ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ИРКУТСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Абдухаликова Мария Леонидовна

АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ И ДОЗ ИЗОТРЕТИНОИНА ПРИ СРЕДНЕТЯЖЕЛОЙ И ТЯЖЕЛОЙ ФОРМЕ *ACNE VULGARIS*

14.01.10 – кожные и венерические болезни

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Малова Ирина Олеговна

Иркутск – 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ. 4
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. 15
1.1 Современные представления об этиопатогенезе *acne vulgaris* 15
1.2 Системные ретиноиды. 22
1.2.1 Ретиноиды: механизм действия, роль и место в терапии акне. 23
1.2.2 Нежелательные явления, развивающиеся при использовании системных ретиноидов. 29
1.2.3 Выбор доз и схем приема препаратов. 31
1.3 Возможности объективных методов оценки динамики кожного процесса при акне. 34
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. 37
2.1 Дизайн исследования. 37
2.2 Клинические методы исследования. 41
2.3 Лабораторные методы исследования. 43
2.4 Инструментальные методы исследования. 44
2.5 Статистическая обработка полученных результатов. 46
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ. 47
3.1 Результаты исследования морфометрических параметров кожи лица у пациентов, страдающих среднетяжелой и тяжелой формой *acne vulgaris,* до лечения. 47
3.2 Сравнительный анализ эффективности и безопасности стандартных и низких доз изотретинонина. 52
3.3 Анализ клинической эффективности и безопасности использования стандартных доз изотретинонина и изотретиноина в форме LIDOSE. 79
3.4 Результаты сравнительного анализа эффективности и безопасности стандартных и низких доз изотретинонина в форме LIDOSE. 96
3.5 Анализ в сравнительном аспекте клинической эффективности и степени выраженности нежелательных явлений при использовании низких доз

изотретинонина и изотретиноина в форме LIDOSE. 114
3.6 Оценка эффективности использования различных форм препарата и режимов дозирования при лечении среднетяжелой и тяжелой формы *acne vulgaris*. 124
ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ. 141
ВЫВОДЫ. 149
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ. 151
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ. 152
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ. 154
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА. 169

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность избранной темы

Acne vulgaris (акне) – заболевание, которым в той или иной форме в течение жизни страдает до 95 % населения цивилизованных стран [59]. Этот дерматоз широко распространен среди подростков, поражает до 85 % юношей и девушек, часто протекает длительно, с периодическими рецидивами процесса на третьем и четвертом десятилетиях жизни [21, 28, 45, 58, 112, 150]. Акне наблюдается у 3 % мужчин и 12 % женщин в возрасте 25–48 лет [83]. *Acne vulgaris* и их последствия часто вызывают психосоциальные проблемы у пациентов различных возрастных групп [4, 11, 19, 22, 23, 24, 69].

Несмотря на значительные успехи в терапии акне, проблема совершенствования лечения остается актуальной [45]. Рациональное лечение основывается на правильной клинической оценке. Следует определить длительность течения акне, тяжесть и локализацию поражения. Одно местное лечение может быть показано только при лёгких или средней тяжести невоспалительных акне, лёгких поверхностных воспалительных акне без образования рубцов, а также в качестве дополнения к пероральной терапии средней тяжести или тяжёлых акне. Для лечения больных средней тяжести и тяжёлыми акне, особенно в случае образования рубцов или склонности к психоэмоциональным расстройствам, показана пероральная терапия изотретиноином [2, 4, 23, 48, 74]. Этот препарат является на сегодняшний день наиболее патогенетически обоснованным средством, дающим стойкий и высокий терапевтический эффект при минимальном развитии нежелательных явлений, хорошо поддающихся контролю. Механизм действия изотретиноина направлен на все звенья патогенеза: снижение образования кожного сала, нормализацию процессов кератинизации, уменьшение роста патогенной микробиоты, противовоспалительное действие.

В связи с расширением показаний к применению изотретиноина в зарубежной научно-практической литературе в течение последних лет активно

дискутируется вопрос о, так называемой, методике использования «низкодозированного» и «ультранизкодозированного» применения препарата [26]. Использование низких и очень низких доз изотретиноина для лечения пациентов с различными формами акне позволяет не только минимизировать возможные побочные эффекты стандартно проводимой терапии и расширить терапевтические возможности, но и существенно оптимизирует фармакоэкономические показатели в сторону удешевления лечения изотретиноином [50]. Однако слишком ранняя отмена изотретиноина в ряде случаев может способствовать развитию рецидива акне и стать причиной незаслуженной дискредитации данного лекарственного средства в глазах как специалистов, так и самих пациентов [17, 62, 75].

Анализ отечественных и зарубежных источников показал, что в настоящее время установлены следующие предикторы возможного рецидива акне: ранняя отмена системной терапии изотретиноином на фоне сохраняющихся эффлоресценций акне, наличие большого числа макрокомедонов, чрезмерная себорея после прекращения системной терапии ретиноидами, курение, дебют акне до 14-летнего возраста, дебют акне у женщин в возрасте 25 лет и старше, наличие синдрома поликистозных яичников [17, 65, 145, 86, 96, 134, 153].

Всё вышеизложенное диктует необходимость проведения научных исследований, посвященных проблеме поиска наиболее эффективных способов лечения акне, в частности, при среднетяжелой и тяжелой форме заболевания, а именно, изучению сравнительной эффективности и безопасности применения высоких и низких доз системных ретиноидов.

Степень разработанности темы диссертации

Несмотря на значительную актуальность проблемы *acne vulgaris* и тот факт, что на протяжении многих лет ей уделяется пристальное внимание со стороны врачей дерматовенерологов, косметологов, до сих пор ведется поиск наиболее эффективных и безопасных способов терапии данного заболевания.На сегодняшний день единственным эффективным средством для лечения акне,

имеющим уникальную доказательную базу данных многочисленных длительных исследований, является изотретиноин. Однако риск развития побочных эффектов вызывает настороженность специалистов при назначении препарата и ограничивает его назначение, либо в процессе лечения врачу приходится снижать дозу препарата, а в ряде случаев – отказываться от дальнейшего лечения. Это приводит к тому, что пациент не может достичь необходимой суммарной курсовой дозы, соответственно увеличивается риск возникновения рецидива заболевания, способствующий незаслуженной дискредитации данного лекарственного средства. Несмотря на многочисленные публикации, прийти к общему мнению относительно эффективной дозы системного изотретиноина до сих пор не удается. В связи с этим, в настоящее время научный интерес представляет анализ и оценка клинической эффективности и безопасности использования различных форм и доз изотретиноина в терапии *acne vulgaris*, подтвержденные объективными методами исследования.

Цель исследования

Провести анализ эффективности и безопасности использования изотретиноина в различных формах и режимах дозирования при среднетяжелой и тяжелой форме *acne vulgaris* на основании комплекса объективных методов исследования (УЗИ кожи, себуметрия, корнеометрия) для повышения результативности лечения, улучшения переносимости терапии и предотвращения возникновения побочных эффектов.

Задачи исследования

1. Провести сравнительный анализ эффективности и безопасности стандартных и низких доз изотретиноина при лечении пациентов со среднетяжелой и тяжелой формой *acne vulgaris*.

2. Изучить в сравнительном аспекте клиническую эффективность и выраженность побочных эффектов при использовании стандартных доз изотретиноина и изотретиноина в форме LIDOSE у пациентов со среднетяжелой и тяжелой формой *acne vulgaris*.

3. Оценить эффективность и безопасность терапии стандартными и малыми дозами изотретиноина в форме LIDOSE пациентов со среднетяжелой и тяжелой формой *acne vulgaris*.

4. Провести сравнительный анализ клинической эффективности и безопасности лечения малыми дозами изотретиноина и изотретиноина в форме LIDOSE пациентов со среднетяжелой и тяжелой формой *acne vulgaris*.

5. Изучить морфометрические параметры кожи при среднетяжелой и тяжелой форме *acne vulgaris* в динамике лечения различными формами и дозами изотретиноина.

Научная новизна

Впервые проведен сравнительный анализ клинической эффективности и безопасности различных доз и форм изотретиноина на основании комплекса объективных методов исследования (УЗИ кожи, себуметрия, корнеометрия) при лечении среднетяжелой и тяжелой формы *acne vulgaris*. Впервые с помощью ультразвукового исследования кожи в динамике лечения изотретиноином показано выраженное уменьшение толщины эпидермиса с ростом его акустической плотности, увеличение акустической плотности и толщины дермы под влиянием различных форм и доз препарата, что отражает усиление пролиферативных возможностей дермы.

Впервые с помощью объективного инструментального метода исследования – себуметрии были получены данные, отражающие уровень функциональной активности сальных желез у пациентов, получавших различные дозы и формы изотретиноина. Впервые в сравнительном аспекте показан выраженный дозозависимый себосупрессивный эффект стандартных доз различных форм изотретиноина и недостаточно выраженное и длительное себосупрессивное воздействие малых доз препаратов, что объясняет недостаточную эффективность низкодозированной методики лечения.

Впервые с помощью объективного метода исследования – корнеометрии получены данные, касающиеся уровня влажности кожи у пациентов, получавших

различные дозы и формы изотретиноина. Впервые объективным методом исследования установлено, что при правильно подобранном увлажняющем уходе назначение системных ретиноидов не усугубляет изначально низкий уровень показателей корнеометрии у пациентов с акне.

Впервые объективными инструментальными (УЗИ кожи, себуметрия, корнеометрия) и статистическими методами исследования (дискриминантный анализ с вычислением расстояния Махаланобиса) показано, что стандартные дозы изотретиноина в форме LIDOSE активнее воздействуют на ретиноидные рецепторы кожи, чем стандартные дозы обычной формы изотретиноина, а также малые дозы обеих форм препарата.

Впервые объективными инструментальными (корнеометрия) и статистическими методами исследования (параметрический t-критерий Стьюдента) показаны сопоставимо выраженные нежелательные явления со стороны кожи и слизистых оболочек (хейлит, фациальный дерматит, ксероз) как при использовании в группах со стандартными, так и в группах с малыми дозами различных форм изотретиноина.

Теоретическая и практическая значимость работы

На основании результатов объективных методов исследования (УЗИ кожи, себуметрия, корнеометрия) доказано положительное влияние различных схем дозирования изотретиноина и изотретиноина в форме LIDOSE не только на клиническое течение среднетяжелой и тяжелой формы *acne vulgaris,* но и на морфометрические показатели кожи. Показано выраженное уменьшение толщины эпидермиса с ростом его акустической плотности, уменьшение толщины дермы в первые месяцы терапии с дальнейшей стабилизацией ее показателей, превосходящих показатели контрольной группы, с одновременным ростом акустической плотности. Это демонстрирует усиление пролиферативных возможностей дермы в плане профилактики формирования рубцовых изменений кожи. Установлен выраженный дозозависимый себосупрессивный эффект стандартных доз препаратов изотретиноина, в результате чего при использовании

низкодозированной схемы лечения не удается достигнуть выраженного и длительного себосупрессивного воздействия на сальные железы, что в дальнейшем может послужить причиной рецидива заболевания. Продемонстрировано увеличение показателей корнеометрии при рационально подобранном увлажняющем уходе на фоне различных режимов дозирования препаратов, вне зависимости от формы и дозы изотретиноина.

С помощью объективных инструментальных методов исследования (УЗИ кожи, корнеометрия) показана хорошая переносимость изотретиноина в двух разных формах как в низких, так и в стандартных дозах. Выраженные нежелательные явления со стороны кожи и слизистых оболочек встречались только в единичных случаях, у большинства пациентов эти явления были представлены в умеренной и незначительной степени выраженности. Наряду с этим показан рост показателей корнеометрии на фоне терапии различными дозами препаратов, что подтверждает отутствие дополнительного негативного влияние стандартных доз ретиноидов на нежелательные явления со стороны кожи и слизистых оболочек.

С помощью объективных лабораторных методов исследования (биохимического исследования сыворотки крови) показана сопоставимая безопасность изотретиноина при использовании двух разных форм и режимов дозирования: на протяжении всего курса лечения регистрировались немногочисленные незначительно выраженные транзиторные дислипидемии, проходящие самостоятельно без назначения дополнительной терапии и коррекции дозировки препаратов.

Объективными методами исследования (УЗИ кожи, себуметрия, корнеометрия) доказана наибольшая степень воздействия на ретиноидные рецепторы кожи изотретиноина в форме LIDOSE в стандартных дозах.

Методология и методы диссертационного исследования

Настоящая работа выполнена согласно принципам доказательной медицины в дизайне динамического клинического наблюдения и лабораторно-инструментальных

исследований. Основой методологии диссертационного исследования явилось последовательное применение методов научного познания, а также данные ранее проведенных исследований в России и за рубежом по этиологии, клинической картине и эффективности терапии акне. В исследовании использованы клинические, инструментальные, лабораторные и статистические методы. Объектом исследования явились пациенты, страдающие среднетяжелой и тяжелой формой *acne vulgaris*; предметом исследования – эффективность и безопасность лечения акне различными дозами системного изотретиноина в форме двух разных препаратов (традиционного и LIDOSE).

Положения, выносимые на защиту

1. Терапия среднетяжелой и тяжелой формы *acne vulgaris* стандартными дозировками различных форм изотретиноина имеет более высокие результаты клинической эффективности по сравнению с группами, принимавшими препараты в низких дозах, что подтверждается более выраженной и значимой динамикой морфометрических показателей кожи (УЗИ кожи, себуметрия, корнеометрия) в процессе лечения.

2. Показана хорошая переносимость и безопасность использования различных форм и доз изотретиноина. В процессе терапии статистически значимые различия между стандартными и низкими дозами препаратов выявлены только в частоте встречаемости фациального дерматита и ксероза кожи. Степень проявления нежелательных эффектов выражена меньше у пациентов, принимавших низкие дозы препаратов. При использовании стандартных доз изотретиноина у большинства пациентов степень выраженности нежелательных явлений также была умеренной или незначительно выраженной.

3. Лечение акне стандартными дозировками изотретиноина в форме LIDOSE имеет сопоставимые результаты по клинической эффективности с группой, принимавшей стандартные дозировки изотретиноина. Однако анализ динамики объективных морфометрических показателей кожи (УЗИ кожи, себуметрии, корнеометрии) в процессе лечения показал более выраженную

способность системного изотретиноина в форме LIDOSE воздействовать на ретиноидные рецепторы кожи и усиливать пролиферативные возможности дермы.

4. Лечение среднетяжелой и тяжелой формы *acne vulgaris* малыми дозировками изотретиноина в форме LIDOSE имеет сопоставимые результаты по клинической эффективности, переносимости и безопасности с группой, принимавшей малые дозировки изотретиноина. При этом с помощью объективных инструментальных (УЗИ кожи, себуметрия, корнеометрия) и статистических методов исследования (дискриминантный анализ с вычислением расстояния Махаланобиса) установлено более быстрое развитие лечебного эффекта и сохранение стойкого воздействия малых доз изотретиноина в форме LIDOSE на ретиноидные рецепторы.

5. Наибольшую степень влияния на ретиноидные рецепторы кожи, подтвержденную объективными инструментальными (УЗИ кожи, себуметрия, корнеометрия) и статистическими методами исследования (дискриминантный анализ с вычислением расстояния Махаланобиса), оказывал прием стандартных доз изотретиноина в форме LIDOSE, при котором динамика изменения морфометрических параметров кожи в процессе лечения превосходила более чем на 43,3 % динамику изменения соответствующих показателей у пациентов, принимавших стандартные дозы системного изотретиноина, и более чем на 69,1–70,8 % – у пациентов, принимавших малые дозы препарата.

Степень достоверности

Степень достоверности результатов диссертационной работы определяется достаточным количеством обследуемых пациентов (120 мужчин и женщин), страдающих среднетяжелой и тяжелой степенью тяжести *acne vulgaris*. Диагноз установлен на основании жалоб, анамнеза заболевания и клинической картины. Оценка динамики состояния пациентов в течение всего периода наблюдения, а также эффективности проведённой терапии подтверждена статистическим анализом.

Достоверность различий сравниваемых групп определяли с использованием

параметрического t-критерий Стьюдента, непараметрического U-критерия Манна – Уитни, нормально распределенные показатели приводились в их среднем значении со средней квадратической ошибкой: M ± m. Для классификации полученных результатов и выбора наиболее информативных признаков, применялся дискриминантный анализ с пошаговым включением переменных: преобразование исходного множества измерений, входящих в выборку, в единственное дискриминантное число осуществляли с помощью линейной дискриминантой функции,оценку различий между исследуемыми группами выражали расстоянием Махаланобиса, которое отражает меру расстояния между средними значениями двух многомерных групп. Различия считались статистически достоверными при уровне значимости не менее 95 %.

Апробация работы

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на: 79-й, 81-й, 82-й и 83-й Всероссийской Байкальской научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием «Актуальные вопросы современной медицины» (Иркутск, 2012, 2014, 2015, 2016); областной научно-практической конференции «Актуальные вопросы дерматовенерологии» (Иркутск, 2014, 2018).

Диссертационная работа апробирована на заседании кафедры дерматовенерологии ФПК и ППС и кафедры дерматовенерологии с курсом медицинской косметологии ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России (Иркутск, 2018).

Диссертация выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, номер государственной регистрации АААА-А17-117030910067-7.

Внедрение результатов исследования

По результатам исследования издано учебно-методическое пособие для врачей «*Acne vulgaris*: этиопатогенез, клиника, диагностика, лечение».

Результаты, полученные в настоящем исследовании, внедрены в практику работы Иркутского областного кожно-венерологического диспансера, Хабаровского краевого кожно-венерологического диспансера, Забайкальского краевого кожно-венерологического диспансера (г. Чита), Республиканского кожно-венерологического диспансера (Республика Бурятия), Курганского областного кожно-венерологического диспансера, Челябинского областного клинического кожно-венерологического диспансера.

Материалы диссертации используются в лекционном курсе и на практических занятиях со студентами, ординаторами и слушателями факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России, ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, ФГАОУ ВО «Северо-Восточный федеральный университет им. М. К. Аммосова».

Публикации

По теме диссертации опубликовано 14 научных работ, в том числе 3 статьи в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 176 страницах машинописного текста и состоит из введения, трех глав, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка

сокращений и условных обозначений, списка литературы и списка иллюстративного материала. Список литературы представлен 153 источниками, из которых 101 в зарубежных изданиях. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 49 таблиц и 48 рисунков.

Личный вклад автора

Автор разработала план и дизайн настоящего исследования. Автор самостоятельно провела анализ отечественной и зарубежной литературы. Автор лично осуществляла клиническое обследование и дальнейшее наблюдение пациентов, проводила инструментальное обследование, формулировала диагнозы и разрабатывала схемы лечения. Весь материал, полученный в процессе настоящего исследования, собран, проанализирован, скомпанован, статистически обработан лично автором.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Современные представления об этиопатогенезе *acne vulgaris*

Acne vulgaris (вульгарное акне) – полиморфное мультифакториальное заболевание, в основе которого лежит патология пилосебоцейного комплекса, связанная с его функциональной активностью, проявляющаяся развитием невоспалительных и воспалительных высыпаний на участках кожи, которые богаты сальными железами [8, 109].

Акне подвержены около 85 % лиц в возрасте от 12 до 24 лет [8]. У подавляющего большинства пациентов к 18–20 годам происходит обратное развитие заболевания, однако у 20 % инволюция идёт более медленно, а у 5 % больных оно не разрешается даже в зрелом возрасте [33]. Даже при адекватном лечении частота рецидивов, по данным разных авторов, составляет от 20 до 48 % [70, 102, 105]. Широкое распространение дерматоза в популяции, особенно у лиц второго и третьего десятилетия жизни, клиническое разнообразие, косметические дефекты, наличие психовегетативных нарушений, пребывание в состоянии хронического стресса, безусловно, снижают качество жизни пациентов [11, 22, 37]. Именно подростки чаще становятся нерешительными и замыкаются в себе, противопоставляя себя обществу [48, 51]. Пациенты с акне крайне сложно адаптируются в социальной среде, среди них большой процент безработных и одиноких людей [33, 26, 40, 49, 52]. При социальной дезадаптации, даже при условии нетяжелых форм заболевания, уже в начале лечения необходимо отдавать предпочтение наиболее эффективным методам [33]. Несмотря на значительные успехи в терапии акне, проблема совершенствования лечения, а также дальнейшее изучение причин развития заболевания продолжают оставаться актуальными [1, 33, 43].

Акне является полиэтиологическим и мультифакториальным заболеванием. Однако, среди множества факторов, принимающих участие в развитии заболевания, определяющими являются следующие [44, 52, 91]:

1) патологическая кератинизация фолликулярного канала в инфундибулярной части (между сальной железой и поверхностью эпидермиса);

2) гиперпродукция секрета сальных желез и изменение качественных параметров себума и эпидермальных липидов;

3) интенсивная колонизация *Cutibacterium acnes (Propionibacterium acnes)* в сальных железах;

4) развитие воспалительной реакции в перифолликулярной зоне.

Согласно классической концепции патогенеза акне, отправной точкой развития болезни является развитие микрокомедонов [3]. Эпителий верхней части волосяного фолликула, инфундибулум, становится гиперкератотическим, при этом усиливается когезия кератиноцитов. Избыток клеток и их слипание способствуют образованию пробки в устье фолликула, в результате чего в нижней части фолликула скапливается слипшийся кератин, кожное сало и бактерии. Слипшиеся массы вызывают расширение верхней части волосяного фолликула, образуя микрокомедон. Ключевой фактор, стимулирующий гиперпролиферацию кератиноцитов и усиленную адгезию, остается невыясненным. К предполагаемым факторам относятся: андрогенная стимуляция, понижение концентрации линолевой кислоты и повышение активности интерлейкина (ИЛ) - 1α [16].

Давно установлено, что для выработки значительных объемов кожного сала сальными железами требуется андрогенная стимуляция. У лиц с генетическим дефицитом андрогенных рецепторов (полная андрогенная нечувствительность) отсутствует секреция кожного сала [44]. Но, хотя андрогены и играют роль в патогенезе акне, у большинства пациентов их уровень находится в нормальных пределах. Высокий уровень андрогенов в крови может носить временный, физиологический характер, например, перед менструацией, или быть постоянным, вследствие заболеваний эндокринной и половой сферы (поликистоз яичников, врожденная гиперплазия надпочечников, опухоли яичников и надпочечников). Иногда высокий уровень свободного тестостерона может быть следствием снижения концентрации синтезируемых в печени гормон-связывающих глобулинов, чему способствуют ожирение, цирроз печени,

избыточное образование андрогенов, гипотиреоз, акромегалия, лечение кортикостероидами [52].

Только свободные андрогены входят в клетку-мишень, взаимодействуя с ней. У мужчин свободная фракция андрогенов составляет около 3 % от секретируемого тестостерона, у женщин – 1 %. Увеличение этого показателя до 2 % у женщин приводит к появлению клинических симптомов гиперандрогении [52, 91]. Остальная часть тестостерона находится в связанной неактивной форме. При этом со стероидсвязывающими белками, в частности, с глобулинами, синтезируемыми в печени, связывается примерно 33 % циркулирующего в крови тестостерона, а 67 % соединяется с альбуминами [3]. Определение уровня половых гормонов (свободный тестостерон, дегидроэпиандростерона сульфат, лютеинизирующий гормон, фолликулостимулирующий гормон) необходимо, если у пациента, помимо акне, имеются другие признаки гиперандрогении. Так, у детей препубертатного возраста следует обратить внимание на зловонный пот, раннее оволосение лобка [60].

Все еще остается открытым вопрос о том, какой андроген является физиологически значимым. Хотя самые мощные андрогены – это тестостерон и образующийся из него в клетках органов-мишеней дегидротестостерон (ДГТ), уровни тестостерона не коррелируют со степенью активности сальных желез [44]. В частности, у мужчин уровень тестостерона во много раз выше, чем у женщин, в то время как средний уровень секреции кожного сала у мужчин лишь незначительно выше, чем у женщин, причем степень совпадения по этому показателю между двумя полами значительная. Важным регулятором активности сальных желез вполне может являться слабый андроген надпочечникового генеза дегидроэпиандростерона сульфата (ДГЭАС). Это становится возможным благодаря конверсии ДГЭАС в тестостерон и ДГТ в сальных железах под действием ряда ферментов: 3β-гидроксистероид-дегидрогеназы типа 1 (3β-ГСД), 17β-гидроксистероид-дегидрогеназы типа 2 (17β-ГСД) и 5α-редуктазы [61]. Уровни ДГЭАС высокие у новорожденных, очень низкие у детей от 2 до 4 лет и начинают возрастать с увеличением секреции сальных желез. Во взрослом

возрасте уровень ДГЭАС имеет значительные индивидуальные вариации, но в среднем его концентрация в сыворотке крови составляет 1 300–6 800 нмоль/л, причем данный диапазон одинаков у мужчин и у женщин. Уровни ДГЭАС понижаются у обоих полов, начиная с раннего взрослого возраста и в течение всей жизни. Это понижение идет параллельно с понижением секреции сальных желез [14].

Установлено, что андрогены воздействуют не только на себоциты, но и на кератиноциты, выстилающие нижнюю часть воронки сально-волосяного фолликула, которые оснащены системой рецепторов и ферментов, участвующих в метаболизме гормонов. Предполагают, что ДГТ может стимулировать фолликулярную пролиферацию кератиноцитов. По сравнению с эпидермальными кератиноцитами, фолликулярные кератиноциты демонстрируют активность 17β-ГСД и 5α-редуктазы, усиливая, таким образом, выработку ДГТ из ДГЭАС [16]. Установлено, что в кератиноцитах нижней части воронки фолликулов, склонных к развитию акне, преобладает 5α-редуктаза 1-го типа, в то время как в нормальном эпидермисе – 5α-редуктаза 2-го типа. При этом активность 5α-редуктазы 1-го типа и 17β-ГСД в кератиноцитах нижней части воронки фолликула от 2 до 7 раз выше, чем в остальном эпидермисе. Особое внимание к системе внутриклеточных ферментов, участвующих в метаболизме половых гормонов, объясняется тем, что именно с ними, а не с высоким уровнем андрогенов в сыворотке крови, связывают неадекватный ответ сальной железы на воздействие андрогенов, проявляющийся чрезмерной секрецией кожного сала. Это подтверждает и тот факт, что у подавляющего числа женщин с акне при исследовании гормонального статуса определяют нормальные показатели содержания половых гормонов в сыворотке крови и моче, а также отсутствие патологических изменений в органах, участвующих в синтезе половых гормонов [3].

Фолликулярная пролиферация кератиноцитов регулируется также линолевой кислотой. Указанные выше воздействия андрогенов приводят к увеличению размеров и повышенному функционированию сальных желез, что в свою очередь, влечет за собой усиленную секрецию кожного сала.

Предполагается, что фактически синтезируется нормальное количество линолевой кислоты, но ее концентрация уменьшается, вследствие растворения при избыточной продукции кожного сала [16]. Изменяется соотношение между эпидермальными липидами и липидами сальных желез. Содержание эпидермальных липидов снижается, уменьшается количество линолевой кислоты, которая является основным регулятором дифференцировки кератиноцитов, подавляя экспрессию фермента трансглутамин-трансферазы. Этот фермент участвует в синтезе кератина фракций 1 и 10, белков филаггрина и профилаггрина, способствующих ороговению и адгезии клеток волосяного фолликула. Преобладание процессов пролиферации и дискератоза над десквамацией эпителия является причиной фолликулярного гиперкератоза и, в конечном счете, приводит к закрытию протока сально-волосяного фолликула [52]. Если обтурация преобладает в верхней части воронки фолликула, то секрет сальной железы скапливается в нижней части, образуя микрокомедоны, которые клинически никак не проявляются. Дальнейшее скопление секрета и его давление на закупоренную воронку фолликула приводит к образованию полости и появлению закрытых комедонов, а затем – открытых комедонов [91].

ИЛ-1 также может способствовать гиперпролиферации кератиноцитов. В экспериментах in vitro было показано стимулирующее влияние ИЛ-1α на образование микрокомедонов. Антагонисты рецептора ИЛ-1 ингибируют образование микрокомедонов, что дополнительно свидетельствует в пользу роли цитокина в патогенезе акне [14, 84, 142].

Обтурация комедоном протока сально-волосяного фолликула создает благоприятные условия для размножения факультативных анаэробов. Наиболее частым микроорганизмом, играющим роль в патогенезе акне, является *Cutibacterium acnes* – грамположительный анаэроб, который относится к условно-патогенной микробиоте. По современной классификации вид *Cutibacterium acnes* относится к роду *Cutibacterium*, который входит в семейство пропионовокислых бактерий *Propionibacteriaceae* [67, 143]. Однако в ряде исследований не была выявлена связь между количеством *C. acnes* и степенью

тяжести заболевания, а также отсутствовали достоверные различия в количестве *C. acnes* в здоровой и пораженной коже. Тем не менее, важность роли этих бактерий в патогенезе акне подтверждается успехом терапии антибиотиками. Присутствие устойчивых штаммов *C. acnes* ухудшает результаты лечения [9, 90, 131].

Также установлено, что клеточная стенка *C. acnes* содержит углеводородный антиген, который стимулирует выработку антител. Пациенты с самым тяжелым акне имеют самые высокие титры антител [149]. Антитела к *C. acnes* усиливают воспалительный эффект, активируя комплемент и инициируя, таким образом, каскад провоспалительных процессов [151].

Вместе с тем, недавние публикации продемонстрировали, что *C. acnes* выделяют различные биоактивные вещества – ферменты (липазы, протеазы, гиалуронидазы) и хемотаксины, которые могут играть роль в инициации воспаления, вызывая реакцию гиперчувствительности замедленного типа [14, 125, 139].

Дополнительно *C. acnes* стимулирует выработку цитокинов через активацию Toll-подобного рецептора (TLR) 2 на моноцитах и полиморфоядерных клетках, окружающих сальный фолликул [148]. Кроме того, *C. acnes* могут вносить вклад в воспалительную реакцию путем стимуляции выработки фактора некроза опухоли α (ФНОα), ИЛ-1 и ИЛ-8 из моноцитов. Также не исключена роль ИЛ-8, фактора хемотаксиса нейтрофилов в развитии воспалительных поражений акне. Помимо ИЛ-8 *C. acnes* индуцируют продукцию ИЛ-12 посредством TLR-2 из моноцитов и кератиноцитов. Под воздействием ИЛ-12 и ИЛ-18 нативные Т-клетки дифференцируются в клетки Th 1, которые выделяют интерферон (ИФН)-γ [8, 9, 90, 123, 124].

Однако, несмотря на наличие в патогенезе акне «бактериального» звена, результаты многочисленных исследований доказали, что иммунная реакция на *C. acnes* является решающей: не бактерии – детерминантный фактор заболевания, а реакция носителя-организма на них [8, 9, 61, 87, 90, 91, 111, 124, 135, 153].

На ранних этапах воспалительных поражений, таких как микрокомедоны и

комедоны, в них выявляют большое количество $CD4^+$ Т-клеток. Микрокомедон, плотно упакованный кератином, кожным салом и бактериями, продолжает расширяться, в результате чего происходит разрыв стенки фолликула. Выделение кератина, кожного сала и бактерий в дерму приводит к быстрому воспалительному ответу. Доминирующим клеточным типом в течение 24 часов разрыва комедона является лимфоцит. Лимфоциты фенотипа $CD4^+$ находятся вокруг сально-волосяного аппарата, в то время как клетки фенотипа $CD8^+$ сосредоточены вокруг сосудов. Через 1–2 дня после разрыва комедона доминирующими клетками становятся нейтрофилы, которые располагаются вокруг разрушенного микрокомедона [14, 109].

Изначально считалось, что воспаление развивается после образования комедона, однако имеются новые данные о том, что воспаление дермы фактически может предшествовать образованию комедона. Так, в биоптатах, полученных из участков склонной к акне и свободной от комедонов кожи, определяется воспаление дермы, которое проявляется увеличением количества Т-клеток и макрофагов в перифолликулярной и сосочковой дерме, а также повышением в 3 раза экспрессии Е-селектина и IL-1α [44, 93]. В биоптатах только что образовавшихся комедонов выраженность воспаления еще больше [14, 64]. Эти данные свидетельствуют о том, что у больных, склонных к акне, в коже развивается субклиническое воспаление, не определяемое клинически. В дальнейшем было доказано, что такие провоспалительные цитокины, как IL-6 и TNF-α, также принимают участие в развитии субклинического воспаления [70]. Трансформация субклинического воспаления в клиническое происходит по очень сложным механизмам, которые включают активизацию гипотоламо-питуитари-адреналового пути при стрессе, а также активацию субстанции Р и антимикробных пептидов hBD-1 и hBD-2 [44, 133].

Также в последнее время внимание специалистов приковано к роли ММР (металлопротеиназа матрикса) в патогенезе образования угрей. ММР – это группа ферментов, под действием которых осуществляется распад коллагена. В ходе проведенных исследований было продемонстрировано, что активность ММР-1, -3

и -9 в участках кожи с угрями существенно возрастает по сравнению с активностью этих же ММР в неизмененной коже. Таким образом, образование рубцов в участках кожи с угрями отчасти может быть обусловлено гиперэкспрессией вышеуказанных типов ММР [7, 80, 92, 99, 104, 144].

Что касается генетических факторов, то они являются пусковыми механизмами в развитии акне. Важную роль играет генетически детерминированный тип секреции, активность ферментов, что в немалой степени определяет интенсивность клинических проявлений. Имеются также сообщения о наличии ядерного R-фактора, определяющего генетическую предрасположенность и тяжесть течения заболевания [52].

Экзо- и эндогенные факторы не играют основной роли в патогенезе акне, но, тем не менее, могут влиять на течение процесса и провоцировать рецидивы. К таким факторам относят особенности диеты (например, преобладание углеводов в пище), неблагоприятные условия жизни и работы, стрессы, тропический климат, различные сопутствующие заболевания, инсоляцию, неправильный уход за кожей, использование недоброкачественной косметики [52].

1.2 Системные ретиноиды

Тактика лечения акне зависит от конкретного пациента. Принципиально выбор терапевтической стратегии должен основываться на анализе двух основных критериев: степени тяжести кожного процесса и характере его течения. Необходимо адекватно оценить степень тяжести заболевания, наличие сопутствующей патологии, возраст, психоэмоциональный статус больного, проведенную ранее терапию и ее эффективность [42].

Согласно европейским и российским рекомендациям, только системное применение изотретиноина при тяжелом течении акне имеет высокий уровень силы рекомендаций. По международной классификации к тяжелым проявлениям акне относятся: тяжелые папуло-пустулезные акне, узловые, конглобатные и молниеносные акне. В последние годы локализация акне на туловище и

длительное течение заболевания приравнивается к тяжелому течению дерматоза [35]. В настоящее время изотретиноин признан единственным препаратом, дающим у 95 % больных стойкую ремиссию заболевания, подтвержденную длительными наблюдениями за пациентами [45, 85, 105, 128]. Согласно современным международным рекомендациям, он входит в стандартные схемы лечения во многих странах [45, 75, 115].

1.2.1 Ретиноиды: механизм действия, роль и место в терапии акне

Первоначально ретиноиды рассматривались как вещества, строение и действие которых были сходны со строением и действием ретинола, являющегося исходным веществом. За последние несколько десятилетий химики существенным образом преобразовали встречающуюся в естественных условиях молекулу ретинола, в результате чего это привело к появлению трех поколений ретиноидов. Структура ретиноидов последнего поколения имеет лишь незначительное сходство с молекулой ретинола, однако они тем не менее относятся к ретиноидам, так как их биологическое действие реализуется путем взаимодействия с теми ядерными рецепторами, на которые влияет ретиноевая кислота, являющаяся активным натуральным метаболитом витамина А [7].

Кожное сало вырабатывается непрерывно и не контролируется невральными механизмами. Установлено, что работа сальных желез регулируется андрогенами и ретиноидами, также определенную роль отводят и другим факторам: меланокортинам, рецепторам, активируемым пролифератором пероксисом (PPAR) и рецепторам фактора роста фибробластов (FGFR) [3, 7, 14, 77, 130, 141]. Регуляция выработки кожного сала у человека является сложным процессом. Исследования в этой области позволили достигнуть определенных успехов [7].

Все ретиноиды воздействуют на систему ядерных рецепторов, которые подразделяются на 2 типа: рецепторы к ретиноевой кислоте (RAR) и ретиноидные Х-рецепторы (RXR) [6, 119]. Все эти ядерные рецепторы относятся к большому

супер семейству ядерных гормончувствительных рецепторов, таких как рецепторы к витамину D, эстрадиолу, глюкокортикостероидам и тиреоидным гормонам [6, 118]. Открытие и описание ретиноидных рецепторов явилось поворотным пунктом в понимании механизма действия ретиноидов и натолкнуло на предположение о том, что ретиноиды действуют подобно гормонам [15, 117].

Рецепторы RAR и RXR подразделяются на подтипы α, β и γ, которые отличаются сильно выраженным сродством к ретиноевой кислоте и имеют характерное расположение в тканях. Так, например, в эпидермисе преобладают RAR γ и RXR α, а RAR α присутствуют в одинаковых количествах во всех тканях. RAR β прежде всего обнаруживают в дерме, реже – в других тканях [3, 6, 110]. RAR γ составляют 90 % от всех RAR эпидермиса и культивированных кератиноцитов, они отвечают за окончательную дифференцировку клеток и являются основными мишенями для большинства ретиноидов, применяющихся в дерматологии [6, 114].

Самым мощным фармакологическим ингибитором секреции кожного сала является изотретиноин (13-cis-ретиноевая кислота), который относится к ретиноидам первого поколения. Синтез изотретиноина в 1971 году буквально привел к революции в терапии тяжелых и торпидных форм акне [14, 35]. Установлено, что в отличие от третиноина (полностью транс-ретиноевая кислота) изотретиноин не присоединяется к ядерным рецепторам ретиноевой кислоты (RARs и RXRs), а действует как «пролекарство», трансформируясь внутри клеток частью в полностью транс-ретиноевую кислоту, а частью – в 9-цис-ретиноевую кислоту, являющиеся агонистами RAR и RXR, соответственно. Помимо этого имеются вариации в том, на какие подтипы ретиноидных рецепторов воздействуют различные ретиноиды (таблица 1) [6].

Таблица 1 – Избирательное взаимодействие ретиноидов с рецепторами (связывание с рецептором и трансактивация генов)

Ретиноиды	RAR	RXR
Третиноин	α, β, γ	α, β, γ*
Изотретиноин	α, β, γ	α, β, γ*
Адапален	β, γ	—
Тазаротен	β, γ	—
Примечание: * – слабое связывание с рецептором вследствие изомерного превращения в 9-цис-ретиноевую кислоту.		

Механизмы, с помощью которых изотретиноин реализует свои эффекты, остаются до конца неизученными. Через 2 недели после начала приема изотретиноина удается добиться снижения секреции кожного сала на 90 %. Точный механизм действия данного вещества не описан, однако при гистологическом исследовании кожных покровов после применения изотретиноина отмечается уменьшение объема сальных желез и отсутствие характерных признаков накопления липидов себоцитами [7, 53, 120]. Предположительными механизмами подавления секреторной активности сальных желез изотретиноином являются:

- влияние на цикл деления, дифференцировки, продолжительности жизни клетки и механизмы контроля апоптоза посредством ингибирования стадии клеточного цикла G1/S и подавления синтеза ДНК [53];
- in vivo подавление активности 3α-гидростероиддегидрогеназы, которое приводит к снижению синтеза стероидных гормонов [120];
- возможная реализация своего влияния, минуя соединение с рецепторами клеток и воздействие на сигнальные пути клетки с помощью образования связей с белками клетки (также, как и другие ретиноиды) или с помощью ингибирования клеточных белков [132].

Сальные железы значительно уменьшаются в размерах, наблюдаются отдельные недифференцированные себоциты, у которых отсутствует накопление

липидов кожного сала в цитоплазме [16]. Кроме того, изотретиноин запускает остановку клеточного цикла в себоцитах человека и в моделях бессмертных клеточных культур себоцитов человека (SZ95 и SEB-1), а также индуцируют апоптоз в себоцитах SEB-1 [53, 72, 73]. Экспериментальные данные показывают, что изотретиноин ингибирует активность 3α-гидроксистероида ретинол дегидрогеназы, что приводит к уменьшению синтеза андрогенов [16, 54]. Ингибицией синтеза андрогенов, остановкой клеточного цикла и апоптозом посредством 13-cis-ретиноевой кислоты объясняется уменьшение размеров сальных желез после лечения [16].

Также следует отметить способность изотретиноина ингибировать провоспалительные цитокины и хемотаксические факторы, и таким образом давать прямой противовоспалительный эффект [39]. Клинически это проявляется быстрым и существенным уменьшением количества высыпаний и размеров всех воспалительных элементов (как папулопустулезных, так и нодулокистозных). При этом терапевтический эффект продолжается в течение всего времени приема препарата и длительное время после его отмены [3].

Также установлено, что изотретиноин путем модифицирования микроокружения и субстрата питания микроорганизмов уменьшает обсемененность протоков фолликулов *C. acnes* и, таким образом, способствует снижению продукции бактериями провоспалительных медиаторов; кроме того, по некоторым данным, препарат существенно тормозит формирование устойчивых к антибиотикам штаммов *C. acnes* [3].

К гистологическим изменениям, возникающим при применении ретиноидов, относятся исчезновение атипии клеток, увеличение плотности рогового слоя, уменьшение скученности меланина в клетках базального слоя и нормализация полярности кератиноцитов, проявляющаяся в виде усиления признаков дифференцировки клеток по мере их продвижения к поверхностным слоям. Ультраструктурные изменения, отмечаемые при использовании ретиноидов, включают гиперпролиферацию кератиноцитов (увеличение ядра, числа рибосом и т. д.) и снижение размеров меланосом. Также существуют

клинические доказательства важной роли топических ретиноидов в профилактике образования рубцов, а также в лечении пациентов как с атрофическими, так и с гипертрофическими рубцами [6, 99, 104, 144].

Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств США (FDA) изотретиноин был одобрен для лечения тяжелых узловато-кистозных форм акне в 1982 году [15, 36, 122]. Изучению свойств препарата было посвящено значительное число работ во всем мире [89, 128]. Это единственный метод лечения, при котором оказывается воздействие на все звенья цепи патогенеза акне: значительно снижается секреция кожного сала, оказывается комедонолитическое и противовоспалительное действие [9, 25, 26, 27, 34, 47, 78, 106, 108, 116]. С накоплением опыта его применение расширилось и включает пациентов с менее тяжелыми формами заболевания, которые неудовлетворительно реагируют на традиционные методы терапии, такие как длительное применение антибиотиков из-за возросшей устойчивости *C. acnes* ко многим антибиотикам [15]. Препарат назначают при папуло-пустулезных акне тяжелой степени тяжести, узловатых акне средней степени тяжести, узловатых акне тяжелой степени, конглобатных акне. В последние годы появились многочисленные клинические данные, свидетельствующие о целесообразности использования длительной системной терапии препаратами данной группы при среднетяжелых акне, при которых несколько видов терапии были неэффективными; при папулопустулезных акне, при которых дважды или трижды отмечался хороший терапевтический эффект от стандартной терапии, однако быстро развивался рецидив заболевания после ее отмены; при акне со склонностью к образованию рубцов; при акне с сопутствующей депрессией или дисморфофобией; у женщин с симптомами периферической гиперандрогении совместно с антиандрогенными препаратами; при выраженной и труднокупируемой себорее [17, 62, 75].

Известно, что изотретиноин является единственным на сегодняшний день средством, имеющим уникальную доказательную базу данных многочисленных длительных исследований, демонстрирующих его влияние на все

патогенетические звенья развития акне [45, 75]. Вместе с тем указания на риск побочных эффектов, строгие противопоказания к приему изотретиноина при беременности, риск рецидивов порождают настороженность специалистов и ограничивают назначение препарата, что приводит к несвоевременному назначению адекватной терапии и увеличению риска рубцевания [45, 103].

Важным аспектом практического применения системного изотретиноина является необходимость приема лекарственного препарата совместно с пищей, богатой жирами. Только в этом случае из кишечника в кровь абсорбируется нужное количество активного вещества, позволяющее создать необходимую терапевтическую концентрацию изотретиноина в плазме крови. Приверженность пациента к совместному приему данного лекарственного препарата с пищей, богатой высоким содержанием жиров, является очень важным фактором с точки зрения эффективности терапии. В связи с этим, противоречивые пищевые привычки во время курса терапии системным изотретиноином, в конечном счете, могут привести к неустойчивости его плазменных концентраций и оказать неблагоприятное влияние на результаты терапии [17, 77, 88, 129, 136].

В 2001 году была создана новая форма изотретинина в виде препарата с запатентованной технологией LIDOSE (Laboratoires SMBS.A., Бельгия), который разрабатывался с целью повышения биодоступности изотретиноина, снижения числа побочных эффектов, уменьшения межсубъектной вариабельности при его применении. Данная форма препарата позволяет сочетать твердую оболочку препарата с показателями усвояемости жидкой формы. Препарат представляет собой суспензию изотретиноина в жировых наполнителях, которая содержит две фракции: растворенную (растворена в смеси наполнителей) и нерастворенную (взвешенные частицы в смеси наполнителей) [29, 48]. Наполнители представлены соевым маслом, гелюциром и СПАН (сорбитан олеат – смешанные эфиры олеиновой кислоты и сорбита). Известно, что изменение этапа всасывания не представляется возможным – он напрямую зависит от химического строения изотретиноина. Возможно изменение показателей лишь на этапе растворения. Данная лекарственная форма позволяет получить стабильную форму

изотретиноина: значительная часть активного вещества находится в растворенном виде. При контакте этой лекарственной формы с водой происходит быстрое растворение капсулы – высвобождается плотное жировое содержимое. Изотретиноин выделяется из этого содержимого путем диффузии в результате контакта с водным раствором. После высвобождения растворенная фракция изотретиноина из-за наличия амфифильного наполнителя (гелюцир) и ПАВ (СПАН) образует тонкодисперсную эмульсию. Данная форма имеет более высокий показатель растворения действующего вещества и, как следствие, повышение количества растворенного препарата, доступного для всасывания в водной среде пищеварительного тракта. Это приводит к увеличению биодоступности изотретиноина при приеме внутрь, что определяет достижение эквивалентного плазменного уровня действующего вещества в более низкой дозе. Данная форма позволяет снизить содержание изотретиноина в капсуле на 20 % – с 10 до 8 мг, и с 20 до 16 мг соответственно, и суммарную курсовую дозировку – до 100–120 мг/кг [9]. В 2010 году препарат изотретиноина в форме LIDOSE поступил на российский рынок [48].

Противопоказаниями к назначению системных ретиноидов являются: беременность, период кормления грудью, печеночная недостаточность, гипервитаминоз А, выраженная гиперлипидемия, сопутствующая терапия тетрациклинами, повышенная чувствительность к препарату или его компонентам, детский возраст до 12 лет. С осторожностью препарат назначают при депрессии в анамнезе, сахарном диабете, ожирении, нарушении липидного обмена, алкоголизме [15, 45, 102, 137].

1.2.2 Нежелательные явления, развивающиеся при использовании системных ретиноидов

Терапия изотретиноином вследствие повсеместной распространенности рецепторов ретиноевой кислоты практически всегда сопровождается развитием нежелательных побочных явлений, имитирующих признаки, наблюдаемые при

синдроме хронического гипервитаминоза А [14].

В целом, тяжесть побочных эффектов зависит от дозы препарата. Как правило, при назначении рекомендованных доз, соотношение пользы и риска с учетом тяжести заболевания приемлемо для больного. Обычно побочные действия носят обратимый характер после коррекции дозы или отмены препарата, но некоторые могут сохраняться после прекращения лечения. Эти зависящие от дозы нежелательные эффекты отражают, главным образом, снижение выработки кожного сала, уменьшение толщины рогового слоя и изменение барьерной функции кожи. Указанные нежелательные явления чаще всего являются транзиторными и не требуют отмены препарата [45, 66, 82, 94, 126].

Соответственно самые распространенные побочные действия препарата связаны с кожей и слизистыми оболочками: сухость кожи, слизистых оболочек, в т. ч. губ (хейлит), носовой полости (кровотечения), гортаноглотки (охриплость голоса), глаз (коньюнктивит, обратимое помутнение роговицы и непереносимость контактных линз) [15].

Изменения уровня сывороточных липидов (гиперлипидемия) – наиболее частые отклонения, которые наблюдаются в лабораторных анализах при терапии ретиноидами. В зависимости от типа и дозы ретиноида, уровни триглицеридов (ТГц) повышены у 50–80 %, а холестерина (ХС) – у 30–50 % пациентов. Возникает это, скорее всего, вследствие усиления экспрессии аполипопротеина C_3, который препятствует поглощению клетками липидов из липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) [15].

Миалгии наблюдаются приблизительно у 15 % пациентов и связаны с повышением уровня креатинфосфокиназы [3].

Еще реже пациентов могут беспокоить жалобы на усталость, сонливость и головную боль. Иногда наблюдаются отдельные случаи повышенного внутричерепного давления, головной боли, тошноты и рвоты (доброкачественная внутричерепная гипертензия). Установлено, что угроза развития данного состояния возрастает при одновременном назначении изотретиноина с тетрациклинами [3].

Большинство побочных действий, связанных с приемом изотретиноина, можно предотвратить или купировать правильным выбором пациентов, назначением адекватных доз и их корректировкой, стандартным контролем потенциальной токсичности. Одновременное применение изотретиноина с другими препаратами, имеющими сходные побочные действия, может увеличить риск этих нежелательных явлений. Следует избегать приема тетрациклинов (повышенное внутричерепное давление, фототоксичность), алкоголя (усиленная конверсия ацитретина в этретинат, гепатотоксичность), и добавок витамина А [15].

1.2.3 Выбор доз и схем приема препаратов

Эффективность курсовой терапии системными ретиноидами связана со способностью препаратов данной терапевтической группы существенно уменьшать размер сальных желез за счет индуцированного апоптоза не только самих себоцитов, но и их стволовых клеток. Учитывая хронический характер течения дерматоза, последнее обстоятельство представляется особо ценным и становится возможным при условии достижения пациентом, так называемой курсовой кумулятивной дозы, определяемой для каждого конкретного препарата изотретиноина инструкцией к его применению [17, 138]. Несмотря на многочисленные публикации, прийти к общему мнению относительно эффективной дозы ретиноида до сих пор не удается, поэтому она часто основывается на собственном опыте врача [3].

Было проведено одно плацебо-контролируемое исследование, в котором была продемонстрирована высокая эффективность изотретиноина в лечении больных тяжелыми акне. В дальнейшем проводились только сравнительные исследования изотретиноина и системных антибиотиков, адапалена, фиксированных комбинаций адапалена и бензоилпероксида. Во всех исследованиях была убедительно показана эффективность препарата [35, 55, 57, 97].

Лечение системным изотретиноином обычно начинают с дозы 0,5–1,0 мг/кг в сутки до достижения кумулятивной дозы 120–150 мг/кг. Курс терапии обычно

продолжается не менее 6–8 месяцев. Коррекция дозы производится через 3–5 недель после начала терапии, в зависимости от эффекта и переносимости препарата. У большинства пациентов к концу первой – началу второй недели лечения отмечается обострение кожного процесса, заключающееся, прежде всего, в увеличении количества высыпаний. Последнее не является поводом для снижения суточной дозы, так как указанное обострение вскоре стихает. От достижения указанной курсовой дозы в значительной степени зависят устойчивость результата лечения и отсутствие рецидивов [26].

Вместе с тем длительное системное применение синтетических ретиноидов часто сопровождается развитием ряда местных и (или) системных нежелательных побочных явлений. Специалистам приходится корректировать суточную дозу препарата путем ее снижения на 25–75 % от исходной, а в ряде случаев – отказываться от дальнейшего применения данного лекарственного средства. Однако, слишком ранняя отмена препарата является непреодолимым препятствием для достижения пациентом необходимой суммарной курсовой кумулятивной дозы и в ряде случаев может способствовать развитию рецидива акне, а также способствовать незаслуженной дискредитации данного лекарственного средства в глазах как специалистов, так и самих пациентов [17, 62, 75, 95, 126].

В таких случаях в качестве возможной альтернативы заслуживает внимания схема применения малых доз изотретиноина, которая, с одной стороны, позволяет контролировать течение клинически значимых акне у пациента, а с другой – снизить риск развития нежелательных побочных эффектов стандартно проводимой терапии [17, 79, 107, 127, 147].

В связи с расширением показаний к применению изотретиноина в научно-практической литературе активно дискутировался вопрос о назначении низких и очень низких доз препарата [26]. Такой подход позволял бы не только минимизировать возможные побочные эффекты стандартно проводимой терапии и расширить терапевтические возможности, но и существенно оптимизировать фармакоэкономические показатели в сторону удешевления лечения

изотретиноином [26, 27]. G. Plewig и соавторы, с 1999 по 2004 гг. разрабатывали и апробировали на практике различные методики применения низкодозированного изотретиноина. Полученные данные продемонстрировали эффективность низких доз изотретиноина для лечения себореи, персистирующих акне, равно как и в качестве поддерживающей терапии для пациентов с различными гиперплазиями сальных желез [26, 121]. В исследовании, в котором проводилось 10-летнее наблюдение за больными после терапии с использованием изотретиноина, частота развития рецидива при применении низких суточных доз составила 82 %, по сравнению с 30 % частотой рецидивов в группе, которая получала препарат в дозировке 1 мг/кг/сутки [35, 153].

В современных условиях специалистам важно определиться с возможной длительностью такой терапии прежде всего у пациентов с тяжелыми акне. В настоящее время опубликованы результаты двойного слепого, плацебо-контролируемого 42-недельного исследования эффективности и безопасности малых доз изотретиноина у пациентов с упорным течением акне, в котором была продемонстрирована высокая эффективность и приемлемая безопасность такой терапии. Имеются рекомендации по ежедневному назначению пациентам с тяжелыми акне 10–20 мг изотретиноина в срок до 12 месяцев. Данная методика позволяет достичь необходимой курсовой кумулятивной дозы препарата, стойкого терапевтического результата на фоне высокой безопасности проводимого лечения [17, 128].

В 2004–2007 годах в России был осуществлен проект«Обрети свое лицо», основной целью которого было оценить эффективность и безопасность терапии Роаккутаном больных с тяжелыми и среднетяжелыми формами акне. Следует подчеркнуть, что данная программа не являлась клиническим исследованием и не носила интервенционного характера [45]. Полученные данные подтвердили эффективность различных режимов дозирования Роаккутана от 0,1 до 2,0 мг/кг/сут., доказанную в многочисленных рандомизированных исследованиях препарата Роаккутан [45, 55, 63, 68, 71, 76, 100, 116, 122]. В ходе программы была определена наиболее эффективная схема терапии Роаккутаном:

повышение стандартных стартовых доз и назначение высокой начальной дозы препарата с последующим снижением. По итоговой оценке врачей 97,3 % пациентов достигли ремиссии заболевания [45].

Несмотря на многочисленные публикации, прийти к общему мнению относительно эффективной дозы системного изотретиноина до сих пор не удается. Нужно отметить, что эмпирически многие дерматологи и косметологи во всем мире применяют на практике низкие дозы изотретиноина, однако достоверных клинических исследований, построенных на принципах доказательной медицины, практически не проводилось. Исходя из вышесказанного, существует необходимость провести анализ и дать объективную оценку клинической эффективности и безопасности использования различных форм и дозизотретиноина в терапии среднетяжелой и тяжелой формы *acne vulgaris* на основании комплекса объективных методов исследования (УЗИ кожи, себуметрия, корнеометрия).

1.3 Возможности объективных методов оценки динамики кожного процесса при акне

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 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 [10, 18, 46]. Так, было предположено, что сухость кожи является фактором, ухудшающим течение акне и, следовательно, снижающим эффективность лечения [140]. После этого группой ученых было проведено

исследование и клиническими методами обследования выявлено, что использование средств, обладающих как очищающими, так и гидратирующими свойствами, ускоряет процесс исчезновния акне и повышает эффективность лечения [7, 98]. Однако в этом исследовании клиническая динамика кожного процесса не была подкреплена объективными показателями. Поэтому наряду с общепринятыми методами диагностики состояния кожи, которые используются в дерматологии и косметологии, заслуживают внимания аппаратные методы исследования кожи человека in vivo, которые являются более стандартизированными и, следовательно, более объективными, позволяющими с математической точностью оценить эффективность терапии.

Неинвазивное высокочастотное ультразвуковое исследование кожи позволяет проводить изучение морфологических структур эпидермиса и дермы. Эта методика может 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. Для ультрасонографической оценки степени выраженности патологических процессов в эпидермисе и дерме используется цифровая ультразвуковая система высокого разрешения, такая как DUB (фирма TPM GmbH, Германия), имеющая датчики с различной частотой от 22 МГц с разрешением от 78 мкм, достаточной для визуализации в динамике морфологических изменений в коже пациентов. Глубина проникновения сигнала не превышает 10–13 мм, что позволяет детально оценивать следующие показатели:толщину эпидермиса (мкм) и дермы (мкм), показатели акустической плотности эпидермиса (у. е.) и дермы (у. е.) [10].

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. Показатели уровня себуметрии указываются в условных единицах [46].

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 электропроводимости. Данные уровня корнеометрии выражаются в условных единицах [46].

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования

Исследование выполнено на кафедре дерматовенерологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, лечебно-диагностическое исследование проводилось на базе отделения косметологии ГБУЗ «Областной кожно-венерологический диспансер» г. Иркутска (главный врач – кандидат медицинских наук Н. А. Долженицина).

1. Критерии включения пациентов в исследуемые выборки:
   - пациенты (мужчины и женщины) в возрасте от 18 до 35 лет;
   - наличие среднетяжелой и тяжелой формы заболевания;
   - продолжительность заболевания 1 год и более;
   - отсутствие терапии системными ретиноидами в анамнезе;
   - отсутствие эффективности ранее проводимой стандартной терапии;
   - наличие добровольного информированного согласия пациента на проведение исследования.
2. Критерии исключения:
   - возраст пациентов до 18 лет и старше 35 лет;
   - наличие легкой или средней формы заболевания;
   - продолжительность заболевания менее 1 года;
   - пациенты с тяжелой соматической патологией и психическими заболеваниями;
   - пациенты с гиперчувствительностью и аллергией к используемым препаратам;
   - женщины беременные или планирующие беременность;
   - отказ пациента от принятия участия в исследовании.

Таким образом, в исследование было включено 150 пациентов: 120 пациентов, страдающих среднетяжелой и тяжелой формой *acne vulgaris*, в

возрасте от 18 до 35 лет и 30 практически здоровых пациентов в возрасте от 18 до 35 лет, составивших контрольную группу. Данный возрастной интервал был выбран в связи с учетом среднего возраста обращаемости пациентов; степень тяжести заболевания – в связи с наибольшей частотой встречаемости; нижняя граница продолжительности заболевания – в связи с тем, что все пациенты, включенные в группы исследования, отмечали неэффективность традиционных схем лечения. Контрольная группа была составлена из случайной популяционной выборки и являлась полностью сопоставимой с каждой основной группой по количеству, полу и возрасту пациентов.

В результате проведенного комплексного обследования были сформированы следующие группы, рандомизированные по полу и возрасту (рисунок 1):

1) I группа (n = 30) – пациенты со среднетяжелой и тяжелой степенью *acne vulgaris*, получавшие стандартные дозы изотретиноина (препарат Роаккутан, Hoffman-La Roche Ltd., Швейцария) из расчета дозы 0,7 мг/кг в сутки до достижения суммарной курсовой дозы препарата 120 мг/кг массы тела;

2) II группа (n = 30) – пациенты со среднетяжелой и тяжелой степенью *acne vulgaris*, получавшие низкие дозы изотретиноина (препарат Роаккутан, Hoffman-La Roche Ltd., Швейцария) по схеме: 0,5 мг/кг/сут – 3 мес, далее 0,4 мг/кг/сут – 3 мес, далее 0,2 мг/кг/сут до достижения суммарной курсовой дозы препарата 120 мг/кгмассы тела;

3) III группа (n = 30) – пациенты с *acne vulgaris* среднетяжелой и тяжелой степени, получавшие стандартные дозы изотретиноина в форме LIDOSE (препарат Акнекутан, Ядран, Хорватия) из расчета дозы 0,6 мг/кг в сутки до достижения суммарной курсовой дозы препарата 100 мг/кг массы тела;

4) IV группа (n = 30) – пациенты с *acne vulgaris* среднетяжелой и тяжелой степени, получавшие низкие дозы изотретиноина в форме LIDOSE (препарат Акнекутан, Ядран, Хорватия) по схеме: 0,4 мг/кг/сут – 3 мес, далее 0,3 мг/кг/сут – 3 мес, далее 0,15 мг/кг/сут до достижения суммарной курсовой дозы препарата 100 мг/кг массы тела;

5) V группа (n = 30) – практически здоровые пациенты (контрольная группа).

Все схемы назначения системного изотретиноина позволяли достичь курсовой кумулятивной дозы лекарственного препарата, что должно было обеспечить достижение оптимального терапевтического эффекта в результате проведенного лечения. Длительность терапии пациентов I и III группы составила 6–7 месяцев, пациентов II и IV группы – от 11 до 15 месяцев (длительность терапии рассчитывалась в зависимости от массы тела пациента).

Наряду с назначением системных ретиноидов всем пациентам I–IV групп был подобран увлажняющий уход за кожей лица и тела. Использовавшиеся эмолиенты содержали: гиалуронат натрия, мочевину, масла карите и макадамии, триглицериды кукурузного масла, запатентованный комплекс Arlasilk®Phospholipid GLA. Для ухода за кожей губ был назначен бальзам, содержащий дексапантенол.

Для достижения поставленной цели исследования был проведен сравнительный анализ клинической эффективности и безопасности лечения пациентов:

1) стандартными дозами изотретиноина (I группа) и малыми дозами изотретиноина (II группа);

2) стандартными дозами изотретиноина (I группа) и стандартными дозами изотретиноина в форме LIDOSE (III группа);

3) стандартными дозами изотретиноина в форме LIDOSE (III группа) и малыми дозами изотретиноинав форме LIDOSE (IV группа);

4) малыми дозами изотретиноина (II группа) и малыми дозами изотретиноина в форме LIDOSE (IV группа).

Мониторирование групп осуществлялось до лечения, через 1, через 3 месяца и через 1–5 дней после окончания терапии с определением биохимических показателей крови в связи с рекомендованной частотой лабораторного контроля при назначении системных ретиноидов; до лечения, через 1, через 5 месяцев и через 1–5 дней после завершения терапии с

определением морфометрических показателей кожи лица, регистрацией ультразвуковых изменений в коже, оценкой эффективности терапии с учетом ДИА, оценкой безопасности терапии для анализа и сопоставления полученных результатов, учитывая использование различных схем дозирования препаратов и необходимостью отслеживания динамики показателей у пациентов во временные промежутки после снижения суточной дозировки препаратов. Исследование проводили на коже трех локализаций (лоб, подбородок, щеки) на участках наиболее выраженного воспаления и максимального количества высыпаний.

Настоящее научное исследование проведено строго с соблюдением требований Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации по биомедицинским технологиям, рассмотрено и одобрено Этическим комитетом ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России 22.12.2011. Добровольные информационные согласия пациентов на проведение лабораторного и инструментального исследования с последующим лечением получены.

На каждого пациента была составлена индивидуальная регистрационная карта наблюдения, включавшая: Ф.И.О., пол, возраст, диагноз, жалобы при обращении, анамнез заболевания, наличие наследственной отягощенности, описание предшествующей терапии и ее эффективности, локальный статус, описание назначенной медикаментозной терапии, показатели ДИА, результаты лабораторного обследования, себуметрии, корнеометрии, ультразвукового исследования кожи, результаты консультаций узких специалистов, описание нежелательных явлений во время терапии. Каждая карта наблюдения заполнялась лично автором, все карты представлены комиссии по проверке первичной документации.

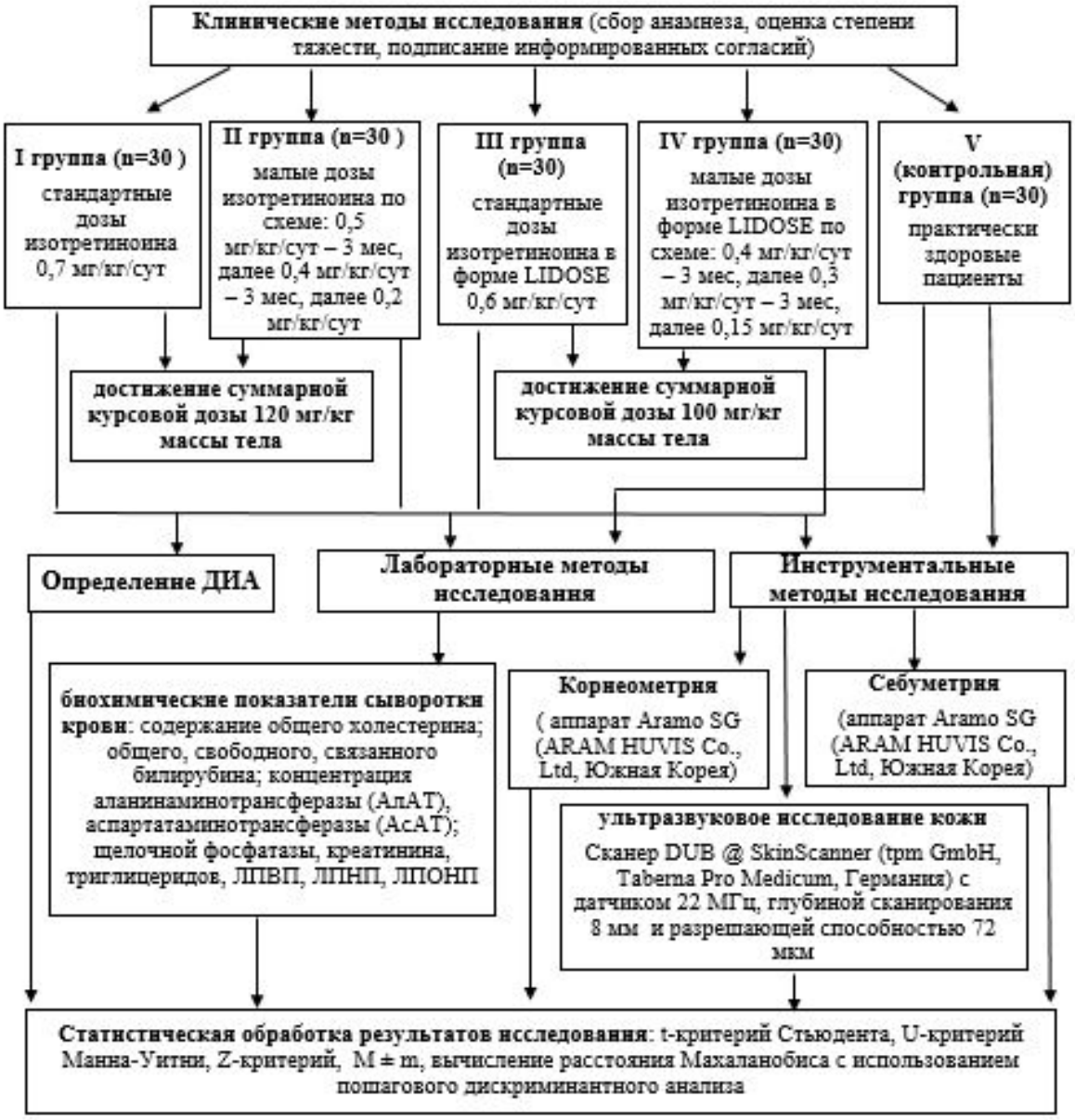


Рисунок 1 – Дизайн исследования

2.2 Клинические методы исследования

Клиническое обследование проводилось пациентам I–IV групп и включало в себя: сбор жалоб и анамнестических данных, проведение клинического осмотра.

Учитывались жалобы пациентов на высыпания, которые локализовались на коже лица, спины, верхней части груди. Высыпания носили полиморфный характер и были представлены комедонами, папулами, пустулами, единичными

(менее 5) или умеренными (от 6 до 15) индуративными и флегмонозными высыпаниями. Проводился анализ дебюта заболевания, устанавливались возможные причины заболевания, продолжительность обострений и длительность клинических ремиссий, предшествующие курсы лечения. До начала лечения пациенткам проводился тест на беременность, рекомендовалась эффективная контрацепция.

Для объективной оценки эффективности проводимой терапии был выбран дерматологический индекс акне, разработанный на кафедре кожных и венерических болезней ММА им. И. М. Сеченова [13]. Дерматологический индекс акне (ДИА) позволяет унифицировать оценку степени тяжести акне (таблица 2).

$$ДИА = A + B + C + D,$$

где A – коэффициент, отражающий количество комедонов;

B – коэффициент, отражающий количество папул;

C – коэффициент, отражающий количество пустул;

D – коэффициент, отражающий количество узлов.

Таблица 2 – Дерматологический индекс акне (ДИА)

Количество элементов	A	B	C	D
Отсутствуют	0 баллов	0 баллов	0 баллов	0 баллов
Единичные (менее 5)	1 балл	1 балл	2 балла	3 балла
Умеренные (6–15)	2 балла	2 балла	3 балла	4 балла
Много (более 15)	3 балла	3 балла	4 балла	5 баллов

Выделяется 3 степени тяжести акне:

1) легкая форма – ДИА от 1 до 5 баллов;
2) средняя форма – ДИА от 6 до 10 баллов;
3) тяжелая форма – ДИА от 11 до 15 баллов.

Оценка ДИА у пациентов I–IV групп осуществлялась перед началом терапии, через 1, через 5 месяцев от начала лечения и по завершению курса лечения.

Оценка степени выраженности нежелательных явлений со стороны кожи и слизистых оболочек у пациентов I–IV групп осуществлялась на основании данных клинического осмотра через 1, через 5 месяцев от начала лечения и через 1–5 дней после завершения курса лечения, результаты осмотра заносили в индивидуальные карты пациентов. Каждый признак оценивали от 0 до 3 баллов (0 – отсутствует, 1 – слабо выражен, 2 – выражен умеренно, 3 – выражен значительно). Остроту процесса вычисляли в баллах выраженности следующих симптомов: при явлениях хейлита – покраснение и выраженность красной каймы губ, наличие шелушения, трещин и эрозий в области губ; при явлениях фациального дерматита – ощущение чувства стянутости кожи, покраснение, наличие шелушения и трещин на коже лица; при явлениях ксероза – ощущение чувства стянутости кожи, покраснение, наличие шелушения и трещин на коже туловища, верхних и нижних конечностей. Степень выраженности симптомов в баллах: 0 – отсутствие, 1 – незначительная выраженность, 2 – умеренная выраженность, 3 – значительная выраженность.

2.3 Лабораторные методы исследования

Лабораторные анализы для мониторинга показателей функции печени проводили в клинико-диагностической лаборатории ГБУЗ «ОКВД» г. Иркутска. Определяли биохимические показатели сыворотки крови: содержание общего холестерина; билирубина; концентрацию аланинаминотрансферазы (АлАТ) и аспартатаминотрансферазы (АсАТ); щелочной фосфатазы, креатинина, триглицеридов, ЛПВП, ЛПНП, ЛПОНП.

Уровень холестерина в сыворотке крови определяли с помощью колориметрического, энзиматического метода с эстеразой и оксидазой холестерина (CHOD/PAP) [31].

Уровень щелочной фосфатазы, АлАТ, АсАТ определяли с помощью кинетического метода [31].

Концентрацию билирубина в сыворотке крови измеряли с помощью метода оксидации [31].

Уровень креатинина в сыворотке крови определяли методом Яффе без депротеинизации [31].

Концентрацию ТГц измеряли с помощью ферментативного и колориметрического метода [31].

Содержание в сыворотке крови ЛПВП, ЛПНП, ЛПОНП определяли прямым гомогенным методом с использованием селективных детергентов [31].

Биохимические показатели сыворотки крови у пациентов I–IV групп исследовали перед началом терапии, через 1, через 3 месяца от начала лечения и через 1–5 дней после завершения курса лечения. У пациентов V группы – однократно.

2.4 Инструментальные методы исследования

1. Ультразвуковое сканирование кожи.

Для детального изучения морфологических структур эпидермиса и дермы проводили ультразвуковое исследование кожи сканером DUB @ SkinScanner (tpm GmbH, Taberna Pro Medicum, Германия) с датчиком 22 МГц, глубиной сканирования 8 мм и разрешающей способностью 72 мкм. Определяли показатели толщины эпидермиса (мкм) и дермы (мкм), показатели акустической плотности эпидермиса (у. е.) и дермы (у. е.). Оценку и расчет количественных показателей проводили с помощью оригинального программного обеспечения TPM GmbH (Германия) и «АНТА-Мед» (Россия). Исследование проводили на коже трех локализаций (лоб, подбородок, щеки) перед началом терапии, через 1, через 5 месяцев от начала лечения и через 1–5 дней после завершения курса лечения у пациентов I–IV групп,однократно у пациентов V группы.

2. Видеодерматоскопия.

Для оценки морфометрических параметров кожи лица использовали аппарат Aramo SG (ARAM HUVIS Co., Ltd, Южная Корея). Определяли уровень себуметрии (у. е.) и корнеометрии (у. е.). Оценку и расчет количественных показателей для определения уровня себуметрии проводили с помощью фотометрического метода и метода адсорбирующих индикаторных полосок, корнеометрии – импедансного и емкостного метода. Исследование проводилось перед началом терапии, через 1, через 5 месяцев от начала лечения и через 1–5 дней после завершения курса лечения у пациентов I–IV групп, однократно у пациентов V группы.

При обследовании контрольной группы практически здоровых людей установлено, что 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, протоков и кровеносных сосудов. В связи с этим, при ультразвуковом сканировании дерма представлена 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. Подкожно-жировая клетчатка представлена гипо – и анэхогенной областью, достаточно четко отграниченной от дермы (рисунок 2).

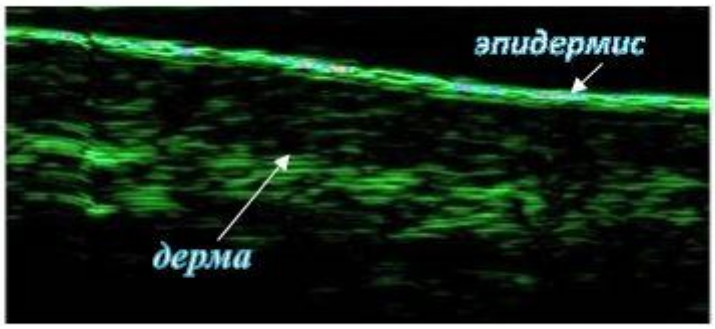


Рисунок 2 – Ультразвуковое сканирование здоровой кожи лица в области щеки у пациента контрольной группы

2.5 Статистическая обработка полученных результатов

Статистическая обработка результатов исследования проводилась совместно с заведующим кафедрой педагогических и информационных технологий ГБОУ ДПО ИГМАПО доцентом И. М. Михалевичем с использованием пакетов современных статистических компьютерных программ с применением методов дискриминантного анализа, при анализе межгрупповых различий для независимых выборок по каждому из изучаемых показателей использовался параметрический t-критерий Стьюдента, непараметрический U-критерий Манна – Уитни, Z-критерий, нормально распределенные показатели приводились в их среднем значении со средней квадратической ошибкой: M ± m. Для построения прогностических систем применялся дискриминантный анализ с пошаговым включением переменных: преобразование исходного множества измерений, входящих в выборку, в единственное дискриминантное число осуществляли с помощью линейной дискриминантой функции,оценку различий между исследуемыми группами выражали расстоянием Махаланобиса, которое отражает меру расстояния между средними значениями двух многомерных групп [30, 32, 38]. Различия считались статистически достоверными при уровне значимости не менее 95 %. Расчеты производились на персональном компьютере при помощи программ «Биостат», Statistica 6,0 (серийный номер № AXXR010E749701FA) и пакета анализа для программы MSExcel 2010.

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Результаты исследования морфометрических параметров кожи лица у пациентов, страдающих среднетяжелой и тяжелой формой *acne vulgaris,* до лечения

При ультразвуковом исследовании кожи пациентов с акне до начала лечения обращает на себя внимание неравномерная структура и утолщение эпидермиса на 19,5–20,4 %, снижение его акустической плотности на 3,1–23,1 %, которые возникают за счет фолликулярной эпидермальной гиперпролиферации, в результате которой эпителий верхней части волосяного фолликула, инфундибулум, становится гиперкератотическим, усиливается когезия кератиноцитов (рисунок 3, таблица 3).

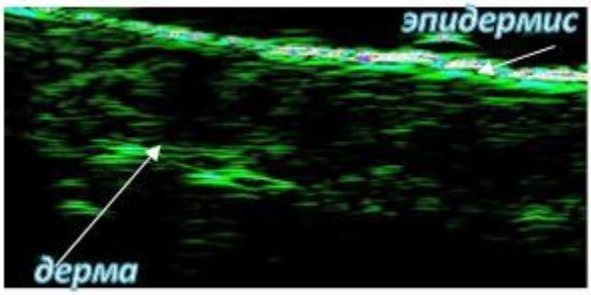


Рисунок 3 – Ультразвуковое сканирование кожи лица в области щеки у пациента с акне до лечения

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. Кроме того, у пациентов с акне до начала лечения отмечалось утолщение дермы на 7,4–19,6 % и снижение ее акустической плотности на 10,0–42,2 % за счет воспаления: 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. В результате этих процессов происходит неравномерное распределение эхосигнала в дерме.

Таблица 3 – Показатели ультразвукового сканирования кожи у пациентов исследуемых групп до начала лечения

Показатель	Контрольная группа (n = 30), M±σ	Доверит. +95,000 %	Доверит. –95,000 %	Стд. откл.	Общая группа пациентов до лечения (n = 120), M±σ	p	Доверит. +95,000 %	Доверит. –95,000 %	Стд. откл.
Толщина эпидермиса, мкм									
Лоб	103,7 ± 3,5	102,3	104,9	3,5	128,8 ± 15,9	*	102,3	104,9	3,5
Подбородок	103,2 ± 4,6	101,4	104,9	4,6	128,3 ± 14,3	*	101,5	104,9	4,6
Щеки	103,2 ± 5,9	100,9	105,3	5,9	129,7 ± 12,3	*	100,9	105,3	5,9
Акустическая плотность эпидермиса, у. е.									
Лоб	57,2 ± 12,8	52,4	61,9	12,8	52,0 ± 22,6		52,4	61,9	12,8
Подбородок	62,3 ± 13,7	57,2	67,4	13,7	60,4 ± 21,6		57,2	67,4	13,7
Щеки	63,1 ± 6,7	60,6	65,6	6,7	48,5 ± 12,9	*	60,6	65,6	6,7
Толщина дермы, мкм									
Лоб	1 551,8 ± 74,2	1 524,1	1 579,5	74,2	1 888,0 ± 146,0	*	1 524,1	1 579,5	74,2
Подбородок	1 008,9 ± 62,8	985,5	1 032,4	62,8	1 089,2 ± 129,3	*	985,5	1 032,4	62,8
Щеки	1 532,2 ± 67,4	1 507,0	1 557,3	67,4	1 906,9 ± 141,6	*	1 507,0	1 557,3	67,4
Акустическая плотность дермы, у. е.									
Лоб	5,1 ± 1,1	4,7	5,5	1,1	3,2 ± 1,0	*	4,7	5,5	1,1
Подбородок	4,0 ± 0,7	3,8	4,3	0,7	3,6 ± 1,2	*	3,8	4,3	0,7
Щеки	6,4 ± 1,07	6,0	6,8	1,1	3,7 ± 1,4	*	6,0	6,8	1,1

Примечание: p по t-критерию;* p– различия между контрольной группой и общей группой до лечения (достоверность различий при сравнении групп между собой $p < 0,05$)

Показатели себуметрии у пациентов с акне до начала лечения достоверно превышали на 20,7–64,6 % показатели контрольной группы (таблица 4).

Анализ параметров корнеометрии показал, что изначально кожа пациентов с акне является пересушенной, чаще всего вследствие отсутствия рационального увлажняющего ухода за кожей лица (таблица 5). Так, показатели корнеометрии у пациентов с акне до начала лечения были достоверно ниже на 29,3–36,0 % аналогичных показателей пациентов контрольной группы.

Таблица 4 – Показатели себуметрии у пациентов исследуемых групп до лечения

Себуметрия	Контрольная групп (n = 30), M ± σ	Доверит. +95,000 %	Доверит. –95,000 %	Стд. откл.	Общая группа пациентов до лечения (n = 120), M ± σ	p	Доверит. +95,000 %	Доверит. –95,000 %	Стд. откл.
Лоб	52,9 ± 9,5	49,3	56,4	9,5	96,7 ± 5,5	*	49,3	56,4	9,5
Подбородок	30,9 ± 4,7	29,2	32,7	4,7	87,3 ± 8,5	*	29,2	32,7	4,7
Щеки	39,8 ± 3,9	38,4	41,3	3,9	50,2 ± 9,9	*	38,4	41,3	3,9

Примечание: p по t-критерию;* p – различия между контрольной группой и общей группой до лечения (достоверность различий при сравнении групп между собой $p < 0,05$).

Таблица 5 – Показатели корнеометрии у пациентов исследуемых групп до лечения

Корнеометрия	Контрольная групп (n = 30), M ± σ	Доверит. +95,000 %	Доверит. –95,000 %	Стд. откл.	Общая группа пациентов до лечения (n = 120), M ± σ	p	Доверит. +95,000 %	Доверит. –95,000 %	Стд. откл.
Лоб	43,9 ± 5,3	41,9	45,9	5,3	29,5 ± 3,5	*	41,9	45,9	5,3
Подбородок	42,6 ± 2,7	41,6	43,7	2,7	30,1 ± 2,7	*	41,6	43,7	2,7
Щеки	44,4 ± 3,4	44,2	43,1	3,1	28,4 ± 3,5	*	43,0	44,2	3,1

Примечание: p по t-критерию;* p – различия между контрольной группой и общей группой до лечения (достоверность различий при сравнении групп между собой $p < 0,05$).

3.2 Сравнительный анализ эффективности и безопасности стандартных и низких доз изотретинонина

Проведено сравнение эффективности и безопасности стандартных и низких доз изотретинонина.

Результаты терапии пациентов приведены в таблице 6. Клиническая ээффективность стандартных доз изотретиноина на 17,8 % выше эффективности низких доз препарата.

В I группе ремиссии достигли 28 (93,3 %) пациентов, с улучшением лечение завершили 2 пациентки (6,7 %): девушки в возрасте 18 и 19 лет, у пациенток было выявлено наличие сопутствующей патологии со стороны органов пищеварения (хронический гастрит) и эндокринной системы (микроаденома гипофиза).

После лечения клиническое выздоровление во II группе было отмечено у 23 (76,7 %) пациентов; улучшение – у 7 (23,3 %): 4-х юношей и 3-х девушек. У 3 (42,9 %) пациентов была зарегистрирована комедональная форма, у 4 (57,1 %) – папуло-пустулезная форма (количество воспалительных элементов не более 8), без эффекта – не зарегистрировано.

Таблица 6 – Клиническая эффективность лечения пациентов с акне, получавших изотретиноин в стандартных и малых дозах

Исходы лечения	Изотретиноин стандартные дозы (n = 30)		Изотретиноин малые дозы (n = 30)	
	абс., чел.	%	абс., чел	%
Ремиссия	28	93,3	23	76,7
Улучшение	2	6,7	7	23,3
Без эффекта	0	0	0	0
Примечание: критерий z = 1.439; P = 0.150.				

Проведенная терапия способствовала быстрой и выраженной динамике снижения показателей ДИА у пациентов (таблица 7).

Таблица 7 – Динамика ДИА в процессе лечения у пациентов I и II группы

Показатель ДИА	До лечения	Через1 месяц терапии	Через 5 месяцев терапии	Через 1–5 дней после лечения
I группа	12,7 ± 1,1	8,8 ± 0,9	2,8 ± 1,3	0,1 ± 0,6
II группа	12,7 ± 1,1	9,0 ± 0,9	3,9 ± 1,5*	0,7 ± 1,5*
Примечание: * t-критерий (достоверность различий между показателями у пациентов I и II группы $p < 0,05$).				

Так, через месяц лечения показатель ДИА у пациентов обеих групп снизился практически одинаково: на 30,7 % у пациентов I группы, на 29,1 % у пациентов II группы. Через 5 месяцев терапии ДИА снизился на 77,9 % у пациентов I группы, на 69,3 % – у пациентов II группы. При завершении курса лечения снижение показателей ДИА у пациентов I группы составило 99,2 %, у пациентов II группы – 94,5 %. Статистически достоверные различия между показателями ДИА у пациентов данных групп возникли к 5 месяцу лечения (при клиническом осмотре у пациентов II группы чаще были зарегистрированы умеренные (6–15) комедональные и/или папуло-пустулезные элементы). При этом средний показатель ДИА у всех пациентов с 5 месяца лечения был менее 5, что соответствует легкой степени тяжести заболевания.

Был проведен анализ нежелательных явлений, которые были зарегистрированы на протяжении всего курса лечения системным изотретиноином у пациентов данных групп (таблица 8). Подавляющее количество побочных эффектов у пациентов было представлено со стороны кожи и слизистых оболочек: явления хейлита встречались у 96,7–100 % пациентов, явления фациального дерматита – у 60,0–86,6 % пациентов. Достоверно реже у пациентов, получавших малые дозы препарата, встречались только фациальный дерматит и ксероз.

Таблица 8 – Побочные эффекты, регистрируемые на протяжении всего курса лечения системным изотретиноином у пациентов I и II группы

Побочные эффекты	I группа Изотретиноин стандартные дозы (n = 30)		II группа Изотретиноин малые дозы (n = 30)	
	абс., чел.	%	абс., чел	%
Хейлит	30	100,0	29	96,7
Фациальный дерматит	26	86,6	18	60,0*
Ксероз кожи	12	40,0	2	6,7*
Дислипидемии	10	33,3	6	20,0
Носовые кровотечения	4	13,3	1	3,3
Блефароконъюнктивит	1	3,3	—	—
Прочее	3	10,0	1	3,3
Примечание: * z-критерий (достоверность различий между показателями I и II группы $p < 0,05$).				

Данные о частоте встречаемости побочных эффектов со стороны кожи и слизистых оболочек, в зависимости от дозы препарата в различные временные отрезки терапии, представлены на рисунке 4. Так до 5 месяца лечения различий в количественном значении побочных эффектов у пациентов I и II группы нет, что указывает на сопоставимые результаты воздействия изотретиноина в разных режимах дозирования на ретиноидные рецепторы. На заключительном этапе мониторинга на 1–5 день после окончания курса лечения у пациентов, получавших низкие дозы препарата, нежелательные явления встречались на 75,6 % реже, чем у пациентов, получавших терапию стандартными дозировками.

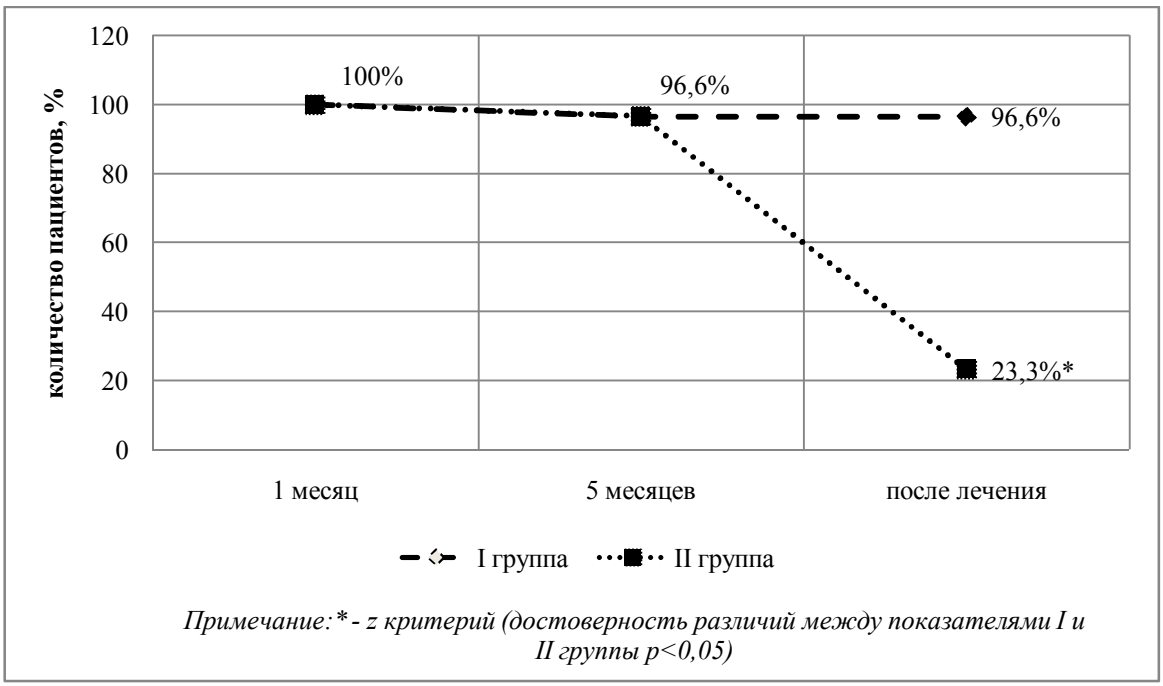


Рисунок 4 – Регистрация побочных эффектов у пациентов I и II группы на протяжении всего курса лечения

Однако степень проявления побочных эффектов у пациентов I и II группы была различна и напрямую зависила от дозы препарата. Статистически значимые различия в степени выраженности основных нежелательных явлений со стороны кожи и слизистой оболочки губ у пациентов исследуемых групп представлены на рисунках 5, 6 и 7.

Анализ нежелательных явлений, развившихся через месяц после начала лечения показал, что у пациентов I группы преобладал умеренно выраженный (2 балла) хейлит (у 83,3 %) и умеренно выраженный фациальный дерматит (у 40,0 %). У пациентов II группы, напротив, преобладал незначительно выраженный (1 балл) хейлит (у 50,0 %) и незначительно выраженный фациальный дерматит (у 40,0 %). Незначительно выраженным (1 балл) был ксероз у 16,7 % пациентов I группы и у 6,7 % второй группы. Однако, во II группе не было ни умеренно выраженного (2 балла), ни выраженного (3 балла) ксероза, а в I группе умеренно выраженный ксероз регистрировался у 6,7 % пациентов.

Выраженный (3 балла) хейлит и фациальный дерматит констатирован только у 3,3 % пациентов I группы (рисунок 5).

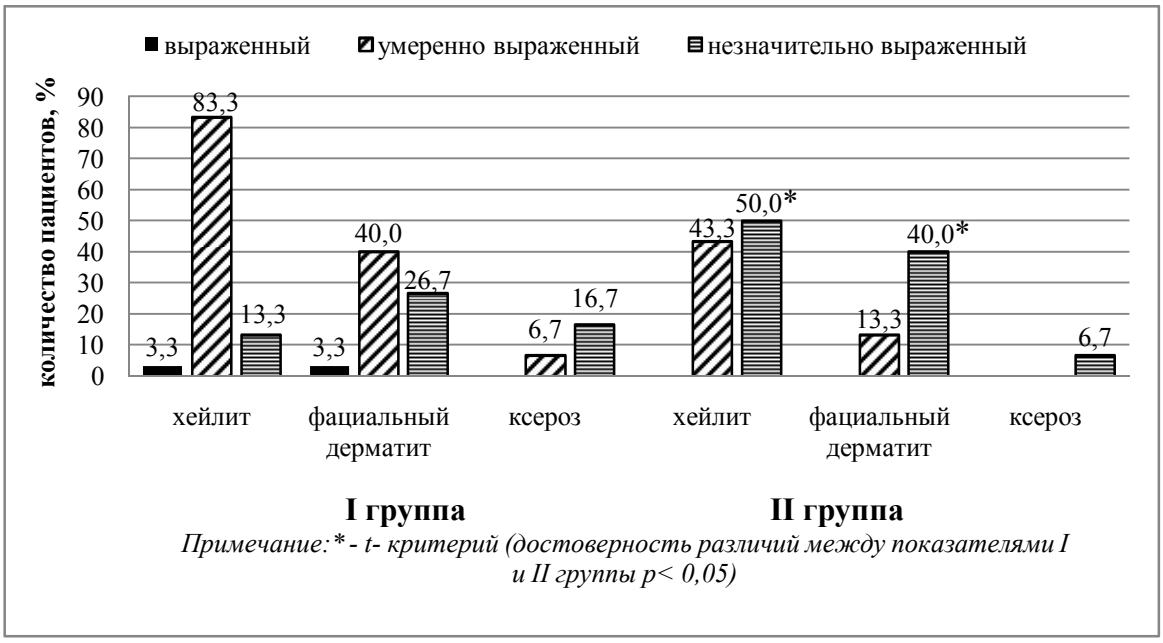


Рисунок 5 – Степень выраженности побочных эффектов у пациентов I и II группы через 1 месяц после начала терапии

Через 5 месяцев от начала лечения, по-прежнему оставались нежелательные явления – хейлит, фациальный дерматит и ксероз (рисунок 6). В I группе пациентов сохранялось преобладание умеренно выраженного (2 балла) хейлита – у 63,3 % (что меньше на 24,0 % аналогичного показателя через 1 месяц после начала лечения). У 20,0 % пациентов к 5 месяцу лечения хейлит перешел из умеренно выраженного (2 балла) в незначительно выраженный (1 балл). На 5 месяце лечения у пациентов I группы преобладал незначительно выраженный (1 балл) фациальный дерматит, что на 13,3 % выше аналогичного показателя через 1 месяц от начала лечения. Количество пациентов с умеренно выраженным фациальным дерматитом уменьшилось на 23,3 %, выраженный фациальный дерматит (3 балла) не зарегистрирован ни у одного больного.

Во II группе пациентов по-прежнему лидировал незначительно выраженный (1 балл) хейлит, но количество больных возросло на 26,7 %.

Во II группе также отмечена положительная динамика по фациальному дерматиту, но более выраженная, чем в I группе. Фациальный дерматит регистрировался всего у 30,0 % пациентов как «незначительно выраженный» (1 балл), а у 23,3 % больных он регрессировал.

Кроме того, в отличие от пациентов I группы, у 10,0 % которых выявлялся ксероз (умеренно и незначительно выраженный), этот побочный эффект отсутствовал на 5 месяце лечения.

Рисунок 6 – Степень выраженности побочных эффектов у пациентов I и II группы через 5 месяцев после начала терапии

На 1–5 день после окончания лечения нежелательные явления выявлялись у единичных пациентов II группы: незначительно выраженный хейлит и фациальный дерматит у 10,0 % и 6,7 % соответственно. У пациентов I группы картина была иной. Количество пациентов с умеренно выраженным хейлитом и фациальным дерматитом (63,3 % и 16,7 % соответственно) не изменилось. Не изменились и показатели по незначительно выраженному хейлиту и фациальному дерматиту (30,0 % и 40,0 % соответственно). Также пациентов продолжали

беспокоить явления выраженного (3 балла) и незначительно выраженного (1 балл) ксероза (3,3 % и 3,3 % соответственно) (рисунок 7).

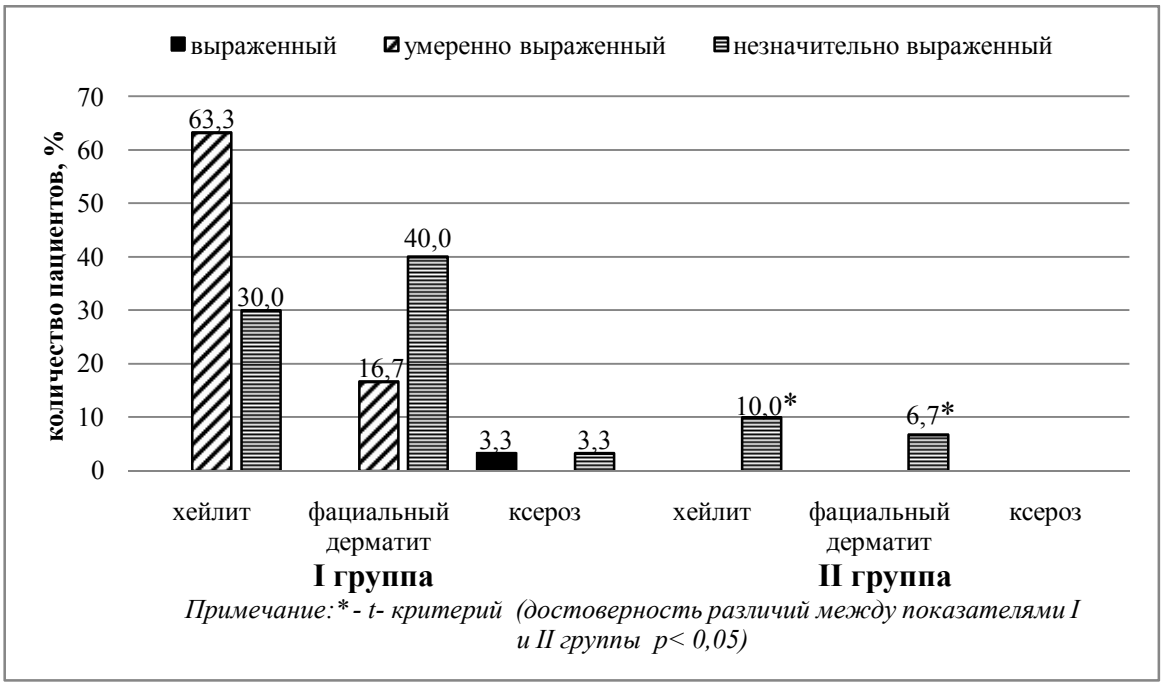


Рисунок 7 – Степень выраженности побочных эффектов у пациентов I и II группы после завершения терапии

Таким образом, анализ нежелательных явлений в динамике терапии изотретиноином в разных дозах показал, что хейлит, фациальный дерматит и ксероз у подавляющего числа пациентов через 1 месяц, через 5 месяцев после начала лечения, через 1–5 дней после окончания лечения носили «умеренно» (2 балла) или «незначительно» (1 балл) выраженный характер, но степень его выраженности на протяжении всего курса терапии была ниже при использовании малых доз препарата.

Побочные эффекты со стороны лабораторных показателей крови на протяжении всего курса лечения в виде незначительно выраженных транзиторных дислипидемий были зарегистрированы в I группе у 10 (33,3 %) пациентов, во II группе – у 6 (20,0 %). Данные пациенты были консультированы терапевтом, патологии со стороны гепатобилиарной системы найдено не было,

вышеназванные нежелательные явления проходили самостоятельно, без назначения дополнительной терапии и коррекции дозировки препарата.

Был проведен анализ изменений в биохимическом профиле пациентов в процессе лечения (таблицы 9 и 10). У пациентов I группы было зафиксировано статистически значимое повышение уровня ХС на 6,5 % на заключительном лабораторном контроле, по сравнению с первоначальными показателями, а также повышение показателей ЛПНП на 7,1–10,3 % с первого месяца лечения и до его окончания. Стоит отметить, что несмотря на статистически значимый рост данных показателей, они все равно оставались в пределах установленных лабораторных нормативных значений.

У пациентов II группы было зафиксировано статистически значимое повышение показателя ЛПОНП на 1 месяце лечения на 25,0 %, по сравнению с исходными значениями, однако уровень данного показателя все равно не превышал установленных лабораторных нормативных значений.

Таблица 9 – Показатели биохимического анализа крови в динамике терапии системным изотретиноином у пациентов I группы

Показатель	Показатели нормы	Показатели контрольной группы	До лечения	Через 1 месяц терапии	Через 3 месяца терапии	Через 1–5 дней после лечения
АлАТ (ед/л)	≤ 45 (м) ≤ 35 (ж)	17,9 ± 5,2 17,1 ± 5,3	18,3 ± 7,6 17,1 ± 7,2	18,6 ± 7,3 17,3 ± 6,4	18,9 ± 8,1 17,5 ± 6,9	17,8 ± 4,9 17,2 ± 6,5
АсАТ (ед/л)	≤ 37 (м) ≤ 31 (ж)	21,5 ± 5,4 19,7 ± 6,3	20,4 ± 6,1 19,1 ± 6,3	24,6 ± 10,5 20,4 ± 7,1	22,2 ± 7,2 21,3 ± 6,9	20,4 ± 4,8 19,2 ± 5,9
Билирубин (мкмоль/л)	8,5–20,5	9,7 ± 3,1	9,9 ± 2,6	9,5 ± 2,8	9,3 ± 2,02	9,4 ± 2,2
Креатинин (мкмоль/л)	62–120 (м) 55–95 (ж)	74,3 ± 12,1 64,8 ± 11,9	71,5 ± 13,4 65,1 ± 12,9	65,7 ± 14,9 63,1 ± 11,8	72,7 ± 11,4 66,3 ± 12,5	73,7 ± 12,1 66,2 ± 12,4
ЩФ (ед/л)	30–130 (м) 30–110 (ж)	71,3 ± 15,4 59,1 ± 20,8	71,8 ± 30,0 58,1 ± 24,3	65,9 ± 25,03 59,1 ± 25,1	67,3 ± 18,5 56,1 ± 19,8	70,2 ± 15,9 57,1 ± 20,3
ХС (ммоль/л)	3,5–5,5	4,0 ± 0,5	4,3 ± 0,5	4,4 ± 0,7	4,5 ± 0,5	4,6 ± 0,6*
ТГц (ммоль/л)	0,4–1,8	1,2 ± 0,3	1,2 ± 0,4	1,1 ± 0,3	1,2 ± 0,5	1,3 ± 0,3
ЛПВП (ммоль/л)	1,7–3,5	1,3 ± 0,3	1,4 ± 0,2	1,4 ± 0,3	1,4 ± 0,2	1,3 ± 0,2
ЛПНП (ммоль/л)	1,7–3,5	2,5 ± 0,4	2,6 ± 0,5	2,9 ± 0,6*	2,8 ± 0,4*	2,9 ± 0,3*
ЛПОНП (ммоль/л)	0,3–1,0	0,5 ± 0,3	0,5 ± 0,2	0,5 ± 0,6	0,4 ± 0,2	0,42 ± 0,2

Примечание: * t-критерий (достоверность различий между показателями до начала лечения и в соответствующие интервалы времени у пациентов I группы $p < 0,05$).

Таблица 10 – Показатели биохимического анализа крови в динамике терапии системным изотретиноином у пациентов II группы

Показатель	Показатели нормы	Показатели контрольной группы	До лечения	Через 1 месяц терапии	Через 3 месяца терапии	Ччерез 1–5 дней после лечения
АлАТ (ед/л)	≤ 45(м) ≤ 35(ж)	17,9 ± 5,2 17,1 ± 5,3	17,9 ± 4,1 16,2 ± 3,9	17,7 ± 4,2 16,4 ± 4,1	18,6 ± 4,5 16,7 ± 4,2	17,1 ± 3,2 16,1 ± 3,8
АсАТ (ед/л)	≤ 37(м) ≤ 31(ж)	21,5 ± 5,4 19,7 ± 6,3	21,5 ± 3,2 17,5 ± 3,6	22,3 ± 4,2 18,1 ± 3,4	21,9 ± 4,4 17,9 ± 3,1	20,2 ± 3,1 17,4 ± 3,3
Билирубин (мкмоль/л)	8,5–20,5	9,7 ± 3,1	11,2 ± 3,3	11,4 ± 5,0	11,02 ± 2,5	10,4 ± 2,1
Креатинин (мкмоль/л)	62–120(м) 55–95(ж)	74,3 ± 12,1 64,8 ± 11,9	73,2 ± 11,0 59,6 ± 10,8	73,8 ± 11,5 60,2 ± 10,2	71,9 ± 10,3 58,4 ± 10,1	75,5 ± 10,7 61,3 ± 10,3
ЩФ (ед/л)	30–130(м) 30–110(ж)	71,3 ± 15,4 59,1 ± 20,8	73,9 ± 24,3 58,6 ± 21,2	75,7 ± 22,7 60,1 ± 19,4	73,1 ± 14,9 57,6 ± 15,8	73,4 ± 16,4 57,9 ± 16,1
ХС (ммоль/л)	3,5–5,5	4,0 ± 0,5	4,4 ± 0,7	4,3 ± 0,5	4,4 ± 0,4	4,4 ± 0,4
ТГц (ммоль/л)	0,4–1,8	1,2 ± 0,3	0,8 ± 0,3	0,9 ± 0,2	0,9 ± 0,3	0,8 ± 0,2
ЛПВП (ммоль/л)	1,7–3,5	1,3 ± 0,3	1,4 ± 0,2	1,3 ± 0,2	1,4 ± 0,1	1,5 ± 0,2
ЛПНП (ммоль/л)	1,7–3,5	2,5 ± 0,4	2,6 ± 0,7	2,6 ± 0,4	2,6 ± 0,5	2,5 ± 0,3
ЛПОНП (ммоль/л)	0,3–1,0	0,5 ± 0,3	0,3 ± 0,1	0,4 ± 0,1*	0,4 ± 0,1	0,35 ± 0,1

Примечание: * t-критерий (достоверность различий между показателями до начала лечения и в соответствующие интервалы времени у пациентов II группы $p < 0,05$).

Был проведен анализ морфометрических показателей кожи пациентов до начала лечения, через 1, через 5 месяцев терапии и через 1–5 дней после завершения курса лечения.

Подробно данные ультразвукового сканирования кожи у пациентов I и II группы в процессе всего курса лечения приведены в таблицах 11, 12, 13 и 14.

До лечения у пациентов исследуемых групп такие показатели, как толщина эпидермиса, толщина дермы и ее акустическая плотность, на всех исследуемых участках кожи лица достоверно отличались от таковых же показателей контрольной группы. Данные изменения отражали все звенья патогенеза акне.

До начала лечения у пациентов обеих групп отмечалось утолщение эпидермиса на 20,0 % – 21,1 %, по сравнению с контрольными значениями. В ходе лечения заметно уменьшалась толщина эпидермиса у пациентов I и II групп, однако с более активной динамикой – в группе со стандартными дозировками. Так, у пациентов I группы толщина эпидермиса в результате проведенного курса лечения уменьшилась на 49,4 мкм (38,2 %), у пациентов II группы – на 40,9 мкм (31,2 %). При этом необходимо отметить, что у пациентов II группы толщина эпидермиса продолжала уменьшаться даже на фоне снижения дозировки препарата.

Таблица 11 – Показатели ультразвукового сканирования кожи у пациентов I группы на протяжении всего курса лечения

Показатель	Контрольная группа (n = 30) M ± σ	I группа до лечения (n = 30) M ± σ	p_1	Через 1 месяц лечения (n = 30) M ± σ	Через 5 месяцев лечения (n = 30) M ± σ	Через 1–5 дней после лечения (n = 30) M ± σ	p_2	p_3
				Толщина эпидермиса, мкм				
Лоб	103,7 ± 3,5	130,6 ± 18,9	*	112,5 ± 14,1	85,7 ± 6,7	79,9 ± 6,2	*	*
Подбородок	103,2 ± 4,6	126,9 ± 16,3	*	111,9 ± 11,5	86,1 ± 6,8	79,9 ± 5,8	*	*
Щеки	103,2 ± 5,9	130,5 ± 11,2	*	111,4 ± 8,4	86,9 ± 5,01	79,9 ± 5,0	*	*
				Акустическая плотность эпидермиса, у. е.				
Лоб	57,2 ± 12,8	53,8 ± 24,6		54,4 ± 23,7	61,2 ± 19,5	71,1 ± 15,5	*	*
Подбородок	62,3 ± 13,7	63,9 ± 22,4		65,3 ± 30,1	70,4 ± 23,5	76,2 ± 14,5	*	*
Щеки	63,1 ± 6,7	50,9 ± 12,3	*	55,8 ± 15,9	60,2 ± 13,03	69,3 ± 10,2	*	*
				Толщина дермы, мкм				
Лоб	1 551,8 ± 74,2	1 927,0 ± 191,2	*	1 901,7 ± 173,3	1 742,1 ± 152,2	1 698,7 ± 160,2	*	*
Подбородок	1 008,9 ± 62,8	1 062,0 ± 101,3	*	1 095,4 ± 111,1	958,8 ± 145,7	944,8 ± 125,3	*	*
Щеки	1 532,2 ± 67,4	1 941,7 ± 156,9	*	1 926,4 ± 159,2	1 707,8 ± 124,7	1 660,0 ± 125,7	*	*
				Акустическая плотность дермы, у. е.				
Лоб	5,1 ± 1,1	3,1 ± 1,01	*	3,4 ± 1,03	4,2 ± 0,9	6,2 ± 1,2	*	*
Подбородок	4,03 ± 0,7	3,4 ± 1,0	*	3,6 ± 1,3	4,3 ± 0,9	6,2 ± 1,2	*	*
Щеки	6,4 ± 1,07	3,9 ± 1,3	*	4,1 ± 1,5	4,7 ± 1,2	6,4 ± 1,1		*

Примечание: p по t-критерию;* p_1 – различия в I и контрольной группах до лечения; *p_2 – различия в I и контрольной группах после лечения;*p_3 – различия в I группе до и после лечения (достоверность различий при сравнении групп между собой $p < 0,05$).

Таблица 12 – Описательная статистика показателей ультразвукового сканирования кожи у пациентов I группы на протяжении всего курса лечения

Показатель	Контрольная группа (n = 30)	I группа до лечения (n = 30)	Через 1 месяц лечения (n = 30)	Через 5 месяцев лечения (n = 30)	Через 1–5 дней после окончания лечения (n = 30)
Толщина эпидермиса, мкм					
Среднее	103,4	129,3	111,9	86,2	79,9
Доверит. +95,000 %	101,6	101,6	104,8	83,9	77,7
Доверит. –95,000 %	105,1	105,1	111,2	88,5	81,9
Стд. откл.	4,7	4,7	8,5	6,1	5,7
Акустическая плотность эпидермиса, у. е.					
Среднее	60,9	56,2	58,5	63,9	72,2
Доверит. +95,000 %	56,7	56,7	51,3	56,9	67,2
Доверит. –95,000 %	65,0	65,0	64,5	70,9	77,2
Стд. откл.	11,1	11,1	17,6	18,7	13,4
Толщина дермы, мкм					
Среднее	1 364,3	1 643,6	1 641,2	1 469,6	1 434,5
Доверит. +95,000 %	1 338,9	1 338,9	1 616,3	1 416,9	1 383,3
Доверит. –95,000 %	1 389,8	1 389,8	1 730,5	1 522,2	1 485,7
Стд. откл.	68,1	68,1	152,9	140,9	137,1
Акустическая плотность дермы, у. е.					
Среднее	5,2	3,5	3,7	4,4	6,3
Доверит. +95,000 %	4,8	4,8	3,1	4,1	5,8
Доверит. –95,000 %	5,6	5,6	4,2	4,8	6,7
Стд. откл.	0,9	0,9	1,4	0,9	1,3

Таблица 13 – Показатели ультразвукового сканирования кожи у пациентов II группы на протяжении всего курса лечения

Показатель	Контрольная группа (n = 30) M ± σ	II группа до лечения (n = 30) M ± σ	p_1	Через 1 месяц лечения (n = 30) M ± σ	Через 5 месяцев лечения (n = 30) M ± σ	После лечения (n = 30) M ± σ	p_2	p_3
				Толщина эпидермиса, мкм				
Лоб	103,7 ± 3,5	130,9 ± 17,3	*	113,9 ± 12,8	95,7 ± 7,3**	89,7 ± 7,5**	*	*
Подбородок	103,2 ± 4,6	129,4 ± 12,0	*	114,6 ± 10,9	95,3 ± 5,9**	91,0 ± 8,7**	*	*
Щеки	103,2 ± 5,9	133,0 ± 13,0	*	116,2 ± 7,4**	95,6 ± 5,2**	89,9 ± 8,3**	*	*
				Акустическая плотность эпидермиса, у. е.				
Лоб	57,2 ± 12,8	50,5 ± 21,0		56,6 ± 24,3	56,8 ± 14,8	58,3 ± 11,7**		
Подбородок	62,3 ± 13,7	53,8 ± 18,2	*	60,8 ± 19,4	73,7 ± 17,2	65,5 ± 19,3**		*
Щеки	63,1 ± 6,7	48,5 ± 13,3	*	49,2 ± 13,3	56,4 ± 10,9	57,8 ± 11,4**	*	*
				Толщина дермы, мкм				
Лоб	1 551,8 ± 74,2	1 882,0 ± 105,7	*	1 865,1 ± 130,9	1 756,8 ± 92,3	1 763,1 ± 88,2	*	*
Подбородок	1 008,9 ± 62,8	1 137,4 ± 124,9	*	1 160,2 ± 156,8	1 138,2 ± 115,4**	1 088,0 ± 130,2**	*	
Щеки	1 532,2 ± 67,4	1 926,3 ± 120,1	*	1 873,2 ± 109,9	1 744,7 ± 75,9	1 721,9 ± 95,8**	*	*
				Акустическая плотность дермы, у. е.				
Лоб	5,1 ± 1,1	3,0 ± 0,8	*	3,7 ± 1,5	4,2 ± 0,8	4,7 ± 0,9**		*
Подбородок	4,03 ± 0,7	3,7 ± 1,3		3,7 ± 1,2	4,6 ± 1,7	4,8 ± 1,4**	*	*
Щеки	6,4 ± 1,07	3,9 ± 1,5	*	4,1 ± 1,5	5,2 ± 1,6	5,2 ± 1,4**	*	*

Примечание: p по t-критерию;* p_1 – различия во II и контрольной группах до лечения;* p_2 – различия во II и контрольной группах после лечения; *p_3 – различия во II группе до и после лечения;** – различия в I и II группах в соответствующие интервалы времени (достоверность различий при сравнении групп между собой $p < 0,05$).

Таблица 14 – Описательная статистика показателей ультразвукового сканирования кожи у пациентов II группы на протяжении всего курса лечения

Показатель	Контрольная группа (n = 30)	II группа до лечения (n = 30)	**Ч**через 1 месяц лечения (n = 30)	**Ч**ерез 5 месяцев лечения (n = 30)	Через 1–5 дней после окончания лечения (n = 30)
Толщина эпидермиса, мкм					
Среднее	103,4	131,1	114,9	95,5	90,2
Доверит. +95,000 %	101,6	125,8	111,1	93,2	87,2
Доверит. –95,000 %	105,1	136,4	118,8	97,8	93,2
Стд. откл.	4,7	4,7	10,4	6,1	8,2
Акустическая плотность эпидермиса, у. е.					
Среднее	60,9	50,9	55,5	62,3	60,5
Доверит. +95,000 %	56,7	44,4	48,5	56,9	55,2
Доверит. –95,000 %	65,0	57,5	66,7	67,6	65,8
Стд. откл.	11,1	11,1	19,0	14,3	14,1
Толщина дермы, мкм					
Среднее	1 364,3	1 648,6	1 632,8	1 546,6	1524,3
Доверит. +95,000 %	1 338,9	1 586,3	1 583,3	1 511,2	1485,2
Доверит. –95,000 %	1 389,8	1 672,6	1 682,3	1 581,8	1563,4
Стд. откл.	68,1	68,1	132,5	94,5	104,7
Акустическая плотность дермы, у. е.					
Среднее	5,2	3,5	3,8	4,7	4,9
Доверит. +95,000 %	4,8	3,1	3,3	4,1	4,5
Доверит. –95,000 %	5,6	4,0	4,4	5,1	5,3
Стд. откл.	0,9	0,9	1,4	1,4	1,1

Также на фоне лечения изотретиноином достоверно увеличивалась акустическая плотность эпидермиса на всех исследуемых участках: на 16 у. е. (22,2 %) у пациентов I группы, на 9,6 у. е. (15,9 %) у пациентов II группы. Статистически значимые различия между этими показателями у пациентов I и II групп появились только на заключительном этапе мониторирования. При этом данный показатель у пациентов I группы после лечения на 15,7–16,2 % превышал аналогичные показатели контрольной и II группы соответственно. Это подтверждает более сильное влияние стандартных доз изотретиноина на усиление и нормализацию дифференцировки кератиноцитов.

У всех пациентов с акне до начала лечения отмечалось утолщение дермы на 17,0 % – 17,2 % и снижение ее акустической плотности на 32,7 % за счет воспаления по сравнению с контрольной группой. В процессе лечения отмечалось уменьшение толщины дермы на 209,1 мкм (12,7 %) у пациентов I группы и на 124,3 мкм (7,5 %) у пациентов II группы. Наряду с этим отмечался достоверный рост показателей акустической плотности дермы: на 2,8 у. е. (44,4 %) в I группе и на 1,4 у. е. (28,6 %) – во II.

У пациентов, принимавших стандартные дозы изотретиноина, в конце первого месяца лечения толщина дермы была такой же высокой, а акустическая плотность такой же низкой, как и до начала терапии. Объяснить это можно обострением заболевания у пациентов I группы на 2–3 неделе лечения. Чего удалось избежать у пациентов, получавших малые дозы препарата, поэтому клинически обострение кожного процесса во II группе протекало менее выраженно, и толщина дермы уже начинала уменьшаться на 1 % в первые недели терапии.

С первого по пятый месяц лечения отмечалось уменьшение толщины дермы на 171,6 мкм (10,5 %) у пациентов I группы и на 86,2 мкм (5,3 %) – у пациентов II группы с выраженным ростом акустической плотности на 0,7 у. е. (15,9 %) и 0,9 у. е. (19,1 %) соответственно. Достоверных различий в показателях между группами зафиксировано не было. Это отражало противовоспалительный эффект ретиноидов.

При обследовании пациентов послелечения отмечалась стабилизация показателей толщины дермы, при этом толщина дермы у пациентов I и II группы не возвращалась к показателям контрольных значений. На заключительном измерении после лечения зафиксировано достоверное утолщение дермы на 70,2 мкм (4,9 %) у пациентов I группы и на 160 мкм (10,5 %) – у пациентов II группы, соответственно, по сравнению с показателями контрольной группы. При оценке динамики изменения акустической плотности дермы в процессе лечения у пациентов II группы регистрировался наиболее интенсивный рост показателей до 5 месяца лечения, после чего показатели оставались неизменными и на последнем этапе мониторинга на 5,8 % были меньше контрольных значений; у пациентов I группы отмечалось более выраженное увеличение показателей акустической плотности дермы, превосходящее на 17,5 % контрольные значения к окончанию курса лечения. Статистически достоверные различия между данными акустической плотности дермы пациентов I и II групп регистрировались только после лечения. А это, в свою очередь, в условиях наступившей клинической ремиссии дает право предполагать, что одной из главных причин утолщения дермы является способность ретиноидов усиливать ее пролиферативные возможности при различных режимах дозирования, причем более выраженной эта способность была выявлена при использовании низких доз изотретиноина.

Себосупрессивный эффект системного изотретиноина носит выраженный дозозависимый характер, что демонстрируют таблицы 15, 16, 17 и 18. У пациентов I группы уровень показателей себуметрии в процессе лечения снизился на 63,1 у. е. (83,7 %), по сравнению с исходными значениями: на 46,7 у. е. (61,9 %) – в первый месяц, на 13,1 у. е. (45,6 %) – в период с 1 по 5 месяц лечения и на 3,3 у. е. (21,2 %) – на заключительном этапе. У пациентов II группы себосупрессивный эффект был хорошо выражен до 5 месяца лечения.

Так показатели себуметрии в первый месяц лечения снизились на 34,7 у. е. (43,9 %), с первого по пятый месяц лечения – на 13,5 у. е. (30,5 %), а в дальнейшем, на фоне снижения суточной дозы препарата, деятельность сальных

желез начинала восстанавливаться и на заключительном этапе мониторинга параметры себуметрии увеличились на 9,8 у. е. (24,2 %), достигая значения контрольной группы. Таким образом, у пациентов II группы на протяжении всего курса лечения показатели себуметрии снизились на 38,4 у. е. (48,7 %) по сравнению с исходными значениями и достоверно не отличались от показателей контрольной группы.

В исследовании перед началом лечения системным изотретиноином всем пациентам было подобрано адекватное увлажнение кожи лица, вследствие чего даже на фоне лечения ретиноидами у пациентов, получавших изотретиноин в режиме стандартных доз, отмечалось увеличение показателей влажности кожи лица на 5,8–13,5 % в зависимости от локализации (таблицы 19 и 20). У пациентов II группы показатели корнеометрии также увеличились на 6,8–11,8 % по сравнению с первоначальными данными и достоверно не отличались от показателей I группы (таблицы 21 и 22).

Таблица 15 – Показатели себуметрии в динамике терапии системным изотретиноином у пациентов I группы

Показатели себуметрии, у. е.	Контрольная группа (n = 30) M ± σ	I группа – изотретиноин стандартные дозы (n = 30) M ± σ						
		до лечения	p_1	через 1 месяц лечения	через 5 месяцев лечения	после лечения	p_2	p_3
Лоб	52,9 ± 9,5	94,7 ± 7,7	*	36,2 ± 11,2	18,9 ± 7,7	15 ± 7,2	*	*
Подбородок	30,9 ± 4,7	85,6 ± 9,7	*	32,5 ± 8,9	18,2 ± 8,5	14,2 ± 5,5	*	*
Щеки	39,8 ± 3,9	45,9 ± 10,6	*	17,4 ± 3,9	9,6 ± 2,2	7,6 ± 1,2	*	*

Примечание: p по t-критерию; p_1 – различия в I и контрольной группах до лечения; p_2 – различия в I и контрольной группах после лечения; p_3 – различия в I группе до и после лечения (*достоверность различий при сравнении групп между собой $p < 0,05$).

Таблица 16 – Описательная статистика показателей себуметрии у пациентов I группы на протяжении всего курса лечения

Показатель себуметрии	Контрольная группа (n = 30)	I группа изотретиноин стандартные дозы (n = 30)			
		до лечения	через 1 месяц лечения	через 5 месяцев лечения	через 1–5 дней после лечения
Среднее	41,2	75,4	28,7	15,6	12,3
Доверит. +95,000 %	39,2	39,2	28,9	13,5	10,6
Доверит. –95,000 %	43,2	43,2	33,0	17,7	13,9
Стд. откл.	5,3	5,3	5,5	5,6	4,3

Таблица 17 – Показатели себуметрии в динамике терапии системным изотретиноином у пациентов II группы

Показатели себуметрии, у. е.	Контрольная группа (n = 30) M ± σ	II группа – изотретиноин малые дозы (n = 30) M ± σ						
		до лечения	p_1	через 1 месяц лечения	через 5 месяцев лечения	после лечения	p_2	p_3
Лоб	52,9 ± 9,5	96,9 ± 4,9	*	55,5 ± 12,3**	38,6 ± 12,3**	53,6 ± 17,1**	—	*
Подбородок	30,9 ± 4,7	86,3 ± 8,8	*	50,3 ± 12,4**	36,7 ± 11,3**	47,2 ± 14,3**	*	*
Щеки	39,8 ± 3,9	53,6 ± 11,5	*	26,7 ± 4,8**	16,7 ± 3,02**	20,8 ± 4,8**	*	*

Примечание: p по t-критерию;* p_1 – различия во II и контрольной группах до лечения;* p_2 – различия во II и контрольной группах после лечения; *p_3 – различия во II группе до и после лечения; ** – различия между I и II группой (достоверность различий при сравнении групп между собой $p < 0,05$).

Таблица 18 – Описательная статистика показателей себуметрии у пациентов II группы на протяжении всего курса лечения

Показатель себуметрии	Контрольная группа (n = 30)	II группа изотретиноин малые дозы (n = 30)			
		до лечения	через 1 месяц лечения	через 5 месяцев лечения	через 1–5 дней после лечения
Среднее	41,2	78,9	41,2	30,0	40,5
Доверит. +95,000 %	39,2	76,5	41,2	27,9	36,4
Доверит. –95,000 %	43,2	81,3	47,0	33,4	44,7
Стд. откл.	5,3	6,4	7,7	7,5	11,1

Таблица 19 – Показатели корнеометрии в динамике терапии системным изотретиноином у пациентов I группы

Показатели корнеометрии, у. е.	Контрольная группа (n = 30) M ± σ	I группа – изотретиноин стандартные дозы (n = 30) M ± σ						
		до лечения	p_1	через 1 месяц лечения	через 5 месяцев лечения	после лечения	p_2	p_3
Лоб	43,9 ± 5,3	28,2 ± 4,9	*	30,7 ± 3,7	31,3 ± 2,6	32,1 ± 1,7	*	*
Подбородок	42,6 ± 2,7	30,6 ± 2,7	*	31,2 ± 3,2	32,1 ± 1,8	32,5 ± 1,9	*	*
Щеки	44,4 ± 3,4	27,6 ± 4,5	*	29,8 ± 3,8	31,3 ± 1,9	31,9 ± 1,5	*	*

Примечание: p по t-критерию; p_1 – различия в I и контрольной группах до лечения; p_2 – различия в I и контрольной группах после лечения; p_3 – различия в I группе до и после лечения (*достоверность различий при сравнении групп между собой $p < 0,05$).

Таблица 20 – Описательная статистика показателей корнеометрии у пациентов I группы на протяжении всего курса лечения

Показатель корнеометрии	Контрольная группа (n = 30)	I группа изотретиноин стандартные дозы (n = 30)			
		до лечения	через 1 месяц лечения	через 5 месяцев лечения	через 1–5 дней после лечения
Среднее	43,6	28,8	30,6	31,6	32,2
Доверит. +95,000 %	42,5	42,5	29,6	30,9	31,5
Доверит. –95,000 %	44,9	44,9	31,9	32,1	32,6
Стд. откл.	3,2	3,2	2,8	1,6	1,4

Таблица 21 – Показатели корнеометрии в динамике терапии системным изотретиноином у пациентов II группы

Показатели корнеометрии, у. е.	Контрольная группа (n = 30) M ± σ	II группа – изотретиноин малые дозы (n = 30) M ± σ						
		до лечения	p_1	через 1 месяц лечения	через 5 месяцев лечения	после лечения	p_2	p_3
Лоб	43,9 ± 5,3	29,4 ± 3,4	*	30,8 ± 2,05	31,5 ± 1,7	31,7 ± 2,6	*	*
Подбородок	42,6 ± 2,7	30,1 ± 2,6	*	31,3 ± 2,9	31,9 ± 1,9	32,3 ± 1,5	*	*
Щеки	44,4 ± 3,4	28,5 ± 3,7	*	31,03 ± 2,8	31,6 ± 1,9	32,3 ± 1,4	*	*

Примечание: p по t-критерию; p_1 – различия во II и контрольной группах до лечения; p_2 – различия во II и контрольной группах после лечения; p_3 – различия во II группе до и после лечения (*достоверность различий при сравнении групп между собой $p < 0,05$).

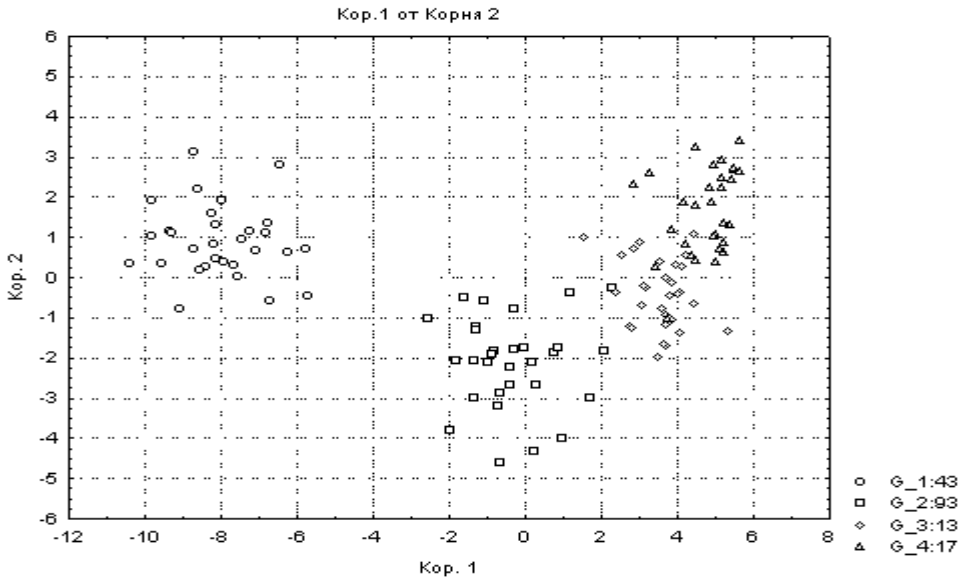
Таблица 22 – Описательная статистика показателей корнеометрии у пациентов II группы на протяжении всего курса лечения

Показатель корнеометрии	Контрольная группа (n = 30)	II группа изотретиноин малые дозы (n = 30)			
		до лечения	через 1 месяц лечения	через 5 месяцев лечения	через 1–5 дней после лечения
Среднее	43,6	29,3	31,0	31,7	32,1
Доверит. +95,000 %	42,5	28,2	29,9	31,0	31,5
Доверит. –95,000 %	44,9	30,2	31,7	32,2	32,7
Стд. откл.	3,2	2,7	2,2	1,6	1,6

Для более детального и наглядного описания динамики изменения морфометрических показателей кожи пациентов, включающих данные ультразвукового сканирования кожи, себуметрии и корнеометрии, был применен дискриминантный анализ.

По каноническим переменным, рассчитанным с использованием уравнений канонических линейных дискриминантных функций (КЛДФ), были рассчитаны канонические значения для пациентов I и II групп. По этим данным был построен поточечный график (рисунки 8 и 9). Визуально графики подтверждают преобладающую информативность канонической переменной 1 (кор. 1), проекция точек на которой отражает возникающие в каждой группе различия в процессе лечения, основанные на оценке динамики морфометрических показателей кожи лица.

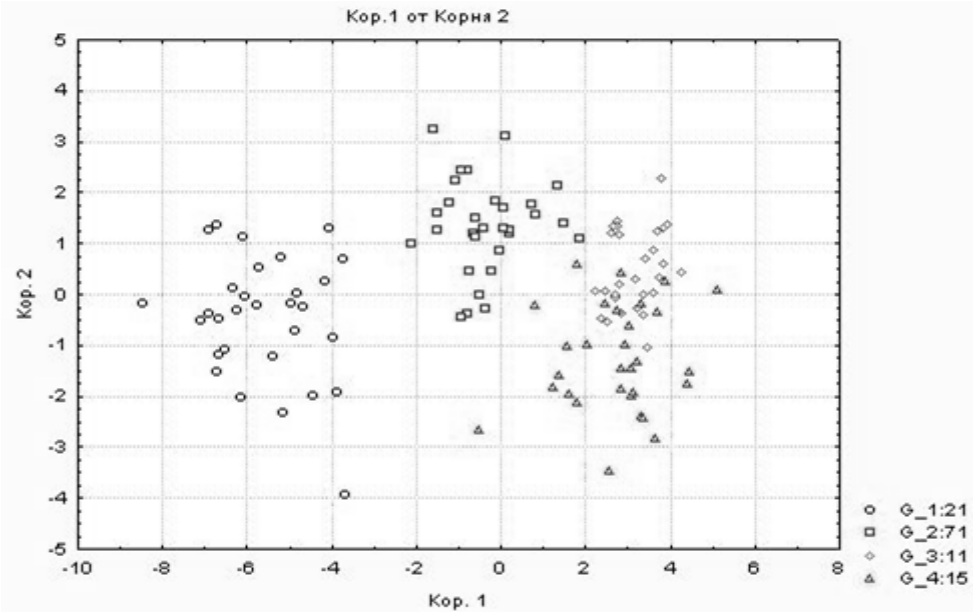
Отмечена отчетливая положительная динамика изменений морфометрических показателей кожи у пациентов I, II групп в процессе лечения.



Примечание: Условные обозначения: ○ – до лечения, □ – через 1 месяц после лечения, ◊ – через 5 месяцев после лечения, △ – после окончания лечения.

Рисунок 8 – Поточечное распределение пациентов I клинической группы в процессе лечения в системе координат канонических переменных

У пациентов I группы положительная динамика изменений морфометрических показателей кожи прослеживается на протяжении всего курса лечения.



Примечание: Условные обозначения: ○ – до лечения, □ – через 1 месяц после лечения, ◊ – через 5 месяцев после лечения, △ – после окончания лечения.

Рисунок 9 – Поточечное распределение пациентов II клинической группы в процессе лечения в системе координат канонических переменных

Необходимо отметить, что у пациентов II группы максимальный рост показателей эффективности лечения был отмечен на 5 месяце лечения, после чего регистрировалось незначительное замедление роста показателей, что соответствовало уменьшению суточной дозы препарата.

В таблицах 23 и 24 показано сопоставление результатов классификации по линейным классификационным функциям (ЛКФ) с исходной классификацией по группам выборки.

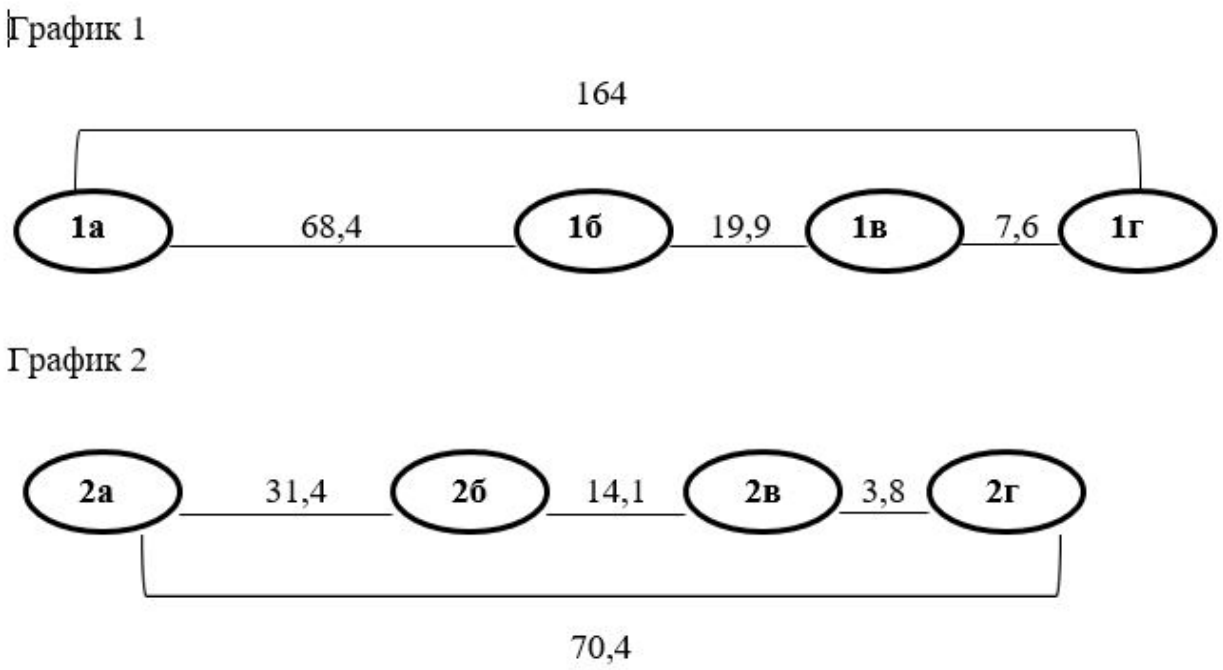
Таблица 23 – Сопоставление результатов классификации по линейным классификационным уравнениям (ЛКФ) с исходной классификацией по группам выборки в I группе пациентов

Группа	Матрица классификации (раб на 17 гр НОРМИР) Строки: наблюдаемые классы Столбцы: предсказанные классы				
	Процент правиль.	G 1:4 p = ,25000	G 2:9 p = ,25000	G 3:13 p = ,25000	G 4:17 p = ,25000
G_1:4	100,0000	30	0	0	0
G_2:9	96,6667	0	29	1	0
G_3:13	96,6667	0	0	29	1
G_4:17	86,6667	0	0	4	26
Всего	95,0000	30	29	34	27

Таблица 24 – Сопоставление результатов классификации по линейным классификационным уравнениям (ЛКФ) с исходной классификацией по группам выборки во II группе пациентов

Группа	Матрица классификации (раб на 17 гр НОРМИР) Строки: наблюдаемые классы Столбцы: предсказанные классы				
	Процент правиль.	G 1:2 p = ,25000	G 2:7 p = ,25000	G 3:11 p = ,25000	G 4:15 p = ,25000
G_1:2	100,0000	30	0	0	0
G_2:7	93,3333	0	28	2	0
G_3:11	90,0000	0	0	27	3
G_4:15	80,0000	0	1	5	24
Всего	90,8333	30	29	34	27

Для более наглядного видения результатов лечения у пациентов I и II группы на рисунке 10 представлены графики взаимной близости (удаленности) исследуемых групп, составленные на основе вычислений в дискриминантном анализе с использованием расстояния Махалонобиса.



Условные обозначения: 1а – пациенты I группы до лечения, 1б – пациенты I группы через месяц от начала лечения, 1в – пациенты I группы через 5 месяцев лечения, 1г – пациенты I группы после курса лечения; 2а – пациенты II группы до лечения, 2б – пациенты II группы через месяц от начала лечения, 2в – пациенты II группы через 5 месяцев лечения, 2г – пациенты II группы после курса лечения.

Рисунок 10 – Схема взаимной близости (удаленности) I и II групп пациентов по квадрату расстояния Махалонобиса

Согласно графику 1, расстояние Махалонобиса между 1а и 1б группами составляет 68,4 у. е., что указывает на существенные различия при оценке морфометрических показателей кожи пациентов I группы до лечения и через месяц от начала терапии, что выражалось в значительном уменьшении толщины эпидермиса, увеличением его акустической плотности, выраженном себосупрессивном эффекте; незначительно уменьшилась толщина дермы и увеличилась ее акустическая плотность, был отмечен незначительный рост показателей корнеометрии. Значения расстояний между 1б и 1в группой отражают изменения морфометрических показателей кожи, которые были зарегистрированы с 1 по 5 месяц лечения. Данный период имеет менее

выраженную динамику изменений и составляет 19,9 у. е. В этот временной отрезок продолжалось значительное уменьшение толщины эпидермиса, дермы, увеличение их акустической плотности, продолжал нарастать себосупрессивный эффект, наряду с этим увеличивались показатели корнеометрии. Отрезок 1в – 1г составил 7,6 у. е., что соответствует динамике морфометрических показателей кожи с 5 месяца от начала лечения по его завершение. В этот период у пациентов I группы продолжали регистрироваться все вышеперечисленные эффекты. Таким образом, у пациентов I группы видна отчетливая положительная динамика изменений морфометрических показателей кожи на протяжении всего курса лечения.

При анализе графика 2 расстояние Махаланобиса между группами 2а и 2б, показывающее разницу между морфометрическими показателями кожи у пациентов до начала лечения и через месяц терапии составляет 31,4, что меньше на 54,1 %, чем тот же показатель в 1-й группе, однако данные значения также указывают на имеющиеся существенные различия и являются наиболее высокими в процессе всего наблюдения за пациентами. Более выраженный рост значений у пациентов I группы связан с изначально более высокой стартовой дозой препарата. Наряду с этим, значения расстояния Махаланобиса между группами 2б и 2в, а также 2в и 2г очень близки друг к другу с соответствующими группами 1б и 1в, 1в и 1г, что соответствует достижению выраженных и стабильных эффектов более низких доз препарата на морфометрические показатели кожи в процессе лечения.

На основании полученных данных можно сделать вывод,что наиболее выраженное воздействие изотретиноина на морфометрические показатели кожи у пациентов исследуемых групп наблюдается в первый месяц лечения, в дальнейшем динамика роста значений уже менее выражена. У пациентов, получающих стандартные дозировки изотретиноина, положительная динамика изменений выражена больше на 57,1 %.

Таким образом, проведенное исследование показало, что терапия акне стандартными дозировками изотретиноина имеет более высокие результаты

клинической эффективности, превосходящие на 17,8 % эффективность использования методики низких доз, что подтверждается более выраженной и значимой динамикой морфометрических показателей кожи в процессе лечения. Наряду с этим, исследование показало хорошую переносимость и безопасность использования изотретиноина в обеих группах. Статистически значимыми различиями в количественном значении побочных эффектов на фоне терапии I и II групп явились фациальный дерматит и ксероз кожи. Стоит отметить, что степень проявления нежелательных эффектов у пациентов, принимающих низкие дозы изотретиноина, выражена значительно меньше.

3.3 Анализ клинической эффективности и безопасности использования стандартных доз изотретинонина и изотретиноина в форме LIDOSE

Проведен сравнительный анализ клинической эффективности и безопасности использования стандартных доз изотретиноина (I группа) и изотретиноина в форме LIDOSE (III группа).

Результаты терапии пациентов приведены в таблице 25. Статистически достоверных различий в клинической эффективности терапии у пациентов, получавших стандартные дозировки различных форм изотретиноина, не выявлено. После лечения клиническое выздоровление в III группе было отмечено у 27 (90,0 %) пациентов; улучшение – у 3 (10,0 %): женщина в возрасте 26 лет с сопутствующей патологией (дисфункция яичников) и 2 мужчин в возрасте 22 и 25 лет с патологией со стороны органов пищеварения (хронический гастрит).

Таблица 25 – Клиническая эффективность лечения пациентов с акне,получавших изотретиноин и изотретиноин в форме LIDOSE в стандартных дозах

Исходы лечения	I группа Изотретиноин стандартные дозы (n = 30)		III группа Изотретиноин стандартные дозы в форме LIDOSE (n = 30)	
	абс., чел.	%	абс., чел	%
Ремиссия	28	93,3	27	90,0
Улучшение	2	6,7	3	10,0
Без эффекта	0	0	0	0
Примечание: критерий z = –0,005; p = 0,996.				

У всех пациентов, завершивших курс лечения с улучшением, была зарегистрирована легкая степень тяжести акне (ДИА < 5). Сравнительные данные ДИА у пациентов I и III групп приведены в таблице 26.

Таблица 26 – Динамика ДИА в процессе лечения у пациентов I и III группы

Показатель ДИА	До лечения	Через 1 месяц терапии	Через 5 месяцев терапии	Через 1–5 дней после лечения
I группа	12,7 ± 1,1	8,8 ± 0,9	2,8 ± 1,3	0,1 ± 0,6
III группа	12,7 ± 1,1	8,8 ± 1,0	2,6 ± 1,4	0,2 ± 0,7

Динамика снижения показателей ДИА у пациентов I и III группы была сопоставима и очень близка по значениям: через месяц лечения показатель ДИА у всех пациентов снизился на 30,7 %, через 5 месяцев терапии на 77,9 % – 79,5 %. При завершении курса лечения снижение показателей ДИА у пациентов I группы составило 99,2 %, у пациентов III группы – 98,4 %. Таким образом, статистически достоверных различий между показателями ДИА у пациентов данных групп нет.

Был проведен анализ нежелательных явлений, которые были зарегистрированы на протяжении всего курса лечения у пациентов данных групп (таблица 27). Подавляющее количество побочных эффектов у пациентов было представлено со стороны кожи и слизистых оболочек.

Таблица 27 – Побочные эффекты, регистрируемые на протяжении всего курса лечения у пациентов I и III групп

Исходы лечения	I группа Изотретиноин стандартные дозы (n = 30)		III группа Изотретиноин в форме LIDOSE стандартные дозы (n = 30)	
	абс., чел.	%	абс., чел	%
Хейлит	30	100,0	29	96,7
Фациальный дерматит	26	86,6	24	8,0
Ксероз кожи	12	40,0	13	43,3
Дислипидемии	10	33,3	8	26,7
Носовые кровотечения	4	13,3	3	10,0
Блефароконъюнктивит	1	3,3	3	10,0
Прочее	3	10,0	3	10,0

Из таблицы 27 и рисунка 11 следует, что статистически значимых различий в количественном составе возникших нежелательных явлений у пациентов исследуемых групп не выявлено.

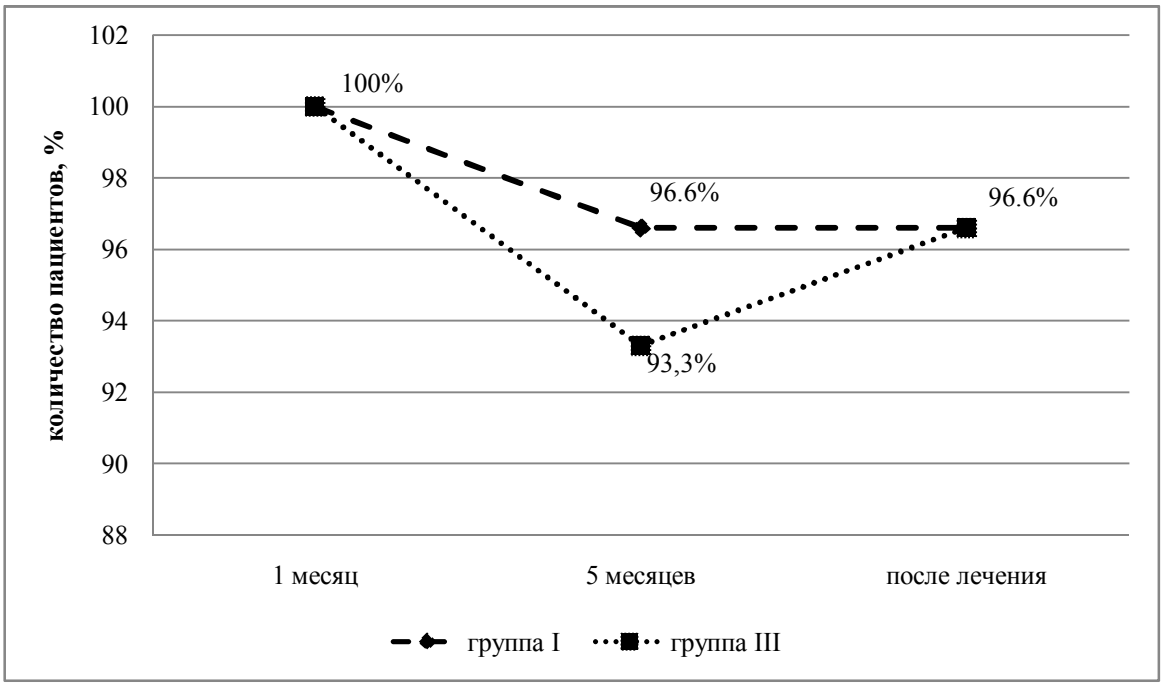


Рисунок 11 – Регистрация побочных эффектов у пациентов I и III группы в процессе лечения

Для большей наглядности ниже приведены данные о выраженности побочных эффектов со стороны кожи и слизистых оболочек, в зависимости от формы принимаемого препарата в различные временные отрезки терапии (рисунки 12, 13 и 14).

У пациентов III группы после первого месяца лечения преобладали явления умеренно выраженного (2 балла) хейлита, встречавшиеся в 90,0 % случаев, что было сопоставимо с данными I группы, и незначительно выраженного (1 балл) фациального дерматита (36,7 % случаев), при этом в III группе достоверно реже на 58,3 % по сравнению с I группой встречался умеренно выраженный (2 балла) фациальный дерматит. У 3,3 % пациентов исследуемых групп присутствовали явления выраженного (3 балла) хейлита и фациального дерматита (см. рисунок 12).

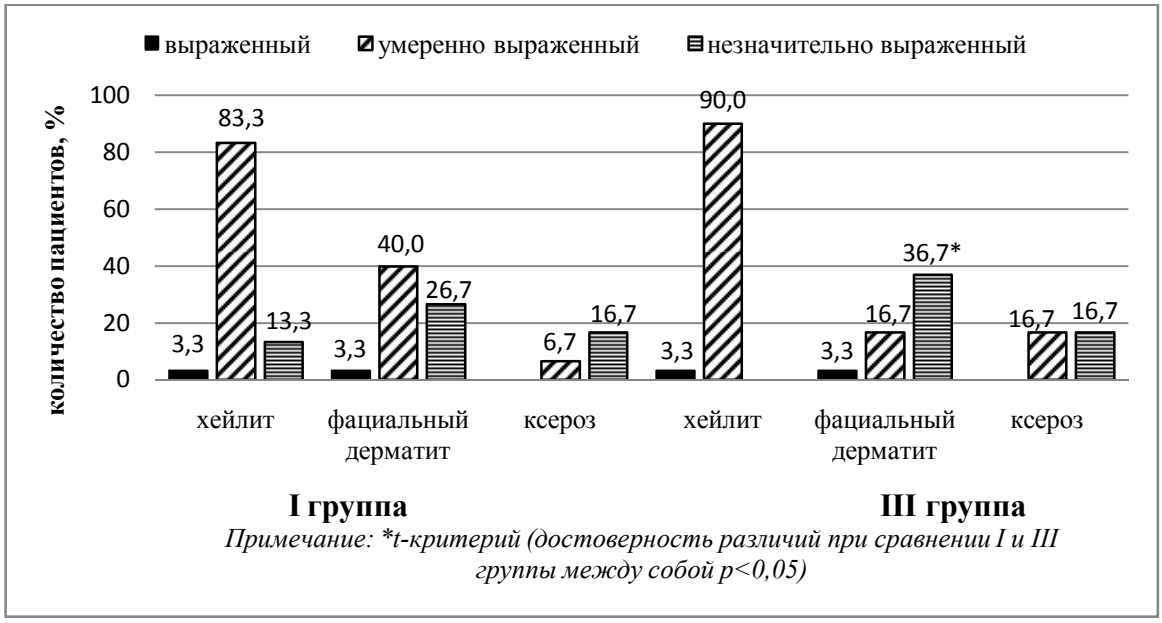


Рисунок 12 – Степень выраженности побочных эффектов у пациентов I и III группы через 1 месяц после начала терапии

Через 5 месяцев от начала лечения у пациентов исследуемых групп преобладал умеренно выраженный (2 балла) хейлит, встречавшийся в 63,3–73,3 % случаев, и незначительно выраженные (1 балл) фациальный дерматит и ксероз, которые были представлены, соответственно, в 40,0 % и 6,7 %–13 % случаев.

Таким образом, к пятому месяцу лечения у пациентов исследуемых групп уже не встречались выраженные симптомы нежелательных явлений со стороны кожи и слизистых оболочек, на 18,6–24,0 % уменьшалась частота встречаемости умеренного (2 балла) хейлита, на 57,5–59,9 % – умеренного (2 балла) фациального дерматита и на 40,1–50,7 % умеренного (2 балла) ксероза соответственно (рисунок 13).

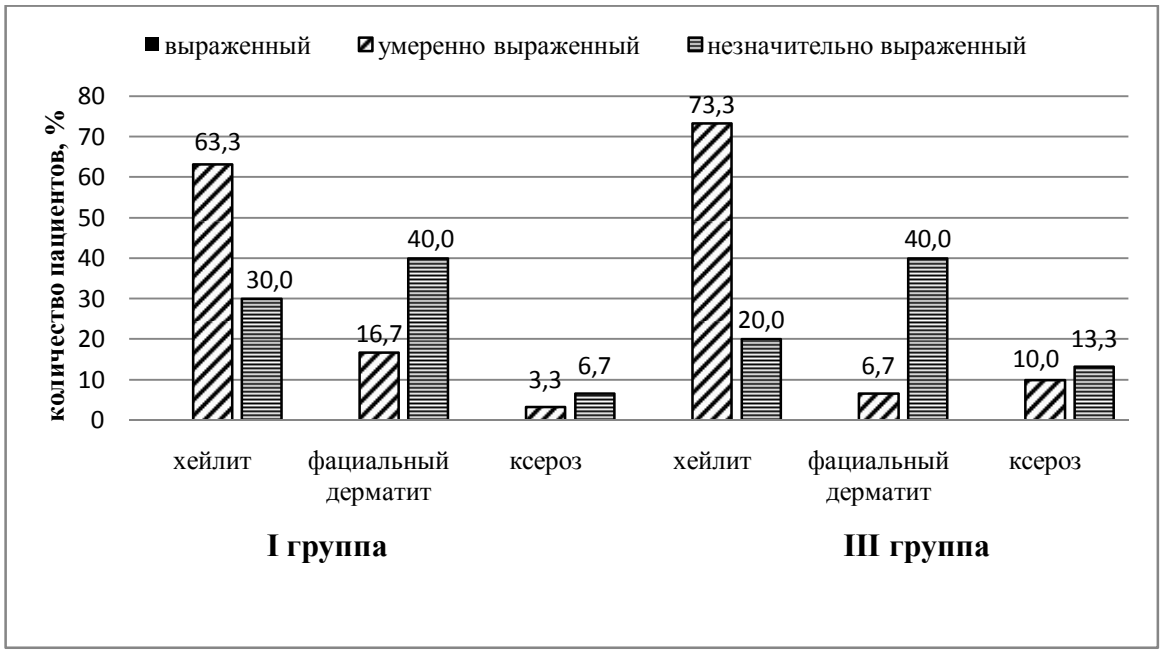


Рисунок 13 – Степень выраженности побочных эффектов у пациентов I и III группы через 5 месяцев после начала терапии

В период с пятого месяца до окончания курса лечения степень выраженности нежелательных явлениий со стороны кожи и слизистых оболочек у пациентов обеих групп продолжала снижаться: на 15,8 % у пациентов I группы и на 22,6 % у пациентов III группы реже встречался умеренно выраженный (2 балла) хейлит, также в III группе перестал регистрироваться умеренно выраженный (2 балла) фациальный дерматит и ксероз (рисунок 14).

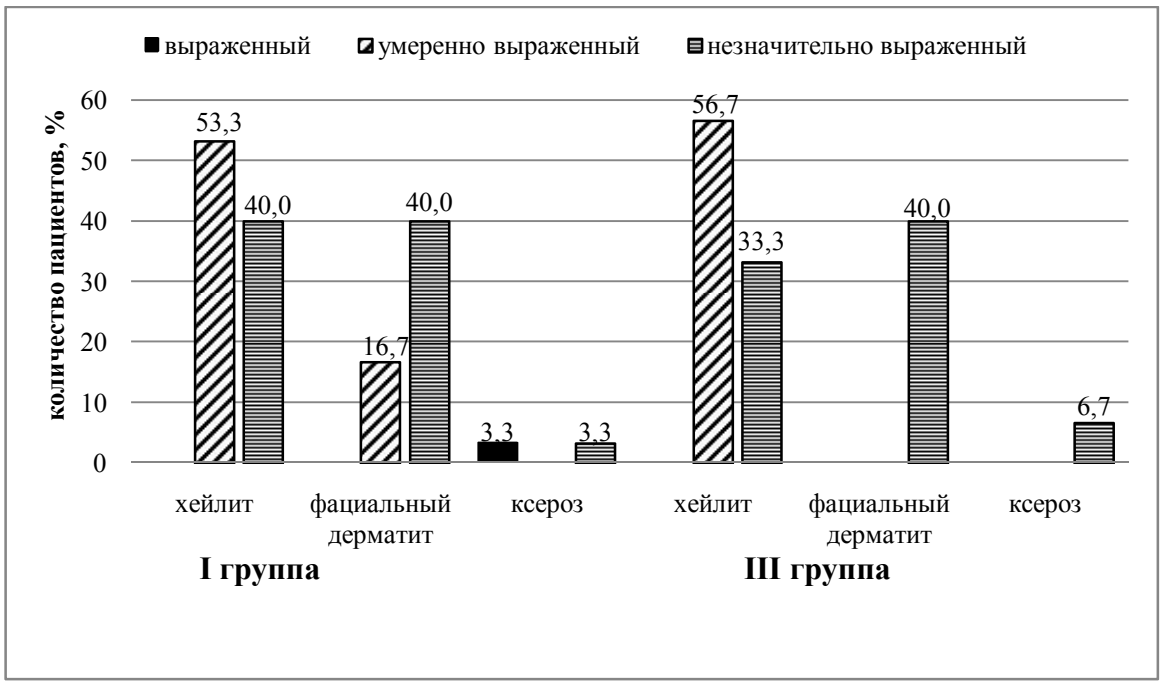


Рисунок 14 – Степень выраженности побочных эффектов у пациентов I и III группы после завершения терапии

Таким образом, исследование показало, что при правильно подобранном увлажняющем уходе, даже при стандартно проводимой терапии различными формами изотретиноина, удается снизить степень проявления наиболее часто встречающихся нежелательных явлений со стороны кожи и слизистых оболочек.

В III группе на протяжении всего курса лечения у 8 (26,7 %) пациентов были зарегистрированы незначительно выраженные транзиторные дислипидемии, которые проходили самостоятельно без назначений дополнительной терапии и коррекции дозировки препарата.

В таблице 28 приведены показатели биохимического анализа крови у пациентов III группы в процессе лечения.У пациентов III группы в разные промежутки времени было зафиксировано статистически значимое повышение показателя уровня ХС на 8,9 %, ТГЦ – на 21,4 %, ЛПОНП – на 28,6 % по сравнению с первоначальными показателями.

Таблица 28 – Показатели биохимического анализа крови в динамике терапии системным изотретиноином в форме LIDOSE у пациентов III группы

Показатель	Показатели нормы	Показатели контрольной группы	до лечения	через 1 месяц терапии	через 3 месяца терапии	через 1–5 дней после лечения
АлАТ (ед/л)	≤ 45(м) ≤ 35(ж)	17,9 ± 5,2 17,1 ± 5,3	17,8 ± 6,7 17,2 ± 6,1	19,5 ± 6,3 17,5 ± 5,9	18,7 ± 5,3 17,1 ± 5,3	17,8 ± 4,6 17,3 ± 4,9
АсАТ (ед/л)	≤ 37(м) ≤ 31(ж)	21,5 ± 5,4 19,7 ± 6,3	21,7 ± 6,0 19,4 ± 5,8	22,9 ± 5,6 20,1 ± 4,8	21,1 ± 4,4 19,9 ± 5,2	21,2 ± 3,9 19,7 ± 4,2
Билирубин (мкмоль/л)	8,5–20,5	9,7 ± 3,1	10,7 ± 3,0	11,2 ± 4,1	11,0 ± 3,0	10,9 ± 2,4
Креатинин (мкмоль/л)	62–120(м) 55–95(ж)	74,3 ± 12,1 64,8 ± 11,9	75,9 ± 11,5 64,2 ± 11,2	74,8 ± 13,4 65,1 ± 12,4	76,5 ± 10,3 64,8 ± 11,8	77,2 ± 8,2 65,3 ± 8,9
ЩФ (ед/л)	30–130(м) 30–110(ж)	71,3 ± 15,4 59,1 ± 20,8	83,2 ± 36,8 59,4 ± 24,1	82,4 ± 17,3 61,4 ± 22,3	81,0 ± 25,7 60,5 ± 19,8	75,9 ± 11,6 60,2 ± 15,4
ХС (ммоль/л)	3,5–5,5	4,0 ± 0,5	4,1 ± 0,6	4,5 ± 1,0*	4,3 ± 0,8	4,2 ± 0,6
ТГц (ммоль/л)	0,4–1,8	1,2 ± 0,3	1,1 ± 0,4	1,4 ± 0,4*	1,3 ± 0,4*	1,3 ± 0,4
ЛПВП (ммоль/л)	1,7–3,5	1,3 ± 0,3	1,2 ± 0,3	1,1 ± 0,4	1,2 ± 0,3	1,2 ± 0,3
ЛПНП (ммоль/л)	1,7–3,5	2,5 ± 0,4	2,6 ± 0,5	2,8 ± 0,8	2,7 ± 0,6	2,3 ± 0,6
ЛПОНП (ммоль/л)	0,3–1,0	0,5 ± 0,3	0,5 ± 0,2	0,6 ± 0,2	0,7 ± 0,2*	0,6 ± 0,2*

Примечание: * t-критерий (достоверность различий между показателями до начала лечения и в соответствующие интервалы времени у пациентов III группы $p < 0,05$).

Стоит отметить, что несмотря на статистически значимый рост данных показателей, они все равно оставались в пределах установленных лабораторных нормативных значений. Повышение уровней данных показателей возникает, скорее всего, вследствие усиления экспрессии аполипопротеина C_3, который препятствует поглощению клетками липидов из липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП).

До начала лечения, через 1, через 5 месяцев и через 1–5 дней после завершения курса лечения был проведен анализ морфометрических показателей кожи пациентов исследуемых групп.

Показатели ультразвукового сканирования кожи у пациентов III группы до начала лечения достоверно отличались от показателей контрольной группы практически здоровых людей (таблицы 29 и 30).

До начала лечения у пациентов III группы отмечалось утолщение эпидермиса на 18,6 %, по сравнению с контрольными значениями. Всего в результате проведенного курса лечения толщина эпидермиса уменьшилась на 46,2 мкм (36,3 %), по сравнению с исходными значениями: на 19,1 мкм (15,0 %) за первый месяц лечения, на 22,3 мкм (20,6 %) в период с первого по пятый месяц лечения и на 4,8 мкм (5,6 %) – на завершающем этапе лечения. Таким образом, после проведенного лечения толщина эпидермиса уменьшилась на 22,5 мкм (21,8 %) по сравнению с контрольными значениями.

Также на фоне лечения изотретиноином достоверно увеличилась акустическая плотность эпидермиса на 18,2 у. е., что составило 26,2 %. Статистически значимых различий между динамикой показателей толщины и акустической плотности эпидермиса у пациентов I и III групп не выявлено.

Таблица 29 – Показатели ультразвукового сканирования кожи у пациентов III группы на протяжении всего курса лечения

Показатель	Контрольная группа (n = 30) M ± σ	III группа до лечения (n = 30) M ± σ	p_1	Через 1 месяц лечения (n = 30) M ± σ	Через 5 месяцев лечения (n = 30) M ± σ	После лечения (n = 30) M ± σ	p_2	p_3
				Толщина эпидермиса, мкм				
Лоб	103,7 ± 3,5	127,3 ± 9,84	*	108,8 ± 7,9	85,2 ± 7,9	81,1 ± 6,78	*	*
Подбородок	103,2 ± 4,6	128,7 ± 13,4	*	107,8 ± 9,4	86,3 ± 7,7	81,1 ± 7,4	*	*
Щеки	103,2 ± 5,9	125,4 ± 10,3	*	107,5 ± 8,3	85,5 ± 6,8	80,7 ± 6,09	*	*
				Акустическая плотность эпидермиса, у. е.				
Лоб	57,2 ± 12,8	49,9 ± 23,8		54,1 ± 14,8	57,1 ± 20,1	70,4 ± 12,6		
Подбородок	62,3 ± 13,7	58,8 ± 20,3	*	65,2 ± 24,5	65,7 ± 22,4	70,6 ± 14,6		*
Щеки	63,1 ± 6,7	45,3 ± 10,7	*	54,3 ± 13,6	54,9 ± 13,4	67,6 ± 11,7	*	*
				Толщина дермы, мкм				
Лоб	1 551,8 ± 74,2	1 925,5 ± 136,3	*	1 948,2 ± 162,1	1 821,9 ± 152,5**	1 800,8 ± 137,0	*	*
Подбородок	1 008,9 ± 62,8	1 063,2 ± 89,6	*	1 139,8 ± 153,8	1 070,5 ± 103,7**	1 108,4 ± 119,3	*	
Щеки	1 532,2 ± 67,4	1 924,6 ± 148,0	*	1 932,2 ± 142,7	1 760,6 ± 130,4	1 745,5 ± 96,4	*	*
				Акустическая плотность дермы, у. е.				
Лоб	5,1 ± 1,1	3,1 ± 0,98	*	3,7 ± 1,4	4,3 ± 0,9	6,4 ± 1,3		*
Подбородок	4,03 ± 0,7	3,4 ± 1,07		3,3 ± 1,2	4,2 ± 1,1	6,1 ± 1,1	*	*
Щеки	6,4 ± 1,07	3,2 ± 0,89	*	3,9 ± 1,6	4,1 ± 0,9**	6,3 ± 1,3	*	*

Примечание: p по t-критерию;* p_1 – различия в III и контрольной группах до лечения; *p_2 – различия в III и контрольной группах после лечения;*p_3 – различия в III группе до и после лечения, ** – различия между I и III группой в соответствующие интервалы времени (достоверность различий при сравнении групп между собой $p < 0,05$).

Таблица 30 – Описательная статистика показателей ультразвукового сканирования кожи у пациентов III группы на протяжении всего курса лечения

Показатель	Контрольная группа (n = 30)	III группа до лечения (n = 30)	Через 1 месяц лечения (n = 30)	Через 5 месяцев лечения (n = 30)	Через 1–5 дней после окончания лечения (n = 30)
Толщина эпидермиса, мкм					
Среднее	103,4	127,1	108,0	85,7	81,0
Доверит. +95,000 %	101,6	122,9	104,8	82,9	78,4
Доверит. –95,000 %	105,1	131,3	111,2	88,4	83,5
Стд. откл.	4,7	10,2	8,5	7,5	6,8
Акустическая плотность эпидермиса, у. е.					
Среднее	60,9	51,3	57,9	59,2	69,5
Доверит. +95,000 %	56,7	44,5	51,3	52,3	64,7
Доверит. –95,000 %	65,0	58,2	64,5	66,2	74,4
Стд. откл.	11,1	54,8	17,6	18,6	12,9
Толщина дермы, мкм					
Среднее	1 364,3	1 637,8	1 673,4	1 551,6	1 551,6
Доверит. +95,000 %	1 338,9	1 591,2	1 616,3	1 502,9	1 507,7
Доверит. –95,000 %	1 389,8	1 684,3	1 730,5	1 599,1	1 595,5
Стд. откл.	68,1	124,6	152,9	128,9	117,6
Акустическая плотность дермы, у. е.					
Среднее	5,2	3,2	3,6	4,2	6,3
Доверит. +95,000 %	4,8	2,9	3,1	3,8	5,8
Доверит. –95,000 %	5,6	3,6	4,2	4,6	6,7
Стд. откл.	0,9	0,9	1,4	0,9	1,2

После окончания лечения показатели толщины эпидермиса сравниваемых групп были на 21,8–22,7 % меньше соответствующих показателей контрольной группы и превышали на 12,4–15,7 % соответствующие контрольные показатели акустической плотности эпидермиса, что отражает выраженное и сопоставимое влияния различных форм препаратов на усиление и нормализацию дифференцировки кератиноцитов.

У пациентов III группы до начала лечения отмечалось утолщение дермы на 273,5 мкм (16,7 %) и снижение ее акустической плотности на 2 у. е. (38,5 %) за счет воспаления. В процессе лечения отмечалось уменьшение толщины дермы на 86,2 мкм (5,3 %), наряду с этим отмечался достоверный рост показателей акустической плотности дермы на 3,1 у. е. (49,2 %).

У пациентов, принимавших стандартные дозы изотретиноина в форме LIDOSE, в конце первого месяца лечения толщина дермы увеличилась на 35,6 мкм (2,1 %), у пациентов I группы толщина дермы оставалась неизменной. Это связано с обострением заболевания у пациентов на 2–3 неделе лечения, т. к. изотретиноин значительно уменьшает выработку кожного сала уже на второй неделе лечения. В результате этого происходит быстрое одномоментное высвобождение антигенов *C. acnes* в окружающие ткани и следующая за ним бурная воспалительная реакция с вовлечением суперантигенов и/или Toll-подобных рецепторов. Таким образом, у пациентов, принимавших изотретиноин в форме LIDOSE, эта реакция была выражена ярче на 1,9 %.

С первого по пятый месяц лечения у пациентов сравниваемых групп отмечалось уменьшение толщины дермы: на 122,4 мкм (7,5 %) в III группе, на 171,6 мкм (10,5 %) в I группе. На этом этапе были зафиксированы достоверные различия между показателями.с выраженным ростом акустической плотности на 0,6 у. е. (14,3 %) и 0,7 у. е. (15,9 %) соответственно.

При обследовании пациентов после лечения отмечалась стабилизация показателей толщины дермы, при этом толщина дермы у пациентов I и III группы не возвращалась к показателям контрольных значений. На заключительном измерении после лечения зафиксировано достоверное утолщение дермы на 187,3 мкм (12,1 %) у пациентов III группы и на 70,2 мкм (4,9 %) у пациентов

I группы, соответственно, по сравнению с показателями контрольной группы. Вместе с этим у пациентов обеих групп был отмечен достоверный рост показателей акустической плотности дермы на 1,1 у. е. (17,5 %), а это, в свою очередь, в условиях наступившей клинической ремиссии отражает способность ретиноидов усиливать ее пролиферативные возможности при различных режимах дозирования, причем, достоверно более выраженной эта способность была выявлена при использовании стандартных доз изотретиноина в форме LIDOSE.

У пациентов III группы показатели себуметрии превышали на 38,2 у. е. (48,1 %) показатели контрольной группы. Себосупрессивный эффект системного изотретиноина в форме LIDOSE носит выраженный дозозависимый характер, полностью сопоставимый с обычной формой изотретиноина (таблица 31,32). У пациентов III группы показатели себуметрии в процессе лечения снизились на 66,8 у. е. (84,1 %), по сравнению с исходными значениями: на 48,4 у. е. (60,9 %) – в первый месяц, на 16,6 у. е. (53,5 %) – в период с 1 по 5 месяц лечения и на 1,8 у. е. (12,5 %) – на заключительном этапе мониторинга.

Анализ динамики показателей корнеометрии показал, что изначально параметры влажности кожи лица пациентов III группы были ниже на 14,2 у. е. (32,6 %) показателей контрольной группы (таблицы 33 и 34). К окончанию лечения отмечалось увеличение показателей влажности на 2,5 у. е. (7,8 %), статистически значимых различий у пациентов I и III групп при оценке показателей корнеометрии в процессе лечения не выявлено.

На протяжении курса лечения стандартными дозировками различных форм изотретиноина показатели корнеометрии оставались значительно ниже (на 26,1–29,8 %) соответствующих показателей контрольной группы. Но при правильно подобранном увлажняющем уходе у пациентов, получавших системные ретиноды, увеличивались показатели влажность кожи по сравнению с данными, которые у этих пациентов были до лечения. Таким образом, исследование показало, что опасения, связанные с ожиданием выраженных нежелательных явлений со стороны кожи, которые могут возникнуть у пациентов и специалистов перед назначением системных ретиноидов, неоправданны.

Таблица 31 – Показатели себуметрии в процессе терапии системным изотретиноином в форме LIDOSE у пациентов III группы

Показатели себуметрии, у. е.	Контрольная группа (n = 30) M ± σ	III группа изотретиноин стандартные дозы в форме LIDOSE (n = 30) M ± σ						
		до лечения	p_1	через 1 месяц лечения	через 5 месяцев лечения	через 1–5 дней после лечения	p_2	p_3
Лоб	52,9 ± 9,5	97,8 ± 4,9	*	40,5 ± 9,7	17,1 ± 4,9	15,9 ± 6,5	*	*
Подбородок	30,9 ± 4,7	91,3 ± 7,1	*	35,1 ± 7,9	17,1 ± 4,4	14,5 ± 5,1	*	*
Щеки	39,8 ± 3,9	49,1 ± 7,9	*	17,4 ± 2,9	9,1 ± 1,6	7,4 ± 1,1	*	*

Примечание: p по t-критерию; p_1 – различия в III и контрольной группах до лечения; p_2 – различия в III и контрольной группах после лечения; p_3 – различия в III группе до и после лечения (*достоверность различий при сравнении групп между собой $p < 0,05$).

Таблица 32 – Описательная статистика показателей себуметрии у пациентов III группы на протяжении всего курса лечения

Показатель себуметрии	Контрольная группа (n = 30)	III группа изотретиноин стандартные дозы в форме LIDOSE (n = 30)			
		до лечения	через 1 месяц лечения	через 5 месяцев лечения	через 1-5 дней после лечения
Среднее	41,2	79.4	31,0	14.4	12.6
Доверит. +95,000 %	39,2	77,4	28,9	13.3	11.2
Доверит. –95,000 %	43,2	81,5	33,0	15.5	14.0
Стд. откл.	5,3	5,4	5,5	2.9	3.8

Таблица 33 – Показатели корнеометрии в процессе терапии системным изотретиноином в форме LIDOSE у пациентов III группы

Показатели корнеометрии, у. е.	Контрольная группа (n = 30) M ± σ	III группа изотретиноин стандартные дозы в форме LIDOSE (n = 30) M ± σ						
		до лечения	p_1	через 1 месяц лечения	через 5 месяцев лечения	после лечения	p_2	p_3
Лоб	43,9 ± 5,3	30,2 ± 3,3	*	31,2 ± 3,5	31,9 ± 1,3	32 ± 3,3	*	*
Подбородок	42,6 ± 2,7	29,7 ± 4,4	*	31,6 ± 3,0	32,2 ± 1,3	32,5 ± 2,8	*	*
Щеки	44,4 ± 3,4	28,4 ± 4,0	*	30,1 ± 3,3	32,3 ± 1,9	31,4 ± 3,7	*	*
Примечание: p по t-критерию; p_1 – различия в III и контрольной группах до лечения; p_2 – различия в III и контрольной группах после лечения; p_3 – различия в III группе до и после лечения (*достоверность различий при сравнении групп между собой $p < 0,05$).								

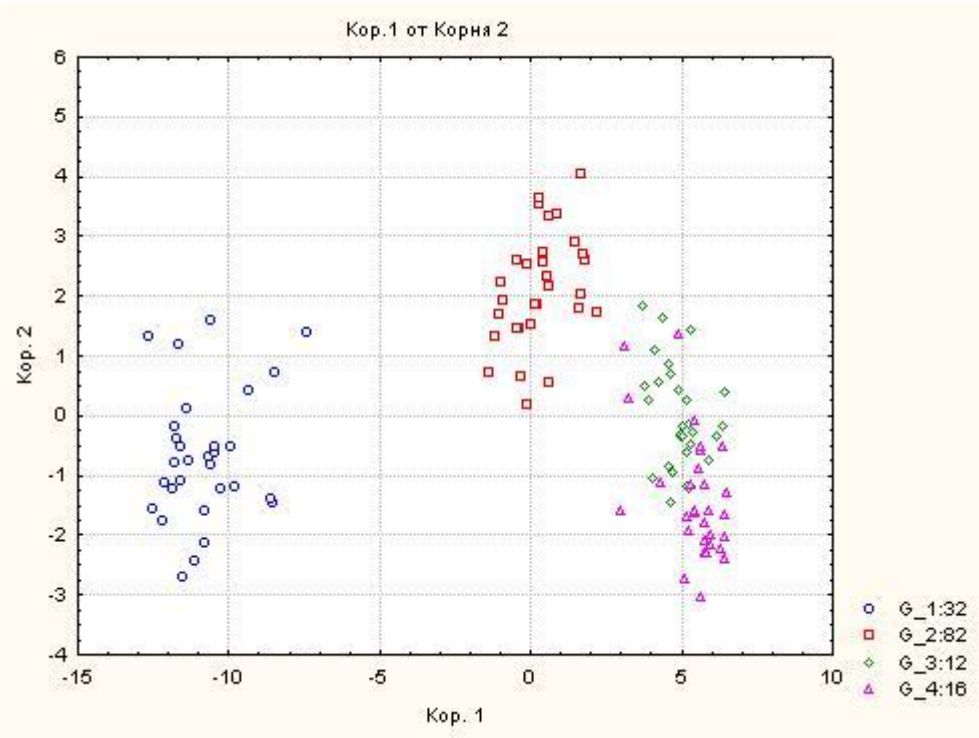
Таблица 34 – Описательная статистика показателей корнеометрии у пациентов III группы на протяжении всего курса лечения

Показатель корнеометрии	Контрольная группа (n = 30)	III группа изотретиноин стандартные дозы в форме LIDOSE (n = 30)			
		до лечения	через 1 месяц лечения	через 5 месяцев лечения	через 1–5 дней после лечения
Среднее	43,6	29,4	30,9	32,1	31.9
Доверит. +95,000 %	42,5	28,2	29,6	31,4	31.1
Доверит. –95,000 %	44,9	30,5	31,7	32,3	33.0
Стд. откл.	3,2	3,1	2,8	2,5	2.6

С помощью метода пошагового дискриминантного анализа был проведен анализ динамики изменения морфометрических показателей кожи пациентов, включающий данные ультразвукового сканирования кожи, себуметрии и корнеометрии.

По каноническим переменным, рассчитанным с использованием уравнений канонических линейных дискриминантных функций (КЛДФ), были рассчитаны канонические значения для пациентов I и III групп. По этим данным были построены поточечные графики (рисунок 15).

Видна отчетливая положительная динамика изменений морфометрических показателей кожи у пациентов исследуемых групп в процессе лечения.



Примечание: Условные обозначения: ○ – до лечения, □ – через 1 месяц после лечения, ◊ – через 5 месяцев после лечения, △ – после окончания лечения.

Рисунок 15 – Поточечное распределение пациентов III клинической группы в процессе лечения в системе координат канонических переменных

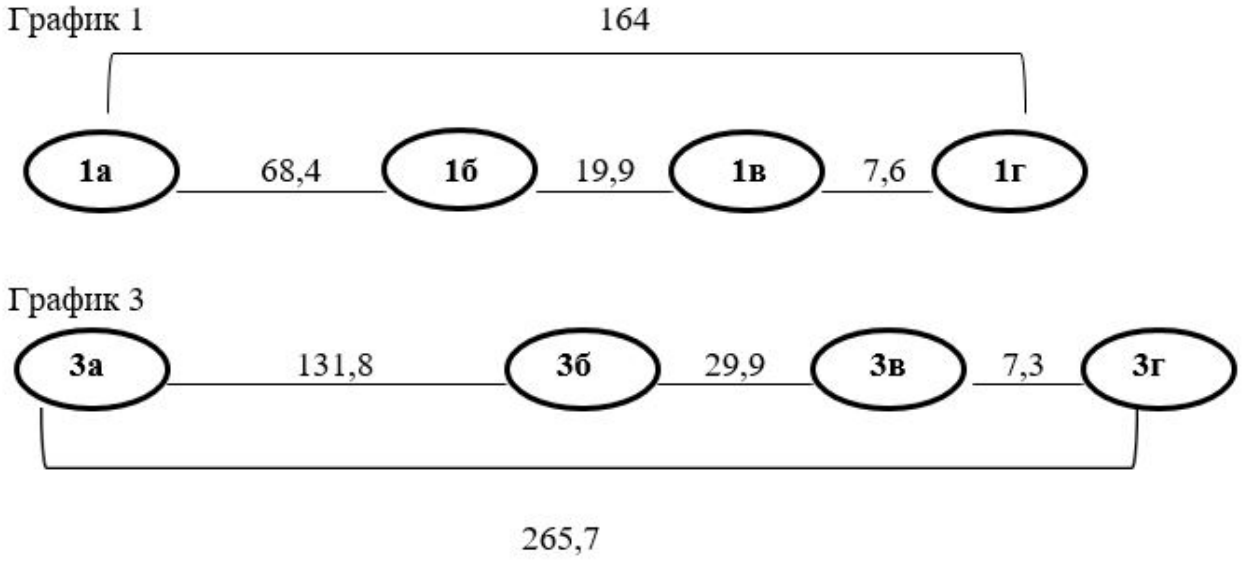
У пациентов III группы положительная динамика изменений морфометрических показателей кожи на протяжении всего курса лечения была сопоставима с аналогичной динамикой пациентов I группы.

В таблице 35 показано сопоставление результатов классификации по линейным классификационным функциям (ЛКФ) с исходной классификацией по группам выборки у пациентов III группы.

Таблица 35 – Сопоставление результатов классификации по линейным классификационным уравнениям (ЛКФ) с исходной классификацией по группам выборки в III группе пациентов

Группа	Матрица классификации (раб на 17 гр НОРМИР) Строки: наблюдаемые классы Столбцы: предсказанные классы				
	Процент правиль.	G 1:3 p = ,25000	G 2:8 p = ,25000	G 3:12 p = ,25000	G 4:16 p = ,25000
G_1:3	100,0000	30	0	0	0
G_2:8	100,0000	0	30	0	0
G_3:12	90,0000	0	0	27	3
G_4:16	83,3333	0	1	4	25
Всего	93,3333	30	31	31	28

На рисунке 16 представлен график взаимной близости (удаленности) исследуемых групп, составленный на основе вычислений в дискриминантном анализе с использованием расстояния Махалонобиса.



Условные обозначения: 1а – пациенты I группы до лечения, 1б – пациенты I группы через месяц от начала лечения, 1в – пациенты I группы через 5 месяцев лечения, 1г – пациенты I группы после курса лечения; 3а – пациенты III группы до лечения, 3б – пациенты III группы через месяц от начала лечения, 3в – пациенты III группы через 5 месяцев лечения, 3г – пациенты III группы после курса лечения

Рисунок 16 – Схема взаимной близости (удаленности) I и III групп пациентов по квадрату расстояния Махалонобиса

При анализе графиков видно, что у пациентов III группы за первый месяц терапии динамика изменений морфометрических показателей кожи была выражена на 48,1 % интенсивнее, чем у пациентов I группы. Помимо этого, преимущество в росте интенсивности показателей было отмечено и после 1 месяца лечения, и, как следствие, у пациентов, принимающих изотретиноин в форме LIDOSE, была зафиксирована более выраженная динамика изменения морфометрических показателей кожи в процессе лечения, превосходящая на 38,3 % динамику изменения соответствующих показателей у пациентов I группы.

Таким образом, исследование показало, что терапия акне стандартными дозировками изотретиноина в форме LIDOSE имеет сопоставимые результаты по клинической эффективности с группой, принимавшей стандартные дозировки изотретиноина. Наряду с этим показана хорошая переносимость и безопасность

терапии в данных группах. Статистически значимых различий в количественном значении побочных эффектов на фоне терапии у пациентов данных групп нет. Однако, выявлена статистически достоверная более выраженная и значимая динамика морфометрических показателей кожи в процессе лечения у пациентов III группы. Стоит отметить, что после лечения было зафиксировано различие между показателями толщины дермы у пациентов I и III групп, что в свою очередь может отражать более выраженную способность системного изотретиноина в форме LIDOSE воздействовать на усиление пролиферативных возможностей дермы.

3.4 Результаты сравнительного анализа эффективности и безопасности стандартных и низких доз изотретинонина в форме LIDOSE

Проведено сравнение эффективности и безопасности стандартных (III группа) и низких доз изотретинонина в форме LIDOSE (IV группа).

Результаты терапии пациентов приведены в таблице 36. Клиническая эффективность стандартных доз изотретинонина в форме LIDOSE на 11,1 % выше низких доз препарата.

Таблица 36 – Клиническая эффективность лечения пациентов с акне изотретиноином в форме LIDOSE в стандартных и низких дозах

Исходы лечения	III группа изотретиноин в форме LIDOSE стандартные дозы (n = 30)		IV группа изотретиноин в форме LIDOSE малые дозы (n = 30)	
	абс., чел.	%	абс., чел	%
Ремиссия	27	90,0	24	80,0
Улучшение	3	10,0	6	20,0
Без эффекта	0	0	0	0
Примечание: критерий z = 0,723; P = 0,470.				

После лечения клиническое выздоровление в IV группе было отмечено у

24 (80,0 %) пациентов; улучшение – у 6 (20,0 %): 4-х юношей и 2-х девушек. У 3 (10,0 %) пациентов была зарегистрирована комедональная форма, у 3 (10,0 %) – папуло-пустулезная форма (количество воспалительных элементов не более 6), без эффекта – не зарегистрировано.

Проведенная терапия способствовала быстрой и выраженной динамике снижения показателей ДИА у пациентов (таблица 37).

Таблица 37 – Динамика ДИА в процессе лечения у пациентов III и IV группы

Показатель ДИА	До лечения	Через 1 месяц терапии	Через 5 месяцев терапии	Через 1–5 дней после лечения
III группа	12,7 ± 1,1	8,8 ± 1,0	2,6 ± 1,4	0,2 ± 0,7
IV группа	12,7 ± 1,1	9,0 ± 0,9	3,9 ± 1,6*	0,6 ± 1,4*
Примечание: * t-критерий (достоверность различий между показателями у пациентов III и IV группы $p < 0,05$).				

Так, через месяц лечения показатель ДИА у пациентов III группы снизился на 30,7 %, у пациентов IV группы – на 29,1 %; через 5 месяцев терапии на – 79,5 % у пациентов I группы, на 69,3 % – у пациентов IV группы. При завершении курса лечения снижение показателей ДИА у пациентов III группы составило 98,4 %, у пациентов IV группы – 95,3 %. На рисунке 35 продемонстрировано, что статистически значимые различия между показателями ДИА у пациентов данных групп появились к 5 месяцу лечения (при клиническом осмотре у пациентов IV группы чаще были зарегистрированы умеренные (6–15) комедональные и/или папуло-пустулезные элементы), однако, при этом средний показатель ДИА у всех пациентов с 5 месяца лечения был < 5, что соответствует легкой степени тяжести.

Был проведен анализ побочных эффектов, зарегистрированных у пациентов на протяжении всего курса лечения различными дозами системного изотретиноином в форме LIDOSE (таблица 38).

Таблица 38 – Побочные эффекты, регистрируемые у пациентов на протяжении курса лечения системным изотретиноином в форме LIDOSE

Побочные эффекты	III группа Изотретиноин в форме LIDOSE стандартные дозы (n = 30)		IV группа Изотретиноин в форме LIDOSE малые дозы (n = 30)	
	абс., чел.	%	абс., чел	%
Хейлит	29	96,7	28	93,3
Фациальный дерматит	24	80,0	15	50,0*
Ксероз кожи	13	43,3	2	6,7*
Дислипидемии	8	26,7	4	13,3
Носовые кровотечения	3	10,0	—	—
Блефароконъюнктивит	3	10,0	—	—
Прочее	3	10,0	2	6,7

Примечание: *z-критерий (достоверность различий между показателями III и IV группы $p < 0,05$).

Подавляющее количество побочных эффектов у пациентов было представлено со стороны кожи и слизистых оболочек: явления хейлита встречались у 93,3–96,7 % пациентов, явления фациального дерматита – у 50,0–80,0 % пациентов. Достоверно реже у пациентов, получавших малые дозы препарата, встречались только фациальный дерматит и ксероз.

Данные о частоте встречаемости побочных эффектов со стороны кожи и слизистых оболочек, в зависимости от дозы препарата, в различные временные отрезки терапии представлены на рисунке 17. Так, до 5 месяца лечения различий в количественном значении побочных эффектов у пациентов III и IV группы нет, что указывает на сопоставимые результаты воздействия изотретиноина в форме LIDOSE в разных режимах дозирования. После лечения у пациентов, получавших низкие дозы препарата, нежелательные явления встречались на 82,8 % реже, чем у пациентов, получавших терапию стандартными дозировками.

Ниже приведены данные о выраженности побочных эффектов со стороны кожи и слизистых оболочек, в зависимости от дозы препарата в различные временные отрезки терапии.

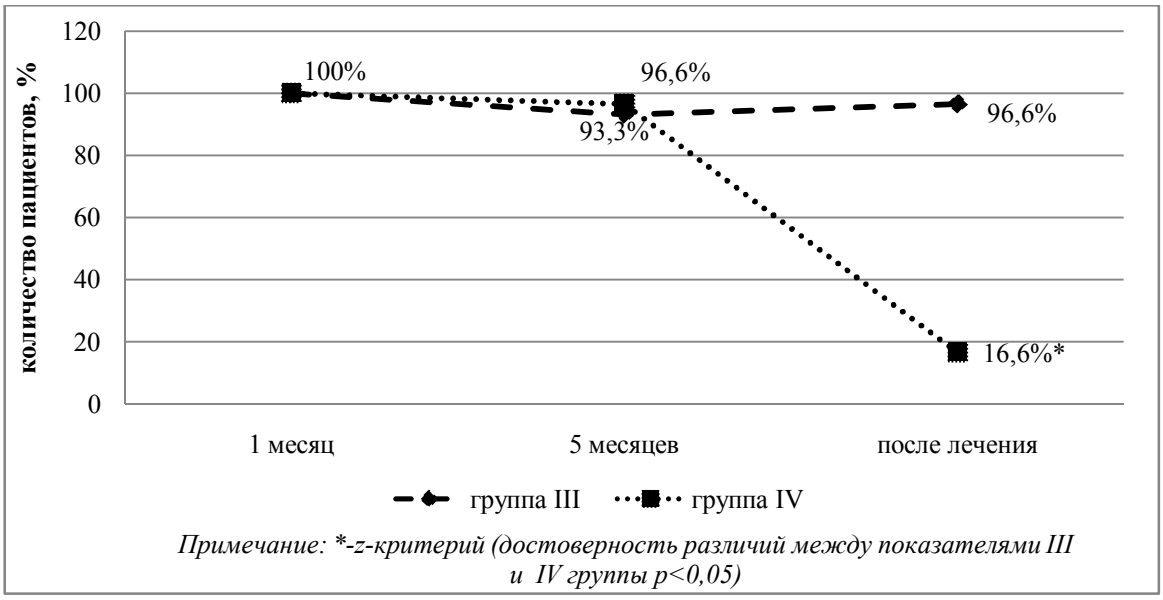


Рисунок 17 – Регистрация побочных эффектов у пациентов III и IV группы в процессе лечения

Однако степень проявления этих побочных эффектов у пациентов данных групп различна и напрямую зависит от дозы препарата (рисунки 18, 19 и 20).

У пациентов III группы после первого месяца лечения преобладал умеренно выраженный (2 балла) хейлит (90,0 %) и незначительно выраженный (1 балл) фациальный дерматит (36,7 %), тогда как у пациентов IV группы на 59,2 % реже встречались проявления умеренного (2 балла) хейлита и в 60,0 % случаев он был представлен в незначительной (1 балл) форме; у 12 (40,0 %) пациентов был зарегистрирован только незначительно выраженный (1 балл) фациальный дерматит и у 2 (6,7 %) пациентов – незначительно выраженный (1 балл) ксероз (см. рисунок 18).

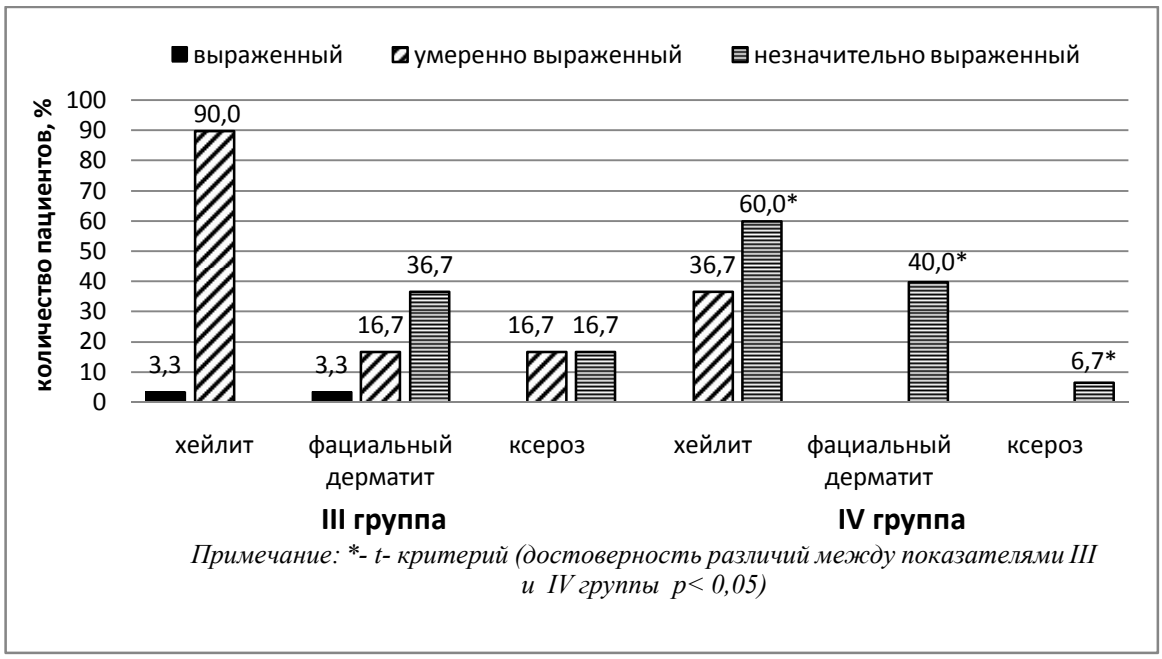


Рисунок 18 – Степень выраженности побочных эффектов у пациентов III и IV группы через 1 месяц после начала терапии

Через 5 месяцев от начала лечения у пациентов III группы на 18,6 % реже встречался умеренный (2 балла) хейлит, по сравнению с первым контрольным измерением, перестали встречаться выраженные (3 балла) формы его проявления и у 6 (20,0 %) пациентов были зарегистрированы незначительные (1 балл) явления хейлита (рисунок 19). У пациентов IV группы степень выраженности хейлита также заметно уменьшилась: на 64,3 % реже встречался умеренно выраженный (2 балла) хейлит, на 25,0 % чаще – незначительные (1 балл) проявления хейлита.

У пациентов, принимавших стандартные дозы изотретиноина в форме LIDOSE, на 59,9 % реже был зарегистрирован умеренный (2 балла) фациальный дерматит. У 40,0 % пациентов были отмечены явления незначительно выраженного (1 балл) фациального дерматита. Также у пациентов III группы на 40,1 % реже встречались признаки умеренно выраженного (2 балла) и на 20,4 % реже – незначительно выраженного (1 балл) ксероза.

У 50,0 % пациентов IV группы степень выраженности фациального дерматита также уменьшилась, а явления ксероза не встречались. Достоверно

меньше степень выраженности хейлита и фациального дерматита была у пациентов, получавших малые дозы препарата.

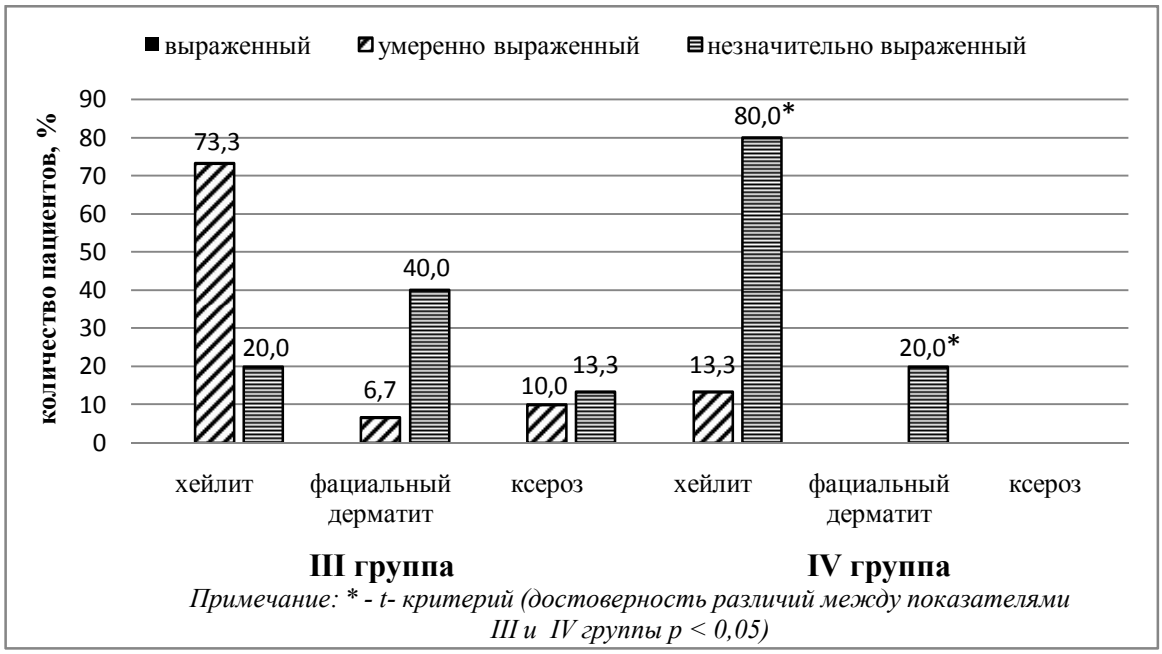


Рисунок 19 – Степень выраженности побочных эффектов у пациентов III и IV группы через 5 месяцев после начала терапии

В период с пятого месяца до окончания курса лечения степень выраженности нежелательных явлениий со стороны кожи и слизистых оболочек у пациентов обеих групп продолжала снижаться: в III группе перестали регистрироваться умеренно выраженные (2 балла) формы фациального дерматита и ксероза (рисунок 20). По завершению курса лечения нежелательные явления со стороны кожи и слизистых оболочек пациентов IV группы практически не беспокоили: лишь у 2 (6,7 %) пациентов были отмечены явления незначительно выраженного (1 балл) хейлита, у 1 (3,3 %) – незначительного (1 балл) фациального дерматита, ни одного случая ксероза зарегистрировано не было. Таким образом, проявления хейлита встречались реже на 91,6 %, по сравнению с предыдущим контрольным измерением, проявления фациального дерматита – реже на 83,5 %. Методика использования низких доз позволила намного

уменьшить степень выраженности нежелательных явлений стандартно проводимой терапии.

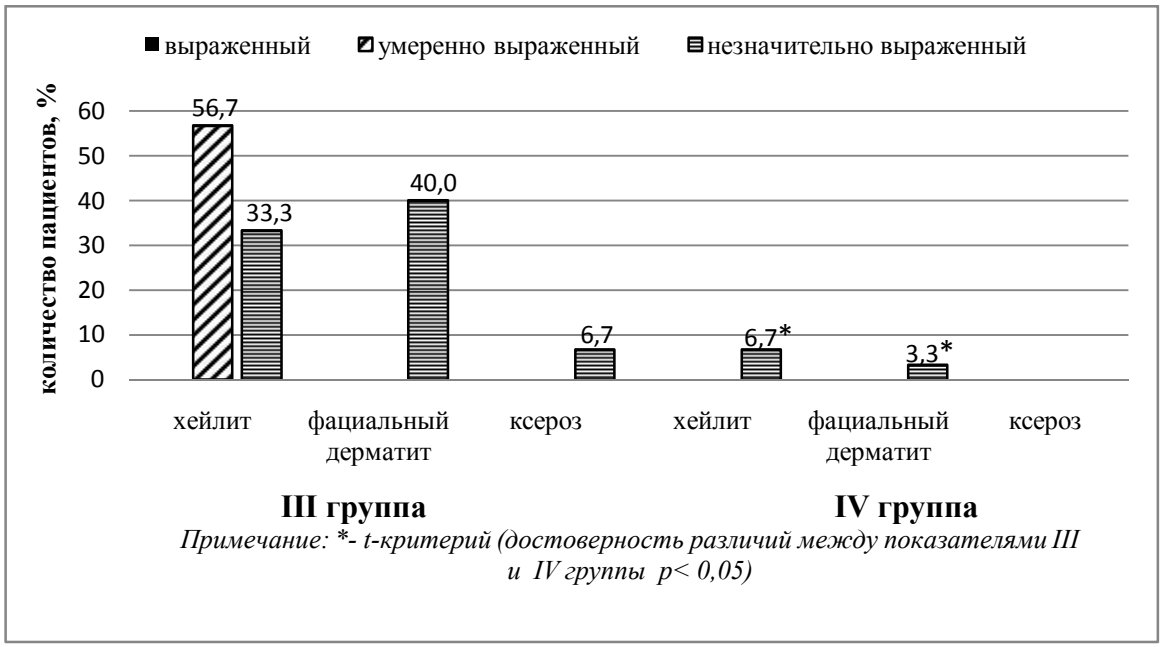


Рисунок 20 – Степень выраженности побочных эффектов у пациентов III и IV группы после завершения терапии

На протяжении всего курса лечения у 4 (13,3 %) пациентов IV группы были зарегистрированы незначительно выраженные транзиторные дислипидемии, было зафиксировано статистически значимое повышение показателей ТГц на 23,1 % (таблица 39). Стоит отметить, что, несмотря на статистически значимый рост данного показателя, он все равно не превышал уровень установленных лабораторных нормативных значений.

Таблица 39 – Показатели биохимического анализа крови в динамике терапии системным изотретиноином в форме LIDOSE у пациентов IV группы

Показатель	Показатели нормы	Показатели контрольной группы	До лечения	Через 1 месяц терапии	Через 3 месяца терапии	Через 1–5 дней после лечения
АлАТ (ед/л)	≤ 45(м) ≤ 35(ж)	17,9 ± 5,2 17,1 ± 5,3	18,2 ± 6,0 17,1 ± 5,1	19,6 ± 7,1 17,5 ± 4,8	16,5 ± 4,7 17,9 ± 4,6	17,5 ± 4,3 17,2 ± 4,3
АсАТ (ед/л)	≤ 37(м) ≤ 31(ж)	21,5 ± 5,4 19,7 ± 6,3	22,4 ± 6,7 19,5 ± 6,1	23,1 ± 9,3 20,4 ± 7,1	22,2 ± 6,7 20,8 ± 5,4	20,4 ± 4,0 18,7 ± 4,3
Билирубин (мкмоль/л)	8,5–20,5	9,7 ± 3,1	11,4 ± 4,1	11,6 ± 3,6	11,4 ± 2,8	11,1 ± 3,0
Креатинин (мкмоль/л)	62–120(м) 55–95(ж)	74,3 ± 12,1 64,8 ± 11,9	76,2 ± 16,0 65,2 ± 16,6	78,9 ± 17,4 66,5 ± 15,4	76,4 ± 15,7 65,3 ± 15,1	78,9 ± 13,2 66,1 ± 14,8
ЩФ (ед/л)	30–130(м) 30–110(ж)	71,3 ± 15,4 59,1 ± 20,8	68,9 ± 23,6 60,3 ± 21,5	78,0 ± 19,6 63,4 ± 22,6	78,6 ± 23,6 62,5 ± 19,9	76,9 ± 20,2 62,9 ± 20,1
ХС (ммоль/л)	3,5–5,5	4,0 ± 0,5	4,3 ± 0,7	4,4 ± 0,6	4,5 ± 0,7	4,3 ± 0,5
ТГц (ммоль/л)	0,4–1,8	1,2 ± 0,3	1,0 ± 0,4	1,2 ± 0,3*	1,2 ± 0,3*	1,3 ± 0,3*
ЛПВП (ммоль/л)	1,7–3,5	1,3 ± 0,3	1,4 ± 0,2	1,4 ± 0,2	1,4 ± 0,2	1,3 ± 0,3
ЛПНП (ммоль/л)	1,7–3,5	2,5 ± 0,4	2,3 ± 0,5	2,4 ± 0,5	2,3 ± 0,5	2,3 ± 0,4
ЛПОНП (ммоль/л)	0,3–1,0	0,5 ± 0,3	0,6 ± 0,2	0,6 ± 0,1	0,6 ± 0,1	0,6 ± 0,1

Примечание: * t-критерий (достоверность различий между показателями до начала лечения и в соответствующие интервалы времени у пациентов IV группы $p < 0,05$).

Проведен анализ морфометрических показателей кожи пациентов исследуемых групп до лечения, через 1, через 5 месяцев и через 1–5 дней после завершения курса лечения. Данные ультразвукового сканирования кожи у пациентов IV группы до и после лечения приведены в таблицах 40 и 41.

До начала лечения у пациентов IV группы отмечалось утолщение эпидермиса на 19,3 % по сравнению с контрольными значениями. В ходе лечения толщина эпидермиса у пациентов, принимавших низкие дозы изотретиноина в форме LIDOSE, уменьшилась на 38,6 мкм (30,1 %), что на 9,7 % меньше, чем в III группе.

При этом необходимо отметить, что у пациентов IV группы толщина эпидермиса продолжала уменьшаться даже на фоне снижения дозировки препарата. Также на фоне лечения у пациентов IV группы увеличивалась акустическая плотность эпидермиса на 5,4 у. е. (8,8 %). Статистически значимые различия между данными показателями у пациентов III и IV групп были зафиксированы через месяц от начала лечения и на заключительном этапе мониторирования. Это подтверждает более сильное влияние стандартных доз изотретиноина в форме LIDOSE на усиление и нормализацию дифференцировки кератиноцитов.

У пациентов IVгруппы до начала лечения отмечалось утолщение дермы на 13,8 % и снижение ее акустической плотности на 26,9 % за счет воспаления по сравнению с контрольной группой. В процессе лечения отмечалось уменьшение толщины дермы на 67,9 мкм (4,3 %) у пациентов IV группы и на 86,2 мкм (5,3 %) у пациентов III группы.

У пациентов IV группы клинически обострение кожного процесса в первые недели терапии протекало менее выраженно, по сравнению с III группой, и толщина дермы в первые недели терапии уже начинала уменьшаться на 34,4 мкм (2,2 %).

С первого по пятый месяц лечения отмечалось уменьшение толщины дермы на 30,1 мкм (1,9 %) с выраженным ростом акустической плотности на 0,7 у. е.

(17,5 %). Достоверных различий в показателях между группами зафиксировано не было. Это отражало сопоставимый противовоспалительный эффект ретиноидов.

На заключительном измерении после лечения у пациентов IV группы было зафиксировано достоверное утолщение дермы на 150,1 мкм (9,9 %), по сравнению с показателями контрольной группы. В свою очередь, эти данные на 18,2 % меньше при сравнении с III группой, что не является достоверным различием. При оценке динамики изменения акустической плотности дермы в процессе всего курса лечения у пациентов IV группы регистрировался постоянный рост показателей и составил 1 у. е. (20,8 %), что было меньше на 60,3 %, по сравнению с III группой.

Таблица 40 – Показатели ультразвукового сканирования кожи у пациентов IV группы до и после лечения

Показатель	Контрольная группа (n = 30) M ± σ	IV группа до лечения (n = 30) M ± σ	p_1	Через 1 месяц лечения (n = 30) M ± σ	Через 5 месяцев лечения (n = 30) M ± σ	После лечения (n = 30) M ± σ	p_2	p_3
				Толщина эпидермиса, мкм				
Лоб	103,7 ± 3,5	126,3 ± 17,8	*	113,2 ± 11,7**	94,6 ± 9,5**	88,4 ± 6,3**	*	*
Подбородок	103,2 ± 4,6	128,2 ± 15,4	*	113,1 ± 12,1	97,1 ± 9,5**	90,7 ± 6,8**	*	*
Щеки	103,2 ± 5,9	130,0 ± 14,7	*	113,3 ± 9,4**	97,5 ± 8,8**	89,6 ± 6,7**	*	*
				Акустическая плотность эпидермиса, у. е.				
Лоб	57,2 ± 12,8	53,8 ± 21,1		45,4 ± 18,9**	57,2 ± 18,1	60,6 ± 10,2**		
Подбородок	62,3 ± 13,7	64,9 ± 25,3		60,5 ± 23,1	72,5 ± 17,9	66,7 ± 14,8		
Щеки	63,1 ± 6,7	49,3 ± 15,4	*	45,7 ± 13,2**	55,4 ± 13,1	57,0 ± 11,6**	*	*
				Толщина дермы, мкм				
Лоб	1 551,8 ± 74,2	1 817,6 ± 150,9	*	1 761,3 ± 193,1	1 753,9 ± 158,1	1 764,5 ± 130,4	*	
Подбородок	1 008,9 ± 62,8	1 094,3 ± 201,5	*	1 101,8 ± 191,1	1 052,8 ± 130,9	1 054,2 ± 183,3		
Щеки	1 532,2 ± 67,4	1 834,9 ± 141,3	*	1 780,7 ± 184,9**	1 746,7 ± 144,8	1 724,4 ± 113,0	*	*
				Акустическая плотность дермы, у. е.				
Лоб	5,1 ± 1,1	3,6 ± 1,3	*	3,1 ± 0,9	3,6 ± 0,6**	4,7 ± 0,8**		*
Подбородок	4,03 ± 0,7	3,9 ± 1,2		3,4 ± 0,7	3,9 ± 1,1	4,8 ± 1,4**	*	*
Щеки	6,4 ± 1,07	3,9 ± 2,1	*	3,5 ± 1,2	4,5 ± 1,4	4,8 ± 0,8**	*	

Примечание: p по t-критерию; *p_1 – различия в IV и контрольной группах до лечения; *p_2 – различия в IV и контрольной группах после лечения;*p_3 – различия в IV группе до и после лечения, ** – различия между III и IV группой в соответствующие интервалы времени.

Таблица 41 – Описательная статистика показателей ультразвукового сканирования кожи у пациентов IV группы на протяжении всего курса лечения

Показатель	Контрольная группа (n = 30)	IV группа до лечения (n = 30)	Через 1 месяц лечения (n = 30)	Через 5 месяцев лечения (n = 30)	Через 1–5 дней после окончания лечения (n = 30)
Толщина эпидермиса, мкм					
Среднее	103,4	128,2	113,2	96,4	89,6
Доверит. +95,000 %	101,6	125,8	109,0	92,4	87,1
Доверит. –95,000 %	105,1	136,4	117,3	96,7	92,0
Стд. откл.	4,7	14,1	11,1	16,3	6,6
Акустическая плотность эпидермиса, у. е.					
Среднее	60,9	56,0	50,5	61,7	61,4
Доверит. +95,000 %	56,7	44,4	43,7	56,8	36,9
Доверит. –95,000 %	65,0	57,5	57,4	67,5	65,9
Стд. откл.	11,1	17,5	18,4	18,9	12,2
Толщина дермы, мкм					
Среднее	1 364,3	1 582,3	1 547,9	1 517,8	1 514,4
Доверит. +95,000 %	1 338,9	1 585,3	1 477,1	1 521,3	1 461,2
Доверит. –95,000 %	1 389,8	1 672,6	1 620,8	1 583,7	1 567,5
Стд. откл.	68,1	116,9	189,7	171,5	142,3
Акустическая плотность дермы, у. е.					
Среднее	5,2	3,8	3,3	4,0	4,8
Доверит. +95,000 %	4,8	3,1	2,9	4,1	4,2
Доверит. –95,000 %	5,6	4,0	3,7	5,2	4,9
Стд. откл.	0,9	1,2	0,9	1,3	1,0

Статистически достоверные различия между данными акустической плотности пациентов III и IV групп регистрировались только после лечения.

Таким образом, в исследовании показана высокая способность изотретиноина в форме LIDOSE при различных режимах дозирования усиливать пролиферативные возможности дермы.

У пациентов IV группы показатели себуметрии превышали на 37,3 у. е. (47,5 %) показатели контрольной группы. Себосупрессивный эффект системного изотретиноина в форме LIDOSE также носит выраженный дозозависимый характер (таблицы 42 и 43). У пациентов, принимавших низкие дозы препарата, параметры себуметрии в процессе лечения снизились на 38,1 у. е. (48,5 %) по сравнению с исходными значениями: на 35,1 у. е. (44,7 %) – в первый месяц, на 12,9 у. е. (29,7 %) – в период с 1 по 5 месяц лечения. После пятого месяца лечения активность сальных желез начинала повышаться и показатели себуметрии увеличились на 9,9 у. е. (24,5 %). Параметры себуметрии у пациентов IV группы после лечения достигали показателей контрольной группы и достоверно не отличались от них, однако были достоверно выше на 27,8 у. е. (68,8 %), по сравнению с показателями III группы.

До начала лечения показатели корнеометрии пациентов IV группы были на 13,9 у. е. (31,9 %) ниже показателей контрольной группы (таблицы 44 и 45).

На фоне лечения отмечалось увеличение показателей влажности кожи лица на 3,6 у. е. (10,8 %), что было выше на 4,2 %, при сравнении с III группой и являлось статистически значимым различием.

Таблица 42 – Показатели себуметрии в процессе терапии системным изотретиноином в форме LIDOSE у пациентов IV группы

Показатели себуметрии, у. е.	Контрольная группа (n = 30) M ± σ	IV группа изотретиноин малые дозы в форме LIDOSE (n = 30) M ± σ						
		до лечения	p_1	через 1 месяц лечения	через 5 месяцев лечения	после лечения	p_2	p_3
Лоб	52,9 ± 9,5	97,4 ± 4,6	*	56,5 ± 12,3**	38,5 ± 13,6**	55,1 ± 17,1**		*
Подбородок	30,9 ± 4,7	85,9 ± 8,3	*	48,9 ± 12,4**	37,2 ± 12,4**	46,7 ± 15,9**	*	*
Щеки	39,8 ± 3,9	52,1 ± 9,8	*	24,7 ± 4,8**	15,9 ± 3,4**	19,4 ± 4,7**	*	*

Примечание: p по t-критерию; *p_1– различия в IV и контрольной группах до лечения; *p_2 – различия в IV и контрольной группах после лечения; *p_3 – различия в IV группе до и после лечения, ** – различия между III и IV группой (достоверность различий при сравнении групп между собой $p < 0,05$).

Таблица 43 – Описательная статистика показателей себуметрии у пациентов IV группы на протяжении всего курса лечения

Показатель себуметрии	Контрольная группа (n = 30)	IV группа изотретиноин малые дозы в форме LIDOSE (n = 30)			
		до лечения	через 1 месяц лечения	через 5 месяцев лечения	через 1–5 дней после лечения
Среднее	41,2	78,5	43,4	30,5	40,4
Доверит. +95,000 %	39,2	76,5	40,3	50,6	35,9
Доверит. –95,000 %	43,2	78,3	46,5	55,6	44,9
Стд. откл.	5,3	6,3	8,3	22,1	12,1

Таблица 44 – Показатели корнеометрии в процессе терапии системным изотретиноином в форме LIDOSE у пациентов IV группы

Показатели корнеометрии, у. е.	Контрольная группа (n = 30) M ± σ	IV группа изотретиноин малые дозы в форме LIDOSE (n = 30) M ± σ						
		до лечения	p_1	через 1 месяц лечения	через 5 месяцев лечения	после лечения	p_2	p_3
Лоб	43,9 ± 5,3	30,1 ± 2,5	*	30,8 ± 1,3	31,9 ± 1,3	33,2 ± 1,4	*	*
Подбородок	42,6 ± 2,7	29,8 ± 1,1	*	31,3 ± 1,5	32,2 ± 1,3	33,3 ± 1,1	*	*
Щеки	44,4 ± 3,4	29,1 ± 1,7	*	30,8 ± 1,1	32,3 ± 1,9	33,3 ± 1,1**	*	*

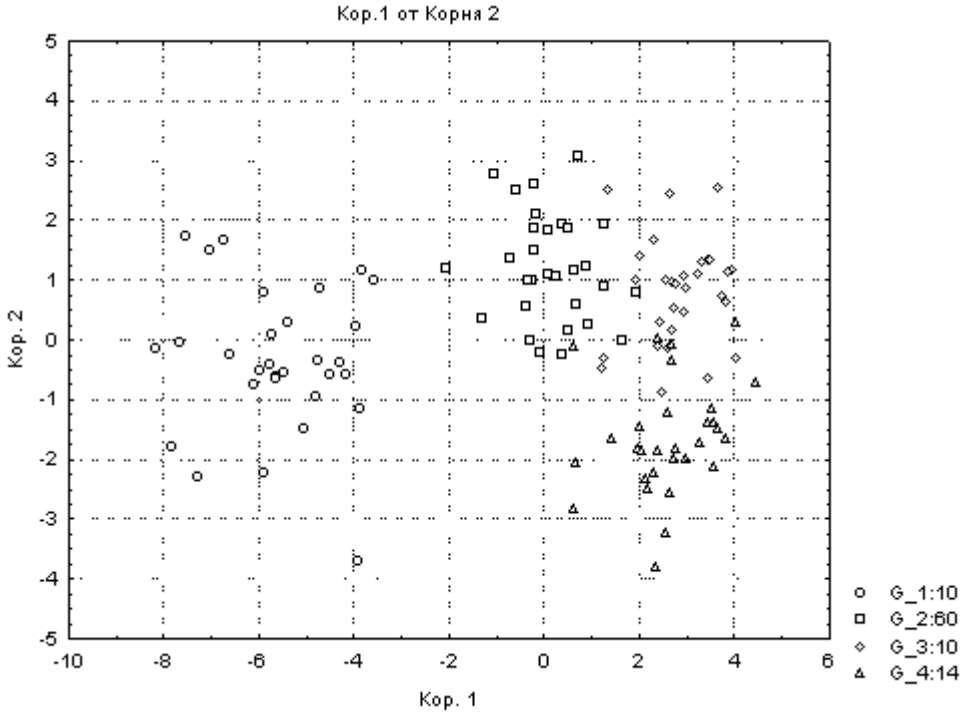
Примечание: p по t-критерию; *p_1 – различия в IV и контрольной группах до лечения;* p_2 – различия в IV и контрольной группах после лечения;*p_3 – различия в IV группе до и после лечения, ** – различия между III и IV группой (достоверность различий при сравнении групп между собой $p < 0,05$).

Таблица 45 – Описательная статистика показателей корнеометрии у пациентов IV группы на протяжении всего курса лечения

Показатель корнеометрии	Контрольная группа (n = 30)	IVгруппа изотретиноин малые дозы в форме LIDOSE (n = 30)			
		до лечения	через 1 месяц лечения	через 5 месяцев лечения	через 1–5 дней после лечения
Среднее	43,6	29,7	30,9	32,1	33,3
Доверит. +95,000 %	42,5	28,2	30,6	30,9	32,9
Доверит. –95,000 %	44,9	30,2	31,4	32,1	33,6
Стд. откл.	3,2	2,7	1,1	4,8	0,9

По каноническим переменным, рассчитанным с использованием уравнений канонических линейных дискриминантных функций (КЛДФ), были рассчитаны канонические значения, отражающие динамику изменения морфометрических показателей кожи пациентов III и IV групп.

По этим данным был построен поточечный график (рисунок 21). Видна положительная динамика изменений морфометрических показателей кожи у пациентов III, IV групп в процессе лечения. Стоит отметить, что у пациентов IV группы максимальный рост показателей эффективности лечения был отмечен на 5 месяце лечения, после чего регистрировалось незначительное замедление роста показателей, что соответствовало уменьшению суточной дозы препарата.



Примечание: Условные обозначения: ○ – до лечения, □ – через 1 месяц после лечения, ◊– через 5 месяцев после лечения, △ – после окончания лечения.

Рисунок 21 – Поточечное распределение пациентов IV клинической группы в процессе лечения в системе координат канонических переменных

В таблице 46 представлено сопоставление результатов классификации по линейным классификационным функциям (ЛКФ) с исходной классификацией по группам выборки у пациентов IV группы.

Таблица 46 – Сопоставление результатов классификации по линейным классификационным уравнениям (ЛКФ) с исходной классификацией по группам выборки в IV группе пациентов

Группа	Матрица классификации (раб на 17 гр НОРМИР) Строки: наблюдаемые классы Столбцы: предсказанные классы				
	процент правиль.	G 1:1 p = ,25000	G 2:6 p = ,25000	G 3:10 p = ,25000	G 4:14 p = ,25000
G_1:1	100,0000	30	0	0	0
G_2:6	96,6667	0	29	1	0
G_3:10	86,6667	0	0	26	4
G_4:14	83,3333	0	1	4	25
Всего	91,6667	30	30	31	29

Для более наглядного видения результатов лечения у пациентов III и IV группы на рисунке 22 представлены графики взаимной близости (удаленности) исследуемых групп, составленные на основе вычислений в дискриминантном анализе с использованием расстояния Махалонобиса.

График 3

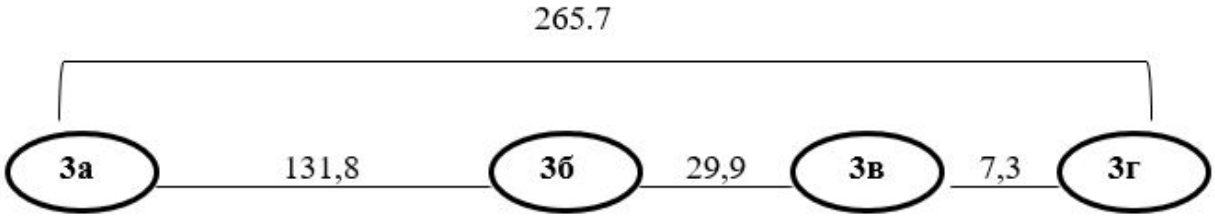
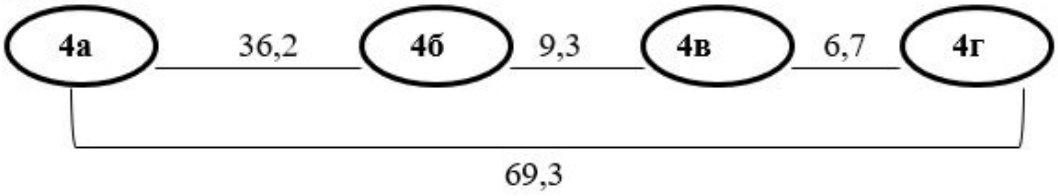


График 4



Условные обозначения: 3а – пациенты III группы до лечения, 3б – пациенты III группы через месяц от начала лечения, 3в – пациенты III группы через 5 месяцев лечения, 3г – пациенты III группы после курса лечения; 4а – пациенты IV группы до лечения, 4б – пациенты IV группы через месяц от начала лечения, 4в – пациенты IV группы через 5 месяцев лечения, 4г – пациенты IV группы после курса лечения.

Рисунок 22 – Схема взаимной близости (удаленности) III и IV групп пациентов по квадрату расстояния Махалонобиса

Анализ графиков 3, 4 показал, что у пациентов III группы за первый месяц терапии динамика изменений морфометрических показателей кожи выражена на 72,5 % интенсивнее, чем у пациентов IV группы. Помимо этого, преимущество в росте интенсивности показателей было отмечено и после 1 месяца лечения, и как следствие у пациентов, принимающих стандартные дозировки изотретиноина в форме LIDOSE, была зафиксирована более выраженная динамика изменения морфометрических показателей кожи в процессе лечения, превосходящая на 73,9 % динамику изменения соответствующих показателей у пациентов IV группы. Однако стоит отметить, что динамика изменения данных показателей в исследуемых группах после 5 месяца лечения была сопоставима, даже несмотря на применение низких доз препарата у пациентов IV группы, что позволило достичь выраженных и стабильных эффектов в процессе лечения в данной группе.

Таким образом, наше исследование показало, что терапия акне стандартными дозировками изотретиноина в форме LIDOSE имеет более высокие результаты клинической эффективности, которая подтверждается более выраженной и значимой динамикой морфометрических показателей кожи в процессе лечения. Наряду с этим, исследование показало хорошую переносимость и безопасность использования изотретиноина в форме LIDOSE в данных группах.

Статистически значимыми различиями между группами в количественном выражении нежелательных явлений явились фациальный дерматит и ксероз кожи. Также стоит отметить, что степень проявления нежелательных эффектов у пациентов, принимающих низкие дозы изотретиноина в форме LIDOSE, выражена значительно меньше. Данный подход позволил уменьшить степень выраженности нежелательных явлений стандартно проводимой терапии. И несмотря на то, что эффективность стандартных доз по всем показателям выше, все же объективные методы исследования продемонстрировали удовлетворительную эффективность и низких доз изотретиноина в форме LIDOSE.

3.5 Анализ в сравнительном аспекте клинической эффективности и степени выраженности нежелательных явлений при использовании низких доз изотретинонина и изотретиноина в форме LIDOSE

Проведено сравнение клинической эффективности и безопасности лечения пациентов малыми дозами изотретиноина (II группа) и изотретиноина в форме LIDOSE (IV группа). Результаты терапии пациентов приведены в таблице 47.

Таблица 47 – Клиническая эффективность лечения пациентов с акне, получавших изотретиноин и изотретиноин в форме LIDOSE в малых дозах

Исходы лечения	Изотретиноин малые дозы (n = 30)		Изотретиноин малые дозы в форме LIDOSE (n = 30)	
	абс., чел.	%	абс., чел	%
Ремиссия	23	76,7	24	80,0
Улучшение	7	23,3	6	20,0
Без эффекта	0	0	0	0
Примечание: критерий z = –0.073; P = 0,942.				

Как следует из таблицы 47, статистически достоверных различий в клинической эффективности терапии пациентами малыми дозировками различных форм изотретиноина не выявлено.

У всех пациентов, завершивших курс лечения с улучшением, была зарегистрирована легкая степень тяжести (ДИА < 5). Сравнительные данные ДИА у пациентов II и IV групп приведены в таблице 48.

Таблица 48 – Динамика ДИА в процессе лечения у пациентов II и IV группы

Показатель ДИА	До лечения	Через 1 месяц терапии	Через 5 месяцев терапии	Через 1–5 дней после лечения
II группа	12,7 ± 1,1	9,0 ± 0,9	3,9 ± 1,5	0,7 ± 1,5
IV группа	12,7 ± 1,1	9,0 ± 0,9	3,9 ± 1,6	0,6 ± 1,4

Динамика снижения показателей ДИА у пациентов II и IV группы была сопоставима и близка по значениям: через месяц лечения показатель ДИА у всех пациентов снизился на 29,1 %, через 5 месяцев терапии на – 69,3 %. При завершении курса лечения снижение показателей ДИА у пациентов II группы составило 94,5 %, у пациентов IV группы – 95,3 %. Статистически достоверных различий между показателями ДИА у пациентов данных групп нет.

Был проведен анализ побочных эффектов, зарегистрированных на протяжении всего курса лечения различными формами малых доз системного изотретиноина (таблица 49).

Таблица 49 – Побочные эффекты, регистрируемые у пациентов на протяжении курса лечения различными формами системного изотретиноина в режиме малых доз

Побочные эффекты	Изотретиноин в форме LIDOSE малые дозы (n = 30)		Изотретиноин малые дозы (n = 30)	
	абс., чел.	%	абс., чел.	%
Хейлит	28	93,3	29	96,7
Фациальный дерматит	15	50,0	18	60,0
Ксероз кожи	2	6,7	2	6,7
Дислипидемии	4	13,3	6	20,0
Носовые кровотечения	—	—	1	3,3
Блефароконъюнктивит	—	—	—	—
Прочее	2	6,7	1	3,3

Подавляющее количество побочных эффектов у пациентов было зарегистрировано со стороны кожи и слизистых оболочек: явления хейлита встречались у 93,3–96,7 % пациентов, явления фациального дерматита – у 50,0–60,0 % пациентов. Статистически значимых различий в количественном составе возникших нежелательных явлений у пациентов исследуемых групп не выявлено (рисунок 23).

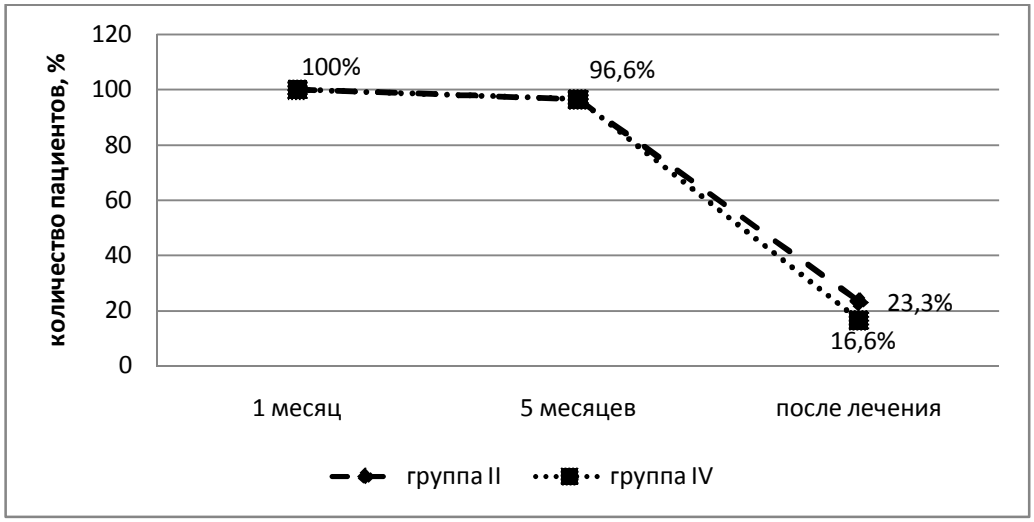


Рисунок 23 – Регистрация побочных эффектов у пациентов II и IV группы в процессе лечения

Данные о выраженности побочных эффектов со стороны кожи и слизистых оболочек, в зависимости от формы принимаемого препарата в различные временные отрезки терапии, приведены на рисунках 24, 25 и 26.

У пациентов исследуемых групп после первого месяца лечения преобладали явления незначительно выраженного (1 балл): хейлита (50,0–60,0 %), фациального дерматита (40,0 %), ксероза (6,7 %) (рисунок 26). У пациентов, принимавших низкие дозы изотретиноина в форме LIDOSE, на 16,7 % реже встречался умеренный (2 балла) хейлит и не было зарегистрировано ни одного случая умеренного фациального дерматита (рисунок 24).

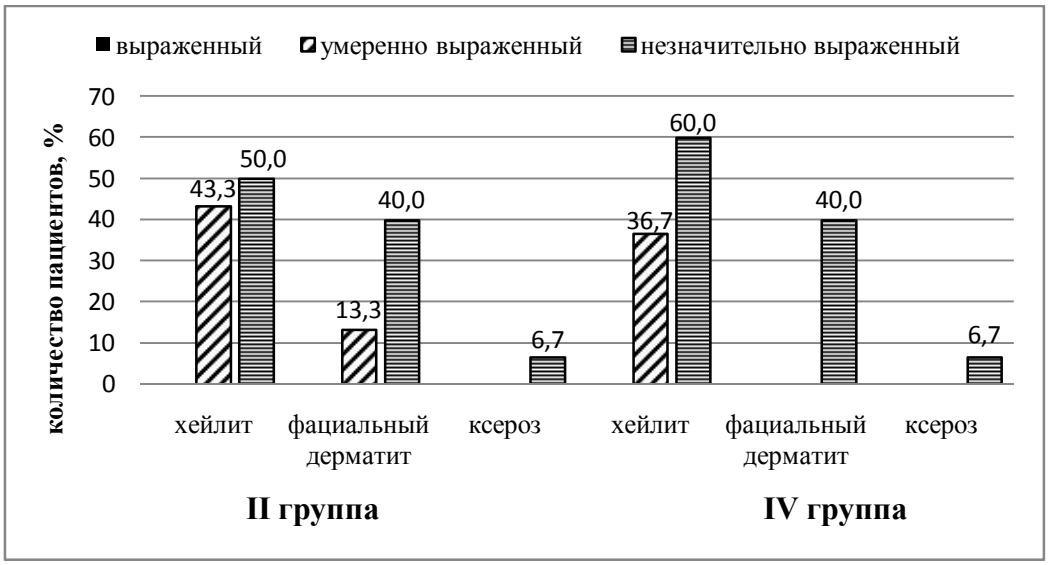


Рисунок 24 – Степень выраженности побочных эффектов у пациентов II и IV группы через 1 месяц после начала терапии

Через 5 месяцев от начала лечения у пациентов исследуемых групп также преобладали незначительно выраженные явления (1 балл) хейлита и фациального дерматита, встречавшийся в 76,7–80,0 % случаев, на 53,8–63,8 % снизилась частота встречаемости умеренных форм (2 балла) хейлита и не было зарегистрировано ни одного случая ксероза (рисунок 25).

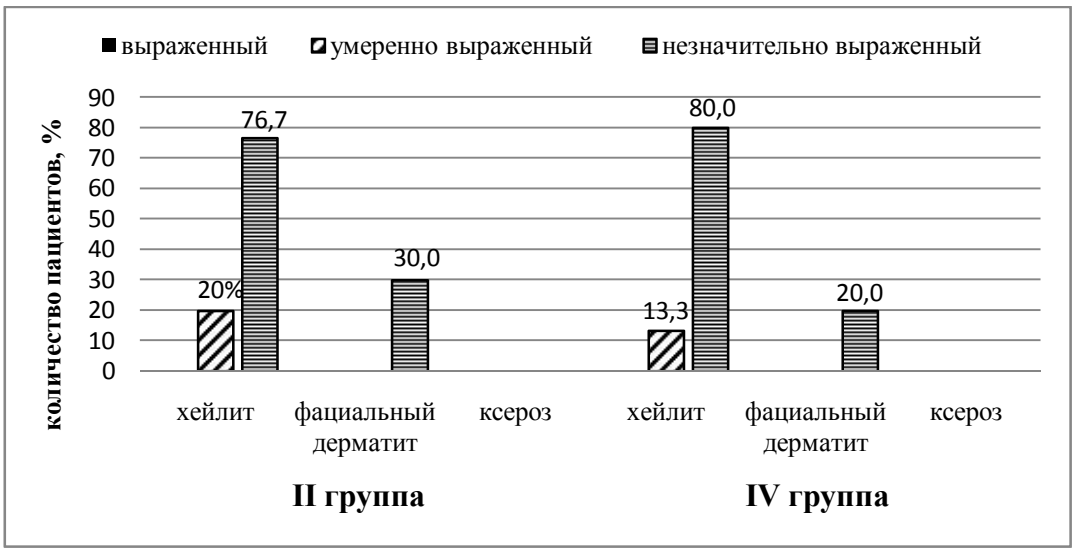


Рисунок 25 – Степень выраженности побочных эффектов у пациентов II и IV группы через 5 месяцев после начала терапии

С пятого месяца лечения до его завершения степень выраженности нежелательных явлениий со стороны кожи и слизистых оболочек у пациентов обеих групп продолжала снижаться: в группах были зарегистрированы незначительные (1 балл) явления хейлита (6,7–10,0 %) и фациального дерматита (3,3–6,7 %) (рисунок 26).

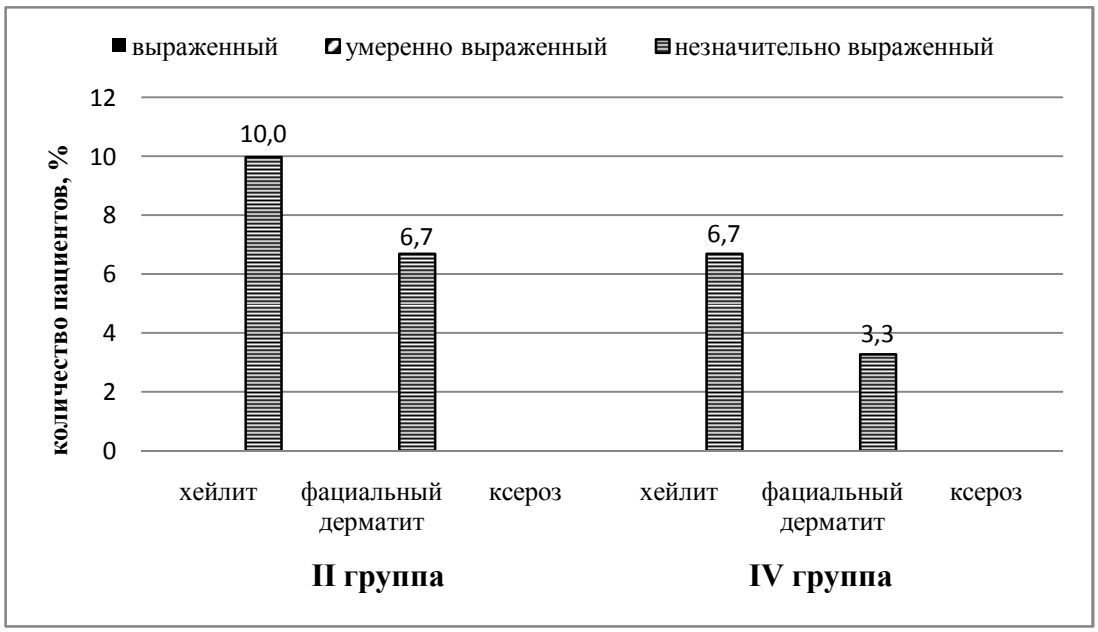


Рисунок 26 – Степень выраженности побочных эффектов у пациентов II и IV группы после завершения терапии

Таким образом, методика использования низких доз различных форм препаратов позволила уменьшить степень выраженности нежелательных явлений проводимой терапии и была сопоставима в исследуемых группах.

Был проведен сравнительный анализ динамики морфометрических показателей кожи пациентов исследуемых групп до лечения, через 1, через 5 месяцев и через 1–5 дней после завершения курса лечения.

На рисунке 27 представлена динамика изменения толщины эпидермиса на фоне терапии малыми дозировками изотретиноина и изотретиноина в форме LIDOSE.

В ходе лечения толщина эпидермиса у пациентов, принимавших низкие дозы изотретиноина в форме LIDOSE, уменьшилась на 38,6 мкм (30,1 %), низкие дозы обычного изотретиноина – на 40,9 мкм (31,2 %). Статистически значимых различий у пациентов сравниваемых групп не выявлено.

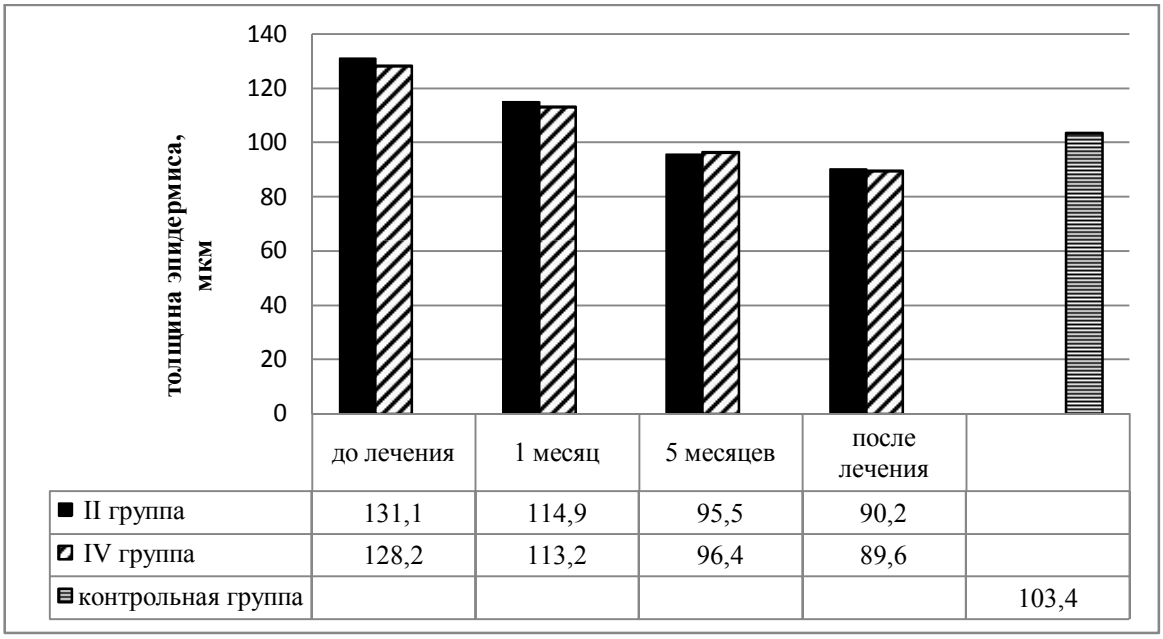


Рисунок 27 – Динамика толщины эпидермиса кожи лица на фоне терапии изотретиноином у пациентов II и IV групп

Также на фоне лечения у пациентов исследуемых групп увеличивалась акустическая плотность эпидермиса на 8,8–15,9 % (рисунок 28). Констатировано

отсутствие статистически значимых различий влияния препарата у пациентов II и IV групп на усиление и нормализацию дифференцировки кератиноцитов.

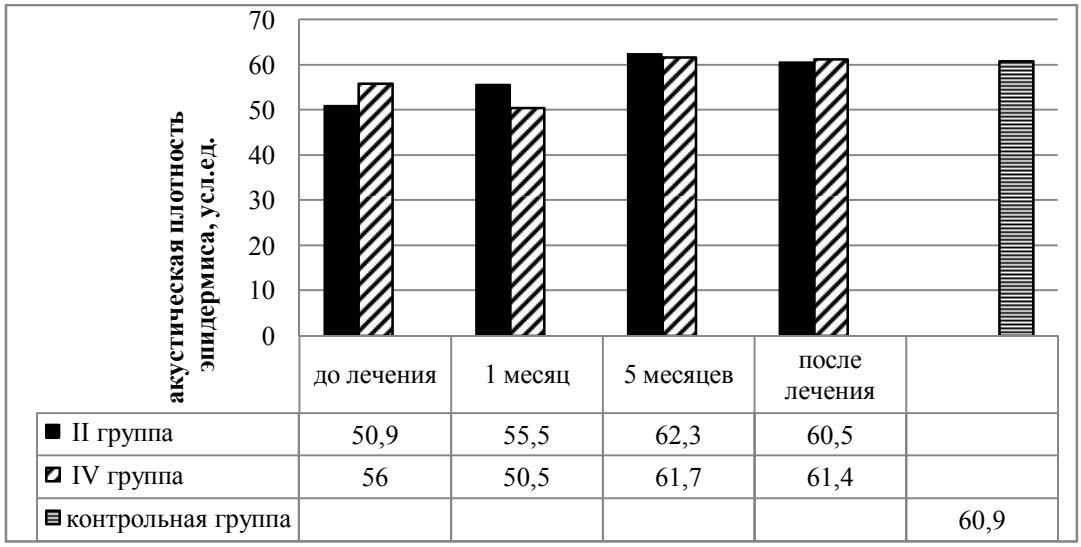


Рисунок 28 – Динамика акустической плотности эпидермиса кожи лица на фоне терапии изотретиноином у пациентов II и IV групп

У всех пациентов в процессе лечения отмечалось сопоставимое уменьшение толщины дермы на 4,3–7,5 %, наряду с достоверным ростом показателей ее акустической плотности на 20,8–28,6 % (рисунки 29 и 30).

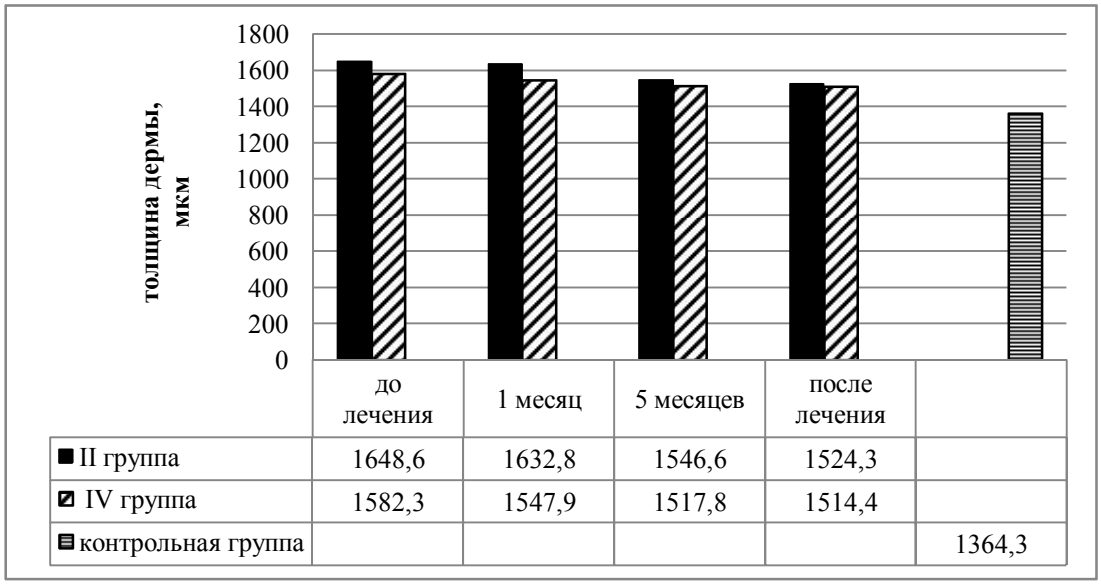


Рисунок 29 – Динамика толщины дермы кожи лица на фоне терапии изотретиноином у пациентов II и IV групп

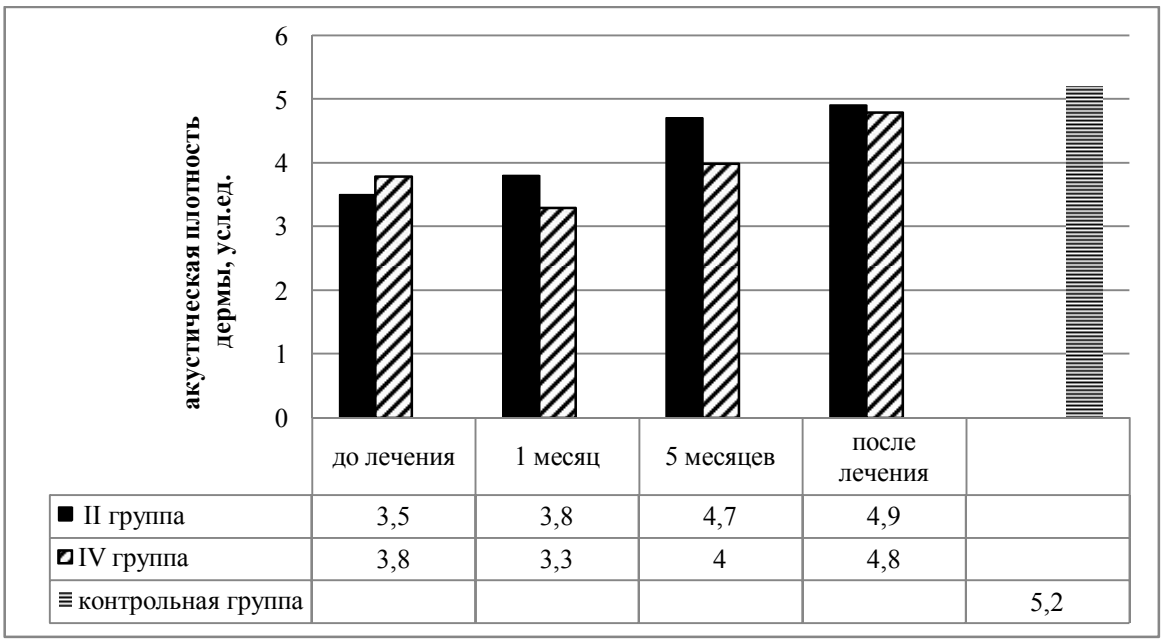


Рисунок 30 – Динамика акустической плотности дермы кожи лица на фоне терапии изотретиноином у пациентов II и IV групп

Статистически значимых различий между группами в динамике данных показателей зафиксировано не было.

Статистически значимых различий у пациентов исследуемых групп при оценке показателей себуметрии не выявлено (рисунок 31). У пациентов, принимавших низкие дозы препаратов, параметры себуметрии в процессе лечения снизились на 48,5–48,7 %, по сравнению с исходными значениями, достигая показателей контрольной группы на заключительном этапе мониторинга.

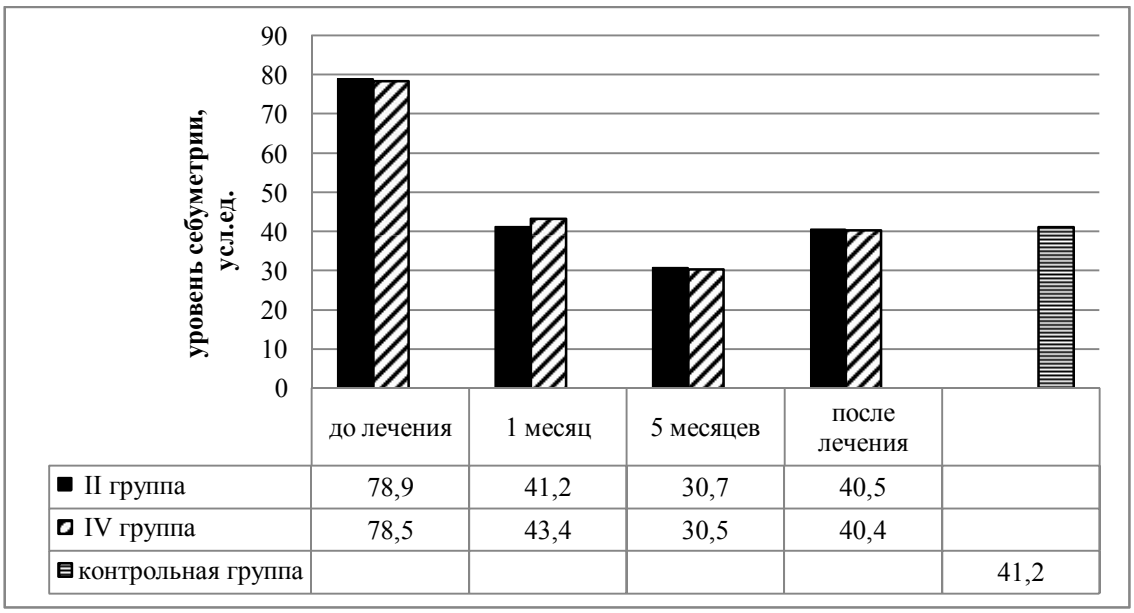


Рисунок 31 – Динамика показателей себуметрии на фоне терапии изотретиноином у пациентов II и IV групп

При анализе динамики показателей корнеометрии обращает на себя внимание наличие статистически значимых различий у пациентов II и IV групп с пятого месяца лечения, что выражалось в более высоких показателях увлажненности кожи на 3,3 % у пациентов IV группы (рисунок 32).

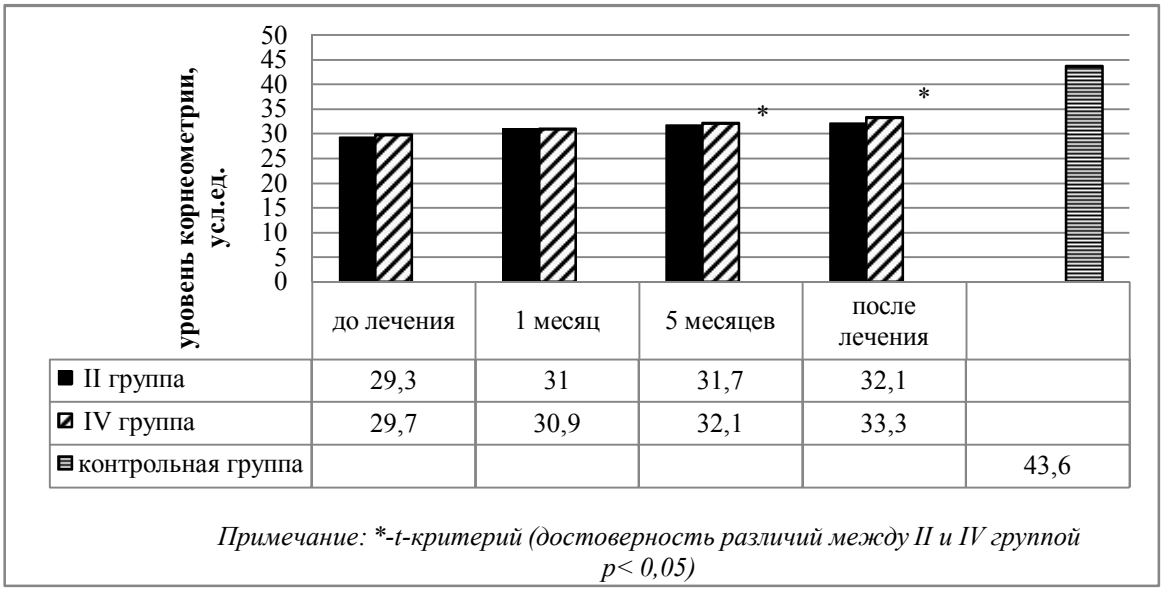
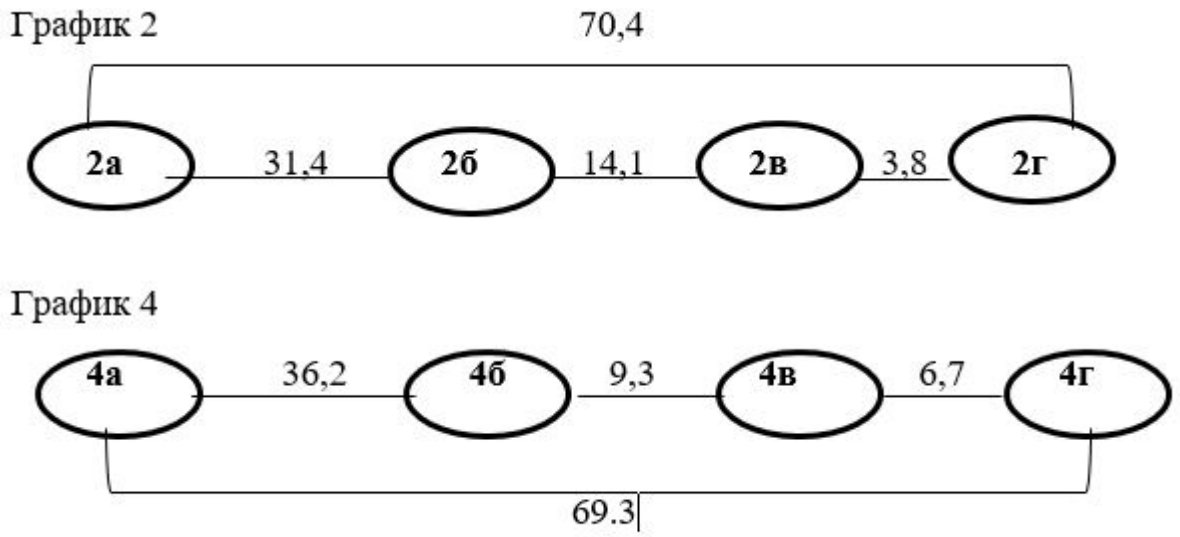


Рисунок 32 – Динамика показателей корнеометрии на фоне терапии изотретиноином у пациентов II и IV групп

На рисунке 33 представлены графики взаимной близости (удаленности) исследуемых групп, составленные на основе вычислений в дискриминантном анализе с использованием расстояния Махалонобиса.



Условные обозначения: 2а – пациенты I группы до лечения, 2б – пациенты I группы через месяц от начала лечения, 2в – пациенты I группы через 5 месяцев лечения, 2г – пациенты I группы после курса лечения; 4а – пациенты II группы до лечения, 4б – пациенты II группы через месяц от начала лечения, 4в – пациенты II группы через 5 месяцев лечения, 4г – пациенты II группы после курса лечения

Рисунок 33 – Схема взаимной близости (удаленности) II и IV групп по квадрату расстояния Махалонобиса

Рисунок 33 демонстрирует сопоставимую динамику изменения морфометрических показателей кожи в процессе всего курса лечения у пациентов, принимающих малые дозы препарата, вне зависимости от его формы. Имелись отличия в степени воздействия препаратов в определенные интервалы терапии. Так у пациентов, принимавших малые дозы изотретиноина в форме LIDOSE, несмотря на изначально меньшую стартовую дозу препарата, динамика роста данных показателей выше на 13,3 % в первый месяц лечения и превышает на 43,3 % интенсивность соответствующих показателей пациентов II группы на

заключительном этапе мониторинга.

Таким образом, исследование показало, что терапия акне малыми дозировками изотретиноина имеет сопоставимые результаты по клинической эффективности, переносимости и безопасности с группой, принимавшей малые дозировки изотретиноина в форме LIDOSE. Статистически значимых различий в количественном значении побочных эффектов на фоне терапии у пациентов данных групп не было выявлено.

Наряду с этим была выявлена статистически достоверная более выраженная динамика морфометрических показателей кожи в первый месяц лечения и на заключительном этапе мониторинга у пациентов IV группы, что свидетельствует о более быстром развитии лечебного эффекта и сохранении стойкого воздействия препарата на ретиноидные рецепторы даже в режиме уменьшения дозировки изотретиноина в форме LIDOSE.

3.6 Сравнительный анализ эффективности и безопасности различных форм и доз изотретиноина при лечении среднетяжелой и тяжелой формы *acne vulgaris*

При проведении сравнительной оценки клинической эффективности различных форм и режимов дозирования изотретиноина выявлено, что терапия среднетяжелой и тяжелой формы *acne vulgaris* стандартными дозировками препаратов имеет более высокую клиническую эффективность по сравнению с лечением препаратами в низких дозах, что позволяет 90,0–93,3 % пациентов достичь клинической ремиссии (рисунок 34).

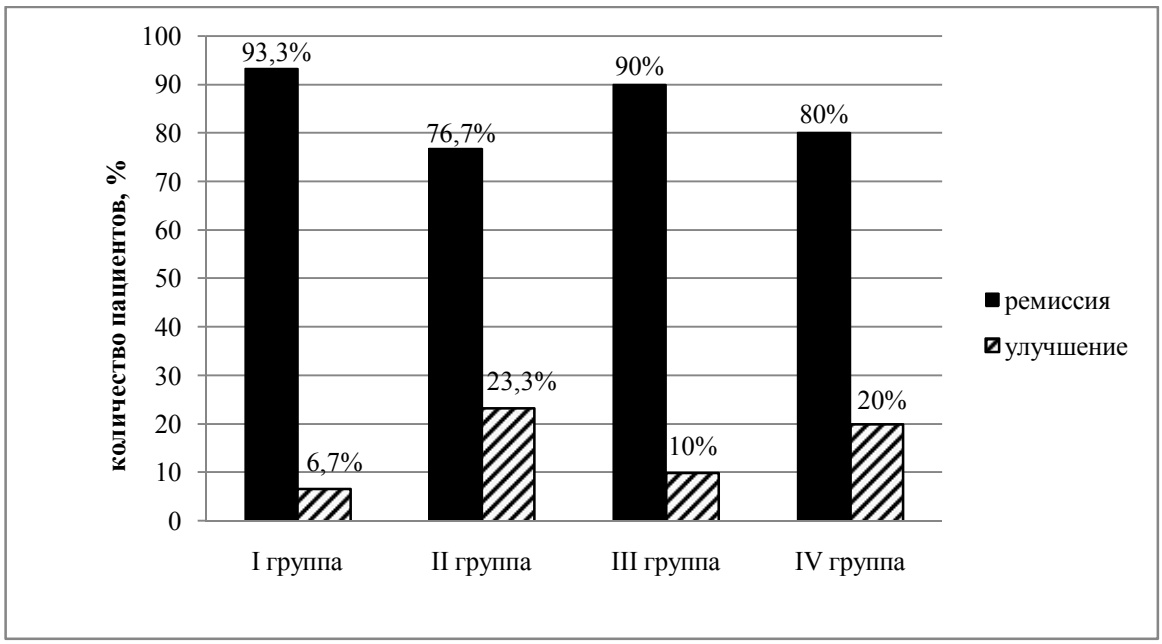


Рисунок 34 – Клиническая эффективность лечения пациентов с акне

Проведенное исследование показало, что стандартные дозы изотретиноина в форме LIDOSE по клинической эффективности достоверно не отличаются от обычной формы изотретиноина. Также исследование показало хорошую эффективность и полностью сопоставимые результаты лечения и низких доз различных форм изотретиноина, при которых 76,7–80,0 % пациентов достигали клинической ремиссии. Ни одного случая завершения лечения без эффекта зарегистрировано не было. При этом клиническая эффективность терапии стандартными дозами различных форм изотретиноина все же выше, чем при использовании низких доз препаратов.

Проведенная терапия способствовала быстрой и выраженной динамике снижения показателей ДИА у пациентов всех групп (рисунок 35). Снижение индекса в первые месяцы лечения было сопоставимо в группах, принимавших как стандартные, так и малые дозы препаратов, и составило 3,9 балла (30,7 %) и 3,7 балла (29,1 %) соответственно. Достоверные различия между показателями ДИА у пациентов, получавших разные дозировки препаратов, появились лишь к 5 месяцу лечения (так, при клиническом осмотре у пациентов с малыми дозами чаще были зарегистрированы умеренные (6–15) комедональные и/или

папуло-пустулезные элементы). Однако, при этом средний показатель ДИА у всех пациентов с 5 месяца лечения был < 5, что соответствует легкой степени тяжести. Динамика ДИА при использовании стандартных доз препаратов была более выражена при сравнении с малыми дозами на пятом месяце терапии и после окончания курса лечения на 16,9 % и на 11,8 % соответственно, при этом динамика показателя была одинакова в группах, принимавших различные формы препаратов.

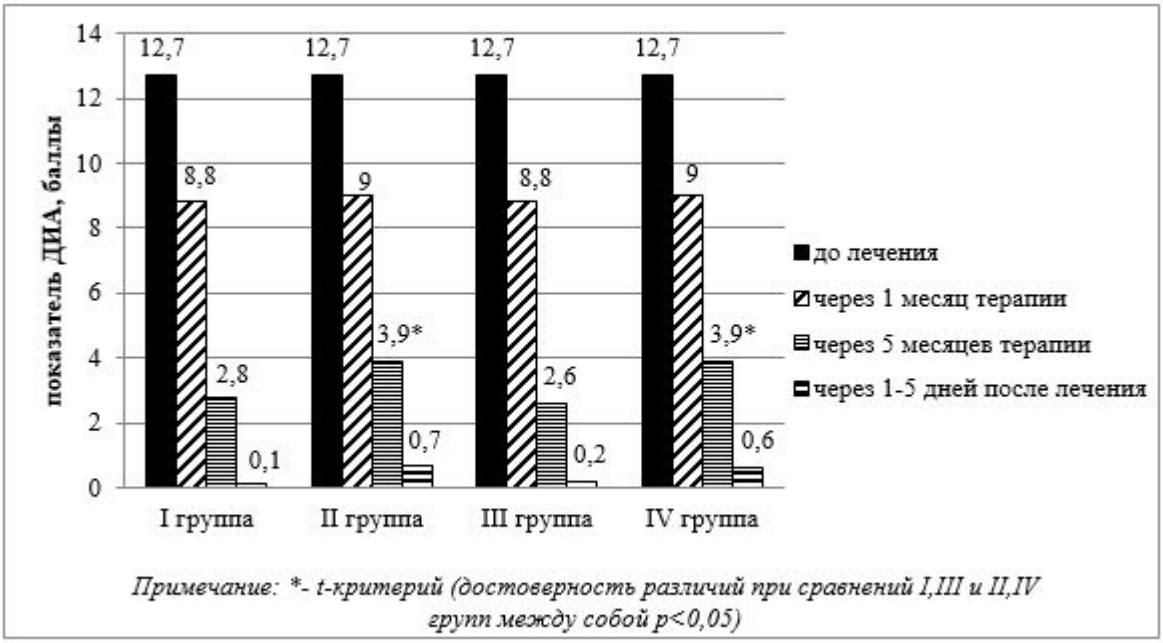
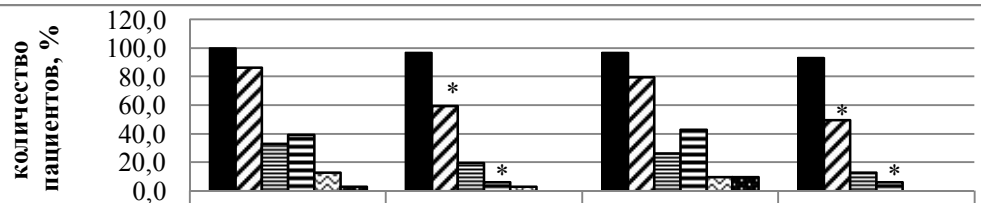


Рисунок 35 – Динамика ДИА у пациентов с акне в процессе лечения изотретиноином

Исследование показало хорошую переносимость и безопасность терапии во всех исследуемых группах. Подавляющее большинство побочных эффектов было представлено со стороны кожи и слизистых оболочек: явления хейлита встречались у 93,3–100,0 % пациентов, фациального дерматита – у 50,0–86,7 % пациентов, ксероза – у 6,7–43,3 % пациентов (рисунок 36).



	I группа	II группа	III группа	IV группа
хейлит	100,0	96,7	96,7	93,3
фациальный дерматит	86,7	60,0	80,0	50,0
дислипидемии	33,3	20,0	26,7	13,3
ксероз	40,0	6,7	43,3	6,7
носовые кровотечения	13,3	3,3	10,0	
блефароконъюнктивит	3,3		10,0	

*Примечание: *- z-критерий (достоверность различий при сравнении I, III и II, IV групп между собой p<0,05)*

Рисунок 36 – Побочные эффекты у пациентов с акне в процессе лечения изотретиноином

В ходе исследования достоверно реже у пациентов, получавших малые дозы препаратов, встречались только фациальный дерматит и ксероз. Однако степень проявления этих побочных эффектов у пациентов исследуемых групп была различна и напрямую зависила от дозы препаратов.

Через месяц после начала лечения у пациентов со стандартными дозами препаратов преобладал умеренно выраженный (2 балла) хейлит (у 83,3–90,0 %), умеренно выраженный (2 балла) фациальный дерматит (у 40,0 % пациентов I группы, у 16,7 % – III группы), в 6,7–16,7 % встречался умеренный (2 балла) ксероз. В группах пациентов с малыми дозами, напротив, преобладал незначительно выраженный (1 балл) хейлит (у 50,0–60,0 %) и незначительно выраженный (1 балл) фациальный дерматит (у 40,0 %), регистрировался незначительно выраженный (1 балл) ксероз (6,7 %). Но, хоть степень выраженности нежелательных явлений со стороны кожи и слизистых оболочек и была ниже при терапии малыми дозами препаратов, это не являлось принципиальным, т. к. стандартные дозы препаратов давали выраженный (3 балла) хейлит, фациальный дерматит и ксероз только у единичных пациентов, а

использование правильного увлажняющего ухода быстро нивилировало эту высокую степень выраженности, переводя ее в «умеренную» или «незначительную». Стоит отметить, что при клиническом осмотре пациентов на контрольном приеме через 2 недели после окончания лечения все нежелательные явления со стороны кожи и слизистых оболочек, выявленные у пациентов на заключительном этапе мониторинга, отсутствовали.

Анализ побочных эффектов со стороны лабораторных показателей крови показал, что у пациентов исследуемых групп в разные временные интервалы терапии было зафиксировано повышение уровня ХС на 6,5–8,9 %, ТГц – на 21,4–23,1 %, ЛПНП на 7,1–10,3 %, ЛПОНП – на 25,0–28,6 %, по сравнению с первоначальными показателями. Стоит отметить, что несмотря на статистически значимый рост данных показателей, они все равно оставались в пределах установленных лабораторных нормативных значений. При этом частота возникновения побочных эффектов со стороны лабораторных показателей крови при терапии стандартными дозами препаратов достоверно не превышала таковую при малых дозах.

При ультразвуковом исследовании кожи пациентов с акне после проведенного курса лечения значительно уменьшилась толщина эпидермиса и увеличилась его акустическая плотность. Со стороны дермы было отмечено утолщение, уплотнение и выравнивание границ за счет улучшения ее структурной организации (рисунок 37).

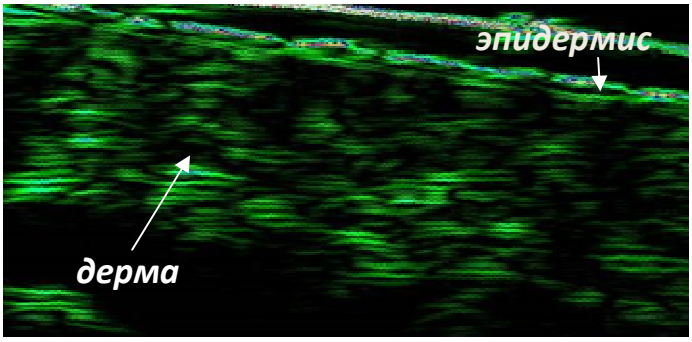
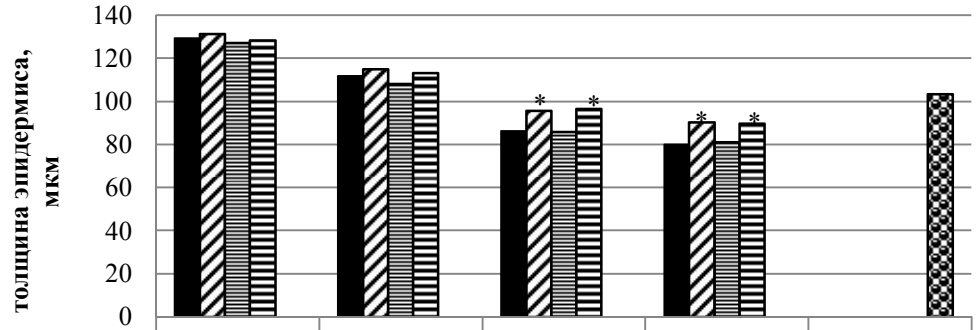


Рисунок 37 – Ультразвуковое сканирование кожи лица в области щеки у пациента с акне после лечения

До начала лечения у всех пациентов отмечалось утолщение эпидермиса на 18,6–21,1 %, по сравнению с контрольными значениями. В ходе лечения толщина эпидермиса у пациентов, принимавших стандартные дозы препаратов, уменьшилась на 46,2–49,4 мкм (36,3–38,2 %), низкие дозы – на 38,6–40,9 мкм (30,1–31,2 %) При этом необходимо отметить, что у пациентов II, IV группы толщина эпидермиса продолжала уменьшаться, даже на фоне снижения дозировки препарата (рисунок 38).

После проведенного лечения толщина эпидермиса у пациентов, принимавших стандартные дозы препаратов, уменьшилась на 22,5–23,5 мкм (21,8–22,7 %), в группах с малыми дозами препаратов – на 13,2–13,8 мкм (12,8–13,3 %), по сравнению с контрольными значениями.



	до лечения	1 месяц	5 месяцев	после лечения	
I группа	129,3	111,9	86,2	79,9	
II группа	131,1	114,9	95,5	90,2	
III группа	127,1	108	85,7	81	
IV группа2	128,2	113,2	96,4	89,6	
контрольная группа					103,4

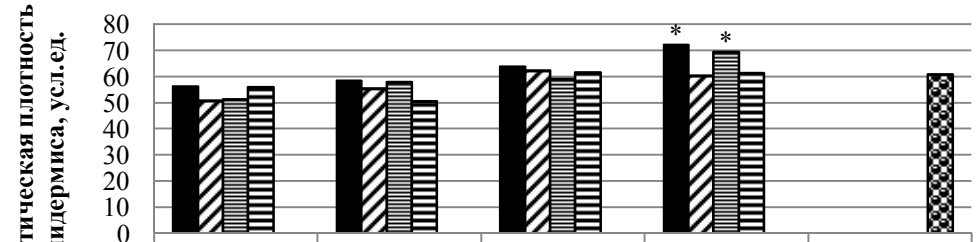
*Примечание: *- t-критерий (достоверность различий при сравнений I,III и II,IV групп между собой p<0,05)*

Рисунок 38 – Динамика толщины эпидермиса на фоне терапии у пациентов с акне

Также после проведенного курса лечения достоверно увеличилась акустическая плотность эпидермиса в I и III группах на 16,0–18,2 у. е.

(22,2–26,2 %), во II и IV группах – на 5,4–9,6 у. е. (8,8–15,9 %). При этом данный показатель у пациентов, получивших терапию стандартными дозами препаратов, после лечения достоверно на 12,4–15,7 % превышал соответствующие показатели контрольной группы и на 11,7–16,2 % – показатели групп, принимавших препараты в низких дозах (рисунок 39). Статистически значимых различий между динамикой показателей толщины и акустической плотности эпидермиса у пациентов, принимавших различные формы препаратов, не выявлено.

Полученные данные отражают более выраженное влияние стандартных доз различных форм препаратов на усиление и нормализацию процессов дифференцировки кератиноцитов.



	до лечения	1 месяц	5 месяцев	после лечения	
I группа	56,2	58,5	63,9	72,2	
II группа	50,9	55,5	62,3	60,5	
III группа	51,3	57,9	59,2	69,5	
IV группа	56	50,5	61,7	61,4	
контрольная группа					60,9

*Примечание: *-t-критерий(достоверность различий при сравнении I, III и II,IV групп между собой p<0,05)*

Рисунок 39 – Динамика акустической плотности эпидермиса на фоне терапии у пациентов с акне

У пациентов с акне до начала лечения отмечалось утолщение дермы на 218–273,5 мкм 13,8–17,2 % и снижение ее акустической плотности на 1,4–2 у. е. 26,9–38,5 % за счет воспаления, по сравнению с контрольной группой (рисунки 40 и 41).

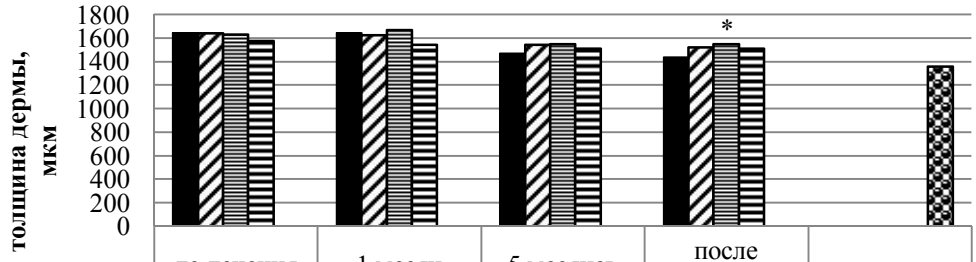
В процессе лечения отмечалось уменьшение толщины дермы по сравнению с исходными значениями на 86,2–209,1 мкм (5,3–12,7 %) у пациентов,

получавших стандартные дозировки препаратов, и на 67,9–124,3 мкм (4,3–7,5 %) – малые дозировки. Наряду с этим отмечался достоверный рост показателей акустической плотности дермы: на 2,8–3,1 у. е. (44,4–49,2 %) в I и III группах, на 1–1,4 у. е. (20,8–28,6 %) – во II и IV группах.

У пациентов, принимавших стандартные дозы препаратов, в конце первого месяца лечения толщина дермы была такой же высокой, а акустическая плотность такой же низкой, как и до начала терапии. Объяснить это можно обострением заболевания у пациентов данных группы на 2–3 неделе лечения. Чего удалось избежать у пациентов, получавших малые дозы препаратов, поэтому клинически обострение кожного процесса в этих группах протекало менее выраженно, и толщина дермы начинала уменьшаться уже на 1,9–2,2 % в первые недели терапии.

С первого по пятый месяц лечения у пациентов всех исследуемых групп отмечалось уменьшение толщины дермы на 122,4–171,6 мкм (7,5–10,5 %) в I, III группах и на 30,1–86,2 мкм (1,9–5,3 %) – во II, IV группах с выраженным ростом акустической плотности на 0,6-0,7 у. е. (14,3–15,9 %) и 0,7–0,9 у. е. (17,5–19,1 %) соответственно. Это отражало сопоставимый противовоспалительный эффект различных доз и форм ретиноидов.

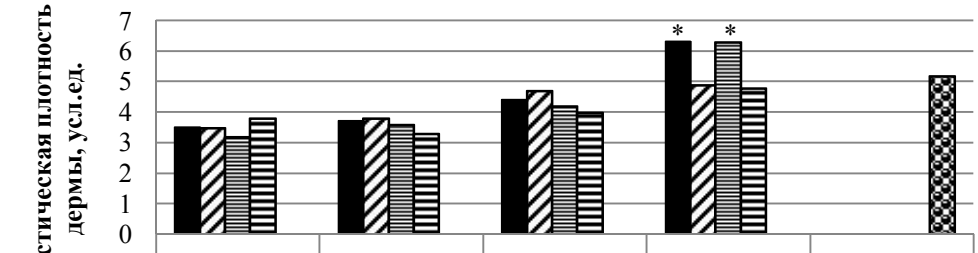
На заключительном измерении после лечения у всех пациентов было зафиксировано достоверное утолщение дермы по сравнению с показателями контрольной группы. В группах пациентов, принимавших стандартные дозы препаратов, показатели акустической плотности дермы значительно превышали контрольные значения и достоверно отличались от них. Однако самый высокий показатель толщины дермы, достоверно превышающий на 12,1 % соответствующий показатель контрольной группы, наряду с высоким показателем акустической плотности, превосходящим на 17,5 % аналогичный показатель контрольной группы, был зафиксирован у пациентов III группы. А это в условиях наступившей клинической ремиссии указывает на более выраженную способность стандартных доз изотретиноина в форме LIDOSE усиливать пролиферативные возможности дермы, по сравнению со стандартными дозами традиционного изотретиноина.



	до лечения	1 месяц	5 месяцев	после лечения	
I группа	1643,6	1641,2	1469,6	1434,5	
II группа	1648,6	1632,8	1546,6	1524,3	
III группа	1637,8	1673,4	1551,6	1551,6	
IV группа	1582,3	1547,9	1517,8	1514,4	
контрольная группа					1364,3

*Примечание: *-t-критерий (достоверность различий при сравнении III и I,II,IV групп между собой p< 0,05)*

Рисунок 40 – Динамика толщины дермы на фоне терапии у пациентов с акне



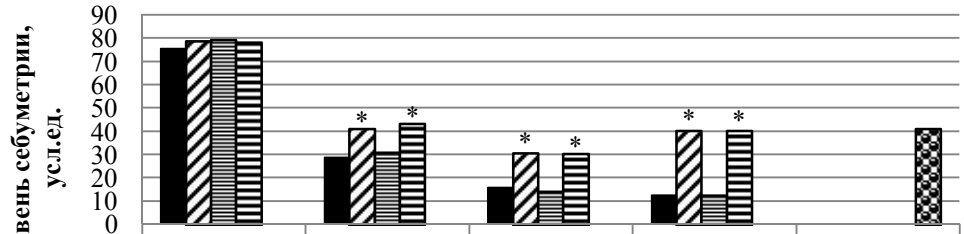
	до лечения	1 месяц	5 месяцев	после лечения	
I группа	3,5	3,7	4,4	6,3	
II группа	3,5	3,8	4,7	4,9	
III группа	3,2	3,6	4,2	6,3	
IV группа	3,8	3,3	4	4,8	
контрольная группа					5,2

*Примечание: *- t-критерий (достоверность различий между I.III и II.IV группами между собой p< 0,05)*

Рисунок 41 – Динамика акустической плотности дермы на фоне терапии у пациентов с акне

Исследование показало, что себосупрессивный эффект различных форм системного изотретиноина носит выраженный дозозависимый характер (рисунок 42). У пациентов исследуемых групп показатели себуметрии превышали

на 34,2–38,2 у. е. (45,4–48,1 %) показатели контрольной группы. В процессе лечения у пациентов I и III группы параметры себуметрии снизились на 63,1–66,8 у. е. (83,7–84,1 %) по сравнению с исходными значениями. У пациентов II и IV группы себосупрессивный эффект был хорошо выражен до 5 месяца лечения, а в дальнейшем, на фоне снижения суточной дозы препарата, деятельность сальных желез начинала восстанавливаться и на заключительном этапе мониторинга показатели себуметрии достигали значений контрольной группы. Таким образом, у пациентов, получавших лечение малыми дозами препаратов, на протяжении всего курса терапии показатели себуметрии снизились на 38,1–38,4 у. е. (48,5–48,7 %) по сравнению с исходными значениями и достоверно не отличались от показателей контрольной группы, но уступали на 68,8–69,6 % стандартным дозам.



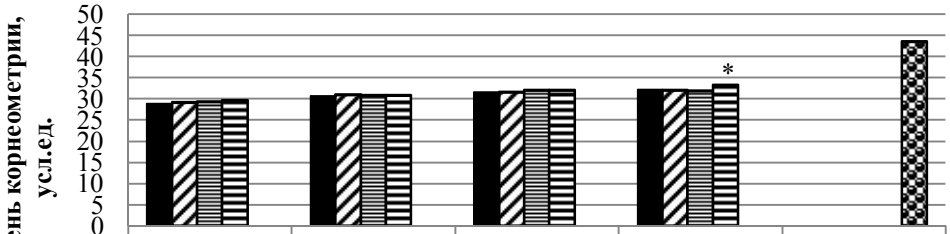
	до лечения	1 месяц	5 месяцев	после лечения	
I группа	75,4	28,7	15,6	12,3	
II группа	78,9	41,2	30,7	40,5	
III группа	79,4	31	14,4	12,6	
IV группа	78,5	43,4	30,5	40,4	
контрольная группа					41,2

*Примечание: *-t-критерий (достоверность различий между II,IV и I,III группами между собой p< 0,05)*

Рисунок 42 – Динамика показателей себуметрии на фоне терапии у пациентов с акне

Анализ динамики показателей корнеометрии показал, что изначально кожа в области лица у пациентов исследуемых групп была пересушенной и параметры корнеометрии до начала лечения были ниже на 14,2–15,6 у. е. (32,6–35,1 %)

показателей контрольной группы (рисунок 43). Перед началом лечения системным изотретиноином всем пациентам был подобран увлажняющий уход за кожей, вследствие чего даже на фоне лечения ретиноидами у пациентов, получавших препараты в режиме стандартных доз, отмечалось увеличение показателей влажности кожи лица на 2,5–3,4 у. е. 7,8–10,6 %. На заключительном этапе мониторинга у пациентов IV группы показатели корнеометрии были достоверно выше и превосходили на 3,3–4,2 % аналогичные показатели пациентов других групп. А это означает, что стандартные дозировки различных форм изотретиноина в процессе терапии не усугубляют изначально низкие показатели влажности кожи у пациентов с акне.



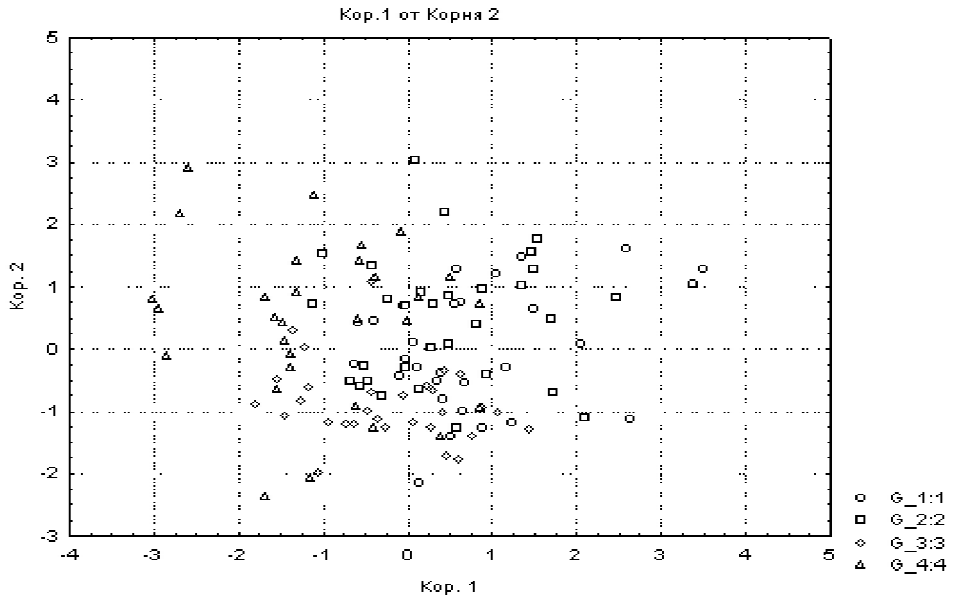
	до лечения	1 месяц	5 месяцев	после лечения	
I группа	28,8	30,6	31,6	32,2	
II группа	29,3	31	31,7	32,1	
III группа	29,4	30,9	32,1	31,9	
IV группа	29,7	30,9	32,1	33,3	
контрольная группа					43,6

*Примечание: *-t-критерий (достоверность различий при сравнении IV и I,II,III групп между собой p< 0,05)*

Рисунок 43 – Динамика показателей корнеометрии на фоне терапии у пациентов с акне

Для оценки динамики изменения морфометрических показателей кожи пациентов всех исследуемых групп были построены поточечные графики (рисунки 44, 45 и 46).

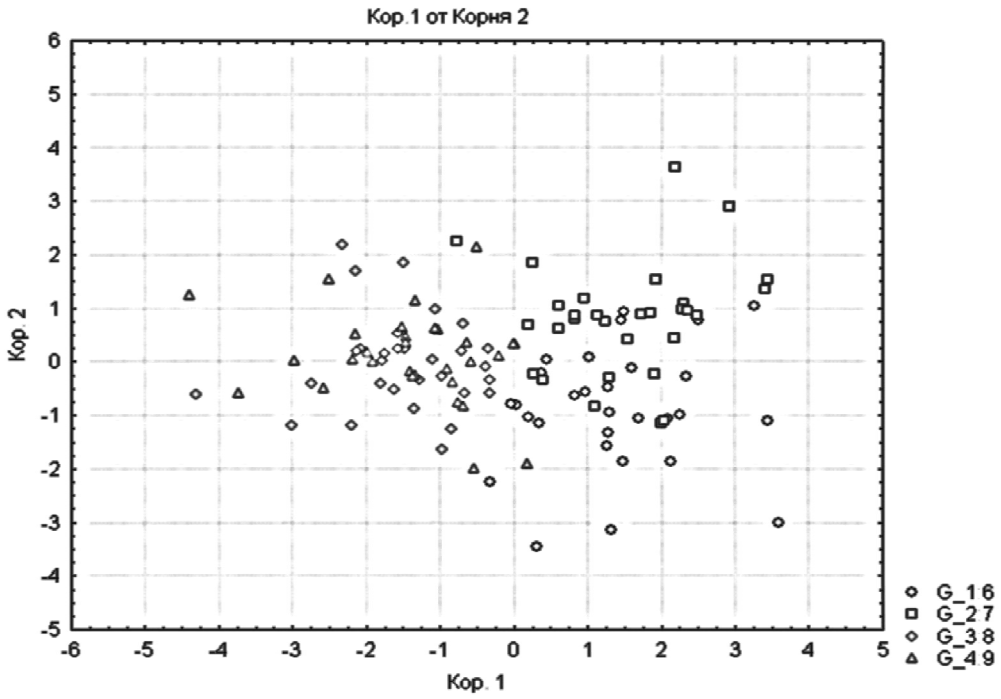
Рисунок 44 демонстрирует, что до начала лечения морфометрические показатели кожи у пациентов всех групп были сопоставимы.



Примечание: Условные обозначения: △ – I группа., □ – II группа, ◊ – III группа, ○ – IV группа.

Рисунок 44 – Поточечное распределение пациентов исследуемых групп до начала лечения в системе координат канонических переменных

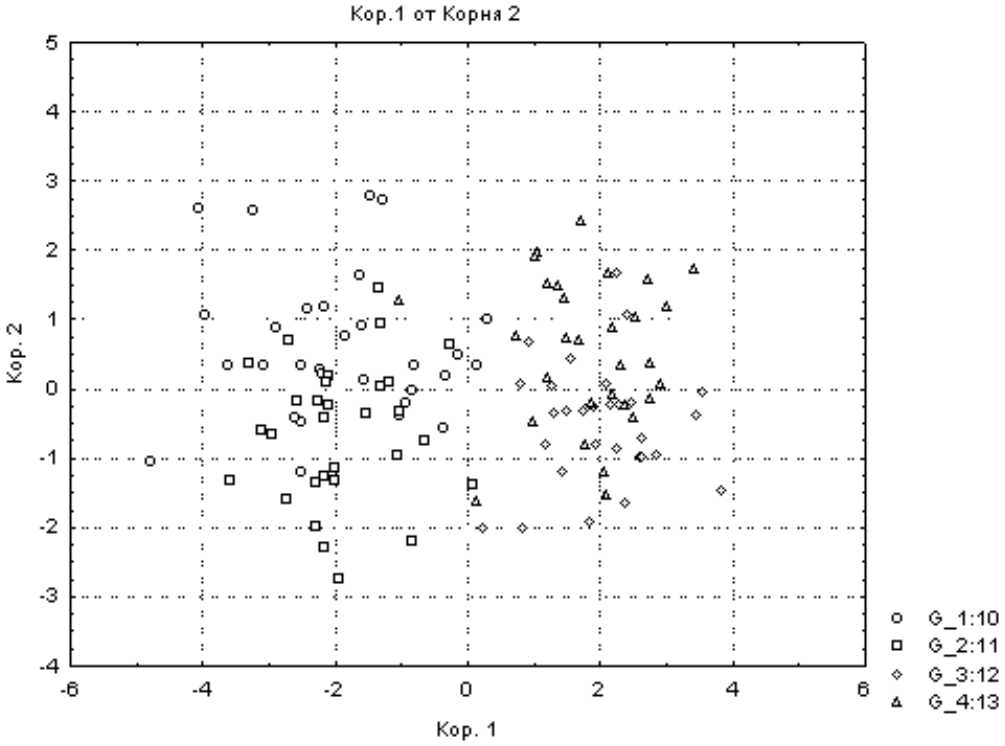
Через месяц от начала терапии исследуемые показатели находились близко относительно друг друга, хотя уже была заметна намечающаяся сгруппированность результатов между I и III группами, и II и IV группами соответственно (рисунок 45). Это отражает более выраженное воздействие стандартных доз различных форм изотретиноина в первый месяц лечения на динамику изменений морфометрических показателей кожи лица (более выраженное уменьшение толщины эпидермиса, увеличение его акустической плотности, более выраженное себосупрессивное действие), в отличие от малых доз.



Примечание: Условные обозначения: △ – I группа., □ – II группа, ◊ – III группа, ○ – IV группа.

Рисунок 45 – Поточечное распределение пациентов исследуемых групп через 1 месяц от начала лечения в системе координат канонических переменных

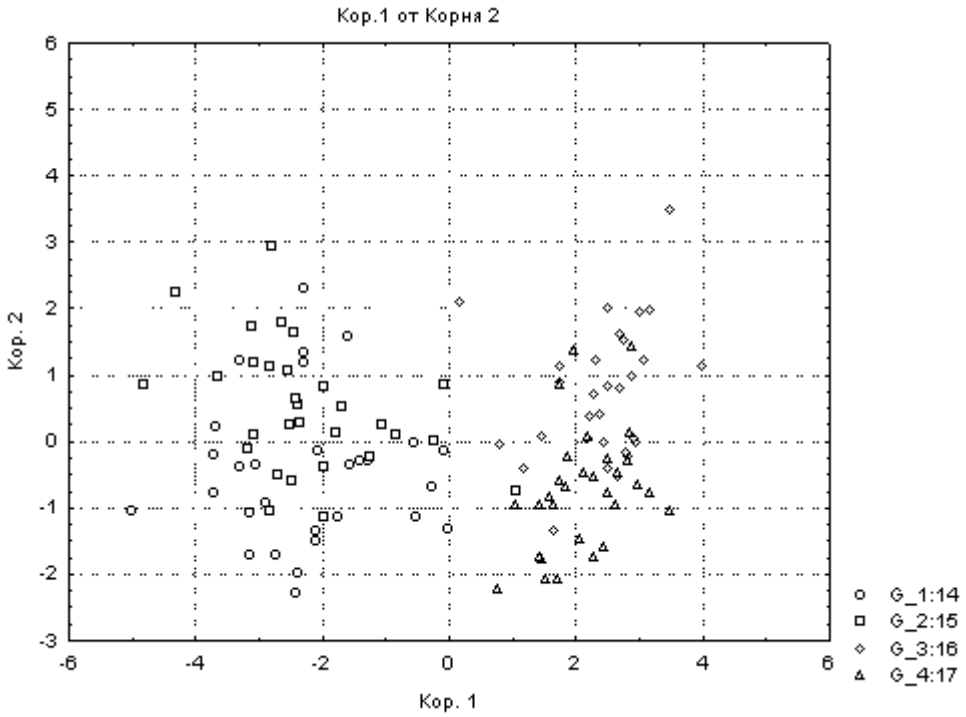
Через пять месяцев лечения разделение между группами, принимающими стандартные и малые дозировки препаратов, стало более явным, что было подтверждено более выраженным уменьшением толщины эпидермиса, дермы, увеличением их акустических плотностей, более выраженным себосупрессивным действием стандартных доз различных форм изотретиноина (рисунок 46).



Примечание: Условные обозначения: △ – I группа., □ – II группа, ◊ – III группа, ○ – IV группа.

Рисунок 46 – Поточечное распределение пациентов исследуемых групп через 5 месяцев от начала лечения в системе координат канонических переменных

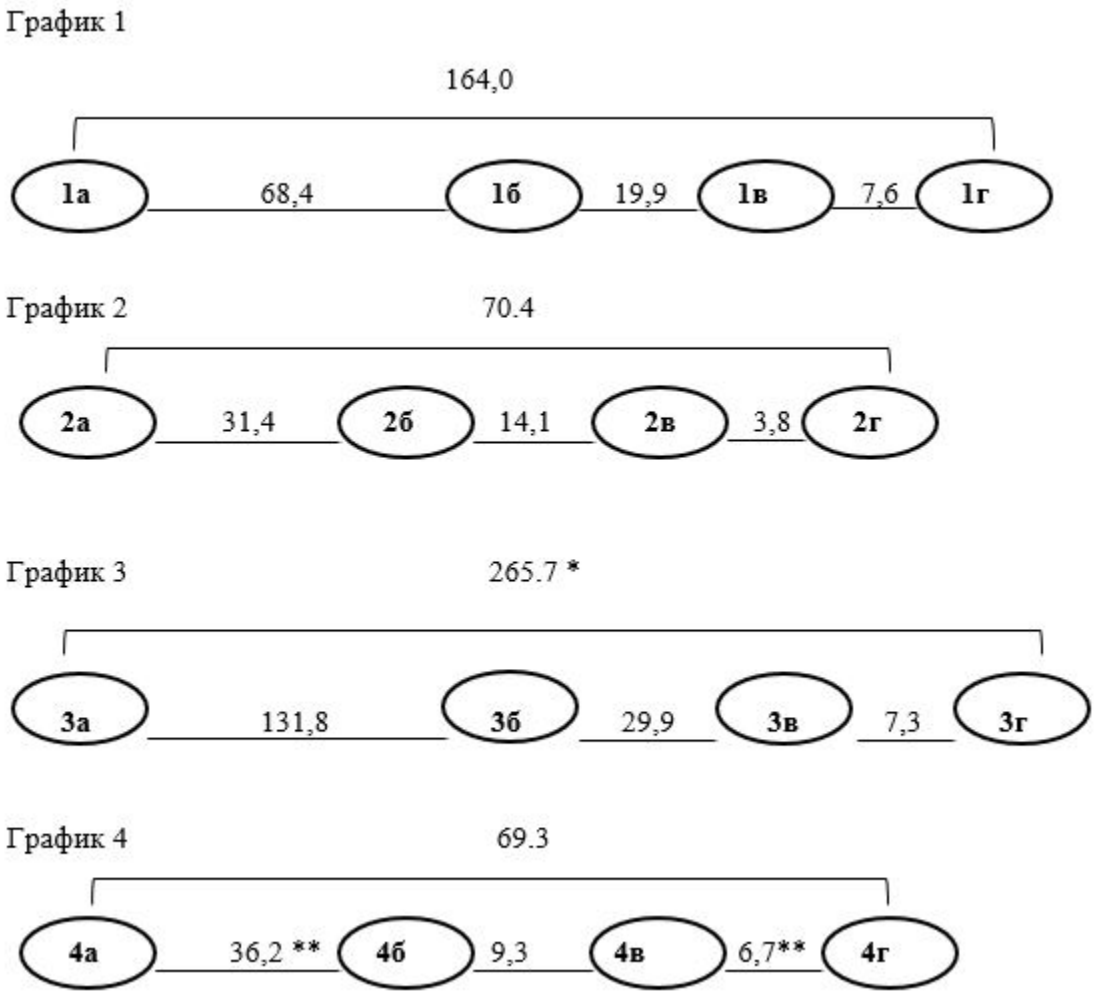
После завершения курса лечения было зарегистрировано окончательное расхождение данных вышеупомянутых морфометрических показателей кожи между группами, принимающими стандартные и малые дозировки препарата (рисунок 47). Между тем различий в группах, принимающих изотретиноин в различных формах, не зафиксировано.



Примечание: Условные обозначения: △ – I группа., □ – II группа, ◊ – III группа, ○ – IV группа.

Рисунок 47 – Поточечное распределение пациентов исследуемых групп после лечения в системе координат канонических переменных

Однако анализ графиков, демонстрирующих схемы взаимной близости (удаленности) исследуемых групп по квадрату расстояния Махалонобиса, показал, что наибольшую степень влияния на ретиноидные рецепторы кожи в процессе лечения оказывала стандартная дозировка изотретиноина в форме LIDOSE, превосходящая более чем на 38,3 % динамику изменения соответствующих показателей у пациентов, принимавших стандартные дозы системного изотретиноина, и более чем на 73,5–73,9 % – у пациентов, принимавших малые дозы препарата (рисунок 48).



Условные обозначения: 1а – пациенты I группы до лечения, 1б – пациенты I группы через месяц от начала лечения, 1в – пациенты I группы через 5 месяцев лечения, 1г – пациенты I группы после курса лечения; 2а – пациенты II группы до лечения, 2б – пациенты II группы через месяц от начала лечения, 2в – пациенты II группы через 5 месяцев лечения, 2г – пациенты II группы после курса лечения; 3а – пациенты III группы до лечения, 3б – пациенты III группы через месяц от начала лечения, 3в – пациенты III группы через 5 месяцев лечения, 3г – пациенты III группы после курса лечения; 4а – пациенты IV группы до лечения, 4б – пациенты IV группы через месяц от начала лечения, 4в – пациенты IV группы через 5 месяцев лечения, 4г – пациенты IV группы после курса лечения

Примечание: * – достоверность различий между III и I, II, IV группами; ** – достоверность различий между IV и II группой ($p < 0,05$).

Рисунок 48 – Схема взаимной близости (удаленности) пациентов исследуемых групп по квадрату расстояния Махаланобиса

Наряду с этим при сравнении графиков II и IV группы была выявлена статистически достоверная более выраженная динамика морфометрических показателей кожи в первый месяц лечения (13,3 %) и на заключительном этапе мониторинга (43,3 %) у пациентов IV группы, что свидетельствует о более быстром развитии лечебного эффекта и сохранении стойкого воздействия препарата на ретиноидные рецепторы даже в режиме уменьшения дозировки изотретиноина в форме LIDOSE.

ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Среди хронических воспалительных дерматозов неинфекционного генеза *acne vulgaris* является одной из наиболее частых причин обращения к дерматологу. В связи с этим проблема совершенствования методов лечения, а также дальнейшее изучение причин возникновения и развития болезни остаются актуальными [1, 33, 43]. На сегодняшний день единственным эффективным средством для лечения акне, имеющим серьезную доказательную базу данных многочисленных длительных исследований, является изотретиноин [17, 45]. Однако риск развития побочных эффектов вызывает настороженность специалистов при назначении препарата и ограничивает его назначение, либо в процессе лечения врачу приходится снижать дозу препарата, а в ряде случаев – отказываться от дальнейшего лечения. Это приводит к тому, что пациент не может достичь необходимой суммарной курсовой дозы, соответственно увеличивается риск возникновения рецидива заболевания [17, 62, 97].

На сегодняшний день не опубликовано работ, посвященных оценке клинической эффективности и безопасности терапии различными дозами и формами системных ретиноидов у пациентов с акне на основании доказательной медицины, включающей, в частности, неинвазивные методики оценки состояния кожи, к которым относится ультразвуковое сканирование кожи, себуметрия, корнеометрия, позволяющие объективно анализировать изменения морфометрических показателей кожи в процессе лечения. В связи с чем целью настоящего исследования явилось проведение анализа эффективности и безопасности использования изотретиноина в различных формах и режимах дозирования при среднетяжелой и тяжелой форме *acne vulgaris* на основании комплекса объективных методов исследования (УЗИ кожи, себуметрия, корнеометрия) для повышения результативности лечения, улучшения переносимости терапии и предотвращения возникновения побочных эффектов.

Проведенное исследование показало, что терапия акне стандартными дозами различных форм изотретиноина при среднетяжелой и тяжелой форме акне

была эффективнее (90,0–93,3 %), чем терапия малыми дозами (76,7–80,0 %).

Полученные данные согласуются с результатами ранее проведенных исследованиий, посвященных изучению клинической эффективности изотретиноина в форме LIDOSE при лечении больных с акне среднетяжелой и тяжелой степени тяжести, в которых клиническое выздоровление наступило у 91,2 % [29], 90,7 % пациентов [48]. Также были показаны высокие показатели клинической эффективности (97,3 %) системного изотретиноина при терапии акне [45].

В ходе ранее проведенного исследования при оценке терапии с помощью динамики индекса ADI было показано, что различные (высокие и малые) дозы изотретиноина в форме LIDOSE были одинаково эффективными в лечении пациентов с тяжелыми формами акне, однако, использование стандартных высоких доз препарата позволило добиться стойкого положительного результата в более короткие сроки терапии [17]. При анализе объективных данных, полученных в ходе настоящего исследования, становится возможным дать объяснение достижению более быстрого и стойкого результата при использовании стандартных доз препаратов: несмотря на то, что разница в 11,1–17,8 % в клинической эффективности стандартных и низких доз различных форм изотретиноина оказалась недостоверной, объективные методы оценки динамики морфометрических показателей кожи (УЗИ кожи, себуметрия) имели более выраженную динамику при стандартных дозах: уменьшение толщины эпидермиса на 9,6–11,4 %, увеличение акустической плотности эпидермиса на 11,7–16,2 % и акустической плотности дермы на 22,2–23,8 %, увеличение себосупрессивного эффекта на 68,8–69,6 %, по сравнению с малыми дозами.

Показанный дозозависимый себосупрессивный эффект, в ходе настоящего исследования объясняет причину более низких результатов клинической эффективности малых доз препаратов даже несмотря на набор курсовой кумулятивной дозы, что может повлечь за собой опасность развития быстрого рецидива заболевания. Известно, что эффективность терапии и, что немаловажно, длительность ремиссии связана со способностью системных ретиноидов

существенно уменьшать размер сальных желез за счет индуцированного апоптоза не только самих себоцитов, но и их стволовых клеток, что достигается лишь путем набора курсовой кумулятивной дозы [17]. Поэтому, несмотря на хорошую клиническую эффективность (76,7–80,0 %) низких доз различных форм препаратов и меньшую степень выраженности нежелательных эффектов со стороны кожи и слизистых оболочек, воздействие на сальную железу не является стойким и продолжительным. А это, в свою очередь, не позволяет препаратам в малых дозах максимально уменьшить размер сальной железы, что и приводит к рецидивам заболевания. В ходе проведенного исследования, включающего 10-летнее наблюдение за больными после терапии с использованием изотретиноина, было показано, что частота развития рецидива при применении низких суточных доз составила 82,0 % по сравнению с 30,0 % частотой рецидивов в группе, которая получала препарат в дозировке 1 мг/кг/сутки [35, 153]. Наряду с этим, при использовании методики низких доз значительно увеличивается длительность терапии, что может стать препятствием для набора курсовой кумулятивной дозы препарата со стороны пациентов.

В ранее опубликованных работах было показано, что назначение системного изотретиноина сразу с низких доз возможно при целом ряде состояний, включающих, в том числе, акне различной степени тяжести при условии психологического настроя пациентов на лечение системными ретиноидами [26]. В связи с этим для выявления критериев назначения низких доз препаратов в настоящем исследовании был проведен анализ случаев достижения пациентами исследуемых групп клинической ремиссии и клинического улучшения по окончанию курса лечения, при котором учитывались такие дополнительные факторы как пол, возраст, давность заболевания, наличие сопутствующей патологии, наследственной предрасположенности. Однако, достоверных различий в вышеперечисленных факторах, которые могли бы повлиять на исход лечения, не выявлено. В связи с этим не представляется возможным выработать критерии назначения изначально низких доз изотретиноина и изотретиноина в форме LIDOSE отдельным группам пациентов с

целью повышения результативности лечения.

Полученные в ходе настоящего исследования данные ультразвуковой картины состояния кожи пациентов с акне до начала лечения и в процессе терапии системными ретиноидами не вполне согласуются с результатами ранее проведенного исследования, где оценивались клинико-морфологические изменения в коже у пациентов с тяжелыми акне и акне средней степени тяжести при использовании изотретиноина в форме LIDOSE [18]. Так, в ранее проведенном исследовании были показаны изначально низкие значения показателя толщины эпидермиса (121–123 мкм) и менее выраженная динамика уменьшения толщины эпидермиса: к 3 месяцу лечения (это было последнее описываемое измерение) уровень толщины эпидермиса был равен 108–121 мкм. Изначальные показатели толщины дермы у пациентов до лечения также имели низкие значения и были равны 796–1 193 мкм; в процессе лечения отмечался только лишь интенсивный рост показателей толщины дермы и к заключительному этапу мониторинга он достигал 1 404–1 776 мкм. Наряду с этим полученные данные показателей акустической плотности эпидермиса (61–109 у. е.) и дермы (5–8 у. е.) до лечения в процессе терапии имели тенденцию к снижению и достигали 53–90 у. е. и 6–7 у. е., соответственно, к 3 месяцу лечения.

После проведенного лечения в ходе настоящего исследования толщина эпидермиса у пациентов, принимавших стандартные дозы препаратов, снизилась с 127,1–129,3 мкм до 79,9–80,9 мкм (36,3–38,2 %), в группах с малыми дозами препаратов – с 128,2–131,1 мкм до 89,6–90,2 мкм (30,1–31,2 %). Одновременно отмечался достоверный рост его акустической плотности в I и III группах с 51,3–56,2 у. е. до 69,5–72,2 у. е. (22,2–26,2 %), во II и IV группах – с 50,9–56,0 у. е. до 60,5–61,4 у. е. (8,8–15,9 %) соответственно.

Также в процессе лечения у пациентов отмечалось уменьшение толщины дермы с 1 582,3–1 648,6 мкм до 1 434,5–1 551,6 мкм (4,3–12,7 %) и достоверный рост показателей ее акустической плотности с 3,2–3,8 у. е. до 4,8–4,9 у. е. (20,8–28,6 %) в группах с малыми дозами, и до 6,3 у. е. (44,4–49,2 %) – со

стандартными дозами соответственно.

С помощью объективных методов исследования (УЗИ кожи, корнеометрия) настоящее исследование показало более высокую эффективность изотретиноина в форме LIDOSE, по сравнению с традиционной формой изотретиноина.

Так, при использовании стандартных доз изотретиноина в форме LIDOSE, в отличие от стандартных доз изотретиноина, получены статистически достоверные более высокие показатели толщины дермы в области лба (4,4 %), подбородка (10,4 %) на 5 месяце лечения, а также в области лба (5,7 %), подбородка (14,8 %) и щек (4,9 %) на заключительном этапе мониторинга, что в свою очередь отражает более выраженную способность системного изотретиноина в форме LIDOSE усиливать процессы коллагеногенеза. Также анализ графиков взаимной близости (удаленности), составленных на основе вычислений в дискриминантном анализе с использованием расстояния Махалонобиса, показал превосходящую более чем на 43,3 % динамику изменения морфометрических показателей кожи на фоне терапии стандартными дозами изотретиноина в форме LIDOSE.

При использовании низких доз изотретиноина в форме LIDOSE в отличие от низких доз изотретиноина получены статистически достоверные более высокие показатели корнеометрии на заключительном этапе мониторинга после лечения на 3,0–4,5 % в зависимости от локализации. А при сравнении графиков II и IV группы была выявлена статистически достоверная более выраженная динамика морфометрических показателей кожи в первый месяц лечения у пациентов IV группы, превосходящая на 13,3 % соответствующую динамику показателей во II группе, и на 43,3 % – при заключительном этапе мониторинга, что свидетельствует о более быстром развитии лечебного эффекта и сохранении стойкого воздействия изотретиноина в форме LIDOSE на ретиноидные рецепторы кожи даже в режиме уменьшения дозировки препарата.

Настоящее исследование показало хорошую и сопоставимую переносимость различных форм стандартных доз изотретиноина. Большинство нежелательных явлений было представлено умеренно (2 балла) выраженными проявлениями со стороны кожи и слизистых оболочек (хейлит, фациальный

дерматит, ксероз). При этом у пациентов, принимавших стандартные дозы изотретиноина в форме LIDOSE степень проявления нежелательных явлений была менее выражена на протяжении курса лечения: через 1 месяц терапии на 58,3 % реже встречался умеренно выраженный (2 балла) фациальный дерматит, а на контрольном измерении через 1–5 дней после завершения лечения он и вовсе не был зарегистрирован, в отличие от стандартных форм традиционного изотретиноина, при которых выраженные (2 балла) формы фациального дерматита после лечения встречались у 16,7 % пациентов.

При сравнительном анализе переносимости терапии различных доз препаратов достоверно реже у пациентов, получавших малые дозы, встречались только фациальный дерматит и ксероз. При этом степень проявления нежелательных явлений со стороны кожи и слизистых оболочек зависела от дозы препаратов. В группах пациентов с малыми дозами чаще встречались незначительно выраженные (1 балл) явления хейлита (у 50,0–60,0 %), фациального дерматита (у 40,0 %) и ксероза (у 6,7 %). Но, несмотря на то, что степень выраженности нежелательных явлений была ниже при терапии малыми дозами, это не является доказательством тяжелой переносимости стандартных доз препаратов, т. к. выраженные (3 балла) проявления хейлита, фациального дерматита и ксероза встречались только у единичных пациентов и при назначении правильного увлажняющего ухода быстро уменьшалась их степень выраженности, становясь «умеренной» или «незначительной». Это подтверждают и полученные результаты корнеометрии, отражающие увеличение показателей влажности кожи лица у пациентов, принимавших даже стандартные дозы препаратов, по сравнению с данными, которые у этих пациентов были до лечения.

Результаты ранее проведенных исследований также подтверждают, что нежелательные явления при терапии различными формами системного изотретиноина встречаются, преимущественно, со стороны кожи и слизистых оболочек. По данным клиники кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова, наиболее часто при лечении изотретиноином в форме LIDOSE встречаются: хейлит (72 %), сухость кожи лица

(34 %), сухость слизистой оболочки носа (21 %), сухость конъюнктивы глаз (9 %) [44]. А. А. Кубанова и соавторы установили, что наиболее частыми нежелательными явлениями при терапии Роаккутаном являлись сухость губ (43,4 %), сухость кожи в различных локализациях (12,45 %), ретиноидный дерматит (6,45 %), носовые кровотечения (2,45 %) [45]. По данным А. Л. Бакулева и соавторов, длительное применение малых доз изотретиноина в форме LIDOSE сопровождалось сходными, однако менее выраженными нежелательными эффектами, в сравнении с больными, лечившимися по схеме с использованием стандартно высоких доз данного лекарственного препарата [17].

Также в ходе настоящего исследования показана безопасность использования различных форм и доз изотретиноина: на протяжении всего курса лечения у 13,3–33,3 % пациентов были зарегистрированы незначительно выраженные увеличения таких показателей, как ХС (6,5–8,9 %), ТГц (21,4–23,1 %), ЛПОНП (25,0–28,6 %), ЛПНП (7,1–10,3 %), по сравнению с их первоначальным уровнем, при этом все показатели оставались в пределах нормативного диапазона и возвращались к исходным значениям самостоятельно без назначения дополнительной терапии, без коррекции суточной дозы препаратов. Статистически значимых различий в количестве нежелательных явлений между группами, принимавшими различные дозы препаратов, не выявлено. Возникновение этих нежелательных явлений можно объяснить усилением экспрессии аполипопротеина С3, который препятствует поглощению клетками липидов из липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) [15].

Возникновение временных дислипидемий также совпадает с результатами отечественных и зарубежных исследований. По результатам исследования Vincent H. и соавторов указаны следующие нарушения лабораторных показателей крови при использовании системного изотретиноина: повышение ХС (7–12 %), ТГц (18–25 %), повышение АлАТ, АсАТ, билирубина (6–13 %), снижение ЛПВП (15 %) [34]. В исследовании, посвященном изучению эффективности и переносимости препарата Акнекутан при лечении акне у пациентов подросткового возраста, было зарегистрировано транзиторное повышение

активности трансаминаз у 2,3 % пациентов, уровня холестерина – у 6,9 % больных [48].

Исследование, проведенное с использованием клинических, биохимических, объективных неинвазивных инструментальных методов (УЗИ кожи, себуметрия, корнеометрия), показало преимущество использования стандартных доз изотретиноина как в традиционной форме, так и в форме LIDOSE: более высокая клиническая эффективность, подтвержденная объективными морфометрическими показателями. Изотретиноин в форме LIDOSE по данным статистического анализа совокупности морфометрических показателей превосходил обычную форму изотретиноина по эффективности воздействия на ретиноидные рецепторы кожи на 43,3 %. Исследование показало, что безопасность использования малых доз системных ретиноидов преувеличена, достоверных различий в частоте возникновения побочных эффектов со стороны лабораторных показателей крови по сравнению со стандартными дозами не выявлено. Также исследование показало, что назначение стандартных доз препаратов не приводит к значительному увеличению степени выраженности нежелательных явлений со стороны кожи и слизистых оболочек и не ухудшает переносимость терапии.

ВЫВОДЫ

1. При лечении стандартными дозами изотретиноина ремиссия констатирована на 17,8 % чаще, чем при малых дозах. На фоне лечения зарегистрированы хейлит, фациальный дерматит и ксероз: при стандартных дозах – у 100,0 %, 86,6 % и 40,0 % пациентов соответственно, при низких – 96,7 %, 60,0 % и 6,7 %. Дислипидемии транзиторного характера зарегистрированы у 33,3 % пациентов, получавших стандартные дозы изотретиноина, и у 20,0 % – низкие.

2. Ремиссия наступила у 93,0 % больных, получавших стандартные дозы изотретиноина, и у 90,0 % – изотретиноина в форме LIDOSE. Частота хейлита, фациального дерматита и ксероза на фоне лечения изотретиноином в форме LIDOSE составила 96,7 %, 80,0 % и 43,3 % соответственно; транзиторные дислипидемии выявлены у 26,7 % пациентов.

3. Клиническая эффективность стандартных доз изотретинонина в форме LIDOSE на 11,1 % выше аналогичного показателя при низких дозах препарата. Выявлены статистические различия в развитии фациального дерматита (у 80,0 % пациентов – при стандартных, у 50,0 % – при малых дозах) и ксероза (у 43,3 % и 6,7 % соответственно). Транзиторные дислипидемии встречалась у 26,7 % и 13,3 % пациентов соответственно.

4. Лечение среднетяжелой и тяжелой формы *acne vulgaris* малыми дозами изотретиноина и изотретиноина в форме LIDOSE имеет сопоставимые результаты по клинической эффективности, переносимости и безопасности лечения и достоверно не различается по показателям.

5. Отмечена более выраженная и значимая динамика морфометрических показателей кожи при использовании стандартных доз двух форм изотретиноина: уменьшение толщины эпидермиса на 9,7–11,4 %, увеличение акустической плотности эпидермиса на 11,7–16,2 % и дермы на 22,2–23,8 %, усиление себосупрессивного эффекта на 41,8–42,3 %. В процессе лечения не отмечено снижения показателей корнеометрии за счет рационального увлажняющего ухода.

6. Стандартные дозы изотретиноина в форме LIDOSE оказывали более выраженное влияние на все морфометрические показатели кожи в процессе лечения, превышая на 43,3 % динамику аналогичных параметров при стандартных дозах изотретиноина, и на 69,1–70,8 % – при малых дозах обеих форм препаратов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При лечении пациентов со среднетяжелой и тяжелой формой *acne vulgaris* предпочтение рекомендуется отдавать терапии стандартными дозами различных форм изотретиноина.

2. Результаты объективных методов исследования морфометрических показателей кожи позволяют рекомендовать приоритетное использование изотретиноина в форме LIDOSE.

3. Методика низких доз с обязательным набором курсовой кумулятивной дозы может быть использована при лечении пациентов с акне среднетяжелой и тяжелой степени, у которых в силу различных причин нет возможности получить терапию системным изотретиноином и изотретиноином в форме LIDOSE в стандартных дозах (тяжелая переносимость стандартных дозировок и выраженные побочные эффекты, тяжело поддающиеся коррекции)

4. Для объективной оценки динамики кожного процесса при лечении пациентов со среднетяжелой и тяжелой формой *acne vulgaris* рационально использовать неинвазивные методы диагностики: ультразвуковое исследование кожи для оценки эффективности воздействия препарата, себуметрию для оценки и контроля воздействия на функциональную активность сальных желез, корнеометрию для оценки и контроля подобранного увлажняющего ухода за кожей с целью своевременного предупреждения развития выраженных нежелательных явлений со стороны кожи.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АлАТ	аланиновая трансаминаза
АсАТ	аспартатная трансаминаза
ДГТ	дегидротестостерон
ДГЭАС	дегидроэпиандросерона сульфат
ДИА	дерматологический индекс акне
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт
ИЛ	интерлейкин
ИФН	интерферон
ЛДГ	лактатдегидрогеназа
ЛПВП	липопротеиды высокой плотности
ЛПНП	липопротеиды низкой плотности
ЛПОНП	липопротеиды очень низкой плотности
мкм	микрометр
СИ	системный изотретиноин
соавт.	соавтор(-ы)
ТГц	триглицериды
УЗИ	ультразвуковое исследование
у. е.	условные единицы
ФНОα	фактор некроза опухоли α
ХС	холестерин
ЩФ	щелочная фосфатаза
MMP	металлопротеиназа матрикса
P.Acnes	Propionibacterium acnes
PPAR	пролифератор пероксиса
RAR	рецепторы к ретиноевой кислоте
RXR	ретиноидные Х-рецепторы
TLR	Toll-подобный рецептор
FGFR	рецепторы фактора роста фибробластов

3α-ГСД	3 α-гидрооксистероиддегидрогеназа
3β-ГСД	3 β-гидроксистероиддегидрогеназа
17β-ГСД	17 β-гидроксистероиддегидрогеназа

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адаскевич, В. П. Акне вульгарные и розовые / В. П. Адаскевич. – М : Медкнига, Н. Новгород : НГМА, 2003. – 160 с.

2. Арипова, М. Л. Психоэмоциональное состояние пациентов с тяжелой степенью акне на фоне терапии изотретиноином / М. Л. Арипова, С. А. Хардикова // Вестник дерматологии и венерологии. – 2015. – № 5. – С. 122–127.

3. Ахтямов, С. Н. Практическая дерматокосметология. Акне, рубцы постакне и акнеиформные дерматозы : Руководство для врачей / С. Н. Ахтямов. – М. : ОАО «Издательство «Медицина», 2010. – 280 с.

4. Бакулев, А. Л. Эффективность терапии больных акне малыми дозами системных ретиноидов / А. Л. Бакулев, С. С. Кравченя // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2012. – Т. 8, № 2. – С. 600–603.

5. Баткаев, Э. А. Акнекутан в терапии акне / Э. А. Баткаев, Ю. С. Молодова // Клиническая дерматология и венерология. – 2014. – № 2. – С. 79–85.

6. Бауманн, Л. Косметическая дерматология. Принципы и практика / Л. Бауманн ; пер. с англ. под ред. докт. мед. наук, проф. Н. Н. Потекаева. – М. : МЕДпресс-информ, 2012. – 688 с.

7. Бауманн, Л. Косметическая дерматология. Принципы и практика/ Л. Бауманн ; пер. с англ. под ред. докт. мед.наук, проф. Н. Н. Потекаева. – 2-е изд. – М. : МЕДпресс-информ, 2013. – 688 с.

8. Волкова, Е. Н. «Акнекутан» в современной терапии / Е. Н. Волкова, Ю. А. Родина, М. В. Тарасова // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2010. – № 6. – С. 33–36.

9. Волкова, Е. Н. Прогрессивные технологии ведения больных с угревой болезнью / Е. Н. Волкова, Н. К. Осипова, А. А. Григорьева // Клиническая дерматология и венерология. – 2010. – № 1. – С. 74–78.

10. Горячкина, М. В. Дифференцированный подход к выбору дерматокосметических средств в комплексном лечении акне у женщин /

М. В. Горячкина, Т. А. Белоусова // Вестник дерматологии и венерологии. – 2012. – № 6. – С. 96–103.

11. Горячкина, М. В. Роль психоэмоциональных факторов в развитии акне / М. В. Горячкина // Consilium medicum. – 2008. – № 2.– С. 8–12.

12. Данилова, А. А. О результатах открытого несравнительного исследования по оценке эффективности, безопасности и переносимости лекарственного препарата акнекутан у больных, страдающих тяжелыми формами акне и акне, резистентными к другим видам терапии / А. А. Данилова, И. М. Косорукова // Вестник дерматологии и венерологии. – 2012. – № 2. – С. 1–4.

13. Дерматологический индекс акне / Н. А. Кочергин [и др.] / Эстетическая медицина. – 2004. – № 3 (1). – С. 62–65.

14. Дерматология Фитцпатрика в клинической практике : в 3 т. Т. 1 / Клаус Вольф [и др.] ; пер. с англ. Под ред. А. А. Кубановой – М. : Изд-во Панфилова ; БИНОМ. Лаборатория знаний, 2012 – 1168 с.

15. Дерматология Фитцпатрика в клинической практике : в 3 т. Т. 3 / Клаус Вольф [и др.] / под общ. ред. акад. А. А. Кубановой [и др.] ; пер. с англ. В. П. Адаскевич, М. В. Гантман. – М. : Изд-во Панфилова ; БИНОМ. Лаборатория знаний, 2012 – С. 29.

16. Дерматология Фицпатрика в клинической практике : в 3 т. Т. 1 / Лоуэлл А. Голдсмит [и др.] ; под ред. Н. Н. Потекаева, А. Н. Львова. – 2-е изд.,исп., перер. и доп. – М. : Изд-во Панфилова, 2015 – 1168 с.

17. Длительная терапия больных с тяжелым течением акне: выбор доз и схем приема системного изотретиноина / А. Л. Бакулев [и др.] // Вестник дерматологии и венерологии. – №1. – 2014. – С. 81–88.

18. Клинико-морфологическая характеристика состояния кожи пациентов с акне в динамике терапии изотретиноином в форме LIDOSE / И. Г. Сергеева [и др.] // Вестник дерматологии и венерологии. – 2012. – № 5. – С. 120–126.

19. Клинические рекомендации по ведению больных акне / Российское общество дерматовенерологов ; под ред. А. А. Кубановой. – М. : ДЭКС-Пресс, 2010. – 28 с.

20. Клинический опыт лечения акне низкими дозами изотретиноина / С. А. Масюкова [и др.] // Клиническая дерматология и венерология. – 2014. – № 1. – С. 68–74.

21. Кубанова, А. А. Современные особенности патогенеза и терапии акне / А. А. Кубанова, В. А. Самсонов, О. В. Забненкова // Вестник дерматологии и венерологии. – № 1, 2003. – С. 9–16.

22. Кунгуров, Н. В. Опыт создания пресонифицированной системы учета медицинских услуг дерматовенерологического профиля / Н. В. Кунгуров, Н. В. Зильберберг, М. М. Кохан // Дерматология в период реформирования здравоохранения и реализации национальных проектов : сб. материалов конференции. – Екатеринбург, 2007. – С. 9–11.

23. Кунгуров, Н. В. Опыт терапии больных среднетяжелыми и тяжелыми акне препаратом изотретиноин / Н. В. Кунгуров, М. М. Кохан, О. В. Шабардина // Вестник дерматологии и венерологии. – 2013. – № 1. – С. 56–62.

24. Лавров, А. А. Вопросы комплаентности и психоэмоциональных проблем в терапии акне / А. А. Лавров, Л. Р. Сакания, И. М. Корсунская // Consilium Medicum. Дерматология (Прил.). – 2015. – № 3. – С. 27–31.

25. Львов, А. Н. Роаккутан в терапии угревой болезни: опыт и перспективы применения / А. Н. Львов // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2007. – № 1. – С. 39–41.

26. Львов, А. Н. Роаккутан в терапии угревой болезни: стандартные режимы терапии и новая схема низких доз / А. Н. Львов, А. В. Кирилюк // Русский медицинский журнал. – 2008. – Vol. 16 (23). – С. 1541–1546.

27. Львов, А. Н. Экскориированные угри: первый опыт лечения низкодозированным роаккутаном / А. Н. Львов // «Человек и лекарство» X Российский национальный конгресс : тезисы докладов. – Москва, 2003. – С. 52.

28. Масюкова, С. А. Акне: проблема и решение / С. А. Масюкова, С. Н. Ахтямов // Consilium Medicum. Дерматология. – 2002. – 4 (5). – С. 217–233.

29. Масюкова, С. А. Изотретиноин в терапии акне / С. А. Масюкова, Э. Г. Санакоева, И. В. Ильина // Клиническая дерматология и венерология. – 2012.

– № 2. – С. 79–85.

30. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / под ред. В. И. Юнкерова. – 3е изд., доп. – СПб. : ВМедА, 2011. – 318 с.

31. Методики клинических лабораторных исследований : справочное пособие / под ред. В. В. Меньшикова В 3 т. Т. 2. Клинико-биохимические исследования. Иммунологические исследования. – Москва : Лабора, 2009. – 304 с.

32. Михалевич, И. М. Основы прикладной статистики : учебное пособие, часть III / И. М. Михалевич, М. А. Алферова, Н. Ю. Рожкова. – 3-е изд., стереотипное. – Иркутск : НЦРВХ СО РАМН, 2012. – 92 с.

33. Новые возможности в лечении акне / В. В. Гладько [и др.] // Клиническая дерматология и венерология. – 2008.–№ 5. – С. 50–56.

34. Новые возможности в терапии розацеа и заболеваний сальных желез М. А. Самгин [и др.] // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2002. – № 3. – С. 60–65.

35. Перламутров, Ю. Н. Терапия больных с тяжелой и средней степенью тяжести акне / Ю. Н. Перламутров, К. Б. Ольховская // Вестник дерматологии и венерологии. – 2015. – № 3. – С. 141–146.

36. Перспективы изотретиноина в терапии торпидных форм акне / Е. В. Дворянкова [и др.] // Consilium Medicum. Дерматология (Прил.). – 2015. – № 3. – С. 16–19.

37. Раева, Т. В. Психические расстройства в дерматологической практике : автореф. дис. … д-ра мед. наук : 14.00.18 / Раева Татьяна Викторовна ; Науч.-исслед. ин-т псих. здоровья Том. науч. центра СО РАМН. – Томск, 2006. – 48 с.

38. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – М. : МедиаСфера, 2002. – 312 с.

39. Ретиноиды в комплексной терапии хронических дерматозов / Е. В. Дворянкова [и др.] // Клиническая дерматология и венерология. – 2012. – Т. 10. – № 4. – С. 58–60.

40. Сазыкина, Л. Н. Клиническая эффективность различных лекарственных форм ретиноидов при обыкновенных угрях / Л. Н. Сазыкина, В. И. Альбанова // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2004. – № 2. – С. 63–69.

41. Сакания, Л. Р. Алгоритм нисходящих доз ретиноидов в терапии акне, резистентных к стандартным методам лечения / Л. Р. Сакания, К. Т. Плиева, И. М. Корсунская // Клиническая дерматология и венерология. – 2016. – № 2. – С. 1–5.

42. Сакания, Л. Р. Комплаентность терапии заболеваний, сопровождающихся папулопустулезными высыпаниями/ Л. Р. Сакания, К. Т. Плиева, И. М. Корсунская // Клиническая дерматология и венерология. – 2016. – Т. 15. – № 4. – С. 108–110.

43. Самгин, М. А. Современный взгляд на терапию акне / М. А. Самгин, С. А. Монахов // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2003 – № 5 – С. 59–65.

44. Самцов, А. В. Акне и акнеформные дерматозы : монография / А. В. Самцов. – 2-е изд. доп. и перераб. – М. : ООО «ФАРМТЕК», 2014. – 352 с.

45. Системное лечение тяжелых форм акне: опыт использования изотретиноина в Российской Федерации / А. А. Кубанова [и др.] // Вестник дерматологии и венерологии. – 2013. – № 5. – С. 102–114.

46. Современные методы оценки гидратации и биомеханических свойств кожи / О. С. Панова [и др.] // Вестник дерматологии и венерологии. – 2009. – № 2. – С. 80–87.

47. Специфическая активность мази с 13-цис-ретиноевой кислотой (13Црк) / Ю. Т. Волков [и др.] // В сб. Ретиноиды : вып. 4. – Москва : изд. ФНПП «Ретиноиды», 1997. – С. 9–14.

48. Тлиш, М. М. Практические аспекты применения изотретиноина в лечении акне у подростков / М. М. Тлиш, А. С. Елистратова, М. И. Глузмин // Вестник дерматологии и венерологии. – 2013. – № 4. – С. 85–90.

49. Шабардина, О. В. Фармакоэкономический анализ различных методов терапии больных среднетяжелыми формами акне / О. В. Шабардина, М. М. Кохан // Дерматовенерология. – 2011. – № 08 (86). – С. 54–58.

50. Шабардина, О. В. Фармакоэкономический анализ различных методов терапии тяжелых форм акне / О. В. Шабардина, М. М. Кохан // Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии. – 2010. – № 1. – С. 60–66.

51. Юцковская, Я. А. Рациональность применения новых лекарственных форм изотретиноина при системной терапии тяжелых форм угревой болезни / Я. А. Юцковская, М. С. Тарасенкова, Г. А. Наумчик // Клин. дерматол. и венерол. – 2010. – № 4. – С. 51–54.

52. Яровая, Н. Ф. Угревая болезнь (акне) / Н. Ф. Яровая // Вестник последипломного медицинского образования. – 2007. – № 2. – С. 54–64.

53. 13-cis Retinoic acid induces apoptosis and cell cycle arrest in human SEB-1 sebocytes / A. M. Nelson [et al.] // J Invest Dermatol. – 2006. – Vol. 126. – P. 2178–2189.

54. 13-cis-retinoic acid competitively inhibits 3a-hydroxysteroid oxidation by retinol dehydrogenase RoDH-4: A mechanism for its anti-androgenic effects in sebaceous glands? / T. Karlsson [et al.] // Biochem Biophys. – 2003. – Vol. 303. – P. 273–278.

55. A dose-response study of 13-cis-retinoic acid in acne vulgaris / D. H. Jones [et al.] // Br J Dermatol. – 1983. – Vol. 108. – P. 333–343.

56. A double-blind study of the effects of 13-cis-retinoic acid on acne, sebum excretion rate and microbial population / K. King [et al.] // Br J Dermatol. – 1982. – № 107. – P. 583–590.

57. A randomized trial of the efficacy of a new micronized formulation versus a standard formulation of isotretinoin in patients with severe recalcitrant nodular acne / J. S. Strauss [et al.] // J Am Acad Dermatol. – 2001. – Vol. 45. – P. 187–195.

58. Acne vulgaris in women: prevalence across the life span / A. C. Perkins [et al.] // J Womens Health (Larchmt). – 2012. – Vol. 21. – P. 223–230.

59. Acne vulgaris: a disease of Western civilization / L. Cordain [et.al.] // Arch Dermatol. – 2002. – Vol. 138 (12). – P. 1584–90.

60. Activation of toll-like receptor 2 in acne triggers inflammatory cytokine responses / J. Kim [et al.] // J Immunol. – 2002. – Vol. 169. – P. 1535–1541.

61. Activity of type 1 5 Alphareductase is greater in the follicular infrainfundibulum compared with the epidermis / D. M. Thiboutot [et al.] // Br J Dermatol. – 1997. – Vol. 136. – P. 166–171.

62. Advice on the safe introduction and continued use of isotretinoin in acne in the U.K. 2010 / M. J. D. Goodfield [et al.] // Br J Dermatol. – 2010. – Vol. 162. – P. 1172–1179.

63. Al Mishari, M. A. A study of isotretinoin (Roaccutan) in nodulocystic acne / M. A. Al Mishari // Clin Trials J. – 1986. – № 23. – P. 1–5.

64. Antibiotic-resistant acne: Lessons from Europe. [see comment] / J. I. Ross [et al.] // Br J Dermatol. – 2003. – № 148. – P. 467.

65. Bottomley, W. W. Severe flares of acne following isotretinoin: large closed comedones (macrocomedones) are a risk factor / W. W. Bottomley, W. J. Cunliffe. – Acta Derm Venereol., 1993. – P. 73–74.

66. Cunliffe, W. J. Oral isotretinoin: patient selection and management / W. J. Cunliffe, A. M. Layton // J Dermatol Treatm. – 1993. – № 4 (Suppl. 2). – P. S10–S12.

67. Cutibacterium acnes (Propionibacterium acnes) and acne vulgaris: a brief look at the latest updates / B. Dréno [et.al.] // Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. – 2018. – № 32. – P. 5–14.

68. Dose-response relationship in isotretinoin therapy for conglobate acne / van der Meeren, H. L. [et al.] // Dermatologica. – 1983. – Vol. 167. – P. 299–303.

69. Dreno, B. Assessing quality of life on patients with acne vulgaris: impications for treatment / B. Dreno // Am J Clin Dermatol. – 2006. – № 7. – P. 99–106.

70. Effect of dihydrotestosterone on the upregulation of inflammatory cytokines / W. Lee [et al.] // Res. – 2010. – Vol. 302. – P. 429–33.

71. Effect of oral 13-cis-retinoic acid at three dose levels on sustainable rates of sebum secretion and on acne / M. E. Stewart [et al.] // J Am Acad Dermatol. – 1983. – № 8. – P. 532–538.

72. Effects of 13–cis–retinoic acid, all–trans–retinoic acid, and acitretin on the proliferation, lipid synthesis and keratin expression of cultured human sebocytes in vitro / C. C. Zouboulis [et al.] // J Invest Dermatol. – 1991. – Vol. 96 (5). – P. 792–797.

73. Establishment and characterization of an immortalized human sebaceous gland cell line (SZ95) / C. C. Zouboulis [et al.] // J Invest Dermatol. – 1999. – Vol. 113 (6). – P. 1011–1020.

74. European Evidence-based (S3) Guidelines for the Treatmen of Acne / A. Nast [et.al.] // JEADV. – 2012. – Vol. 26 (Suppl. 1). – P. 1–29.

75. European Evidence-based (S3) Guidelines for the Treatment of Acne / A. Nast [et al.] // JEADV. – 2012. – Vol. 26, № 1. – P. 1–29.

76. Farrell, L. N. The treatment of severe cystic acne with 13-cis-retinoic acid: Evaluation of sebum production and the clinical response in a multiple-dose trial / L. N. Farrell, J. S. Strauss, A. M. Stranieri // J Am Acad Dermatol. – 1980. – № 3. – P. 602–611.

77. Food increases the bioavailability of isotretinoin / W. A. Colburn [et al.] // J Clin Pharmacol. – 1983. – № 23 (11-12). – P. 534–539.

78. Geiger, J. M. Acitretin and Etretinate: How and When They Should Be Used / J. M. Geiger, J. H. Saurat // Dermatol Clin. – 1993. – № 1. – P. 117–129.

79. Geissler, S. E. Very low dose isotretinoin is effective in controlling seborrhea / S. E. Geissler, S. Michelsen, G. Plewig // J Dtsch Dermatol Ges. – 2003. – № 1. – P. 952–8.

80. Gene array expression profiling in acne lesions reveals marked upregulation of genes involved in inflammation and matrix remodeling / N. R. Trivedi [et.al.] // J Invest Dermatol. – 2006. – Vol. 126. – P. 1071.

81. Glycerol Regulates Stratum Corneum Hydration in Sebaceous Gland Deficient (asebia) Mice / J. W. Fluhr [et al.] // J Invest Dermatol. – 2003. – Vol. 120. – P. 728.

82. Goulden, V. Long-term safety of isotretinoin as a treatment for acne vulgaris / V. Goulden, A. M. Layton, W. J. Cunliffe // Br J Dermatol. – 1994. – Vol. 131. – P. 360–363.

83. Goulden, V. Prevalence of facial acne in adults / V. Goulden, G. Stables, W. Cunliffe // J Am Acad Dermatol. – 1999. – Vol. 41. – P. 577–80.

84. Guy, R. Modeling of acne in vitro / R. Guy, M. Green, T. Kealey // J Invest Dermatol. – 1996. – Vol. 106. – P. 176–182.

85. Harms, M. Isotretinoin: 10 years on / M. Harms // Dermatology. – 1993. – Vol. 186. – P. 81–82.

86. Harms, M. The relapses of cystic acne after isotretinoin treatment are age-related: a long-term follow-up study / M. Harms, I. Masouye, B. Radeff // Dermatologica. – 1986. – Vol. 172. – P. 148–53.

87. Hoeffler, U. Enzymatic and hemolytic properties of Propionibacterium acnes and related bacteria / U. Hoeffler // J Clin Microbiol. – 1977. – № 6. – P. 555–558.

88. Hogan, D. J. Isotretinoin therapy for acne: a populationbased study / D. J. Hogan, L. M. Strand, P. R. Lane // CMAJ. – 1988. – Vol. 138 (1). – P. 47–50.

89. Hull, P. R. Isotretinoin use and subsequent depression and suicide. Presenting the evidence / P. R. Hull, C. D'Arcy // Am J Clin Dermatol. – 2003. – № 4 (7). – P. 493–505.

90. IL-12 up-regulates IL-18 receptor expression on T cells, Th 1 cells, and B cells: sinergismwith IL-18 for IFN- gammaproduction / T. Yoshimoto [et al.] // J Immunol. – 1998. – Vol. 161. – P. 3400–3407.

91. Induction of allergic inflammation by interleukin-18 in experimental animal models / H. Tsutsui [et al.] // Immunol Rev. – 2004. – Vol. 202. – P. 115–138.

92. Inflammation and extracellular matrix degradation mediated by activated transcription factors nuclear factor-kappaB and activator protein-1 in inflammatory acne lesions in vivo / S. Kang [et al.] // Am J Patol. – 2005. – Vol. 166. – P. 1691.

93. Inflammatory events are involved in acne lesion initiation / A. H. Jeremy [et al.] // J Invest Dermatol. – 2003. – Vol. 121. – P. 20–7.

94. Isotretinoin for acne vulgaris-10 years later; a safe and successful treatment / A. M. Layton [et al.] // Br J Dermatol. – 1993. – Vol. 129 (3). – P. 292–296.

95. Isotretinoin for acne: should we consider the total cumulative dose / M. Harms [et al.] // In Acne and Related Disorders / R. Marks, G. Plewig. – London : Martin Dunitz, 1989. – P. 203–6.

96. Isotretinoin for the treatment of acne vulgaris: which factors may predict the need for more than one course? / J. M. Stainforth [et al.] // Br J Dermatol. – 1993. – Vol. 129. –P. 297–301.

97. Isotretinoin versus placebo in the treatment of cystic acne. A randomized double-blind study / G. L. Peck [et al.] // J Am Acad Dermatol. – 1982. – Vol. 6. – P. 735–745.

98. Jackson, E. M. The effects of cleansing in an acne treatment regimen / E. M. Jackson // Cosmet Dermatol. – 2000. – № 12 (supp l). – P. 9.

99. Janssen de Limpens, A. M. The local treatment of hypertrophic scars and keloids with topical retinoic acid / A. M. Janssen de Limpens // Br J Dermatol. – 1980. – P. 103–319.

100. Jones, H. 13-cis retinoic acid and acne / H. Jones, D. Blanc, W. J. Cunliffe. // Lancet. – 1980. – № 2. – P. 1048–1049.

101. Kim, J. Review of the innate immune response in acne vulgaris: activation of toll-like receptor 2 in acne triggers inflammatory cytokine responses / J. Kim // Dermatol. – 2005. – Vol. 211. – P. 193–198.

102. Lammer, E. J. Retinoic acid embryopathy / E. J. Lammer // N Engl J Med. – 1984. – Vol. 310. – P. 1023.

103. Layton, A. M. A clinical evaluation of acne scarring and its incidence / A. M. Layton, C. A. Henderson, W. J. Cunliffe // Clin Exp Dermatol. – 1994. – № 19. – P. 303–308.

104. Layton, A. M. Optimal management of acne to prevent scarring and psychological sequelae / A. M. Layton // Am J Clin Dermatol. – 2001. – № 2. – P. 135.

105. Lehucher-Ceyrac, D. Isotretinoin and acne in practice: a prospective analysis of 188 cases over 9 years / D. Lehucher-Ceyrac, M. J. Weber-Buisset //

Dermatology. – 1993. – Vol. 186. – P. 123–128.

106. Leyden, J. J. The Role of isotretinoin in the treatment of acne: personalobservations / J. J. Leyden // J. Am.Acad.Dermatol. – 1998. – Vol. 39, № 2. – P. S45–S49.

107. Low dose isotretinoin combined with tretinoin is effective to correct abnormalities of acne / G. Plewig [et al.] // J Dtsch Dermatol Ges. – 2004. – Vol. 2. – P. 31–45.

108. Lvov, A. N. Low doses of systemic isotretinoin for acne ex-coriee: the first experience of treatment / A. N. Lvov, M. A. Samgin // JEADV, Abstr. of the 12 th Congress of the EADV. – Barcelona. Spain, 2003. – P. 168.

109. Management of acne: A report from a Global Alliance to Improve Outcomes in Acne / H. Gollnick [et al.] // J. Am. Acad. Dermatol. – 2003. – Vol. 49. – P. S1–S37.

110. Millikan, L. E. Adapalene: an update on newer comparative studies between the various retinoids / L. E. Millikan // Int J Dermatol. – 2000. – Vol. 39. – P. 784.

111. Monoclonal antibody labeling for cytokeratins and filaggrin in the human pilosebaceous unit of normal, seborrhoeic and acne skin / I. Kurokawa [et al.] // J Invest Dermatol. – 1988. – Vol. 91. – P. 566–571.

112. Most topical tretinoin treatment isfor acne vulgaris through the age of 44 years: ananalysis of the National Ambulatory Medical Care Survey, 1990–1994 / R. C. McConnell [et al.] // J Am Acad Dermatol. – 1998. – Vol. 38. – P. 221–226.

113. Nadifloxacin, an antiacne quinolone antimicrobial, inhibits the production of proinflammatory cytokines by human peripheral blood mononuclear cells and normal human keratinocytes / K. Kuwahara [et al.] // J Dermatol Sci. – 2005. – Vol. 38. – P. 47–55.

114. Nagpal, S. Recent developments in receptor-selective retinoids / S. Nagpal, R. A. Chandraratna // Curr Pharm Des. – 2000. – № 6. – P. 919.

115. New insights into the management of acne: An update from the Global Alliance to improve outcomes in acne group / D. Thiboutot [et al.] // J Am Acad Dermatol. – 2009. – № 60 (Suppl. 5). – P. S.1–S.50.

116. Oral Isotretinoin Therapy in Severe Acne Induces Transient Suppression of Biochemical Markers of Bone Turnover and Calcium Homeostasis / A. Kindmark [et al.] // Acta Derm Venereol. – 1998. – Vol. 78. – P. 270–273.

117. Petkovich, M. A human retinoic acid receptor which belongs to the family of nuclear receptors / M. Petkovich [et al.] // Nature. – 1987. – Vol. 330. – P. 444.

118. Petkovich, M. Regulation of gene expression by vitamin A: the role of nuclear retinoic acid receptors / M. Petkovich // Annu Rev Nutr. – 1992. – Vol. 12. – P. 443.

119. Pfhal, M. The molecular mechanism of retinoid action. Retinoids today and tomorrow / M. Pfhal // Retinoids Dermatol. – 1996. – Vol. 44. – P. 2.

120. Pharmacologic modulation of sebaceous gland activity: mechanisms and clinical applications / S. B. Clarke [et al.] // Dermatol Clin. – 2007. – Vol. 25. – P. 137.

121. Plewig, G. Isotretinoin Therapie: Wann, was, wie? / G. Plewig // In: Fortschritte der praktischen Dermatologie und venerologie 2004 / Hrsg. G. Plewig, P. Kaudewitz, C. A. Sander. – Springer Berlin Heidelberg, 2005. – P. 245–258.

122. Prolonged remissions of cystic and conglobate acne with 13-cis-retinoic acid / G. L. Peck [et al.] // N Engl J Med. – 1979. – Vol. 300. – P. 329–333.

123. Propionibacterium acnes acts as an adjuvant in in vitro immunization of human peripheral blood mononuclear cells / Y. S. Jung [et al.] // Biosci Biotechnol Biochem. – 2007. – Vol. 71. – P. 1963–1969.

124. Propionibacterium acnes- reactive T helper-1 cells in the skin of patiens with acne vulgaris / P. E. Mouser [et al.] // J. Invest Dermatol. – 2003. – Vol. 121. – P. 1226–1228.

125. Puhvel, S. M. Delayed hypersensitivity of patients with acne vulgaris to Corynebacterium acnes / S. M. Puhvel, I. K. Hoffman, R. M. Reisner // J Invest Dermatol. – 1967. – Vol. 49. – P. 154–158.

126. Rademaker, M. Adverse effects of isotretinoin. A retrospective study of 1743 patients / M. Rademaker // Australas J Dermatol. – 2010. – Vol. 51. – P. 248–253.

127. Rademaker, M. Isotretinoin 5 mg daily for low-grade adult acne vulgaris – a placebo-controlled, randomized double-blind study / M. Rademaker, J. M. Wishart,

N. M. Birchall // JEADV. – 2013. – Apr 26. – doi: 10.1111/jdv.12170 [Epub ahead of print].

128. Rademaker, M. Isotretinoin: dose, duration and relapse. What does 30 years of usage tell us? / M. Rademaker // Australas J Dermatol. – 2013. – Vol. 54 (3). – P. 157–162.

129. Rampersaud G.C., Pereira M.A., Girard B.L., et al. Breakfast habits, nutritional status, body weight, and academic performance in children and adolescents / G. C. Rampersaud [et al.] // J Am Diet Assoc. – 2005. – № 105 (5). – P. 743–60.

130. Rat preputial sebocyte differentiation involves peroxisome proliferator-activated receptors / R. L. Rosenfield [et al.] // J Invest Dermatol. – 1999. – Vol. 112. – P. 226.

131. Report of the Consensus Conference on Acne Classification. Washington, D.C., March 24 and 25, 1990 / P. E. Pochi [et al.] // J Am Acad Dermatol. – 1991. – Vol. 24. – P. 495.

132. Retinoic acid ampliftes the host immune response to LPS through increased T lymphocytes number and LPS binding protein expression / C. Sequin-Devaux [et al.] // Mol Cell Endocrinol. – 2005. – Vol. 245. – P. 67.

133. Shaheen, B. Acne sans P. acnes / B. Shaheen, M. Gonzales // JEADV. – 2013. – Vol. 27. – P. 1–10.

134. Shahidullah, M. Isotretinoin therapy in acne vulgaris: a 10-year retrospective study in Singapore / M. Shahidullah, S. N. Tham, C. L. Goh // Int J Dermatol. – 1994. – Vol. 33. P. 60–3.

135. Skinspecific caspase-1-transgenic mice show cutaneous apoptosis and pre-endotoxin shock condition with a high serum level of IL-18 / K. Yamanaka [et al.] // J Immunol. – 2000. – Vol. 165. – P. 997–1003.

136. Smoking, physical activity and breakfast consumption among secondary school students in a southwestern Ontario community / B. Cohen [et al.] // Can J Public Health. – 2003. – Vol. 94 (1). – P. 41–44.

137. Stern, R. S. Isotretinoin and pregnancy / R. S. Stern // J Am Acad Dermatol. – 1984. – Vol. 10. – P. 851.

138. Strauss, J. S. Changes in long-term sebum production from isotretinoin therapy / J. S. Strauss, A. M. Stranieri // J Am Acad Dermatol. – 1982. – № 6. – P. 751–6.

139. Susceptibility of Propionobacterium acnes to killing and degradation by human neutrophils and monocytes in vitro / G. Webster [et al.] // Infect Immun. – 1985. – Vol. 49. – P. 116–121.

140. Swinyer, L. J. Topical agents alone in acne / L. J. Swinyer, T. A. Swinyer, M. R. Britt // JAMA. – 1980. – Vol. 243. – P. 1640.

141. The effect of LXR activators on AP-1 proteins in keratinocytes / M. Schmuth [et al.] // J Invest Dermatol. – 2004. – Vol. 123. – P. 41.

142. The isolation and maintenance of the human pilosebaceous unit / D. A. Sanders [et al.] // Br J Dermatol. – 1994. – Vol. 131. – P. 166–176.

143. The natural history of cutaneous propionibacteria, and reclassification of selected species within the genus Propionibacterium to the proposed novel genera Acidipropionibacterium gen. nov., Cutibacterium gen. nov. and Pseudopropionibacterium gen. nov / F. P. Christian [et al.] // International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology. – 2016. – Vol. 66 (11). – P. 4422–4432.

144. Topical tocoretinate improved hypertrophic scar, skin sclerosis in systemic sclerosis and morphea / H. Mizutani [et al.] // J Dermatol. – 1999. – № 26. – P. 11.

145. Treatment of acne with intermittent isotretinoin / V. Goulden [et al.] // Br J Dermatol. – 1997. – Vol. 137. – P. 106–8.

146. Treatment of photoaged skin whit topical tretinoin increases epidermal-dermal anchoring fibrils. A preliminary report / D. T. Woodley [et al.] // JAMA. – 1990. – Vol. 263. – P. 3057.

147. Treatment of severe acne with low dose of isotretinoin / E. Mehra [et al.] // Acta Derm Venereol. – 2012. – Vol. 92. – P. 247–248.

148. Vowels, B. Induction of proinflammatory cytokines by a soluble factor of Propionibactreium acnes: Implications for chronic inflammatory acne / B. Vowels, S. Yang, J. Leyden // Infect Immun. – 1995. – Vol. 63. – P. 3158–3165.

149. Webster, G. Antibody titers to Propionobacterium acnes cell wall carbohydrate in nodulocystic acne patients / G. Webster, J. Indrisano, J. J. Leyden // J

Invest Dermatol. – 1985. – Vol. 84. – P. 496–500.

150. Webster, G. F. Acne vulgaris / G. F. Webster // BMJ. – 2002. – Vol. 31. – P. 475–479.

151. Webster, G. F. Complement activation in acne vulgaris. Consumption of complement by comedones / G. F. Webster // Infect Immun. – 1979. – Vol. 26. – P. 183.

152. What is the pathogenesis of acne / C. C. Zouboulis [et al.] // Exp Dermatol. – 2005. – Vol. 14. – P. 143–152.

153. Zouboulis, C. C. The truth behind this undeniable efficacy – recurrence rates and relapse risk factors of acne treatment with oral isotretinoin / C. C. Zouboulis // Dermatology. – 2006. – Vol. 212. – P. 99–100.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

1. Рисунок 1 – Дизайн исследования. . . . . С. 41
2. Рисунок 2 – Ультразвуковое сканирование здоровой кожи лица в области щеки у пациента контрольной группы. . . . . С. 46
3. Рисунок 3 – Ультразвуковое сканирование кожи лица в области щеки у пациента с акне до лечения. . . . . С. 47
4. Рисунок 4 – Регистрация побочных эффектов у пациентов I и II группы на протяжении всего курса лечения. . . . . С. 55
5. Рисунок 5 – Степень выраженности побочных эффектов у пациентов I и II группы через 1 месяц после начала терапии. . . . . С. 56
6. Рисунок 6 – Степень выраженности побочных эффектов у пациентов I и II группы через 5 месяцев после начала терапии. . . . . С. 57
7. Рисунок 7 – Степень выраженности побочных эффектов у пациентов I и II группы после завершения терапии. . . . . С. 58
8. Рисунок 8 – Поточечное распределение пациентов I клинической группы в процессе лечения в системе координат канонических переменных. . . . . С. 74
9. Рисунок 9 – Поточечное распределение пациентов II клинической группы в процессе лечения в системе координат канонических переменных. . . . . С. 75
10. Рисунок 10 – Схема взаимной близости (удаленности) I и II групп пациентов по квадрату расстояния Махалонобиса. . . . . С. 77
11. Рисунок 11 – Регистрация побочных эффектов у пациентов I и III группы в процессе лечения. . . . . С. 81
12. Рисунок 12 – Степень выраженности побочных эффектов у пациентов I и III группы через 1 месяц после начала терапии. . . . . С. 82
13. Рисунок 13 – Степень выраженности побочных эффектову пациентов I и III группы через 5 месяцев после начала терапии. . . . С. 83
14. Рисунок 14 – Степень выраженности побочных эффектов у

пациентов I и III группы после завершения терапии. . . . . С. 84
15. Рисунок 15 – Поточечное распределение пациентов III клинической группы в процессе лечения в системе координат канонических переменных. . . . . С. 93
16. Рисунок 16 – Схема взаимной близости (удаленности) I и III групп пациентов по квадрату расстояния Махалонобиса. . . . . С. 95
17. Рисунок 17 – Регистрация побочных эффектов у пациентов III и IV группы в процессе лечения. . . . . С. 99
18. Рисунок 18 – Степень выраженности побочных эффектов у пациентов III и IV группы через 1 месяц после начала терапии. . . . . С. 100
19. Рисунок 19 – Степень выраженности побочных эффектов у пациентов III и IV группы через 5 месяцев после начала терапии. . . С. 101
20. Рисунок 20 – Степень выраженности побочных эффектов у пациентов III и IV группы после завершения терапии. . . . . С. 102
21. Рисунок 21 – Поточечное распределение пациентов IV клинической группы в процессе лечения в системе координат канонических переменных. . . . . С. 111
22. Рисунок 22 – Схема взаимной близости (удаленности) III и IV групп пациентов по квадрату расстояния Махалонобиса. . . . . С. 113
23. Рисунок 23 – Регистрация побочных эффектов у пациентов II и IV группы в процессе лечения. . . . . С. 116
24. Рисунок 24 – Степень выраженности побочных эффектов у пациентов II и IV группы через 1 месяц после начала терапии. . . . . С. 117
25. Рисунок 25 – Степень выраженности побочных эффектов у пациентов II и IV группы через 5 месяцев после начала терапии. . . . С. 118
26. Рисунок 26 – Степень выраженности побочных эффектов у пациентов II и IV группы после завершения терапии. . . . . С. 118
27. Рисунок 27 – Динамика толщины эпидермиса кожи лица на фоне терапии изотретиноином у пациентов II и IV групп. . . . . С. 119
28. Рисунок 28 – Динамика акустической плотности эпидермиса кожи

лица на фоне терапии изотретиноином у пациентов II и IV групп. . . С. 120
29. Рисунок 29 – Динамика толщины дермы кожи лица на фоне терапии изотретиноином у пациентов II и IV групп. . . . . С. 120
30. Рисунок 30 – Динамика акустической плотности дермы кожи лица на фоне терапии изотретиноином у пациентов II и IV групп. . . . . С. 121
31. Рисунок 31 – Динамика показателей себуметрии в области щек на фоне терапии изотретиноином у пациентов II и IV групп. . . . . С. 122
32. Рисунок 32 – Динамика показателей корнеометрии в области лба на фоне терапии изотретиноином у пациентов II и IV групп. . . . . С. 122
33. Рисунок 33 – Схема взаимной близости (удаленности) II и IV групп по квадрату расстояния Махалонобиса. . . . . С. 123
34. Рисунок 34 – Клиническая эффективность лечения пациентов с акне. . . . . С. 125
35. Рисунок 35 – Динамика ДИА у пациентов с акне в процессе лечения изотретиноином. . . . . С. 126
36. Рисунок 36 – Побочные эффекты у пациентов с акне в процессе лечения изотретиноином . . . . . С. 127
37. Рисунок 37 – Ультразвуковое сканирование кожи лица в области щеки у пациента с акне после лечения. . . . . С. 128
38. Рисунок 38 – Динамика толщины эпидермиса на фоне терапии у пациентов с акне. . . . . С. 129
39. Рисунок 39 – Динамика акустической плотности эпидермиса на фоне терапии у пациентов всех групп. . . . . С. 130
40. Рисунок 40 – Динамика толщины дермы на фоне терапии у пациентов с акне. . . . . С. 132
41. Рисунок 41 – Динамика акустической плотности дермы на фоне терапии у пациентов с акне. . . . . С. 132
42. Рисунок 42 – Динамика показателей себуметрии на фоне терапии у пациентов с акне. . . . . С. 133
43. Рисунок 43 Динамика показателей корнеометрии на фоне терапии

у пациентов с акне. . . . . С. 134
44. Рисунок 44 – Поточечное распределение пациентов исследуемых групп до начала лечения в системе координат канонических переменных. . . . . С. 135
45. Рисунок 45 – Поточечное распределение пациентов исследуемых групп через 1 месяц от начала лечения в системе координат канонических переменных. . . . . С. 136
46. Рисунок 46 – Поточечное распределение пациентов исследуемых групп через 5 месяцев от начала лечения в системе координат канонических переменных. . . . . С. 137
47. Рисунок 47 – Поточечное распределение пациентов исследуемых групп после лечения в системе координат канонических переменных. . . . . С. 138
48. Рисунок 48 – Схема взаимной близости (удаленности) пациентов исследуемых групп по квадрату расстояния Махаланобиса. . . . . С. 139
49. Таблица 1 – Избирательное взаимодействие ретиноидов с рецепторами (связывание с рецептором и трансактивация генов) . .. С. 25
50. Таблица 2 – Дерматологический индекс акне (ДИА) . . . . . С. 42
51. Таблица 3 – Показатели ультразвукового сканирования кожи у пациентов исследуемых групп до начала лечения. . . . . С. 49
52. Таблица 4 – Показатели себуметрии у пациентов исследуемых групп до лечения. . . . . С. 51
53. Таблица 5 – Показатели корнеометрии у пациентов исследуемых групп до лечения. . . . . С. 51
54. Таблица 6 – Клиническая эффективность лечения пациентов с акне, получавших изотретиноин в стандартных и малых дозах. . . . . С. 52
55. Таблица 7 – Динамика ДИА в процессе лечения у пациентов I и II группы. . . . . С. 53
56. Таблица 8 – Побочные эффекты, регистрируемые на протяжении всего курса лечения системным изотретиноином у пациентов I и II

группы. . . . . С. 54
57. Таблица 9 – Показатели биохимического анализа крови в динамике терапии системным изотретиноином у пациентов I группы. . . . . С. 60
58. Таблица 10 – Показатели биохимического анализа крови в динамике терапии системным изотретиноином у пациентов II группы. . . . . С. 61
59. Таблица 11 – Показатели ультразвукового сканирования кожи у пациентов I группы на протяжении всего курса лечения. . . . . С. 63
60. Таблица 12 – Описательная статистика показателей ультразвукового сканирования кожи у пациентов I группы на протяжении всего курса лечения. . . . . С. 64
61. Таблица 13 – Показатели ультразвукового сканирования кожи у пациентов II группы на протяжении всего курса лечения. . . . . С. 65
62. Таблица 14 – Описательная статистика показателей ультразвукового сканирования кожи у пациентов II группы на протяжении всего курса лечения. . . . . С. 66
63. Таблица 15 – Показатели себуметрии в динамике терапии системным изотретиноином у пациентов I группы. . . . . С. 70
64. Таблица 16 – Описательная статистика показателейсебуметрии у пациентов I группы на протяжении всего курса лечения. . . . . С. 70
65. Таблица 17 – Показатели себуметрии в динамике терапии системным изотретиноином у пациентов II группы. . . . . С. 71
66. Таблица 18 – Описательная статистика показателейсебуметрии у пациентов II группы на протяжении всего курса лечения. . . . . С. 71
67. Таблица 19 – Показатели корнеометрии в динамике терапии системным изотретиноином у пациентов I группы. . . . . С. 72
68. Таблица 20 – Описательная статистика показателейкорнеометрии у пациентов I группы на протяжении всего курса лечения. . . . . С. 72
69. Таблица 21 – Показатели корнеометрии в динамике терапии системным изотретиноином у пациентов II группы. . . . . С. 73

70. Таблица 22 – Описательная статистика показателейкорнеометрии у пациентов II группы на протяжении всего курса лечения. . . . . С. 73
71. Таблица 23 – Сопоставление результатов классификации по линейным классификационным уравнениям (ЛКФ) с исходной классификацией по группам выборки в I группе пациентов. . . . . С. 76
72. Таблица 24 – Сопоставление результатов классификации по линейным классификационным уравнениям (ЛКФ) с исходной классификацией по группам выборки во II группе пациентов. . . . . С. 76
73. Таблица 25 – Клиническая эффективность лечения пациентов с акне,получавших изотретиноин и изотретиноин в форме LIDOSE в стандартных дозах. . . . . С. 80
74. Таблица 26 – Динамика ДИА в процессе лечения у пациентов I и III группы. . . . . С. 80
75. Таблица 27 – Побочные эффекты, регистрируемые на протяжении всего курса лечения у пациентов I и III групп. . . . . С. 81
76. Таблица 28 – Показатели биохимического анализа крови в динамике терапии системным изотретиноином в форме LIDOSE у пациентов III группы. . . . . С. 85
77. Таблица 29 – Показатели ультразвукового сканирования кожи у пациентов III группы на протяжении всего курса лечения. . . . . С. 87
78. Таблица 30 – Описательная статистика показателей ультразвукового сканирования кожи у пациентов III группы на протяжении всего курса лечения. . . . . С. 88
79. Таблица 31 – Показатели себуметрии в процессе терапии системным изотретиноином в форме LIDOSE у пациентов III группы. . . . . С. 91
80. Таблица 32 – Описательная статистика показателейсебуметрии у пациентов III группы на протяжении всего курса лечения. . . . . С. 91
81. Таблица 33 – Показатели корнеометрии в динамике терапии системным изотретиноином в форме LIDOSE у пациентов III

группы. . . . . С. 92
82. Таблица 34 – Описательная статистика показателей корнеометрии у пациентов III группы на протяжении всего курса лечения. . . . . С. 92
83. Таблица 35 – Сопоставление результатов классификации по линейным классификационным уравнениям (ЛКФ) с исходной классификацией по группам выборки в III группе пациентов. . . . . С. 94
84. Таблица 36 – Клиническая эффективность лечения пациентов с акне изотретиноином в форме LIDOSE в стандартных и низких дозах. . . . . С. 96
85. Таблица 37 – Динамика ДИА в процессе лечения у пациентов III и IV группы. . . . . С. 97
86. Таблица 38 – Побочные эффекты, регистрируемые у пациентов на протяжении курса лечения системным изотретиноином в форме LIDOSE. . . . . С. 98
87. Таблица 39 – Показатели биохимического анализа крови в динамике терапии системным изотретиноином в форме LIDOSE у пациентов IV группы. . . . . С. 103
88. Таблица 40 – Показатели ультразвукового сканирования кожи у пациентов IV группы до и после лечения. . . . . С. 106
89. Таблица 41 – Описательная статистика показателей ультразвукового сканирования кожи у пациентов IV группы на протяжении всего курса лечения. . . . . С. 107
90. Таблица 42 – Показатели себуметрии в процессе терапии системным изотретиноином в форме LIDOSE у пациентов IV группы. . . . . С. 109
91. Таблица 43 – Описательная статистика показателейсебуметрии у пациентов IV группы на протяжении всего курса лечения. . . . . С. 109
92. Таблица 44 – Показатели корнеометрии в процессе терапии системным изотретиноином в форме LIDOSE у пациентов IV группы. . . . . С. 110

93. Таблица 45 – Описательная статистика показателейкорнеометрии у пациентов IV группы на протяжении всего курса лечения. . . . . С. 110

94. Таблица 46 – Сопоставление результатов классификации по линейным классификационным уравнениям (ЛКФ) с исходной классификацией по группам выборки в IV группе пациентов. . . . . С. 112

95. Таблица 47 – Клиническая эффективность лечения пациентов с акне,получавших изотретиноин и изотретиноин в форме LIDOSE в малых дозах. . . . . С. 115

96. Таблица 48 – Динамика ДИА в процессе лечения у пациентов II и IV группы. . . . . С. 115

97. Таблица 49 – Побочные эффекты, регистрируемые у пациентов на протяжении всего курса лечения системным изотретиноином в режиме малых доз. . . . . С. 116