

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

Автореферат диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Новосибирск – 2019

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Малова Ирина Олеговна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

Корсунская Ирина Марковна

(Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии» Российской академии наук, руководитель лаборатории физико-химических и генетических проблем дерматологии, г. Москва)

кандидат медицинских наук, доцент

Ольховская Кира Брониславовна

(Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доцент кафедры кожных и венерических болезней, г. Москва)

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2019 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.062.06 на базе Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52; тел.: (383) 229-10-83)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52; <http://ngmu.ru/dissertation/452>)

Автореферат разослан «_____» _____ 2019 года

Ученый секретарь

диссертационного совета

Т. Б. Решетникова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность избранной темы. *Acne vulgaris* (акне) – заболевание, которым в той или иной форме в течение жизни страдает до 95 % населения цивилизованных стран [Cordain L., 2002]. *Acne vulgaris* и их последствия часто вызывают психосоциальные проблемы у пациентов различных возрастных групп [Лавров А. А., Сакания Л. Р., Корсунская И. М., 2015; Арипова М. Л., Хардинова С. А. 2012; Бакулев А. Л., 2012].

Для лечения больных среднетяжелыми и тяжёлыми акне показана системная терапия изотретиноином или его инновационной формой LIDOSE [Кубанова А. А., Аравийская Е. Р., Соколовский Е. В. и соавт., 2013; Сакания Л. Р., Плиева К. Т., Корсунская И. М., 2016; Перламутров Ю. Н., Ольховская К. Б., 2015]. В связи с расширением показаний к применению изотретиноина в последние годы дискутируется вопрос о так называемой методике использования «низкодозированного» применения препарата [Кунгуров Н. В., 2013]. Использование низких доз изотретиноина для лечения пациентов с акне позволяет минимизировать возможные побочные эффекты стандартно проводимой терапии и расширить терапевтические возможности, а также оптимизировать фармакоэкономические показатели [Самцов А. В., 2014]. Слишком ранняя отмена изотретиноина может способствовать развитию рецидива акне и стать причиной незаслуженной дискредитации препарата в глазах специалистов и пациентов [Бакулев А. Л., 2014].

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

Степень разработанности темы диссертации. Несмотря на актуальность проблемы *acne vulgaris* и тот факт, что на протяжении многих лет ей уделяется пристальное внимание со стороны дерматологов, до сих пор ведется поиск наиболее эффективных и безопасных способов терапии этого заболевания. В настоящее время единственным эффективным средством для лечения акне, имеющим серьезную доказательную базу, 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. Несмотря на многочисленные исследования, прийти к общему мнению относительно эффективной дозы системного изотретиноина до сих пор не удается. В связи с этим научный интерес представляет анализ клинической эффективности и безопасности использования различных форм и доз изотретиноина в терапии *acne vulgaris* на основании объективных методов 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 получены данные, отражающие функциональную активность 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) при использовании стандартных и малых доз различных форм изотретиноина.

Теоретическая и практическая значимость работы. На основании результатов объективных методов исследования 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 и дермы в первые месяцы терапии с дальнейшей стабилизацией, что демонстрирует усиление пролиферативных возможностей дермы в плане профилактики формирования рубцовых изменений кожи. Установлен выраженный

дозозависимый себосупрессивный эффект стандартных доз препаратов изотретиноина. Показана невозможность достижения выраженного и длительного себосупрессивного эффекта при использовании низкодозированной схемы лечения, что в дальнейшем может послужить причиной рецидива заболевания. Продemonстрирована положительная динамика показателей корнеометрии при рационально подобранном увлажняющем уходе на фоне различных режимов дозирования изотретиноина вне зависимости от его формы. С помощью объективных инструментальных методов исследования показана хорошая переносимость изотретиноина в двух разных формах как в низких, так и в стандартных дозах. Объективными методами исследования доказана наибольшая степень воздействия на ретиноидные рецепторы кожи изотретиноина в форме LIDOSE в стандартных дозах. С помощью объективного биохимического исследования сыворотки крови показана сопоставимая безопасность изотретиноина при использовании двух разных форм и режимов дозирования.

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 этиопатогенезу 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 дозами различных форм изотретиноина имеет более высокую клиническую эффективность по сравнению с таковой при лечении низкими дозами, 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 была умеренной или незначительно выраженной.

3. Лечение акне стандартными дозами изотретиноина в форме LIDOSE имеет сопоставимые результаты по клинической эффективности со стандартными дозами обычного изотретиноина. 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.

4. Лечение среднетяжелой и тяжелой формы *acne vulgaris* малыми дозами изотретиноина в форме LIDOSE имеет сопоставимые результаты по клинической эффективности, переносимости и безопасности с малыми дозами изотретиноина. С помощью объективных инструментальных и статистических методов исследования 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 и статистическими методами исследования, 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 обследованных пациентов (120 мужчин и женщин), страдающих среднетяжелой и тяжелой формой *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-критерия Стьюдента, непараметрического U-критерия Манна-Уитни, нормально распределенные показатели приводились в их среднем значении со средней квадратической ошибкой: $M \pm s$. 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 дискриминантной функции, оценку различий между исследуемыми группами выражали расстоянием Махаланобиса. Различия считались статистически достоверными при уровне значимости не менее 95 %.

Апробация работы. Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на 79, 81, 82, 83-й Всероссийской Байкальской научно-практической конференции молодых ученых и студентов с Международным участием «Актуальные вопросы современной медицины» (Иркутск, 2012, 2014, 2015, 2016), на 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 «ИГМУ» МЗ РФ (Иркутск, 2018). Диссертация выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, номер государственной регистрации ААА-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 Хабаровского и Забайкальского ККВД, Республиканского КВД (Республика Бурятия), Иркутского, Курганского и Челябинского ОКВД. Материалы диссертации используются в лекционном курсе и на практических занятиях со студентами, ординаторами и слушателями факультета повышения квалификации на кафедрах дерматовенерологии и косметологии Иркутского, Новосибирского, Дальневосточного, Тюменского, Сибирского и Южно-Уральского ГМУ, на кафедре внутренних болезней и общеврачебной практики медицинского института СВФУ им. М. К. Аммосова.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 14 научных работ, в том числе 3 статьи в журналах и изданиях, включенных 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 – зарубежных авторов. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 49 таблиц и 48 рисунков.

Личный вклад автора. Автор разработал план и дизайн настоящего исследования, самостоятельно провел анализ отечественной и зарубежной литературы, лично осуществлял клиническое обследование и дальнейшее наблюдение пациентов, проводил инструментальное обследование, формулировал диагнозы и разрабатывал схемы лечения. Весь материал, полученный в процессе настоящего исследования, собран, проанализирован, скомпонован, статистически обработан лично автором.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ 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).

В исследование было включено 120 пациентов со среднетяжелой и тяжелой степенью *acne vulgaris* и 30 практически здоровых пациентов в возрасте от 18 до 35 лет. В результате проведенного комплексного обследования были сформированы группы, рандомизированные по полу и возрасту:

1) I группа (n = 30) – пациенты, 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, 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/кг массы тела;

3) III группа (n = 30) – пациенты, 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, 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).

Длительность терапии рассчитывалась в зависимости от массы тела пациента и составила: 6-7 месяцев – у пациентов I и III групп, от 11 до 15 месяцев – у пациентов II и IV групп. Всем пациентам I–IV групп был подобран увлажняющий уход за кожей лица и туловища.

Клиническое обследование проводилось пациентам I–IV групп и включало в себя: сбор жалоб и анамнестических данных, проведение клинического осмотра. Для объективной оценки эффективности проводимой терапии был выбран дерматологический индекс акне (ДИА). Оценка степени выраженности нежелательных явлений со стороны кожи и слизистых оболочек у пациентов I–IV групп осуществлялась на основании данных клинического осмотра и выражалась в баллах: 0 – отсутствие, 1 – слабая выраженность, 2 – умеренная выраженность, 3 – значительная выраженность.

Показатели ДИА и степень выраженности нежелательных явлений у пациентов I–IV групп оценивали перед началом терапии, через 1, через 5 месяцев от начала лечения и через 1–5 дней после окончания лечения.

Лабораторное обследование для мониторинга показателей функции печени проводили в клинико-диагностической лаборатории ГБУЗ «ОКВД» г. Иркутска. Определяли биохимические показатели сыворотки крови: содержание общего холестерина; билирубина; концентрацию АлАТ и АсАТ; ЩФ, ХС, ТГ, ЛПВП, ЛПНП, ЛПОНП, креатинина. У пациентов I–IV групп исследование проводили 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.

Инструментальные методы исследования включали ультразвуковое сканирование кожи (сканер DUB @ SkinScanner, tpm GmbH, Taberna Pro Medicum, Германия), себуметрию и корнеометрию (аппарат Aramo SG (ARAM HUVIS Co., Ltd, Южная Корея). 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.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием пакетов современных статистических компьютерных программ с применением методов дискриминантного анализа (линейная дискриминантная функция, расстояние Махаланобиса), 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: $M \pm m$. 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.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При проведении сравнительной оценки клинической эффективности различных форм и режимов дозирования изотретиноина выявлено, что терапия среднетяжелой и тяжелой формы *acne vulgaris* стандартными дозами 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 1).

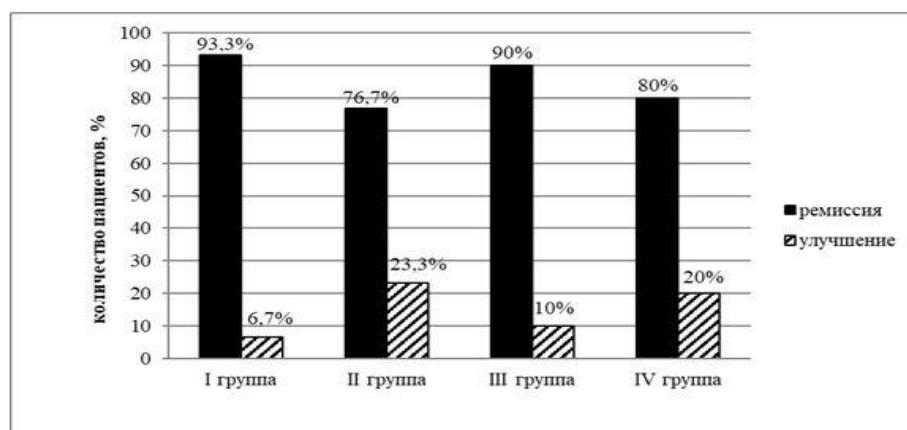


Рисунок 1 – Клиническая эффективность лечения пациентов с акне

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 сопоставимые результаты лечения 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 выше, чем при использовании низких доз препаратов.

Проведенная терапия способствовала быстрой и выраженной динамике снижения показателей ДИА у пациентов всех групп (рисунок 2).



Рисунок 2 – Динамика ДИА у пациентов с акне в процессе лечения изотретиноином

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 дозы 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.

Исследование показало хорошую переносимость и безопасность терапии во всех исследуемых группах. Большинство побочных эффектов касалось 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 3).

Достоверно реже у пациентов, получавших малые дозы препаратов, встречались только фациальный дерматит и ксероз. Несмотря на то, что степень выраженности нежелательных явлений со стороны кожи и слизистых оболочек 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 нивелировало высокую степень выраженности,

переводя ее в «умеренную» (2 балла) или «незначительную» (1 балл).



Рисунок 3 – Побочные эффекты у пациентов с акне в процессе лечения изотретиноином

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 %, ТГ – на 21,4–23,1 %, ЛПНП на 7,1–10,3 %, ЛПОНП – на 25,0–28,6 % по сравнению с первоначальными показателями. Несмотря на статистически значимый рост данных показателей, они оставались в пределах установленных нормальных значений. При этом частота возникновения побочных эффектов со стороны биохимических показателей крови при терапии стандартными дозами препаратов достоверно не превышала таковую при малых дозах.

До начала лечения у пациентов с акне отмечалось утолщение эпидермиса на 23,7–27,7 мкм (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 %) по сравнению с исходными значениями, у принимавших низкие дозы – на 38,6–40,9 мкм (30,1–31,2 %). У пациентов II и IV групп толщина эпидермиса продолжала уменьшаться даже на фоне снижения дозы препарата (рисунок 4).

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.

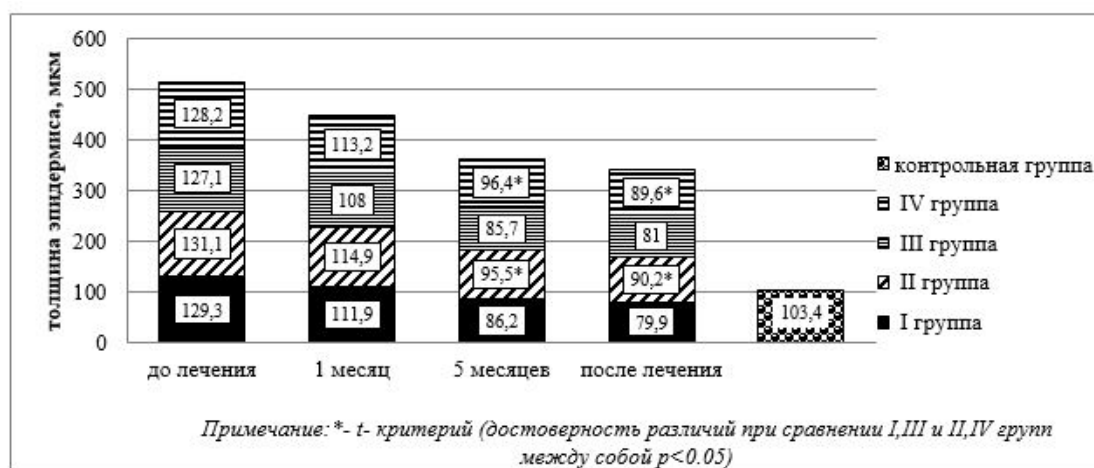


Рисунок 4 – Динамика толщины эпидермиса на фоне терапии у пациентов с акне

После проведенного курса лечения достоверно увеличилась акустическая плотность эпидермиса на 16,0–18,2 усл. ед. (22,2-26,2 %) в I и III группах, на 5,4 усл. ед. (8,8 %) и 9,6 усл. ед. (15,9 %) – в IV и II группах соответственно. При этом данный показатель у пациентов, получавших 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 5). 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.

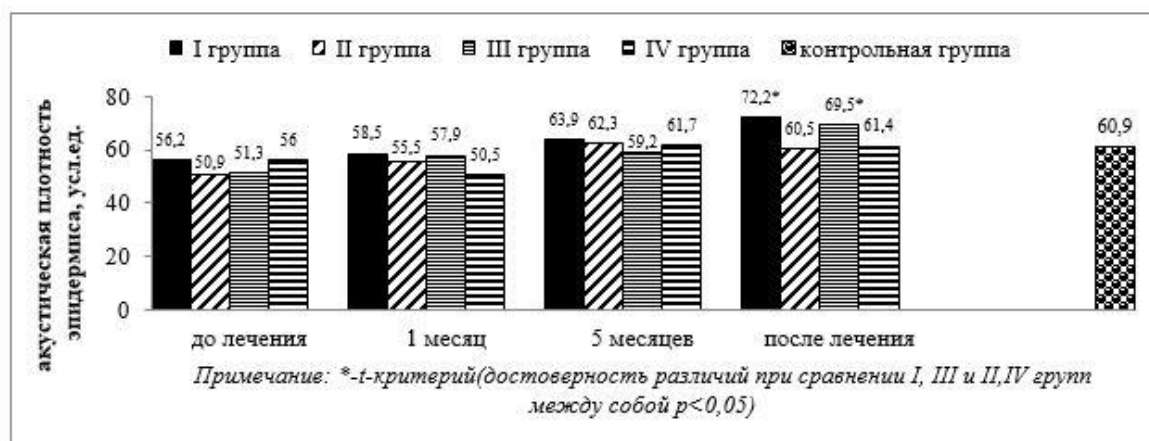


Рисунок 5 – Динамика акустической плотности эпидермиса на фоне терапии у пациентов с акне

У пациентов с акне до начала лечения отмечалось утолщение дермы и снижение ее акустической плотности за счет воспаления по сравнению с контрольной группой (рисунки 6 и 7).

В процессе лечения отмечалось уменьшение толщины дермы по сравнению с исходными значениями на 209,1 мкм (12,7 %) – в I группе, на 86,2 мкм (5,3 %) – в III группе, а также на 124,3 мкм (7,5 %) и 67,9 мкм (4,3 %) – у пациентов II и IV групп соответственно. Наряду с этим отмечался достоверный рост показателей акустической плотности дермы: на 2,8–3,1 усл. ед. (44,4–49,2 %) в I и III группах, на 1,0–1,4 усл. ед. (20,8–28,6 %) – в IV и II 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 групп на 2-3 неделе лечения. Этого удалось избежать у пациентов, получавших малые дозы препаратов, поэтому клинически обострение кожного процесса в этих группах протекало менее выражено, 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: в I и III группах – на 171,6 мкм (10,5 %) и 121,8 мкм (7,3 %), во II и IV группах – на 86,2 мкм (5,3 %) и 30,1 мкм (1,9 %) с выраженным ростом акустической плотности на 0,7 усл. ед. (15,9 %) и 0,6 усл. ед. (14,3 %), на 0,9 усл. ед. (19,1 %) и 0,7 усл. ед. (17,5 %) соответственно. Это отражало сопоставимый противовоспалительный эффект различных доз и форм ретиноидов.

На заключительном контроле после лечения у пациентов всех групп 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. При наступившей клинической ремиссии это указывает на более выраженную способность стандартных доз изотретиноина в форме LIDOSE усиливать пролиферативные возможности дермы по сравнению со стандартными дозами традиционного изотретиноина.

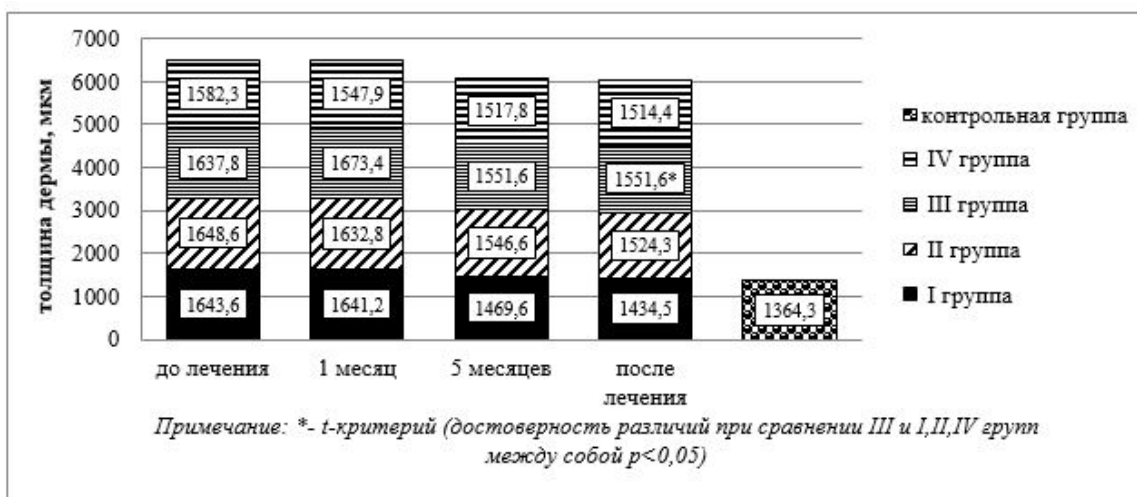


Рисунок 6 – Динамика толщины дермы на фоне терапии у пациентов с акне

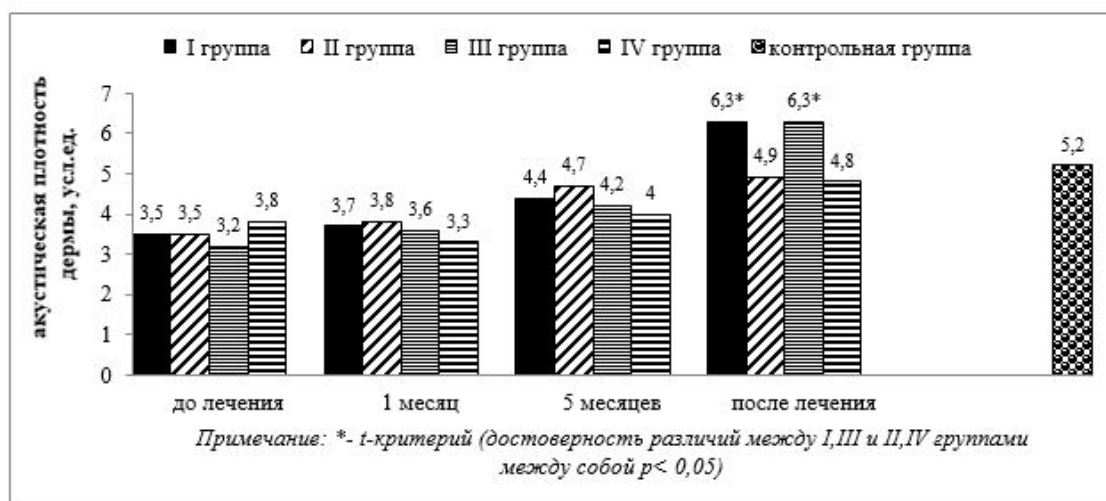


Рисунок 7 – Динамика акустической плотности дермы на фоне терапии у пациентов с акне

Исследование показало, что себосупрессивный эффект различных форм системного изотретиноина носит выраженный дозозависимый характер (рисунок 8). У пациентов исследуемых групп показатели себуметрии превышали на 34,2–38,2 усл. ед. (45,4–48,1 %) показатели контрольной группы. В процессе лечения у пациентов I и III групп параметры себуметрии снизились на 63,1–66,8 усл. ед. (83,7–84,1 %) по сравнению с исходными значениями. У пациентов II и IV групп 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 усл. ед. (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.

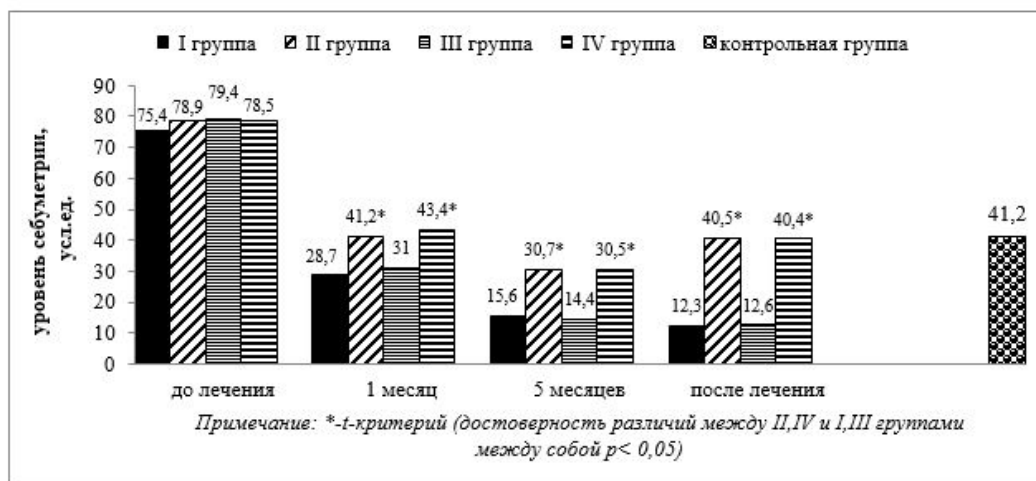


Рисунок 8 – Динамика показателей себуметрии на фоне терапии у пациентов с акне

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 усл. ед. (32,6–35,1 %) показателей контрольной группы (рисунок 9). Перед началом лечения всем пациентам был подобран увлажняющий уход за кожей, вследствие чего на фоне лечения обеими формами изотретиноина отмечалось увеличение показателей влажности кожи лица.

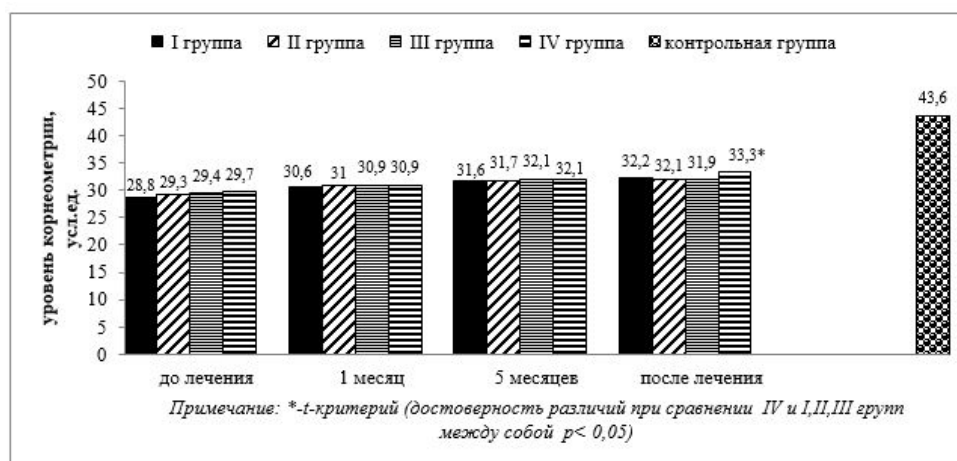


Рисунок 9 – Динамика показателей корнеометрии на фоне терапии у пациентов с акне

Анализ графиков, демонстрирующих схемы взаимной близости (удаленности) исследуемых групп по квадрату расстояния Махаланобиса, 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 10).

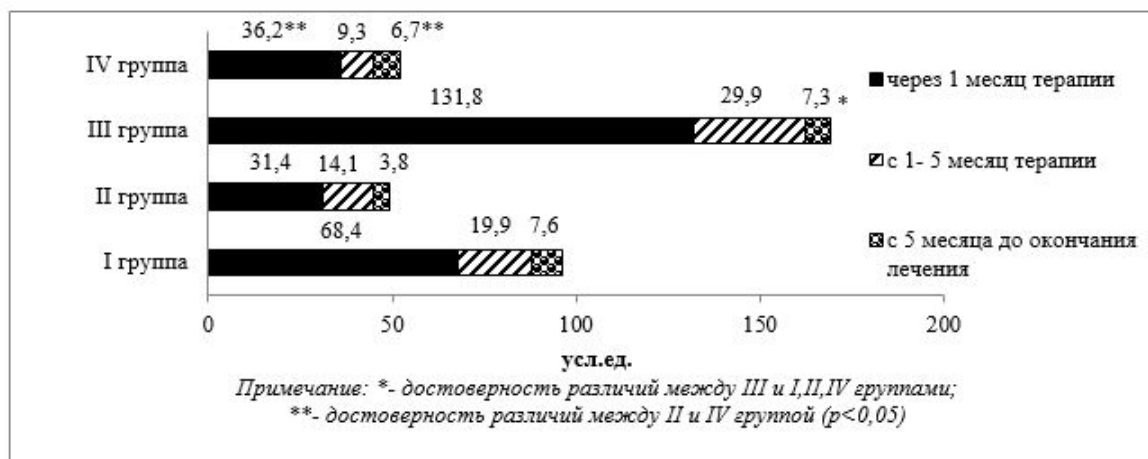


Рисунок 10 – Схема взаимной близости (удаленности) пациентов исследуемых групп по квадрату расстояния Махаланобиса

Наряду с этим при сравнении графиков II и IV групп 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.

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 изотретиноина 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 встречались 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Малова, И. О. Клиническая и фармакоэкономическая эффективность лечения низкими дозами изотретиноина среднетяжелой формы *acne vulgaris* / И. О. Малова, **М. Л. Абдухаликова**, И. М. Кенсовская // **Сибирский медицинский журнал (Иркутск)**. – 2013. – № 1. – С. 76–78.

2. **Абдухаликова, М. Л.** Терапия среднетяжелых форм *acne vulgaris* системным изотретиноином: выбор доз и схем приема препарата / **М. Л. Абдухаликова**, И. О. Малова, И. М. Михалевич // **Сибирский медицинский журнал (Иркутск)**. – 2015. – № 3. – С. 63–67.

3. **Абдухаликова, М. Л.** Морфометрическая оценка эффективности терапии акне системным изотретиноином в форме LIDOSE / **М. Л. Абдухаликова**, И. О. Малова // **Вестник дерматологии и венерологии**. – 2016. – №1. – С. 99–104.

4. **Абдухаликова, М. Л.** Клиническая эффективность лечения различными дозами изотретиноина среднетяжелой формы *acne vulgaris* / **М. Л. Абдухаликова**, И. О. Малова, О. А. Чернигова // **Сибирский журнал дерматологии и венерологии**. – 2013. – № 14. – С. 61–63.

5. Долженицина, Н. А. Применение системного изотретиноина в лечении *acne vulgaris* / Н. А. Долженицина, И. О. Малова, **М. Л. Абдухаликова** // **Вестник косметологии МЗ ИО**. – Иркутск, 2014. – С. 22–23.

6. **Абдухаликова, М. Л.** Клинический опыт терапии среднетяжелой формы *acne vulgaris* системным изотретиноином в форме LIDOSE / **М. Л. Абдухаликова**, И. О. Малова // **Сибирский журнал дерматологии и венерологии**. – 2015. – № 16. – С. 109–110.

7. **Абдухаликова, М. Л.** Терапия среднетяжелой формы *acne vulgaris*: эффективность низких доз изотретиноина в форме LIDOSE / **М. Л. Абдухаликова**, И. О. Малова // **Сибирский журнал дерматологии и венерологии**. – 2016. – №17. –

С. 14–16.

8. **Абдухаликова, М. Л.**, Морфометрическая оценка терапии акне различными формами системного изотретиноина / **М. Л. Абдухаликова**, И. О. Малова // Южно-Уральский медицинский журнал. – 2017. – № 4. – С. 4–15.

9. **Абдухаликова, М. Л.** Системный изотретиноин в терапии среднетяжелой формы акне / **М. Л. Абдухаликова** // Актуальные вопросы современной медицины : тезисы 81-й Всероссийской Байкальской научно-практической конференции молодых ученых и студентов с Международным участием. – Иркутск, 2014. – С. 290–291.

10. **Абдухаликова, М. Л.** Дифференцированный подход к лечению *acne vulgaris* на основании изучения эффективности различных доз системного изотретиноина / **М. Л. Абдухаликова** // Актуальные вопросы современной медицины : тезисы 82-й Всероссийской Байкальской научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием, посвященной 95-летию ИГМУ и 170-летию со дня рождения И. И. Мечникова. – Иркутск, 2015. – С. 287–288.

11. **Абдухаликова, М. Л.** Патогенетическая терапия среднетяжелой формы *acne vulgaris*: выбор доз и схем приема системного изотретиноина / **М. Л. Абдухаликова**, И. О. Малова // Санкт-Петербургские дерматологические чтения : материалы 9-й Российской научно-практической конференции. – СПб. : Изд-во «Человек и его здоровье», 2015. – С. 10–12.

12. **Абдухаликова, М. Л.** Системный изотретиноин в лечении среднетяжелой формы *acne vulgaris*: новая схема доз / **М. Л. Абдухаликова** // Актуальные вопросы современной медицины : тезисы 83-й Всероссийской Байкальской научно-практической конференции молодых ученых и студентов с Международным участием, посвященной 140-летию со дня рождения профессора Н. Д. Бушмакина, Иркутск, 2016. – С. 23–24.

13. **Абдухаликова, М. Л.** Современная терапия акне: выбор доз и схем приема системного изотретиноина в форме LIDOSE / **М. Л. Абдухаликова** // Актуальные вопросы дерматовенерологии и косметологии : сборник научных трудов региональной конференции дерматовенерологов и косметологов, посвященной памяти профессора В. И. Прохоренкова. – Красноярск : тип. «КААС», 2016. – С. 9–12.

14. **Абдухаликова, М. Л.** Применение низких доз изотретиноина в терапии среднетяжелой формы *acne vulgaris* / **М. Л. Абдухаликова**, И. О. Малова // Региональная конференция дерматовенерологов и косметологов, посвященная 75-летию образования Красноярского государственного медицинского университета

им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого : сборник научных трудов. – Красноярск : тип. «КААС», 2017. – С. 11–17.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АлАТ	– аланиновая трансаминаза
АсАТ	– аспартатная трансаминаза
ДИА	– дерматологический индекс акне
ЛПВП	– липопротеиды высокой плотности
ЛПНП	– липопротеиды низкой плотности
ЛПОНП	– липопротеиды очень низкой плотности
мкм	– микрометр
СИ	– системный изотретиноин
ТГц	– триглицериды
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ХС	– холестерин
ЩФ	– щелочная фосфатаза