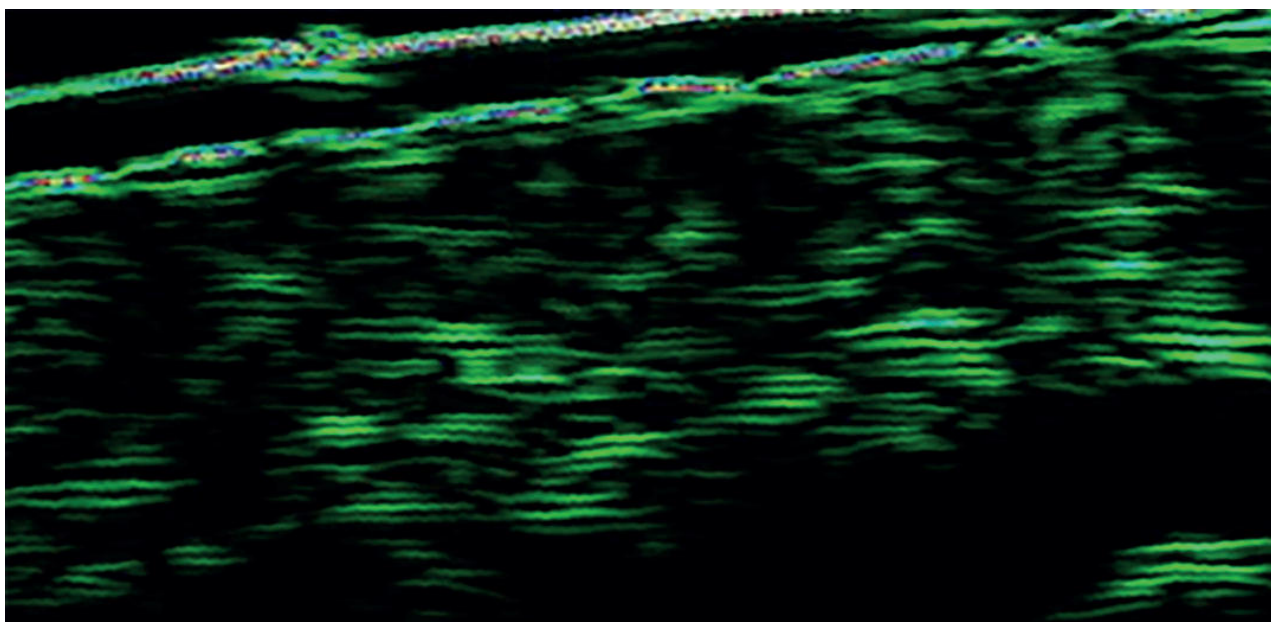


Рисунок 2 – Ультразвуковое сканирование кожи лица в области щеки у пациентки из основной группы до лечения.

При ультразвуковом исследовании кожи пациентов с акне до начала лечения (рисунок 2) обращает на себя внимание утолщение и неравномерная структура эпидермиса ($p < 0,01$), снижение его акустической плотности, которые возникают, 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 (рисунок 3) 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, что может быть связано 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.

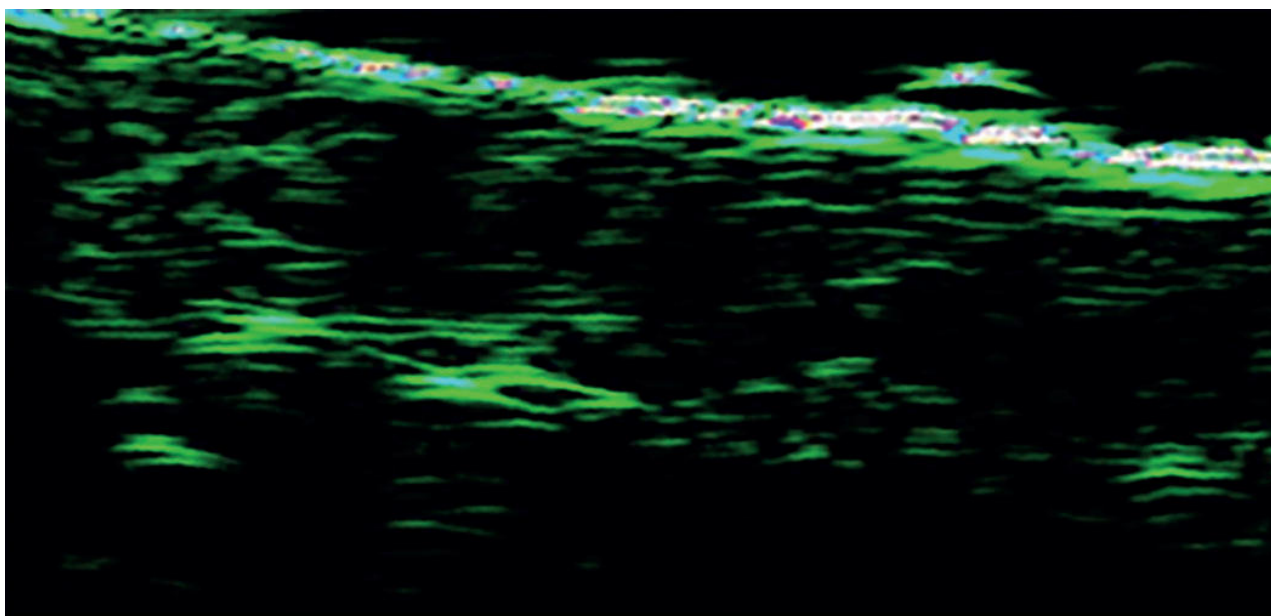


Рисунок 3 – Ультразвуковое сканирование кожи лица в области щеки у пациентки из основной группы после лечения.

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 воспа-

ления: в развитой стадии воспаление при акне представляет собой классическое проявление иммунологической реакции IV типа. По мере усиления воспаления в сально-волосяном фолликуле развивается гранулематозное воспаление, результатом которого является образование рубца [2]. В результате этих процессов происходит неравномерное распределение эхосигнала в дерме (рисунок 2).

Через 1 месяц лечения было зарегистрировано еще большее увеличение показателей толщины дермы. Эти изменения можно объяснить обострением заболевания у пациентов на 2-3 неделе лечения. Это связано с тем, что изотретиноин значительно уменьшает выработку кожного сала уже на второй 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 месяца и после лечения отмечается стабилизация показателей толщины дермы, которые остаются выше показателей контрольной группы ($p < 0,01$).

При оценке динамики изменения акустической плотности дермы в процессе лечения также отмечается достоверное увеличение показателей на всех исследуемых участках ($p < 0,01$): отмечается 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 (рисунок 3) обра-

щает 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 вещества 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, 14, 15, 16, 17].

Анализ динамики параметров корнеометрии показал, что изначально кожа пациентов с акне является пересушенной, чаще всего вследствие отсутствия рационального увлажняющего ухода за кожей лица (рисунок 4). 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, подбородка ($p < 0,01$), а также в области щек ($p < 0,05$).

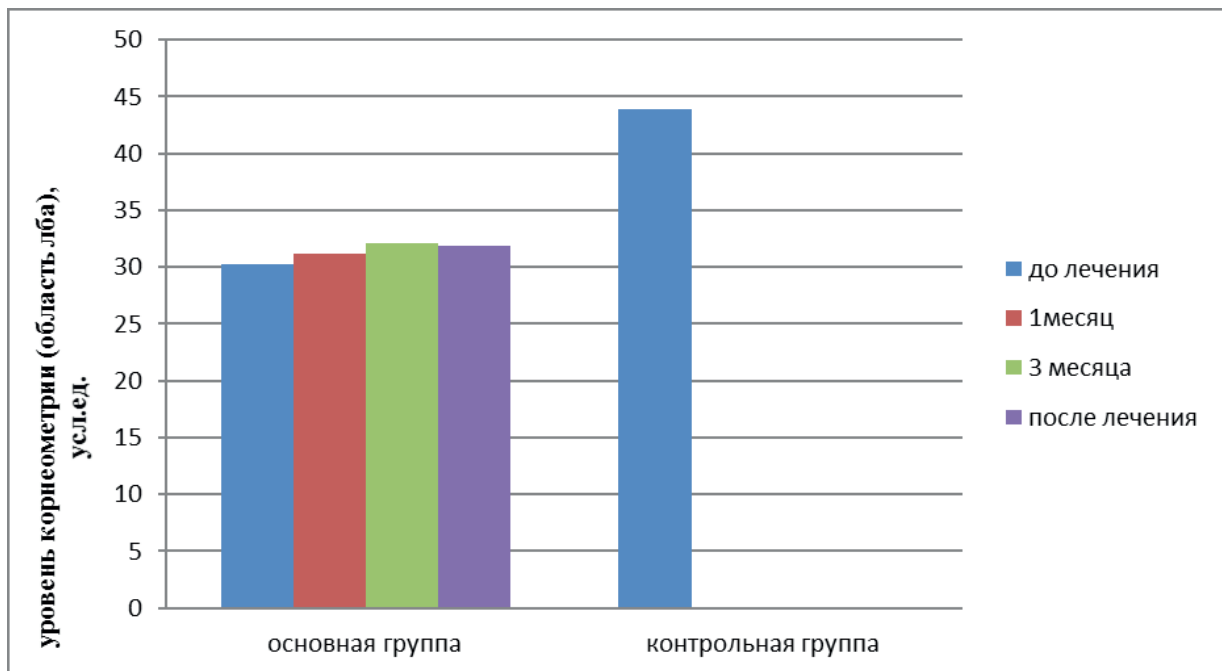


Рисунок 4 – Динамика показателей корнеометрии в области лба на фоне терапии изотретиноином в форме LIDOSE.

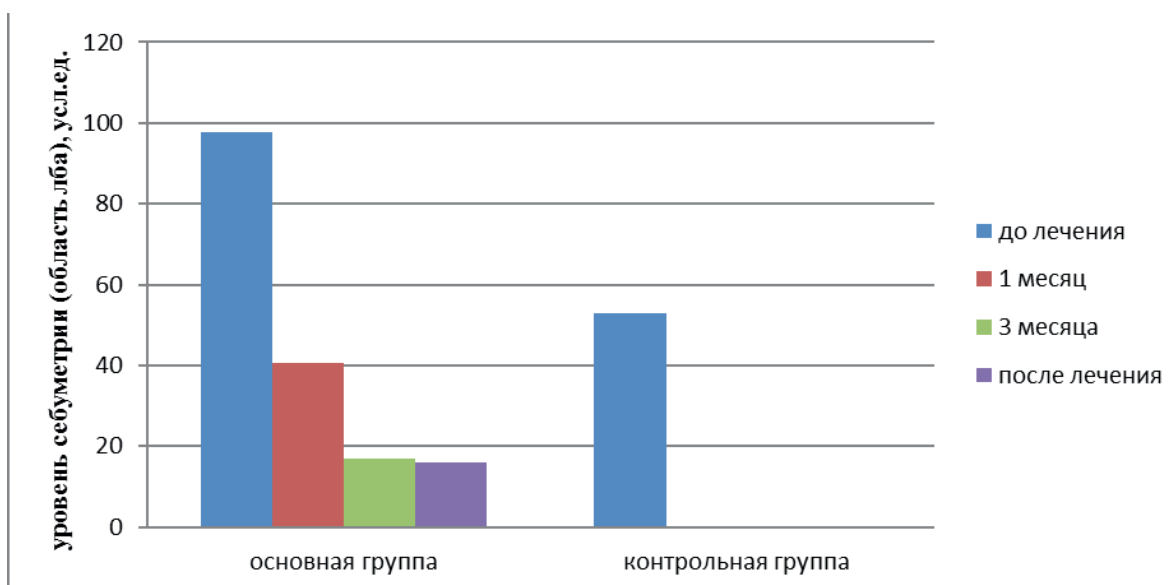


Рисунок 5 – Динамика показателей себуметрии в области лба на фоне терапии изотретиноином в форме LIDOSE.

Себосупрессивный эффект системного изотретиноина в форме LIDOSE носит выраженный характер, что демонстрирует рисунок 5, на котором приведена динамика изменения показателей себуметрии у пациентов в области лба, т.к. 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, секретируемых корнеоцитами, приходится 3–6%). Снижение показателей себуметрии отмечается на протяжении всего процесса лечения.

Заключение

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 и минимальным риском развития побочных эффектов. Проведенное в динамике морфометрическое исследование объективно отразило положительное влияние изотретиноина в форме LIDOSE на патогенетические механизмы среднетяжелой формы акне.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Кунгуров Н.В., Кохан М.М., Шабардина О.В. Опыт терапии больных среднетяжелыми и тяжелыми акне препаратом изотретиноин. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2013; 1:56–62.
2. Ахтямов С.Н. *Практическая дерматокосметология. Акне, рубцы постакне и акнеиформные дерматозы*. М., 2010: 280.
3. Адаскевич В.П. *Акне вульгарные и розовые*. М., 2003.
4. Самгин М.А., Монахов С.А. *Акне. Этиопатогенез, клиника, терапия*. Методическое пособие для врачей. М., 2012.
5. Масюкова С.А., Санакоева Э.Г., Ильина И.В. Изотретиноин в терапии акне. *Клиническая дерматология и венерология*. 2012; 2: 79-85.
6. Eady EA, Gloor M, Leyden JJ. Propionibacterium acnes resistance: a worldwide problem. *Dermatology*. 2003; 20(6): 54-56.
7. Lehucher-Ceyrac D, Weber-Buisset MJ. Isotretinoin and acne in practice: a prospective analysis of 188 cases over 9 years. *Dermatology*. 1993; 186: 123-128.
8. Волкова Е.Н., Осипова Н.К., Григорьева А.А. и др. Прогрессивные технологии ведения больных с угревой болезнью. *Клиническая дерматология и венерология*. 2010; 1: 74-78.

9. Панова О.С., Губанова Е.И., Лапатина Н.Г. и др. Современные методы оценки гидратации и биомеханических свойств кожи. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2009; 2: 80-87.

10. Сергеева И.Г., Криницына В.В., Онихченко В.В. и др. Клинико-морфологическая характеристика состояния кожи пациентов с акне в динамике терапии изотретиноином в форме LIDOSE. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2012; 5: 120-126.

11. Горячкина М.В., Белоусова Т.А. Дифференцированный подход к выбору дерматокосметических средств в комплексном лечении акне у женщин. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2012; 6: 96-103.

12. Kang S, Cho S, Chung JH, et al. Inflammation and extracellular matrix degradation mediated by activated transcription factors nuclear factor-kappa B and activator protein-1 in inflammatory acne lesions in vivo. *Am J Patol*. 2005; 166: 1691.

13. Бауманн Л. *Косметическая дерматология. Принципы и практика*. Под ред. Н.Н. Потеева. М., 2012: 688.

14. Trivedi NR, Gilliland KL, 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.

15. Layton AM. Optimal management of acne to prevent scarring and psychological sequelae. *Am J Clin Dermatol*. 2001; 2: 135.

16. Janssen de Limpens AM. The local treatment of hypertrophic scars and keloids with topical retinoic acid. *Br J Dermatol*. 1980; 103: 319.

17. Mizutani H, Yoshida T, Nouchi N, et al. Topical tocoretinate improved hypertrophic scar, skin sclerosis in systemic sclerosis and morphea. *J Dermatol*. 1999; 26: 11.

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Абдухаликова Мария Леонидовна, врач-косметолог косметологического отделения Областного кожно-венерологического диспансера, г. Иркутск. 664011, Иркутск, ул. Гусарова, 2.
Тел.: 8 (950) 0691917.
E-mail: marirk82@mail.ru

Информация об авторах

Малова Ирина Олеговна, д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии Иркутского государственного медицинского университета, г. Иркутск. 664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1.
Тел.: (3952) 242313.
E-mail: dermatolog.ismu@gmail.com