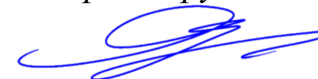


ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
МЕДИЦИНЫ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи



Яковлева Евгения Николаевна

**Совершенствование терапии акне у женщин при коморбидных
сомнологических расстройствах**

3.1.23. Дерматовенерология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Перламутров Юрий Николаевич

Москва – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|---|----|
| ВВЕДЕНИЕ..... | 4 |
| ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ | 13 |
| 1.1. Современные общие сведения об акне..... | 13 |
| 1.2. Этиология и патогенез акне..... | 14 |
| 1.3. Гендерные особенности течения акне | 18 |
| 1.4. Качество жизни пациентов с акне..... | 21 |
| 1.5. Физиология и основные регулирующие механизмы сна..... | 24 |
| 1.6. Влияние нарушений сна на гормональный статус у женщин..... | 27 |
| 1.7. Воздействие синего света и интернет-зависимости на качество сна | 32 |
| 1.8. Основные принципы контроля и терапии диссомний | 36 |
| ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ | 40 |
| 2.1. Общий дизайн исследования и группы наблюдения..... | 40 |
| 2.2. Методы обследования пациентов..... | 42 |
| 2.2.1. Клиническое обследование пациентов | 42 |
| 2.2.2. Инструментальные методы исследования..... | 43 |
| 2.2.3. Лабораторные методы исследования | 44 |
| 2.2.4. Социально-психологические методы исследования | 46 |
| 2.3. Методы лечения пациентов, критерии оценки эффективности терапии | 49 |
| 2.4. Статистическая обработка..... | 53 |
| ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ..... | 54 |
| 3.1. Демографические и социальные характеристики пациенток на начальном этапе исследования..... | 54 |
| 3.2. Клиническая характеристики пациенток на начальном этапе исследования.. | 56 |
| 3.3. Результаты инструментальных методов на начальном этапе исследования ... | 61 |
| 3.4. Результаты лабораторных методов диагностики на начальном этапе исследования..... | 65 |
| 3.5. Результаты социально-психологических методов диагностики на начальном этапе исследования | 68 |

| | |
|--|-----|
| 3.6. Результаты лечения больных | 72 |
| 3.6.1. Динамика субъективных показателей качества сна и клинических проявлений акне в результате лечения | 73 |
| 3.6.2. Динамика результатов инструментальных методов исследования после проведенной терапии | 78 |
| 3.6.3. Динамика результатов лабораторных методов исследования после проведенной терапии | 80 |
| 3.6.4. Динамика результатов социально-психологических методов диагностики после проведенной терапии | 86 |
| 3.7. Оценка комплаентности пациенток с акне легкой и средней степени тяжести в процессе проведенной терапии и в периоде наблюдения | 90 |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ | 94 |
| ВЫВОДЫ | 103 |
| ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ..... | 105 |
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ..... | 106 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ..... | 108 |
| ПРИЛОЖЕНИЕ А | 138 |
| ПРИЛОЖЕНИЕ Б..... | 140 |
| ПРИЛОЖЕНИЕ В | 141 |
| ПРИЛОЖЕНИЕ Г | 142 |
| ПРИЛОЖЕНИЕ Д | 144 |
| ПРИЛОЖЕНИЕ Е..... | 145 |
| ПРИЛОЖЕНИЕ Ж | 146 |
| ПРИЛОЖЕНИЕ И | 147 |
| ПРИЛОЖЕНИЕ К | 148 |

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Акне (*acne vulgaris*) – хроническое мультифакториальное заболевание, в патогенезе которого большую роль играет генетически обусловленная гиперандрогения, проявляется открытыми и/или закрытыми комедонами и воспалительными поражениями кожи в виде папул, пустул, узлов [2, 147]. Является одним из самых распространенных дерматозов: поражает 9% населения во всем мире, 85% больных акне находятся в возрасте 12–24 лет, из них 50% — в возрасте 20–29 лет [104]. Психологические последствия, связанные с акне, могут быть серьезными и пожизненными: пациенты данной категории подвержены риску снижения самооценки, беспокойства, депрессии, суицидальных мыслей, а также социальной и профессиональной дезадаптации [9, 205].

Диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам 5-го издания (DSM-5) определяет бессонницу, как наличие проблем с засыпанием, поддержанием сна или жалоб от раннего утреннего пробуждения [238]. Сон и психическое здоровье сами по себе являются глобальными проблемами общественного здравоохранения, каждая из которых оказывает существенное влияние как на отдельных людей, так и на общество [251].

Существует связь между половыми гормонами и продолжительностью сна: при увеличении продолжительности ежедневного сна на каждый час средняя концентрация эстрадиола у женщин увеличивалась на 3,9%, а прогестерона в лютеиновой фазе — на 9,4% [252]. Женщины с яичниковой гиперандрогенией и СПКЯ (синдром поликистоза яичников) чаще сообщают о нарушениях сна [227]. Считается, что связь между нарушениями/расстройствами сна и СПКЯ частично опосредована гиперандрогенией, резистентностью к инсулину или психосоциальными последствиями (депрессия и тревога) [225]. Распространенность бессонницы и/или других нарушений сна значительно выше у дерматологических больных, состояние кожи оказывает сильное влияние на

качество сна и работоспособность в дневное время, а диссомния у данных пациентов может усилить злоупотребление психоактивными веществами [136]. Плохой сон, вызванный какой-либо причиной, может иметь ряд эффектов, включая иммунологическую модуляцию, снижение функции кожного барьера и модификацию микробиома кожи [231]. Различные виды лечения нарушения сна включают фармакологическую терапию: снотворные, седативные, антидепрессанты, нейролептики, гормоны (мелатонин) и растительные экстракты; а также немедикаментозные методы лечения: когнитивно-поведенческая терапия, индивидуальный план улучшения сна, снижение стресса на основе осознанности, здоровый сон с использованием интернета, прогрессивная мышечная релаксация, аутогенная тренировка [221]. Стандартные рекомендации по здоровому сну включают поддержание регулярного времени отхода ко сну и пробуждения в течение недели; ограничение кофеина, алкоголя и других веществ; создание прохладной, темной и тихой обстановки перед сном; ограничение использования цифровых медиа за час до сна; которые могут негативным образом сказаться на начале, качестве и продолжительности сна [124].

С развитием интернет-технологий и электронного оборудования доступ к интернету становится частью повседневной жизни, и за последние несколько десятилетий во всем мире естественным образом увеличилось время, проводимое за экраном [239]. Среди интернет-пользователей 99,6% в основном выходят в сеть через смартфон [247], что указывает на то, что смартфон становится наиболее важным устройством, которое способствует увеличению времени использования экрана. Teran E. et al. 2020 г. предполагают, что освещение экрана смартфона может снижать уровень мелатонина и, следовательно, ухудшать качество сна [111]. В систематическом обзоре и мета-анализе рандомизированных контролируемых исследований был сделан вывод, что лечение экзогенным мелатонином оказывает положительное влияние на качество сна по данным PSQI (Pittsburgh Sleep Quality Index) у взрослых [201].

Наличие противовоспалительных свойств мелатонина, заключающихся в подавлении провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-8 которые играют роль в

патогенетическом механизме развитие акне, регуляции половых гормонов и антиоксидантного действия, делают мелатонин перспективным кандидатом для использования в комплексном лечении данного дерматоза. Персонифицированный подход к диагностике и терапии пациентов с акне с сопутствующими сомнологическими расстройствами дает возможность своевременно и объективно диагностировать наличие у больного нарушение сна. Своевременная коррекция сомнологических расстройств позволит повысить клинические и косметические результаты лечения, снизить дополнительную медикаментозную нагрузку и повысить качество жизни больных при данном заболевании.

Степень разработанности темы исследования

Несмотря на всестороннее изучение патогенеза, клиники, диагностики, лечения дерматозов, мало внимания уделяется исследованию качества сна у пациентов, страдающих акне. За рубежом по вопросам влияния гормона шишковидной железы - мелатонина (МТ), на пациентов с дерматологической патологией, проведено незначительное количество исследований. Влияние мелатонина преимущественно изучалось на пациентах, страдающих атопическим дерматитом (АтД), хроническим кожным зудом и псориазом.

Человеческая кожа имеет функциональные рецепторы мелатонина, а также действует как целостная система, способная производить и регулировать синтез мелатонина [99]. Jaworek et al. в 2021 г. определили, что тяжесть поражения кожи при атопическом дерматите существенно влияет на качество сна больных, так концентрация мелатонина в крови статистически значимо различается у больных с разной степенью тяжести поражения кожи и отрицательно коррелирует с тяжестью нарушений сна [164]. Низкий уровень МТ в сыворотке коррелирует с более тяжелым воспалением у пациентов с АтД, добавка МТ улучшает сон и при применении адекватной дозы снижает SCORAD (Severity Scoring of Atopic Dermatitis) и сывороточный IgE [166]. У пациентов с ночным зудом обнаружено снижение уровня МТ и демонстрируется обратная корреляционная связь с

показателями PSQI, что является патогенетическим фактором, способствующим развитию заболевания и ухудшению качества сна [248]. Henry et al. в 2019 г. выявили, что нарушение сна является частой проблемой, которая оказывает 24-часовое воздействие на пациентов с псориазом и взаимодействует с психологическими и физическими аспектами дерматоза [263].

Среди мировых литературных источников работ, посвященных проблеме изучения влияния сомнологических расстройств и комплексного воздействия триггерных факторов, включающих в себя мобильные устройства, излучающих синий спектр длины волн на тяжесть течения акне в мире, проведено не было.

Цель и задачи исследования

Оптимизация терапии акне легкой и средней степени тяжести у женщин при выявленном нарушении сна.

Задачи исследования:

1. Оценить характеристику качественных нарушений сна у пациенток с акне легкой и средней степени тяжести.
2. Определить взаимосвязь степени тяжести и клинических особенностей течения акне при нарушении сна у женщин.
3. Проанализировать влияние длительности экранного времени смартфонов перед сном на качественные характеристики сна у пациенток с акне.
4. Выявить степень гормональных отклонений и метаболической дисфункции, степень нарушения качества жизни и выраженность тревожно-депрессивных расстройств у пациенток с акне легкой и средней степени тяжести при нарушении сна.
5. Провести сравнительную оценку динамики клинических симптомов акне у женщин в результате комплексной терапии с использованием экзогенного мелатонина при выявленных нарушениях сна.

Научная новизна

1. Оценены качественные характеристики нарушения сна у женщин с акне легкой и средней степени тяжести. Изучена взаимосвязь степени тяжести и клинических особенностей течения акне с нарушением сна у женщин.

2. Выявлены особенности гормонально-метаболического, психологического и эмоционального статуса пациенток с акне с сопутствующими сомнологическими расстройствами, влияющими на тяжесть течения дерматоза.

3. Установлено, что длительность экранного времени, проведенного за смартфоном, влияет на качество сна у пациенток с акне легкой и средней степени тяжести и может ухудшать течение дерматоза.

4. Впервые, определена значимость влияния своевременной медикаментозной коррекции нарушений сна у женщин с акне легкой и средней степени тяжести на положительную динамику течения дерматоза.

Теоретическая и практическая значимость работы

В ходе исследования доказана эффективность применения диагностики качественных характеристик нарушения сна у пациенток с акне легкой и средней степени тяжести. Данный диагностический подход позволяет своевременно скорректировать сомнологические нарушения, что приводит к сокращению сроков лечения и повышает качество жизни пациентов с акне легкой и средней степени тяжести.

Использование в клинической практике персонифицированного диагностического подхода и современных алгоритмов терапии позволит оптимизировать схемы лечения и потенциально снизить дополнительную лекарственную нагрузку на пациентов с акне легкой и средней степени тяжести и улучшить прогнозы течения данной нозологии. Полученные данные позволяют выбрать правильную тактику лечения пациентов с акне с сопутствующими

сомнологическими расстройствами, и тем самым сократить сроки терапии повысить комплаенс и качество жизни больных.

Методология и методы исследования

Для достижения поставленной цели, использовался персонифицированный подход к диагностике и терапии пациентов с акне с сопутствующими сомнологическими расстройствами.

Отбор больных проводился по мере обращения пациентов с жалобами на акнеформные высыпания. Все 130 пациенток с акне вошедшие в исследование имели акне от легкой до средней степени тяжести, более половины исследуемых имела сомнологические расстройства, возраст пациенток составил от 18 до 30 лет. Алгоритм обследования пациенток включал в себя такие методы исследования как:

1) Клиническое обследование (регистрация данных анамнеза, жалоб, консультация врачей специалистов, клинический осмотр, определение степени тяжести дерматоза при помощи - Global Acne Grading System (GAGS));

2) Лабораторные методы исследования (биохимическое исследование крови, исследование гормонального статуса);

3) Инструментальные методы исследования (антропометрия, определение экранного времени);

4) психологическое тестирование (исследование уровня тревоги и депрессии - Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS); оценка качества жизни пациентов - Dermatology Life Quality Index (DLQI); определение качественных характеристик нарушения сна - Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI); анализ зависимости от смартфона проводился при помощи опросника Smartphone Addiction Scale – Short Version (SAS-SV) и опроса по использованию смартфона за 1 час до сна; приверженность к проводимой терапии Adherence to Refills and Medications Scale (ARMS)).

Положения, выносимые на защиту

1. Значимые нарушения качественных характеристик сна у пациенток с акне легкой и средней степени тяжести оказывают влияние на клиническую выраженность течения кожного заболевания.

2. Гормонально-метаболический, психологический и эмоциональный статус пациентов с акне легкой и средней степени тяжести с сопутствующими сомнологическими расстройствами влияет на тяжесть течения дерматоза.

3. Длительность экранного времени, проведенного за смартфоном, влияет на качество сна у пациентов с акне легкой и средней степени тяжести и может ухудшать течение дерматоза.

4. Доказана и обоснована целесообразность своевременной коррекции диссомнии у пациенток с акне легкой и средней степени тяжести при помощи экзогенного мелатонина 3 мг, что способствует выраженной клинико-лабораторной эффективности и улучшению показателей психологических тестов.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационное исследование соответствует паспорту научной специальности 3.1.23. Дерматовенерология и направлениям исследований, изложенных в пунктах: 1, 2, 3.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов диссертационной работы подтверждается достаточным объемом полученных клинико-лабораторных и экспериментальных исследований, их статистическим анализом; обеспечивается достаточным объемом клинико-лабораторных исследований с применением современных средств обработки полученных данных и оборудования, а также внедрением результатов работы на реальном объекте.

Апробация диссертации проведена на заседании сотрудников кафедры кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО «Российского университета медицины» Минздрава России (протокол № 88/33 от 01.09.2025 г.).

Внедрение результатов исследования

Разработанный метод диагностики и комплексного лечения больных женщин с акне легкой и средней степени тяжести на фоне сомнологических расстройств используется в учебном процессе у клинических ординаторов, аспирантов, слушателей ФДПО кафедры кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО «Российский Университет Медицины» Минздрава России и внедрен в работу ООО «Центр лечебной Косметики «Даная» имени Т. А. Корчевой».

Личный вклад автора

В процессе подготовки диссертационного исследования, лично автором были собраны и проанализированы современные научные публикации по представленной теме работы, разработан дизайн и методология исследования, обозначены цели и задачи, определены основные положения составляющие практическую значимость. Самостоятельно проведен отбор участников исследования согласно критериям включения, невключения и исключения; выполнено клинико-инструментальное исследование; статистическая обработка и оценка полученных данных; разработана тактика и проведено комплексное лечение пациенток; сформулированы выводы и практические рекомендации.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации автором опубликовано 7 работ, из них 2 научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых

должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 1 статья в издании, индексируемом в международной базе (Scopus), 1 статья – иная; 3 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Полученные результаты были отражены в тезисах и доложены на: XLV Итоговой научной конференции общества молодых ученых МГМСУ им. А.И. Евдокимова (2023 г.); XLVI Итоговой научной конференции общества молодых ученых ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России (2024 г.); VII Всероссийской (X международной) научно-практической конференции «Акне, розацеа и патология сально-волосяного фолликула» (2025 г.).

Структура и объем диссертации

Диссертация включает введение, литературный обзор, материалы и методы исследования, семь глав наблюдений, заключение, выводы и практические рекомендации. Работа занимает 148 страниц. Библиография включает 278 источников, из них 26 на русском и 252 на иностранных языках. В работе содержится 35 таблиц, 14 рисунков и 9 приложений.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Современные общие сведения об акне

Акне вульгарные (*Acne Vulgaris*) – хронический мультифакториальный воспалительный дерматоз, в патогенезе которого большую роль играет наследственно детерминированный тип секреции сальных желез и генетически обусловленная гиперандрогения, проявляющаяся открытыми или закрытыми комедонами и воспалительными поражениями кожи в виде папул, пустул, узлов [2]. Помимо типичных поражений могут наблюдаться отсроченные проявления дерматоза в виде рубцов и поствоспалительной гиперпигментации [128].

Во всем мире акне поражает 9,4% населения планеты, из них 85% это подростки, дерматоз занимает восьмое место среди кожных заболеваний [267]. Обыкновенные угри являются наиболее распространенной причиной обращений к дерматологу среди педиатрических пациентов и третьей по распространенности причиной обращения взрослых пациентов за помощью к дерматологу в США [185]. Тяжесть акне положительно связана с депрессией, значительно коррелируют с качеством жизни и связана с повседневными социальными и эмоциональными проблемами в зависимости от степени тяжести дерматоза [19, 202]. Взрослые пациенты с акне, страдают от более высокого уровня тревоги и депрессии по сравнению с подростками, это частично связано с социокультурными убеждениями, согласно которым акне считается заболеванием ювенильного возраста [36].

Высыпания при акне, возникают в областях с высокой концентрацией сальных желез, таких как область лица и верхняя часть спины [57, 245]. В настоящее время широко изучается генетическая составляющая патогенеза акне, были выявлены гены, регулирующие работу сальных желез и молекулы участвующие в развитии воспалительной реакции, такие как IL-6, IL-8, IL-1 β и TNF- α , RETN, семейство CYP, гены MMPs и TIMPs и т. д. [276]. Иммунный ответ при акне неразрывно связан с измененными профилями флотипов *Cutibacterium*

Acnes, родственными генными пулами и измененной транскрипционной активностью [142]. Распознавание микробных патогенов и липидных медиаторов обеспечивается TLR, PAR-2 и CD36, сигнальные пути воспаления NF-κB, AP-1 и NLRP3 играют решающую роль в экспрессии и активации факторов, связанных с иммунным воспалением [142]. Рецепторы и сенсоры врожденной иммунной системы связаны с дифференцировкой IL-1β, TNFα и Th17, а IL-6 и IL-8 участвуют в патогенезе акне, следовательно, в будущем потребуются исследования по изучению таргетной терапии, ориентированной на эти цитокины [149, 150].

Существует ряд экзогенных факторов способных усугубить течение дерматоза, таких как: диета, а именно пристрастие к продуктам с высоким гликемическим индексом (>55), приверженность к западной диете и молочным продуктам [89]; проживание в городах с повышенной загрязненностью атмосферного воздуха [48]; избыточное ультрафиолетовое излучение [21, 48].

1.2. Этиология и патогенез акне

Акне является мультифакториальным воспалительным заболеванием сальных желез. Этиология дерматоза связана с изменениями в выработке кожного сала под контролем андрогенов, нарушением процесса кератинизации и повышенным высвобождением медиаторов воспаления [57].

Генетические факторы, семейный анамнез, раннее начало влияют на тяжесть течения заболевания, величину выработки кожного сала, уровень воспаления, на клиническое течение и ответную реакцию организма на проводимое лечение [191]. Акне также можно рассматривать как аутовоспалительное заболевание, поскольку оно может быть связано с такими синдромами, как: молниеносное акне; синдромом SAPHO (синовит, акне, пустулез, гиперостоз, остит); PAPA синдром (гнойный артрит, гангренозная пиодермия); PASH синдром (гангренозная пиодермия, акне), также имеется связь акне с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ), метаболическими заболеваниями, резистентностью к инсулину и

эндокринологическими расстройствами с избыточной выработкой андрогенов [1, 150].

К основным внешним факторам, усугубляющим течение дерматоза, относятся неправильное питание, богатое продуктами с высокой степенью переработки, неправильный уход за кожей и факторы окружающей среды, такие как загрязнение воздуха, ключевыми внутренними факторами являются гормональная дисфункция и генетическая предрасположенность [4, 34].

В пределах сально-волосяной единицы рецепторы андрогенов присутствуют в дермальном сосочке, наружных корневых влагалищах и сальных железах [46]. Избыток кожного сала при акне объясняется мощным андрогеном 5 α -дигидротестостероном (5 α -ДГТ), который преобразуется из тестостерона с помощью 5 α -редуктазы типа 1, фермента, экспрессируемого в основном в коже, особенно в себоцитах, он оказывает свое действие на сальные железы через ядерный андрогенный рецептор [206]. Существуют две изоформы 5 α -редуктазы типа 1 и типа 2, которые могут превращать тестостерон в дигидротестостерон, тем самым усиливая местное действие андрогенов [46]. В частности, обе изоформы 5 α -редуктазы существуют во внешнем корневом влагалище и в меньшей степени в дермальном сосочке, с большей экспрессией 5 α -редуктазы типа 1, чем типа 2 [46]. Кроме того, кожа экспрессирует все необходимые ферменты для преобразования дегидроэпиандростерона сульфата (ДГЭА-С) в дигидротестостерон (ДГТ) [116]. Сальные железы также обладают рецепторами для нескольких факторов роста, включая эпидермальный фактор роста, инсулиноподобный фактор роста I (ИФР-1) и фактор роста кератиноцитов, которые дополнительно модифицируют выработку кожного сала [46]. По данным Bagatin E., et al. 2019 г. гистамин, витамин D, ретиноиды и ИФР-1 были определены как регулирующие факторы выработки кожного сала [40]. ИФР-1 стимулирует липогенные факторы транскрипции, рецептор- γ , активируемый пролифератором пероксисом (PPAR- γ), и белок-1, связывающий регуляторные элементы стерола (SREBP-1), которые, в свою очередь, играют фундаментальную роль в липогенезе [122]. Гиперандрогения способствует развитию воспалительных элементов за счет увеличения выработки

кожного сала, но главным образом за счет изменения липидного профиля себума [70].

Развитию заболевания способствуют гиперплазия сальных желез и их склонность к избыточной выработке кожного сала, бактериальная обсемененность *S. Acnes*, гиперкератоз волосяных фолликулов и гиперандрогения [34]. Чрезмерное и измененное производство кожного сала обычно является основным фактором в патофизиологии акне [130]. Себоциты - это основной тип клеток сальных желез, представляют собой дифференцированные эпителиальные клетки, которые синтезируют и накапливают липиды в своей цитоплазме, а затем подвергаются распаду, высвобождая их содержимое в волосяной фолликул [130]. Несколько исследований, выявили повышенное соотношение насыщенных/мононенасыщенных жирных кислот, снижение содержания линолевой кислоты и повышенное образование сквалена и перекисей липидов в секрете сальной железы при акне, что приводит к снижению барьерной функции кожи и созданию условий для развития воспалительной реакции [278]. Сквален - липид, специфичный для кожного сала человека, подвергается перекисному окислению под воздействием ультрафиолетового излучения, что приводит к образованию комедонов и воспалению за счет стимуляции выработки липоксигеназы и IL-6 [278]. Он способен ингибировать образование активных форм кислорода (АФК) в макрофагах, снижая их способность подавлять активность *S. Acnes* [262].

Cutibacterium Acnes ранее известная как *Propionibacterium Acnes*, представляет собой комменсальную бактерию, которая является наиболее распространенным представителем микробиоты кожи у пациентов с акне и основным резидентом нормальной флоры кожи, она играет роль в патогенезе дерматоза, присутствует в небольшом количестве на поверхности кожи и представляет собой доминирующий вид бактерий в сально-волосяных фолликулах [259]. Исследования показали, что тяжесть акне связана с потерей разнообразия штаммов *S. Acnes* по сравнению с таковым у здоровых людей, эта особенность была выявлена на лице пациентов с легкой и умеренной формой акне, а также на

спине у пациентов с тяжелыми формами акне [134]. Дисбиоз кожи при росте вирулентных штаммов *S. Acnes* и других бактерий вызывает активацию врожденного иммунитета, что приводит к воспалению и патологическому повреждению сально-волосяного аппарата кожи [116]. Потеря разнообразия флотипов *S. Acnes* действует как триггер активации врожденной иммунной системы и кожного воспаления при акне, стимуляция происходит через врожденный (Toll-подобные рецепторы или TLR) и адаптивный иммунитет (секреция IL-17A и IFN- γ из CD4⁺ Т-клеток) и способствует выработке матриксных металлопротеиназ, которые приводят к образованию рубцов [85, 95]. Сравнительный анализ генома показал, что штаммы, связанные с акне, несут дополнительные гены вирулентности по сравнению со штаммами того же флотипа, функционирующими как комменсалы в отношении здоровья кожи [259]. *S. Acnes* способны к образованию биопленок, которые создают провоспалительную концентрацию кожного сала за счет повышенной активности липазы и способствуют устойчивости к лечению противомикробными агентами [84].

Грибы рода *Malassezia*, являются самым распространенным грибковым агентом кожи и могут вызывать рефрактерные к терапии воспалительные элементы. Липаза грибов *Malassezia* в 100 раз более активна, чем у *S. Acnes* и может привлекать нейтрофилы и способствовать высвобождению провоспалительных цитокинов из моноцитов и кератиноцитов, однако его точную роль в патофизиологии акне еще предстоит изучить [154].

Избыточный фолликулярный гиперкератоз проявляется нарушением дифференцировки и пролиферации кератиноцитов, что в последующем создает благоприятные условия для колонизации *S. Acnes* и воспаления [2]. Повышенная экспрессия кератиноцитов при незначительной десквамации приводит к образованию кератиновой пробки, оказывающей давление на фолликул и вызывающей в последующем его разрыв [122]. Гиперпролиферативные кератины (кератин 1, 16 и 17) и филагрин экспрессируются в воронке сально-волосяной единицы, что приводит к аномальной кератинизации [148]. Следствием данного

процесса является глубокое изменение врожденного иммунного ответа, который поддерживает кожный дисбиоз, воспалительный процесс при акне [179].

Важным моментом в инициации дерматоза являются так же воспалительные явления, которые предшествуют гиперпролиферативным изменениям кератиноцитов в сально-волосяных протоках [142]. Перифолликулярное воспаление происходит в результате изменения микросреды в области фолликула, при этом инициируется стимуляция антигенпрезентирующих клеток, себоцитов, кератиноцитов, что активирует синтез провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6 и TGF- β) и запускает каскад изменений в проекции сально-волосяной единицы [50].

1.3. Гендерные особенности течения акне

В настоящее время ученые обращают внимание на гендерные различия в течение дерматозов. Ряд исследований демонстрирует наличие связи между возникновением акне и полом: некоторые утверждают, что они чаще встречаются у женщин, другие чаще у мужчин, а некоторые заявляют об отсутствии различий между полами. Sugawara et al. в 2019 г., при помощи трехмерной ультразвуковой микроскопии сальных желез определили, что у лиц мужского пола сальные железы имеют форму «цветной капусты», в то время как у женщин сальные железы имеют цилиндрическую и меньшую по размеру форму [123]. Исследование «The Global Burden of Diseases», проведенное в 2010 г., показало, что распространенность акне у мужчин составляет 8,96%, что ниже предполагаемой распространенности в 9,81% у женщин [273]. В работе Tasneem et al. в 2023 г., была выявлена более высокая распространенность акне у женщин (84%), чем у мужчин (16%) [101]. Предыдущие исследования, проведенные в Непале, Индии, Пакистане, Саудовской Аравии и Египте также показали, что акне чаще встречаются у женщин, чем у мужчин [32, 37, 132, 217].

Дерматоз поражает все большее число взрослых женщин, ухудшая качество жизни и оказывая значительное негативное психологическое и социальное воздействие на пациенток. Акне у взрослых женщин (Adult Female Acne - AFA)

является распространенной проблемой, которая может представлять собой продолжение подростковой формы заболевания (*persistent acne*), или встречаться в виде рецидива через нескольких лет после дебюта акне в подростковом возрасте (*recidivant acne*), в некоторых случаях дерматоз может впервые возникнуть в зрелом возрасте (*late-onset acne*) [40]. Первые исследования показывали, что очаги при АФА локализуются преимущественно в нижней части лица, включая область нижней челюсти, периоральную область и подбородок, придавая U-образную форму [192], но на данный момент установлено что АФА может располагаться на любом участке лица, в том числе и на туловище [40].

Причины акне взрослых женщин носят разнообразный характер, так как в данном возрастном периоде превалирует отягчающие триггерные факторы, такие как: воздействие ультрафиолетового излучения, стресс, ожирение, нарушение диеты, курение, диссомнии, использование декоративной косметики, прием лекарственных препаратов (в том числе прогестиновых контрацептивов), чрезмерное мытье кожи, возможная устойчивость к *C. Acnes*, развившаяся в следствии бесконтрольного использования топических антибактериальных препаратов, и наличие эндокринной патологии [40]. Ряд взрослых женщин с акне отмечают ухудшение своего состояния в предменструальный период, а также в менопаузе, во время беременности и во время применения прогестиновых контрацептивов. Стоит отметить, что в эти периоды у женщин наблюдаются гормональные колебания с относительным повышением уровня андрогенов [40, 196]. У пациенток с акне из-за высокой распространенности гиперандрогении необходимо проводить подробный сбор анамнестических данных и полное лабораторное обследование для выявления больных с избытком андрогенов и диагностики основной системной патологии. К лабораторным методам диагностики часто относят: определение индекса свободных андрогенов (ИСА), свободный тестостерон, дегидроэпиандростерон-сульфат (ДГАЭ-С), 17-гидроксипрогестерона (17-ОНР), лютеинизирующий гормон (ЛГ), фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), дегидротестостерон (ДГТ), инсулиноподобный фактор роста-1 (ИФР-1) [116]. В период полового созревания

акне встречаются чаще, чем во взрослом возрасте, но в меньшей степени коррелируют с избытком андрогенов [150]. Было высказано предположение, что акне у подростков зависят от быстрых изменений в выработке андрогенов с последующим увеличением выработки кожного сала, однако другие гормоны, такие как ИФР-1, могут играть важную роль в развитии дерматоза у подростков, а также иметь важное значение у взрослых [150]. Согласно недавнему исследованию, проведенному Saint-Jean et al. в 2019 г., было показано, что акне взрослых женщин не связаны с конкретным типом *C. Acnes* [39]. Более того, частота резистентности *C. Acnes* одинакова среди старшей возрастной группы пациентов и подростков, что позволяет предположить, что различия между этими двумя группами, скорее всего, связаны с немикробными факторами, такими как гормональные изменения, стимуляция врожденного иммунитета или факторы окружающей среды [39]. Исследование микробиоты кожи у здоровых людей выявило различия между мужчинами и женщинами, анализ альфа- и бета-разнообразия показали контрастный состав микробиоты у мужчин и женщин, при этом у женщин наблюдалось большее бактериальное разнообразие, хотя относительное обилие актинобактерий было одинаковым у обоих полов, вторичный доминирующий тип различался: *Firmicutes* преимущественно присутствовали в коже мужчин, а протеобактерии преимущественно обнаруживались у женщин [135].

Предменструальные обострения у женщин связаны с акне как в подростковом, так и в постподростковом возрасте, согласно предыдущим исследованиям, предменструальная «вспышка» акне чаще встречается у взрослых женщин (78%), чем у подростков (52,8%) [249].

В мета-анализе, проведенном Ramezani et al. в 2021 г. было установлено, что общая распространенность акне среди женщин с СПКЯ была в 1,6 раза выше, чем у женщин без СПКЯ [195]. Carmina E. et al. в 2023 г. подсчитали, что реальная распространенность акне у взрослых женщин с СПКЯ составляет от 30% до 40% [116]. Гиперандрогения у пациенток с СПКЯ, обычно ассоциирована с дополнительными клиническими признаками, такими как гирсутизм, андрогенная алопеция, себорея, нарушения овуляции и менструального цикла (аменорея или

олигоменорея), вирилизация (огрубление голоса, увеличение мышечной массы, уменьшение размера груди, клиторомегалия), бесплодие и метаболический синдром [6, 40].

1.4. Качество жизни пациентов с акне

Кожа является наиболее открытым органом человеческого тела и играет важную роль в межличностном общении, многие дерматозы имеют несколько общих признаков: они часто являются видимыми, хроническими и рецидивирующими и представляют собой пожизненные расстройства, которые ухудшают качество жизни (КЖ) [68]. В популяционном исследовании проведенным Richard et al. в 2023 г., на репрезентативной выборке пациентов с кожными заболеваниями (n=1523), было установлено, что: 23,1% - пациентов, считали дерматоз лица помехой в профессиональной деятельности; 28,8% - испытывали затруднения в социальных отношениях; 28,0% - в эмоциональной и интимной жизни; 23,0% - в досуговой деятельности и 19,2% - в занятиях спортом [68]. Пациенты отметили что без кожных дефектов в области лица их личная жизнь была бы другой, профессиональная жизнь – богаче, а карьерный рост – более перспективным [68].

Акне, не является опасным для жизни состоянием и не следует рассматривать его только как косметическую проблему, так как данный дерматоз оказывает выраженное влияние на психологический статус пациентов [12, 113, 194, 205]. Вероятнее всего, это связано с хроническим течением процесса, а также с расположением высыпаний на видимых участках кожи, преимущественно на лице. Ряд исследований показал, что акне может приводить к различным вторичным психическим расстройствам, таким как депрессия и тревога, социальная изоляция, снижать КЖ, усиливать стигматизацию, влиять на сексуальную жизнь пациентов [24, 107, 113, 205]. У пациентов с акне развивается определенная система убеждений и когнитивных искажений, что приводит к сильному нарушению восприятия образа тела, подвергая больных более высокому риску депрессии и

дисморфофобии, степень заболевания, которая является провоцирующей причиной данного состояния, парадоксальным образом становится несущественной [82]. Нарушение восприятия образа тела может привести к социальной тревоге и заторможенности, а также к плохой самооценке, что иллюстрирует влияние восприятия образа тела на КЖ [7, 159]. Altunay et al. в 2020 г. обнаружили, что средние показатели тревоги и депрессии по шкале HADS у пациентов с акне были выше, чем у пациентов контрольной группы, у 15% пациентов с акне наблюдалась клинически значимая тревожность, а у 6% — депрессия, что статистически превышало контрольную группу [205]. Тяжесть акне положительно связана с депрессией, значительно коррелируют с качеством жизни и связана с повседневными социальными и эмоциональными проблемами в зависимости от степени тяжести дерматоза [202]. Депрессия может привести к множеству психологических и физиологических проблем, которые могут содействовать снижению способности человека функционировать на работе и дома, увеличивать риск самоубийств, приводить к нарушению здоровья и межличностных отношений, снижать социальное благополучие и обуславливать низкий уровень образования [114]. В исследовании Tasneem et al. в 2023 г. было обнаружено, что тяжесть акне может не быть напрямую связана с депрессивными симптомами в этой группе населения, а возникает через цепной опосредованный механизм нарушения качества жизни, обусловленного дерматологическим заболеванием [101]. В недавнем европейском многоцентровом исследовании, проведенном в 2023 г., воспринимаемая стигматизация была значительно выше у всех дерматологических пациентов, включая больных страдающих акне, по сравнению с контрольной группой не имеющих кожных заболеваний [186].

У женщин с акне, независимо от тяжести заболевания, наблюдаются серьезные нарушения КЖ, высокий уровень стигматизации и большая тревожность по сравнению с мужчинами [118]. Пациентки, чаще имеют тревожные и депрессивные расстройства, в обзоре Dreño et al. в 2018 г., было высказано предположение, что стресс, обусловленный полом, например, возникающий во время менструаций, приводит к гормональным колебаниям, что провоцирует

психические расстройства у больных акне [117]. Появления зуда в очаге поражений может дополнительно усугублять психосоциальное бремя заболевания у пациентов с акне [198].

Нейротрофический фактор мозга (Brain Derived Neurotrophic Factor - BDNF), в исследовании Mikhael et al. в 2019 г. выступал в роли прогностического фактора для оценки стресса у пациентов с акне, они обнаружили, что концентрация BDNF у пациентов с тяжелыми формами дерматоза была заметно ниже по сравнению с его концентрацией у пациентов с легкими формами акне [216]. Таким же образом He et al. в 2019 г. показали, что концентрации BDNF в сыворотке отрицательно коррелировала с депрессией у пациентов, страдающих обыкновенными угрями [49].

Большинство пациентов с акне имеют неудовлетворительные характеристики сна [28]. Взаимосвязь акне и качеством сна, вероятно, является следствием динамического взаимодействия между психологическими и патофизиологическими факторами, учитывая прямую положительную корреляцию между DLQI (Dermatology Life Quality Index), PHQ-2 (Patient Health Questionnaire) и PSQI (Pittsburgh Sleep Quality Index) [33]. Предполагаются ассоциации дефицита сна с развитием акне [228], в исследовании, проведенном Jusuf NK et al. в 2021 г., было установлено, что одной из основных причин стресса у пациентов с акне являются серьезные изменения в привычках сна [143]. Диссомния является внутренним фактором, приводящим к повышению уровня гормонов стресса, таких как кортикотропин-рилизинг-гормон и субстанция P, которые напрямую влияют на течение дерматоза [146].

Современный образ жизни оказывает колоссальное влияние на КЖ и течение заболевания пациентов: социальное давление, требования совмещать работу, карьеру и семейную жизнь, а также регулярное использование ноутбуков и смартфонов способствуют сокращению и нерегулярности времени отхода ко сну [8, 146, 213]. Бессонница является распространенным расстройством (до 10% взрослого населения в Европе) и, помимо огромных личных страданий, также

приводит к увеличению затрат на услуги здравоохранения и общества в целом [250].

Осведомлённость о психическом состоянии пациента и наличии сомнологических расстройств может улучшить понимание проблем пациентов и позволит врачам оптимизировать терапию и своевременно скорректировать план лечения. Чтобы улучшить самочувствие пациента, лечение должно включать не только традиционные методы лечения акне, но и психосоматический подход, включающий управление стрессом, методы релаксации, образовательные программы и соответствующие лекарства для пациентов с сопутствующими психологическими и сомнологическими заболеваниями.

1.5. Физиология и основные регулирующие механизмы сна

Сон является основным компонентом когнитивного, эмоционального и физического здоровья, распространённость недостаточного сна высока в современном обществе, так одна треть и более населения среди взрослых в Америке, Европе и Азии спят менее 7 часов в сутки [177, 197]. Здоровый сон характеризуется адекватной продолжительностью, хорошим качеством, отсутствием нарушений и подходящим временем отхода ко сну [71]. Как недостаточный сон, так и нарушение циркадных ритмов связаны с неблагоприятными последствиями для здоровья пациентов [237]. Сон протекает по относительно предсказуемому циклическому механизму между двумя основными фазами: сон с медленным движением глаз (NREM) и сон с быстрым движением глаз (REM) [66]. NREM подразделяется на 3 стадии (1, 2 и 3) и переходы от стадии 1 к стадии 3 представляют собой прогрессирующее замедление электроэнцефалограммы, которое происходит по мере углубления сна после бодрствования, так стадия 3, также называемая медленным сном (SWS), в основном происходит в течение первой половины биологической ночи и является стадией, которая наиболее метаболически и гормонально активна [155]. Фаза REM в основном происходит во второй половине биологической ночи и необходима для

консолидации памяти и ярких сновидений [156]. Хроническая бессонница, как определено в DSM-5 - это потеря сна три ночи в неделю в течение как минимум 3-х месяцев, является наиболее распространенным нарушением с частотой встречаемости 10-20% и определяется трудностями в засыпании, поддержании сна или слишком ранним пробуждением [219]. Столь же высока частота и распространенность синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС), при котором дыхание нарушается или прерывается, что приводит к фрагментарному сну [193]. Установлено, что сомнологические расстройства связаны с повышенным риском депрессии, тревоги и суицидальных тенденций [183]. Бессонница и диссомния часто встречаются среди населения в целом [199] и связаны с различными сердечно-сосудистыми [236], неврологическими [140] и психиатрическими [230] заболеваниями. Нормальный циркадный ритм приводит к последовательному и восстанавливающему сну, в то время как измененный способствует развитию бессонницы и другим видам диссомний [158].

Важной концепцией является то, что циркадный характер синтеза гормонов позволяет предвидеть события, которые происходят в течение 24 часов (например, регуляция обмена веществ), в то время как пульсирующий характер высвобождения гормонов приводит к значительным изменениям их концентрации за короткий период времени, который обеспечивает более быструю и биологически эффективную (в отличие от устойчивого неппульсирующего высвобождения) реакцию на непредсказуемые события [156].

Гормоном, который играет ведущую роль в цикле сна и бодрствования, является мелатонин (МТ) - N-ацетил-5-метокситриптамин, он в основном вырабатывается шишковидной железой из аминокислоты триптофана и секретируется в кровь и спинномозговую жидкость [42, 208]. Биологически МТ в основном действует через рецепторы, связанные с G-белком, расположенные в плазматической мембране, при этом двумя функциональными рецепторами являются МТ1 и МТ2 [163]. Мелатонин один из самых мощных природных антиоксидантов, непосредственно действующий на свободные радикалы и систему внутриклеточных ингибиторов окисления [42], обладает цитопротекторным,

иммуномодулирующим и антиапоптотическим действием [69]. Концентрация МТ повышается по мере того, как свет исчезает перед наступлением ночи, достигает пика в темноте и падает при воздействии света, чтобы способствовать бодрствованию [268]. Его производство постепенно снижается по мере старения организма [139], значительное отклонение в секреции данного гормона начинается после 50 лет, и он почти полностью отсутствует после 70 лет [157, 167].

Триптофан (TRP) является незаменимой аминокислотой, которая может быть получена только с пищей и превращается в L-5-гидрокситриптофан (5-НТР) с помощью триптофангидроксилазы (ТРН), который затем декарбоксилируется до серотонина (5-гидрокситриптамин, 5-НТ) и далее перерабатывается в мелатонин (N-ацетил-5-метокситриптамин), следовательно, можно сделать вывод о том, что TRP может играть роль в регуляции сна [258].

Центральный циркадный водитель ритма, расположенный в супрахиазматическом ядре (СХЯ) гипоталамуса, управляет 24-часовым циклом кортизола, который функционирует как главный синхронизирующий сигнал, координирующий периферические часы в органах, контролирующих метаболизм всего тела [218]. Кортизол играет важную роль в регуляции циркадных ритмов и физиологии стресса, уровень которого меняется не только в ответ на стресс, но также имеет физиологические суточные колебания [79], так снижение его секреции происходит в ранние часы ночи, а пик синтеза приходится на время пробуждения, постепенно снижаясь в течение дня [232]. Во время NREM фазы сна отмечается замедление активности симпатической нервной системы и подавляется секреция кортизола [155]. Концентрация гормона увеличивается с возрастом и связана с ухудшением качества сна при старении [53]. Переустановка периферических часов происходит посредством четко определенных молекулярных механизмов, которые включают прямое взаимодействие глюкокортикоидов и регуляторных областей генов основных часов (*Bmal1*, *Cry1*, *Per1* и *Per2p*) [152]. Мета-анализ исследований с участием здоровых участников продемонстрировал, что нарушения сна также были связаны с более низкими уровнями мозгового нейротрофического фактора (BDNF) [188].

Сон является важным процессом, который оказывает влияние на качество жизни дерматологических пациентов и является параметром, который следует учитывать в практике врача [244]. Исследования показывают, что недостаток сна может приводить к нарушению иммунного ответа, а умеренная потеря сна (ограничение до 4 часов за одну ночь) приводит к экспрессии провоспалительных цитокинов, что способствует развитию и длительному течению инфекций кожи и мягких тканей, обострению и хроническому течению воспалительных заболеваний кожи [219, 235]. Дерматозы, ассоциированные с нарушениями сна, не редкость в клинической практике, однако диссомнии часто игнорируется врачами дерматовенерологами, при этом большее внимание уделяется погрешностям в диете или контактной аллергии [222].

1.6. Влияние нарушений сна на гормональный статус у женщин

Существует множество причин нарушений сна у женщин, патофизиология которых в настоящее время до конца не изучена. Механизмы, с помощью которых сон влияет на женскую репродуктивную ось, вероятно, многофакторны, исследования неоднократно демонстрировали сильную корреляцию между естественными гормональными колебаниями и сном, однако точные нейробиологические механизмы, обеспечивающие гормональный контроль сна, остаются неясными [93]. Женщины детородного возраста подвергаются риску дефицита сна из-за множества биологических, поведенческих, социальных факторов и действий окружающей среды, а недостаточный сон может способствовать краткосрочным и долгосрочным последствиям для здоровья [207]. Эпидемиологические исследования показывают, что женщины испытывают трудности со сном и депрессивные симптомы примерно в то время, когда происходит изменение уровня половых гормонов, например, в период полового созревания и менопаузы [52]. Результаты мета-анализа, проведенного Auger et al. в 2021 г., показывают, что нарушение сна связано с увеличением риска нарушений менструального цикла на 46% [54].

Менструальный цикл характеризуется значительными гормональными колебаниями, центральную роль в которых играют эстроген и прогестерон [209], которые изменяют структуру и влияют на нервную передачу в областях, связанных с регуляцией сна/бодрствования [93]. Эстроген и прогестерон оказывают положительное влияние на общее время сна и его субъективное качество, сокращая задержку засыпания и количество пробуждений, эти эффекты могут быть связаны как с прямыми, так и с косвенными центральными или периферическими гормональными эффектами [127]. В проспективном исследовании с участием 259 регулярно менструирующих женщин средние концентрации эстрадиола значительно увеличивались на 3,9% на каждый дополнительный час ежедневного сна, а средний уровень прогестерона лютеиновой фазы увеличивался на 9,4% [252]. В фолликулярной фазе менструального цикла ФСГ, ЛГ, эстроген, прогестерон и глобулин, связывающий половые гормоны (ГСПГ) проявляют ритмичность, тогда как в лютеиновой фазе ритмичность демонстрируют только ФСГ и ГСПГ [106]. Колебания уровня эстрогена и прогестерона могут приводить к сомнологическим нарушениям [127], так увеличение уровня прогестерона связано с более высокой температурой тела, что потенциально затрудняет засыпание, влияет на нейротрансмиттеры, такие как серотонин и гамма-аминомасляную кислоту (ГАМК), необходимые для регуляции сна [67]. Изменения в уровнях этих нейротрансмиттеров могут привести к диссомнии, данные гормональные сдвиги подчеркивают сложную связь между менструальным циклом и сном, подводя к разработке индивидуальных стратегий для устранения данных колебаний [67, 55]. По данным Naufe et al. 2022 г., повышение температуры тела из-за более высокого уровня прогестерона может привести к диссомнии, хотя прогестерон сам по себе способствует сну [127]. Как высокие, так и низкие уровни эндогенного прогестерона (из-за отсутствия овуляции или после подавления его уровня), могут приводить к сомнологическим расстройствам, повышение значений эстрогена в некоторых случаях оказывает положительное влияние на качество сна [52]. Прогестерон стимулирует бензодиазепиновые и ГАМК рецепторы, таким образом, вызывает сон и действует как анксиолитик [147]. Предменструальное падение

уровня прогестерона связано с нарушением сна, было высказано предположение, что данный гормон ответственен за повышенную частоту диссомний в перименопаузальный и постменопаузальный период [147]. Аналогичным образом эстроген участвует в метаболизме норадреналина, серотонина и ацетилхолина, он увеличивает скорость (REM) и общее время сна, уменьшает его латентность и спонтанные пробуждения, оказывает терморегулирующее действие в ночное время, контролирует выработку 5HT рецепторов, что оказывает антидепрессивное действие и косвенно способствует улучшению качества сна [147]. Существует ряд доказательств того, что концентрация МТ в лютеиновой фазе значительно выше, чем в фолликулярной фазе менструального цикла человека, что косвенно может оказывать положительное влияние на сон и его продолжительность [102].

Было обнаружено, что объективно измеренное качество сна ухудшается у женщин с предменструальным синдромом, особенно с предменструальным дисфорическим расстройством [162]. Боль, спазмы и дискомфорт во время менструаций, могут существенно повлиять на качество сна, ухудшить процесс засыпания и приводить к частым пробуждениям ночью, в результате чего женщины после пробуждения чувствуют себя менее отдохнувшими [54]. Повышенный стресс, и эмоциональная лабильность могут вызывать сомнологические расстройства: трудности с засыпанием и нарушение поддержания сна, что сказывается на дневной дисфункции пациентов [203]. У женщин с депрессивными симптомами из-за предменструального дисфорического расстройства наблюдаются сомнологические расстройства, несмотря на схожие уровни эндогенных гормонов, а у пациенток с низким уровнем прогестерона зарегистрировано усиление негативного настроения, если время их быстрого сна меняется на протяжении всего цикла [52]. Различные клинические аспекты, такие как физический дискомфорт у беременных, нарушения ритма сна ребенка в постнатальном периоде или вазомоторные симптомы у женщин в перименопаузе, также могут вносить значительный вклад в развитие диссомнии [127].

Лишение сна отрицательно влияет на фертильность из-за изменений в экспрессии гена Clock (Circadian Locomotor Output Cycles Kaput) и его производных

[92]. Рост показателей бесплодия за последние несколько десятилетий сопровождается увеличением распространенности депривации и нарушений сна [151]. Нарушение ритмичности СХЯ, которое может произойти при диссомнии, приводит к нарушению гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси (ГПГ) и, таким образом, к потере синхронизированного высвобождения репродуктивных гормонов [92], что может способствовать изменению процессов в женском организме [74, 174]. МТ участвует в гомеостазе матки, децидуализации/имплантации и плацентации, нерегулярное производство и низкие уровни циркулирующего мелатонина связаны с низкой частотой имплантации, привычным выкидышем и преждевременными родами [168]. Он также оказывает широкое влияние на женскую репродуктивную систему, ритмично высвобождаясь в период полового созревания и во время фертильной жизни путем модуляции различных функций яичников, включая: фолликулогенез, стероидогенез, овуляцию [275].

Гормональные контрацептивы также могут вызывать симптомы бессонницы [80]. Как подавление эндогенных половых гормонов, так и использование КОК связаны с увеличением количества сообщений о проблемах со сном, а иногда и с усилением депрессивных симптомов [52]. В последние годы значительно возросло использование гормональных контрацептивов; более того, распространенность нарушений сна возросла в геометрической прогрессии, особенно среди женщин [234]. По эффективности сна худший показатель выявлен у женщин, применявших КОК, чем у женщин, применявших другие гормональные и негормональные методы контрацепции [234].

В период менопаузы происходят изменения в биологических циклах сопровождающиеся выраженными гормональными колебаниями, такими как снижение уровня эндогенного прогестерона и эстрогена, что приводит к вазомоторным симптомам в виде приливов, нарушает качественные характеристики сна, участвует в формировании СОАС, синдрома беспокойных ног (СБН), депрессии и различных расстройств, связанных с настроением и тревогой [52, 67, 119].

СОАС связан с окислительным стрессом, периодической гипоксией, гиперактивностью симпатической нервной системы, что приводит к высокой сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [187]. После менопаузы женщины преобладают над мужчинами в плане заболеваемости СОАС [187]. Известно, что распространенность нарушений дыхания во сне в постменопаузе увеличивается у пациенток с ожирением и/или сопутствующими метаболическими заболеваниями [220]. Репродуктивные гормоны оказывают общее защитное действие на СОАС у женщин возрастной группы в пременопаузе [172]. Такие состояния, как гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, диабетическая нейропатия, дефицит витамина D и связанные с ними мышечные судороги, также были обнаружены в связи с расстройствами сна среди пациенток в постменопаузе [172]. Известно, что сопутствующая терапия у больных в постменопаузальном периоде может включать использование лекарств таких как бета-блокаторы, бронхолитики, кортикостероиды, диуретики, стимулирующие антидепрессанты, стимуляторы центральной нервной системы, которые могут негативно влиять на качество сна [172].

Установлено, что акне у женщин связано с нарушениями, характеризующимися гиперандрогенией, например, синдромом поликистозных яичников [41]. Большинство больных с СПКЯ испытывают нарушения сна [226] и имеют повышенный риск развития диссомний, который опосредован гормональными нарушениями, в частности снижением уровней эстрадиола, прогестерона и мелатонина [211]. Исследования по СПКЯ констатируют, что СОАС в 6,5-8,3 раза более вероятен у женщин с данным синдромом [96]. Гиперсомния, бессонница, проблемы с засыпанием, сильная усталость, беспокойный сон и частые пробуждения ночью также являются частыми клиническими нарушениями сна при гиперандрогении, обусловленной СПКЯ [211, 225]. МТ может играть непосредственную роль в дисбалансе гормонов и нарушениях сна у женщин с СПКЯ [13, 275]. В 2019 г. Nachul et al., сообщили, что СПКЯ ухудшает субъективное и объективное качество сна, что связано с сокращением REM фазы, а гиперандрогения не влияет на параметры

сомнологического статуса, поэтому они предполагают, что на диссомнию женщин в основном влияет ожирение [223]. В крупном популяционном многоцентровом исследовании Wang et al. в 2021 г., после поправки на факторы риска, длительная работа посменно была связана с увеличением риска СПКЯ на 80%, это позволило предположить, что циркадная аритмия может быть фактором риска развития синдрома поликистозных яичников [47].

1.7. Воздействие синего света и интернет-зависимости на качество сна

С развитием интернет-технологий и электронного оборудования доступ к интернету становится частью повседневной жизни, и за последние несколько десятилетий во всем мире естественным образом увеличилось время, проводимое за экраном смартфонов и компьютеров [239]. Среди интернет-пользователей 99,6% в основном выходят в сеть через мобильный телефон, что указывает на то, что он становится наиболее важным устройством, которое способствует увеличению времени использования экрана [247]. На начало 2021 года число пользователей смартфонов в мире составляло 3,8 миллиарда, это показывает, что мобильным телефоном владеют 48,53% населения Мира [153]. Смартфоны с их различными функциями удовлетворяют различные потребности людей, такие как социальное взаимодействие, досуг и развлечения, а также доступ к информации, однако постоянное или частое их использование в быту и на работе может приводить к физическим и психическим отклонениям [59]. Установлено, что популярность смартфонов вызывает ряд проблем со здоровьем, включая повышенный риск развития офтальмологической патологии [241] и отклонений в психике [59]. Половина пользователей смартфонов в развитых странах считают, что они злоупотребляют своими телефонами и многие предпочли бы тратить свое время на что-то другое [239]. Использование телефона в ночное время является актуальной темой многих исследований, так как подсветка экрана может снижать уровень МТ и, следовательно, ухудшать качество сна и оказывать негативное влияние на здоровье пациентов [111, 148]. По сравнению с традиционными электронными

устройствами со смартфоном удобнее лежать в постели в ночное время, что может привести к прокрастинации перед сном [240]. Погружаясь в использование телефона, получая психологическую компенсацию и приятные впечатления, многие забывают о времени, что постепенно перерастает в аддиктивное поведение [59]. Снижения качества сна, может возникать из-за длительного использования мобильного устройства перед сном, поскольку часто теряется счет времени, что может вызвать его задержку [270]. Нарастающий спрос на регулярное использование социальных сетей влияет на авersiveвные настроения, включая гнев, презрение, отвращение, чувство вины, страх и нервозность, страх упустить что-то важное, желания постоянно оставаться на связи, что приводит к нарушению качественных характеристик сна [115]. Люди, которые чувствуют себя одинокими и испытывают трудности в социальной жизни, могут пользоваться интернетом в течение более длительного времени, поскольку они ощущают себя более комфортно в виртуальной среде и могут общаться, заводить новых друзей и работать через социальные сети [181]. Teran E. et al. в 2020 г., предположили, что освещение экрана смартфона может снижать уровень мелатонина и, следовательно, ухудшать качество сна [111]. Öztekin et al. в 2020 г., обнаружили положительную корреляцию между одиночеством и интернет-зависимостью у пациентов с акне, результаты множественного логистического регрессионного анализа показали, что вероятность интернет-зависимости выше у более молодых пациентов с высокими показателями BDI (Beck Depression Inventory – опросник депрессии Бека) [181].

Светодиодные дисплеи, освещение компьютеров и смартфонов содержат источники синего света (Blue Light – BL) с длиной волны от 380 до 500 нм [178]. Сетчатка глаза содержит фоторецепторные клетки, которые контролируют циркадные ритмы, они реагируют только на свет с длиной волны 460 нм, что соответствует спектру синего света, а воздействие BL солнечного света в течение дня помогает регулировать внутренние часы [182]. BL создает дополнительную нагрузку на глаза при длительной работе за компьютером, смартфоном или во время просмотра телевизора, в результате появляются такие симптомы, как сухость глаз, нечеткость зрения и потеря фокуса [189]. Длительное воздействие BL в

ночное время нарушает циркадные ритмы сна и бодрствования, вызывает нарушения в нервной системе, ухудшает физическое состояние, приводит к обострению заболеваний, связанных с образом жизни, и ускорению старения [133].

Синий свет имеет меньшую энергию, чем ультрафиолетовое излучение (280–400 нм), и может проникать в дерму, на глубину до 1 мм [63]. Было показано, что синий свет стимулирует фотостарение *in vitro* и *in vivo*, вызывая, в частности, окислительный стресс, повреждая кожный барьер и способствуя стойкой пигментации кожи [129, 131]. По данным Mann T. et al. 2020 г. синий свет ингибирует пролиферацию фибробластов и приводит к подавлению экспрессии коллагена I типа и активации MMP-1 [129]. Облучение VL увеличивает количество макрофагов типа M1 и уровни IL-6 и IL-23 в крови [133]. Dong et al. в 2019 г., сообщили, что, помимо перепроизводства активных форм кислорода, облучение синим светом увеличивает уровни провоспалительных цитокинов, таких как IL-1 α , IL-6, IL-8 и TNF- α в культивируемых кератиноцитах человека [60]. VL снижает экспрессию генов, регулирующих функцию митохондрий, таких как белок раннего ответа роста 1 (*EGR1*) и белок O1 (*FOXO1*), в кератиноцитах и меланоцитах человека [152]. У дермальных фибробластов, подвергнутых воздействию синего света, наблюдается ингибирование и снижение синтеза аденозинтрифосфата (АТФ), нарушение передачи сигналов трансформирующего фактора роста- β (TGF- β), снижение синтеза проколлагена I и снижение сократимости волокон коллагена [90]. Важно отметить, что в исследовании, проведенном Chamaou-Robert et al. в 2022 г., было установлено, что VL оказывает кластогенное и анеугенное действие на кератиноциты человека, что приводит к стабильным и наследственным абберациям [60, 61]. Yoo et al. в 2020 г., обнаружили, что синий свет ($\lambda = 470\text{--}480$ нм, 76 Вт/м^2) снижает пролиферацию кератиноцитов у человека, увеличивает количество TRPV1 (временный рецепторный потенциал ваниллоида-1), который является одним из катионных каналов переходного рецепторного потенциала (TRP) в кератиноцитах [62]. В исследовании Dong et al. в 2019 г., было выявлено, что VL с длиной волны 410 нм вызывает снижение транскрипции PER1 (часовой ген, участвующий в циркадном ритме) в кератиноцитах, что может

свидетельствовать о том, что клетки кожи способны контролировать экспрессию часового гена в зависимости от ощущения света, кроме того, они показали увеличение продукции АФК, повреждения ДНК на 53% и продукции медиаторов воспаления (IL-1 α , IL-6, IL-8 и TNF- α) после облучения синим светом [60].

В настоящее время проводится ряд исследований, подтверждающих положительное влияние использования синего света на течение различных патологических процессов. Предполагается, что VL, который инициирует выработку АФК в раковых клетках, мог бы стать многообещающим кандидатом для адьювантной терапии при лекарственно-устойчивом раке кожи (плоскоклеточный рак, базальноклеточный рак и меланома) [190]. Результаты систематического обзора проведенного Diogo et al. в 2021 г., показывают, что большинство исследований, оценивающих влияние VL на лечение акне, и демонстрирующих, что облучение колоний *S. Acnes* видимым синим светом приводит к фотовозбуждению бактериальных порфиринов (копропорфирина III и протопорфирина IX), выработке синглетного кислорода и разрушению бактерий, что указывает на то, что акне можно успешно лечить с помощью фототерапии в диапазоне синего спектра длины волн [97]. Ding et al. в 2021 г., показали тенденцию к значительному увеличению глицерофосфолипидов после лечения акне синим светом [44]. Комбинированное воздействие светодиодов с длиной волны 415 - 470 нм стимулирует естественную выработку кателицидина человека LL37 (семейство антимикробных пептидов) кератиноцитами [64]. Однако стоит отметить, что *S. Acnes* является анаэробом и основным местом колонизации выбирает сально-волосяной фолликул и дерму, залегает примерно на глубине 4-5 мм, а проникающая способность синего света рассеивается по мере прохождения фотонов через слои кожи, что может поставить под сомнение прямое действие терапии VL на комменсальную бактерию [215]. Поскольку рандомизированных плацебоконтролируемых исследований по влиянию синего спектра длины волн на *S. Acnes* не проводилось, вопрос о применении в тактиках лечения источников VL остается дискуссионным.

Таким образом, можно сделать вывод, что более высокий уровень депрессии у пациентов с акне может вызывать более высокий уровень интернет-зависимости и последующие проблемы со сном. На сегодняшний день исследования по моделированию дали представление о потенциальных долгосрочных последствиях многократного воздействия искусственного синего света, и дальнейшие экспериментальные исследования будут важны для информирования будущих работ в этой области [271].

1.8. Основные принципы контроля и терапии диссомний

Согласно данным Европейского руководства по бессоннице (2023 г.) диагностическими критериями хронической бессонницы являются: частые и постоянные трудности с засыпанием или поддержанием сна, которые возникают, несмотря на достаточные возможности и обстоятельства для сна, и приводят к общей неудовлетворенности сном и некоторым формам нарушений в дневное время. Дневные симптомы обычно включают усталость, депрессивное настроение или раздражительность, общее недомогание и когнитивные нарушения. Нарушение сна и связанные с ним дневные симптомы, возникают как минимум несколько раз в неделю в течение как минимум 3 месяцев [250]. Контроль над хроническими кожными заболеваниями играет решающую роль в улучшении качества и продолжительности сна дерматологических пациентов [222].

Рекомендации по здоровому сну включают поддержание регулярного времени отхода ко сну и пробуждения в течение недели; ограничение кофеина, алкоголя и других стимулирующих веществ; создание прохладной, темной и тихой обстановки перед сном; за час до сна ограничение использования цифровых медиа, которые могут негативным образом сказаться на начале, качестве и продолжительности сна [124]. Различные виды лечения нарушения сна включают фармакологическую терапию: снотворные, седативные, антидепрессанты, нейролептики, антигистаминные препараты, гормоны (мелатонин) и растительные экстракты; немедикаментозные методы лечения: когнитивно-поведенческая

терапия (Cognitive Behavior Therapy – CBT-1, КПТ-1)), индивидуальный план улучшения сна (Individualized Sleep Promotion Plan - ISPP), снижение стресса на основе осознанности (Mindfulness-Based Stress Reduction - MBSR), здоровый сон с использованием интернета (Sleep Healthy Using The internet - SHUTi), прогрессивная мышечная релаксация (Progressive Muscle Relaxation - PMR), аутогенная тренировка (Autogenic Training - AT) [3, 221]. Когнитивно-поведенческая терапия является одним из самых исследованных методов нефармакологического этапа лечения бессонницы и представляет многокомпонентное лечение с психологической составляющей (включая гигиену сна), релаксационную терапию, терапию ограничения сна, терапию контроля стимулов и несколько когнитивных терапевтических стратегий. Она проводится в течение четырех-восьми терапевтических сеансов в одиночном или групповом формате с сертифицированными медицинскими работниками или онлайн в цифровом формате (цифровая когнитивно-поведенческая терапия бессонницы - dCBT-I) [91, 250]. В настоящее время существует быстро развивающийся рынок приложений цифрового здравоохранения, нацеленных на лечение бессонницы, причем некоторые из приложений уже имеют значительную базу данных и оплачиваются местными органами здравоохранения («TheraSomnia» - Франция; «NUKKUAA», «SOMNIO», «Meinstresscoach/SweetDreams» - Германия; «Internetpsykiatri Sömnproblem—insomni», «Livanda Sömnproblem» - Швеция; «i-Cycle», «Somnio», «i-Sleep» - Нидерланды; «SLEEPiO» - Великобритания) [250]. Самые последние мета-анализы эффективности CBT-I при бессоннице/инсомническом расстройстве без сопутствующих заболеваний показывают значительное влияние на тяжесть симптомов бессонницы [56]. В мета-анализе проведенном Zhang et al. в 2022 г., сравнивая CBT-I с любыми видами фармакологического лечения бессонницы, пришли к выводу, что когнитивно-поведенческая терапия может превосходить фармакологическое лечение [76].

Экзогенный мелатонин в клинической практике рекомендуется для лечения как кратковременной, так и хронической бессонницы: при задержке циркадных фаз, трудностях в засыпании у взрослых и детей, нарушении ритма сна и

бодрствования у сменных рабочих, при смене часовых поясов после путешествия на восток, а также для начала и поддержания сна у детей и подростков с нейрогенетическими расстройствами аутистического спектра, а также у людей с синдромом дефицита внимания или гиперактивности [170]. Прием МТ перед сном усиливает эндогенное повышение уровня мелатонина с наступлением темноты [144]. По оценкам Givler et al. 2023 г., в Соединенных Штатах 2,1% взрослых и 6% детей, т.е. более 5 миллионов взрослых и 4 миллионов детей, принимают мелатонин как минимум ежемесячно без рецепта, препарат доступен только по рецепту в Великобритании, Европейском Союзе, Японии, Австралии [73]. Точная оптимальная доза для различных видов применения мелатонина неизвестна, хотя типичные дозы находятся в диапазоне 1–5 мг [73]. Пероральный прием МТ приводит к достижению максимальной концентрации в плазме примерно через 60 минут, биодоступность перорального мелатонина колеблется от 10 до 56%, в среднем составляет 33% [169]. За последнее десятилетие существенно возросло количество назначений мелатонина, в 2008 году было выписано 101 093 рецепта на мелатонин в Великобритании, а к 2019 году число выписок увеличилось до 1 119 648, процентное увеличение назначения мелатонина составило 895% (с 2,0 до 19,9/1000) в период с 2008 по 2019 год [269].

В систематическом обзоре и мета-анализе рандомизированных контролируемых исследований был сделан вывод, что лечение экзогенным мелатонином оказывает положительное влияние на качество сна по оценке Питтсбургского индекса качества сна (PSQI) у взрослых [201]. В мета-анализе и системном обзоре проведенным Morvaridzadeh et al. в 2020 г., было показано, что использование дополнительного мелатонина может повысить общую антиоксидантную способность и оказать значительное влияние на улучшение показателей окислительного стресса [98]. Mojaverrostami et al. в 2019 г., показали, что мелатонин является сильным поглотителем свободных радикалов и, следовательно, может выступать мощным защитником в процессе фолликулогенеза во время созревания ооцитов [257]. Martín Giménez et al. в 2022 г., резюмировали, что экзогенное введение мелатонина снижает окисление таких

соединений, как кардиолипин, участвующий в сердечно-сосудистых заболеваниях, и его ингибирование при провоспалительных событиях, таких как ЦОГ-2, токсичность бета-амилоида и передача сигналов mTOR [165]. Uslu et al. в 2014 г., изучавшие эффекты лечения мелатонином на коже крыс в постменопаузе, обнаружили, что мелатонин в дозе 30 мг/кг/день, вводимый внутривнутрибрюшинно в течение четырех недель, увеличивал толщину эпидермиса, подкожно-жировой слой и эластичные волокна по сравнению с контролем, они наблюдали увеличение фактора роста фибробластов- β (FGF- β), коллагена типа I и фибронектина, а также высокую экспрессию c-Myc и β -катенина после обработки МТ эпидермиса и волосяной луковицы [243]. В рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании Holanda et al. в 2024 г., у пациенток с мелазмой после приема перорального мелатонина в дозе 5 мг в течение 8 недель были отмечены улучшения ($p=0,019$) по показателям mMASI (модифицированный балл тяжести меланодермии) на 69,5% (95% ДИ 56%–80%) по сравнению с пациентами получавшими плацебо 29,1% (95% ДИ 18–38%) при лечении мелазмы лица [103].

Потенциальную терапевтическую ценность использования мелатонина еще предстоит тщательно изучить, но предварительные данные показывают, что мелатонин может принести пользу пациентам, учитывая его относительный профиль безопасности, антивозрастные и антиоксидантные эффекты, влияние на когнитивные нарушения и улучшение качества сна.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Общий дизайн исследования и группы наблюдения

Во время научно-исследовательской работы для осуществления поставленных задач был проведен набор пациенток с диагнозом акне легкой и средней степени тяжести. Подбор в соответствии с разработанными критериями «включения и невключения в исследование» больных проводился на специализированном приеме по акнеформным дерматозам на кафедре кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России. Пациенты направлялись врачами дерматологами из центров дерматологии и косметологии, и частных клиник города Москвы и Московской области.

При проведении исследовательской работы соблюдались этические принципы, принятые Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации [272]. Используемые в работе методические подходы, план и структура были утверждены этическим комитетом ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России (сейчас ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России) протокол № 03-23 от 16.03.2023 г.

Было проведено обследование 234 женщин, из которых в исследовании приняло участие 130 пациенток в возрасте от 18 до 30 лет (средний возраст $23,32 \pm 2,75$ лет) с диагнозом акне легкой и средней степени тяжести. Критерии отбора пациентов в исследование представлены в Таблице 1.

Таблица 1 – Критерии отбора пациентов в исследование

| | |
|---|---|
| Критерии включения пациенток с акне в исследование | - Женщины старше 18 лет - Подписанное согласие на участие в исследовании и информированное согласие - Установленный диагноз акне легкой и средней степень тяжести - Пациентки должны быть пользователем мобильного устройства на платформе iOS или Android |
|---|---|

Продолжение Таблицы 1

| | |
|---|--|
| Критерии невключения пациенток с акне в исследование | - Лица, не достигшие 18-ти летнего возраста - Наличие тяжелого соматического заболевания в стадии декомпенсации, онкологического заболевания, инфекционно-гнойных заболеваний в области головы и шеи, активная системная инфекция (бактериальная, вирусная, грибковая) в течение 14 дней до подписания информированного согласия - Пациенты с признаками манифестного психоза, поражения ЦНС, тревожно-депрессивных расстройств тяжелой степени - Сопутствующие заболевания, которые по мнению исследователя, подвергают риску безопасность пациента во время его участия в исследовании - Предварительное лечение пациентов с использованием системных ретиноидов, психотропных и снотворных препаратов (за 3 месяца до начала исследования) - Наличие в анамнезе нежелательной лекарственной реакции на любой из компонентов исследуемого препарата - Беременность, планирование беременности, кормление грудью - Участие пациента в других клинических исследованиях |
| Критерии исключения пациенток с акне из исследования | - Больные, у которых в процессе обследования была установлена повышенная индивидуальная чувствительность к назначаемым препаратам - Отказ пациентов принимать участие в исследовании - Пациент отказывается следовать требованиям протокола и/или выполнять процедуры исследования |

Основная характеристика групп пациенток, принявших участие в исследовании представлена в Таблице 2.

Таблица 2 – Основная характеристика исследуемых пациенток

| Характеристика участников | (M±SD) | |
|----------------------------------|----------------|------------|
| Возраст пациенток | 23,32±2,75 лет | - |
| Возраст начала акне | 16,92±3,50 лет | - |
| | n | (%) |
| Отношение к работе/учебе: | | |
| Работники умственного труда | 63 | 48,46 |
| Работники физического труда | 7 | 5,38 |
| Обучающиеся в вузе | 36 | 27,69 |
| Безработные | 24 | 18,46 |
| Семейное положение: | | |
| Замужем | 57 | 43,84 |
| Не замужем | 73 | 56,15 |
| Расовая принадлежность: | | |
| Европеоидная раса | 103 | 79,23 |
| Монголоидная раса | 27 | 20,77 |
| Тип смартфона: | | |
| iOS | 74 | 56,92 |
| Android | 56 | 43,07 |

2.2. Методы обследования пациентов

Алгоритм диагностики участников исследования с акне легкой и средней степени тяжести включал проведение опроса, осмотра, лабораторных, социологических и психологических методов исследования.

2.2.1. Клиническое обследование пациентов

На каждую пациентку, принявшую участие в исследовании, была заведена специализированная амбулаторная карта больного акне (Приложение А), включающая в себя: паспортную часть, анамнез жизни и кожного заболевания, наличие сопутствующих заболеваний, оценку дерматологических индексов, данные внешнего и локального осмотра, информация о ранее проведенном лечении.

В момент **регистрации данных анамнеза** у пациенток с акне легкой и средней степени тяжести обращалось внимание на время начала дерматоза и факторы, приводящие к обострению заболевания (изменения в привычках питания, приверженность к западной диете, наличие стрессов, проблем со сном, изменение гормонального профиля, нарушение менструального цикла и т.д.). В момент обращения в клинику была проведена фиксация жалоб, объективных данных и локального статуса.

Регистрировались данные анамнеза, которые включали предыдущие обращения к дерматологу для лечения акне, назначенная ранее терапевтическая тактика (прием системных ретиноидов, антибактериальных препаратов и топических средств для лечения акне). Было выявлено отношение пациенток к уходовым процедурам в домашних условиях и их регулярность, наличие аллергических реакций, вредных привычек (наркотические вещества, алкоголь, табакокурение), сопутствующих заболеваний.

Объективный осмотр состоял из оценки внешнего вида пациенток и состояния кожных покровов. При оценке выраженности акне, учитывалось

количество (закрытых и открытых комедонов, папул, пустул, узлов), площадь поражения кожного покрова, расположение, болезненность.

Объективное определение степени тяжести дерматоза проводилась при помощи шкалы GAGS разработанной Doshi A. et al. в 1997 г. (Приложение Б.). Этот метод делит лицо, грудь и спину на шесть областей (лоб, левая щека, правая щека, нос, подбородок, грудь и спина) и присваивает каждой области коэффициент в зависимости от степени тяжести [22, 94]. Пациенты набравшие баллы GAGS от 1 до 18 соответствовали легкой степени тяжести (где поражения включают несколько комедонов и единичных папул, пустул); средняя степень определялась при набранном количестве баллов от 19 до 30 (наличие множества комедонов, папул, пустул, но без узлов), тяжелая степень — при оценке по GAGS от 31 до 38 баллов (наличие воспалительных узлов, папул и пустул) [94].

2.2.2. Инструментальные методы исследования

Всем пациентам проводилось измерение индекса массы тела (ИМТ, кг/м²), при помощи ростомера медицинского металлического РМ-2 «Диакомс» и электронных настольных весов «SECA-813», расчет осуществлялся по представленной ниже формуле, рекомендованной ВОЗ (Таблица 3) [5].

$$\text{ИМТ} = \text{масса тела(кг)} / \text{рост}^2(\text{м}^2)$$

Таблица 3 – Интерпретация результатов определения ИМТ

| Масса тела | ИМТ (кг/м ²) | | Риск развития сопутствующих заболеваний |
|------------------------------|---------------------------|-------------------------|---|
| | Для европейской популяции | Для азиатской популяции | |
| Дефицит массы тела | <18,5 | <18,5 | Низкий |
| Нормальная масса тела | 18,5-24,9 | 18,5-22,9 | Обычный |
| Избыточная масса тела | 25,0-29,9 | 23,0-27,4 | Повышенный |
| Ожирение I степени тяжести | 30,0-34,9 | 27,5-32,4 | Высокий |
| Ожирение II степени тяжести | 35,0-39,9 | 32,5-37,4 | Очень высокий |
| Ожирение III степени тяжести | ≥40 | >37,5 | Чрезвычайно высокий |

Для констатации абдоминальной формы ожирения всем пациентам было проведено измерение окружности талии (ОТ) на 1 и 16 неделе исследования при помощи сантиметровой ленты, замеры проводились посередине между нижним краем нижнего ребра и вершиной подвздошного гребня. Полученные данные соответствовали абдоминальному ожирению при $ОТ \geq 80$ см у женщин европеоидной и монголоидной расы [14]. Данный антропометрический метод позволяет определить распределение жировой ткани, которая коррелирует с количеством абдоминального жира и является значимым маркером развития риска таких заболеваний как СД 2 типа, артериальная гипертензия и сердечно-сосудистые заболевания [29, 145, 173].

Для подсчета среднего времени, проведенного за экраном мобильного устройства в течение последней недели (час/день), были использованы данные личных смартфонов пациентов: приложение «Экранное время» (Screen Time) для пользователей телефонов на платформе iOS и приложение «Цифровое благополучие» (Digital Wellbeing) для пользователей Android [105, 246]. Инструкция для пациентов по поиску данных экранного времени представлена в Приложении В.

2.2.3. Лабораторные методы исследования

Пациенткам на начальном этапе исследования была проведена лабораторная диагностика гормонального статуса и метаболических нарушений на базе лаборатории ООО «КДЛ» Москва при помощи методов жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией, ферментативный УФ метод (гексокиназный) для определения глюкозы и иммунохемилюминесцентного анализа для инсулина.

Оценка уровня гонадотропных и гормонов коры надпочечников включала определение: лютеинизирующего гормона (ЛГ, мМЕ/мл), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ, мМЕ/мл), 17-гидроксипрогестерона (17-ОНП, нмоль/л), дегидроэпиандростерона сульфата (ДГАЭС, мкмоль/л), ИФР-1

нг/мл. В нашей исследовательской работе точкой отсечения для показателя соотношения ЛГ/ФСГ был принят результат >2 , что указывало на возможные отклонения в гормональной сфере пациенток с акне легкой и средней степени тяжести [65, 78, 200].

Уровень гормонов (ЛГ, ФСГ, 17-ОНР) определялся при помощи метода конкурентного твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем «АлкорБио» (Россия) на иммуноферментном анализаторе ELx808 (BioTek, США). Уровень ДГЭА-С определяли с использованием набора реагентов на иммунохимическом анализаторе Siemens Immulite 1000 (США). Уровень свободного тестостерона определяли методом жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией (Liquidchromatography-tandem mass spectrometry, LC-MS).

Пред процедурой взятия биоматериала пациентки были проинформированы о необходимости прийти на исследование натощак, после не менее чем 12-часового голодания. Для оценки гормонального статуса было рекомендовано подойти в клинику для забора крови на 2-3 день менструального цикла.

Уровень IGF-1 (нг/мл) определяли в образцах сыворотки крови больных акне с помощью набора реактивов «IGF-I-ELISA», для прямого иммуноферментного анализа (Mediagnost®, Германия).

Наличие инсулинорезистентности рассчитывалось при помощи индекса НОМА-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) по следующей формуле:

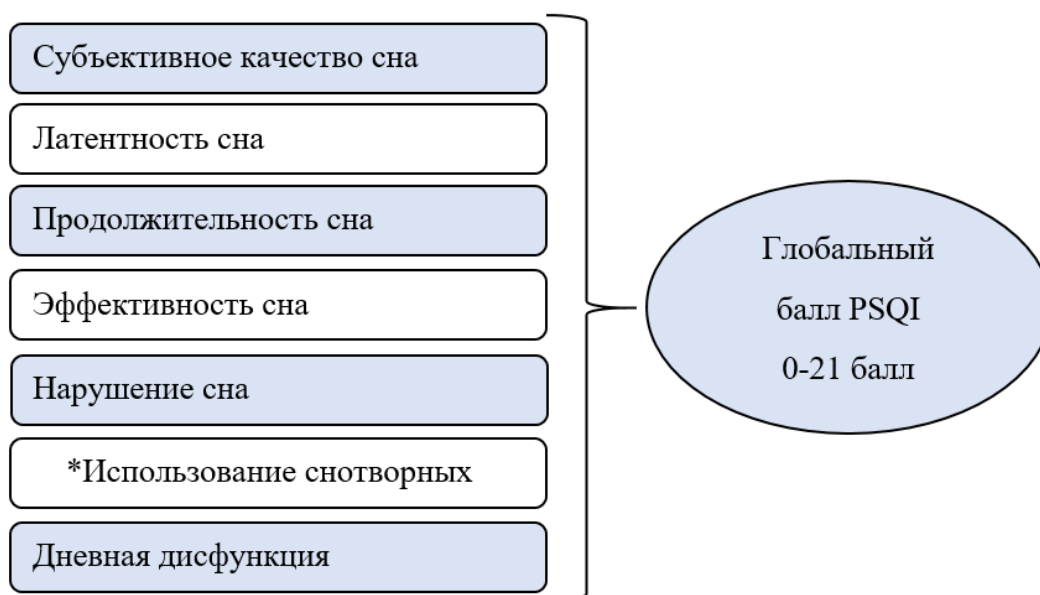
$$\text{НОМА-IR} = \frac{\text{Глюкоза натощак (ммоль/л)} \times \text{Инсулин натощак (мкЕд/мл)}}{22,5}$$

Значение НОМА-IR, превышающее 2,5, было заранее определено как наличие резистентность к инсулину [138].

2.2.4. Социально-психологические методы исследования

Для определения наличия сомнологических расстройств у пациенток с акне легкой и средней степени тяжести был использован Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) [255]. Данный опросник заполнялся самостоятельно каждым испытуемым на 0 и 16 неделе исследования.

Индекс PSQI широко используемый инструмент оценки здоровья сна как в клинических, так и в доклинических группах населения и является общепринятым эталоном (золотым стандартом), с высокой надежностью (α Кронбаха в среднем составляет 0,76) и валидностью [253, 254, 255] и позволяет определить качество сна за 1 месяц как по глобальной системе оценки, так и по отдельным доменам (Рисунок 1).



Примечание: использование снотворных препаратов являлось критерием исключения пациенток из исследования

Рисунок 1 – Схематичное изображение основных доменов, отражающих структуру Питтсбургского индекса качества сна (PSQI)

В опроснике PSQI 19 пунктов разделены на семь компонентных оценок, которые отражают тяжесть различных проблем со сном. Каждый компонент

оценивается по шкале от 0 до 3, при этом общая оценка варьируется от 0 до 21; где более высокий балл описывает худшее качество сна. Пациенты, набравшие при подсчете индекса <5 баллов, имеют удовлетворительные характеристики сна, набравшие ≥ 5 баллов – имеют неудовлетворительные характеристики качества сна.

Для определения качества жизни был использован опросник Dermatology Life Quality Index (DLQI), определяющий нарушение качества жизни за последнюю неделю [120], Приложение Д.

Опросник состоит из 10 пунктов, оценивающих степень негативного воздействия дерматологического заболевания на разные аспекты жизни пациентов. Каждый вопрос оценивается по шкале от 0 до 3 баллов, при обработке вопроса 7 при ответе «Да»-3 балла «Нет»-0 баллов. Индекс рассчитывается путем суммирования баллов по каждому вопросу, максимальное значение индекса – 30, чем ближе показатель к этой отметке — тем более негативно заболевание сказывается на качестве жизни пациента (Таблица 4).

Таблица 4 – Трактовка значений индекса DLQI

| Значение индекса | Трактовка |
|------------------|---|
| 0-1 | кожное заболевание не влияет на жизнь пациента |
| 2-5 | заболевание оказывает незначительное влияние на жизнь пациента |
| 6-10 | заболевание оказывает умеренное влияние на жизнь пациента |
| 11-20 | заболевание оказывает очень сильное влияние на жизнь пациента |
| 21-30 | заболевание оказывает чрезвычайно сильное влияние на жизнь пациента |

Определение уровня тревоги и депрессии у пациенток с акне легкой и средней степени тяжести проводилось при помощи опросника Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS) [277]. Интерпретация полученных результатов: 0-7 баллов – норма (отсутствие достоверно выраженных симптомов тревоги и депрессии); 8-10 баллов – субклинически выраженная тревога/депрессия; >11 баллов – клинически выраженная тревога/депрессия (Приложение Е).

Определение зависимости от использования смартфона проводилась при помощи короткой версии опросника SAS-SV (Smartphone Addiction Scale - Short Version) утвержденного в Южной Кореи Kwon et al. в 2013 г. [260]. Анкета

заполнялась пациентами на 1 и 16 неделе исследования, включает в себя 10 вопросов по каждому пункту, и в каждом вопросе участникам предлагается выразить свое мнение по 6-балльной шкале от 1 (полностью не согласен) до 6 (полностью согласен). Шкала различает мужчин и женщин: мужчины считаются зависимыми, если они набирают >31 балла, от 22 до 31 балла – предполагается высокий риск зависимости; женщины считаются зависимыми при баллах >33 и в группе высокого риска от 22 до 33 баллов [87]. Мы изменили 8-й пункт оригинального SAS-SV «Постоянная проверка моего смартфона, чтобы не пропустить разговоры между другими людьми в Twitter или Facebook», заменив «Twitter или Facebook» на «WhatsApp, Telegram», которые являются более актуальными для данной исследуемой группы, Приложение Ж.

Определение использования телефона за час до сна в течение последнего месяца, состояло из опросника, представленного в Таблице 5, где ответу «Да» - присваивался 1 балл, ответу «Нет» – 0 баллов.

Таблица 5 – Использование смартфона за 1 час до сна

| Вопрос | Ответ |
|---|---|
| Используете ли Вы смартфон за час до сна в течение последнего месяца? | <input type="checkbox"/> ДА <input type="checkbox"/> НЕТ |

Оценка приверженности пациенток к назначенной терапии в период проведения исследования и наблюдения за больными в течение 6 месяцев проводилась при помощи опросника ARMS (Adherence to Refills and Medications Scale, Опросник восполнения лекарств и приверженности к ним), Приложение И.

Пациентки, набравшие при подсчете ARMS до 12 баллов, рассматривались как полностью приверженные к терапии, набравшие >12 баллов имели низкий комплаенс. Каждый пункт структурирован для ответа по шкале Лайкерта с ответами «никогда», «иногда», «часто» или «всегда», которым присвоены значения от 1 до 4, баллы пунктов суммируются для получения общего балла приверженности (12-48 баллов). Шкала ARMS включает две отдельные подшкалы: шкала приема лекарств из 8 пунктов оценивает способность пациента правильно

самостоятельно принимать назначенный режим, а шкала повторного выписывания рецептов из 4 пунктов оценивает способность пациента пополнять запасы лекарств по графику [86]. ARMS имеет хорошие положительные прогностические значения, необходимые для выявления «истинно не приверженных пациентов» с более низкой специфичностью для выявления «ложно приверженных» [77]. Предыдущие исследования показали, что ARMS показывает высокую внутреннюю согласованность (альфа Кронбаха варьировалась от 0,74 до 0,954) [72, 204].

2.3. Методы лечения пациентов, критерии оценки эффективности терапии

В результате анализа полученных данных на первом этапе исследовательской работы при подсчете индекса PSQI пациенты были разделены на две сравниваемые группы: I группа – пациенты с неудовлетворительными характеристиками качества сна «плохо спящие» ($n=85$, $PSQI \geq 5$) и II группа «хорошо спящие», не имеющие сомнологических расстройств ($n=45$, $PSQI < 5$).

Для сравнения различных схем лечения пациенты I группы «плохо спящие», после консультации психиатра были разделены на две сравниваемые подгруппы:

- Пациенты Ia группы ($n=44$), по назначению психиатра получали мелатонин в дозировке 3 мг за 30 минут до сна, в качестве наружной терапии использовалась фиксированная комбинация геля, содержащего адапален (0,1%) + бензоила пероксид (2,5%), 1 раз в сутки вечером на чистую сухую кожу.
- Пациентам из группы контроля Ib ($n=41$) с неудовлетворительными характеристиками качества сна была назначена топическая терапия в виде геля адапален (0,1%) + бензоила пероксид (2,5%), 1 раз в сутки вечером на чистую сухую кожу.
- II группа пациентов с удовлетворительными характеристиками качества сна «хорошо спящие» получала местную терапию геля с фиксированной комбинацией адапален (0,1%) + бензоила пероксид (2,5%), 1 раз в сутки вечером на чистую сухую кожу.

Всем пациентам вне зависимости от степени выраженности сомнологических расстройств были даны общие рекомендации по гигиене сна, представленные в Приложении И [125, 229, 266].

Период наблюдения за пациентами составил 16 недель. Данные по дизайну исследования представлены на Рисунке 2.

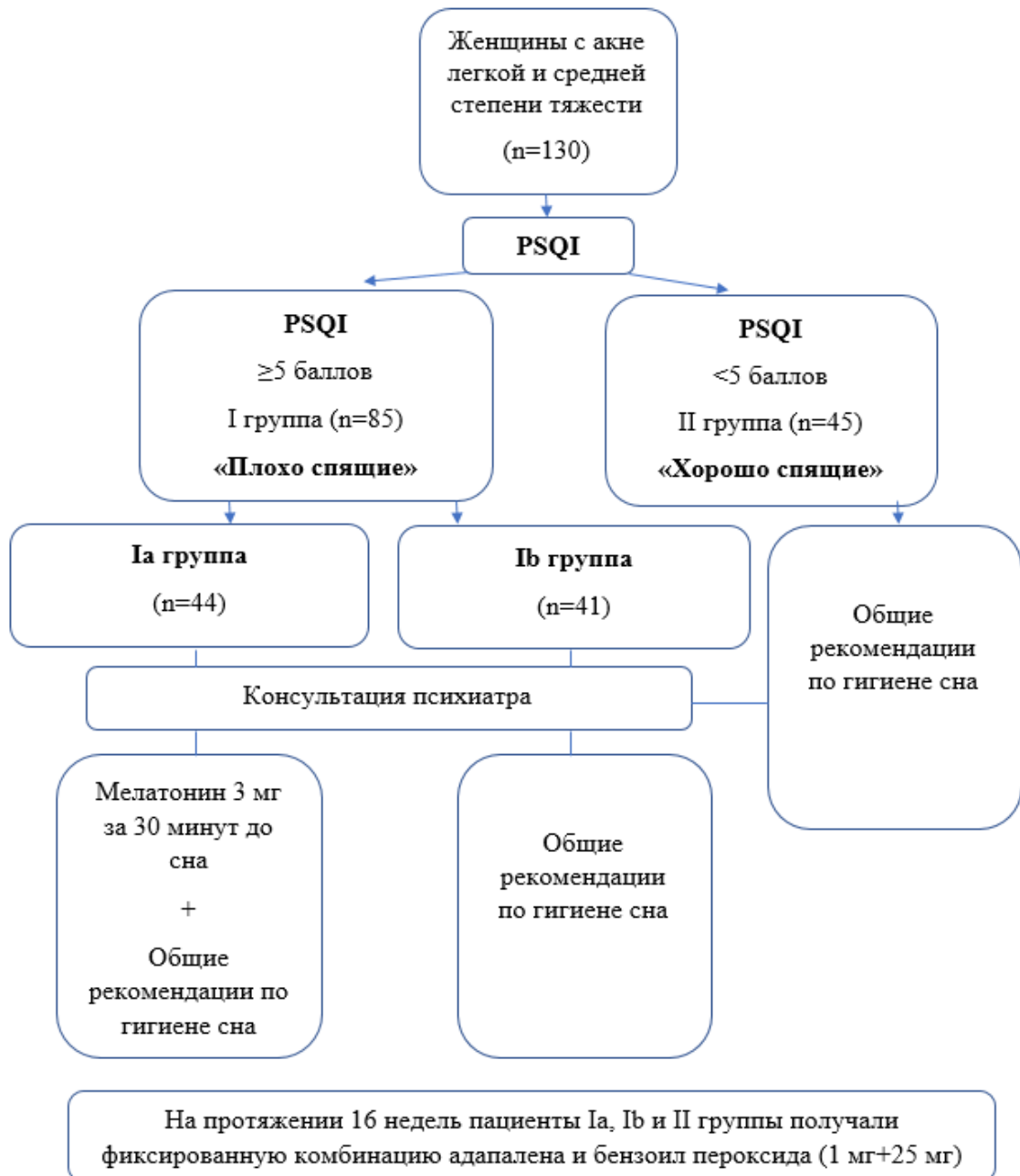


Рисунок 2 – Дизайн исследования

В ходе наблюдения на визите 1 (1 неделя) и 8 (16 неделя) проводился: осмотр пациента; определение степени тяжести акне (GAGS); контроль наличия сомнологических расстройств (PSQI), анализ качества жизни (DLQI), уровня тревоги и депрессии (HADS); подсчет среднего экранного времени, проведенного за смартфон; определение зависимости от мобильного устройства (SAS-SV) и факта использования телефона за 1 час до сна; лабораторная и инструментальная диагностика; оценка приверженности пациентов к назначенной терапии.

Определение эффективности топической и системной терапии проводилось при помощи индекса GAGS позволяющего отметить регресс элементов акне и PSQI позволяющего оценить нарушения сна у пациенток с акне легкой и средней степени тяжести.

Период наблюдения за пациентами после проведенного исследования составил 6 месяцев. Данные отражающие ход исследования по дням представлены в Таблице 6.

Таблица 6 – Схема проведения процедур во время исследования

| Процедуры | В1 | В2 | В3 | В4 | В5 | В6 | В7 | В8 | Период наблюдения |
|---|--------------------------------|--------------------|-----------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|-------------------|
| | День 0 Неделя 0 Скрининг | День 1 Неделя 1 | День 20 Неделя 3 (+/- 3дня) | День 38 Неделя 5 (+/-3дня) | День 57 Неделя 8 (+/- 3дня) | День 75 Неделя 11 (+/- 3дня) | День 94 Неделя 13 (+/- 3дн) | День 112 Неделя 16 (+/- 3дня) | 6 мес. |
| Проверка соответствия критериям включения и невключения | + | | | | | | | | |
| Сбор демографических данных | + | | | | | | | | |
| Регистрация данных анамнеза | + | | | | | | | | |
| Инструментальные методы (вес, рост, окружность талии, ST) | + | | | | | | | + | |
| Показатели жизненно-важных функций (температура, АД и пульс) | + | + | + | + | + | + | + | + | |
| Физикальный осмотр на основании отмечаемых симптомов | + | + | + | + | + | + | + | + | |
| Дерматологический осмотр | + | + | + | + | + | + | + | + | + |
| Лабораторный скрининг (ЛГ, ФСГ, ДГЭА-С, 17-ОНП, тестостерон свободный, ИФР-1, инсулин, глюкоза, индекс НОМА-IR) | + | | | | | | | + | |
| Глобальная система оценки акне (GAGS) | + | + | | | + | | | + | + |
| Дерматологический индекс качества жизни (DLQI) | + | | | | + | | | + | |
| Тест-опросник Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS) | + | | | | + | | | + | |
| Питтсбургский индекса качества сна (PSQI) | + | | | | + | | | + | |
| Оценка времени, проведенного со смартфоном за час до сна | + | + | | | | | | + | |
| Оценка зависимости от смартфона SAS-SV | + | + | | | + | | | + | |
| Консультация психиатра | + | + | | | | | | | |
| Рандомизация | | + | | | | | | | |
| Регистрация нежелательных явлений | | + | + | + | + | + | + | + | |
| Оценка эффективности лечения | | | + | + | + | + | + | + | + |
| Определение комплаентности (ARMS) | | | + | | + | | | + | + |

2.4. Статистическая обработка

Для расчета выборки пациентов использовалась методика целенаправленной выборки, размер рассчитывался с использованием программного обеспечения G*power (версия 3.1); размер выборки для этого исследования был рассчитан как 116 участников, чтобы достичь желаемой статистической мощности: $\beta > 0,80$; $\alpha < 0,05$; и размер эффекта «0,55». Статистический анализ полученных данных проводился с использованием программ Microsoft Excel 2016 (Redmond, WA, USA) и Jamovi version 2.3.28 (Сидней, Австралия). Оценку распределения изучаемых признаков на нормальность проводили с помощью теста Шапиро – Уилка. Для количественных данных рассчитывали средние значения (M), стандартные отклонения (SD), 95% доверительный интервал (95%ДИ), медиану (Me) и интерквартильный размах (IQR) с определением 25 и 75 перцентилей [25p-75p]. Для определения корреляционной связи выбран непараметрический критерий Спирмена (ρ - rho), сила связи между изучаемыми показателями оценивалась по Чеддоку. Уровень значимости (p-value) принимался равным $< 0,05$, значение p было установлено на уровне 0,05, что является стандартным пороговым значением для определения статистической значимости. С целью сравнения значений в 2-ух группах, подчиняющихся гауссовскому распределению, использовался t-критерий Стьюдента, при отсутствии гауссовского распределения применялся U -критерий Манна-Уитни для несвязанных выборок или ранг Уилкоксона для парных групп. С целью сравнения значений изучаемых показателей в 3-х исследуемых группах, использовался однофакторный дисперсионный анализ, при нормальном распределении применялся анализ Уэлча с последующим определением апостериорного теста Тьюки. При ненормальном распределении признака, использовали непараметрический критерий Краскела – Уоллиса, при обнаружении статистической разницы, проводили post-hoc анализ с использованием критерия Двасса – Стила – Кричлоу – Флигнера (DSCF). Категориальные переменные сравнивались с использованием критерия χ^2 .

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Демографические и социальные характеристики пациенток на начальном этапе исследования

В одноцентровом проспективном клиническом исследовании было скринировано 234 пациента женского пола, согласно критериям включения/невключения в качестве участников исследования было отобрано 130 пациенток с диагнозом акне легкой и средней степени тяжести. Минимальный возраст больных составил 18 лет, максимальный 30 лет (средний возраст респондентов $M=23,32$, $SD=2,75$ лет). Возраст начала акне в исследуемых группах составил $M=16,92$, $SD=3,50$ лет. Распределение больных с учетом давности дебюта акне продемонстрировано на Рисунке 3.

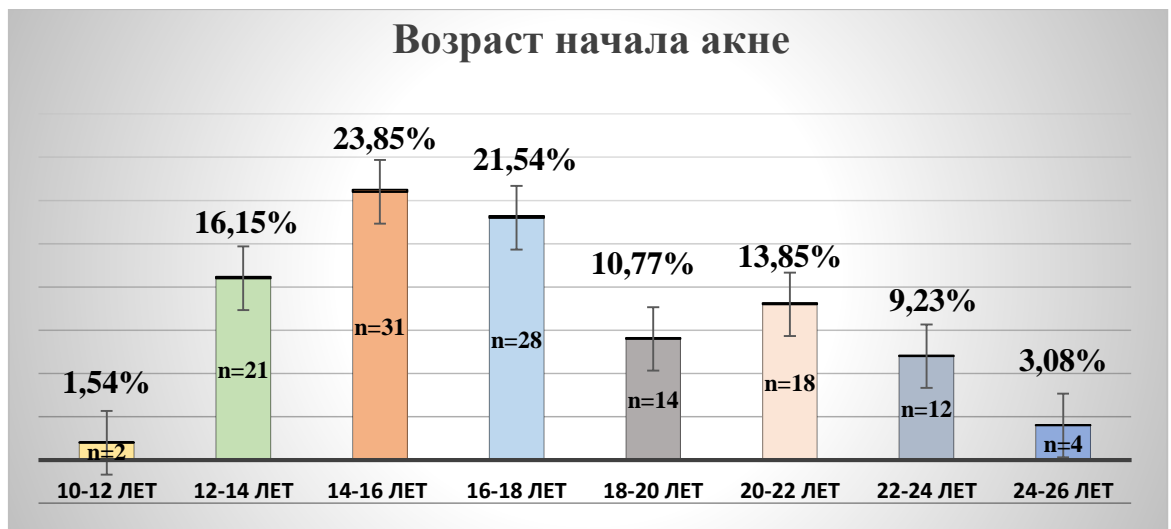


Рисунок 3 – Распределение пациенток с акне по длительности течения заболевания

При ретроспективной оценке возраста начала акне было установлено, что 51,54% ($n=67$) имели давность заболевания от 5 до 10 лет, 33,85% ($n=44$) выявили дебют дерматоза в интервале от 1 до 5 лет назад, 10,00% ($n=13$) страдали акне более 10 лет и 4,62% ($n=6$) отметили признаки акне менее года назад.

С целью определения сомнологических расстройств у пациенток с акне был использован индекс PSQI, участники, набравшие более 5 баллов, составили группу I - «плохо спящие» (n=85; 65,38%); набравшие менее 5 баллов, были отнесены во II группу «хорошо спящие» (n=45; 34,62%). Медиана баллов PSQI и квартили в исследуемых группах составили: в I группе – 12 [10,00-13,00] баллов; во II группе – 3,00 [2,00-3,00] балла (различия достоверны по отношению ко II группе $p < 0,001$; $\chi^2 = 88,99$; $\varepsilon^2 = 0,689$).

Социально-демографический и статусный клинический профиль пациенток по группам представлен в Таблице 7.

Таблица 7 – Социально-демографический и статусный клинический профиль пациенток, принявших участие в научно-исследовательской работе

| | Группа I | Группа II | p-value | Всего |
|---|--------------|-------------|------------------|-------------|
| n, % | 85 (65,38) | 45 (34,62%) | - | 130 (100) |
| **Возраст (лет), M±SD | 24,06±2,84** | 22,02±1,90 | <0,001 | 23,32±2,75 |
| Возраст начала акне (лет), M±SD | 17,07±3,70 | 16,62±3,07 | 0,673 | 16,92±3,50 |
| *Продолжительность акне (лет), M±SD | 6,99±3,31* | 5,40±2,19 | 0,006 | 6,44±3,06 |
| Раса: | | | | |
| Европеоидная | 71 (85,53) | 32 (71,11) | 0,098 | 103 (79,23) |
| Монголоидная | 14 (16,47) | 13 (28,89) | | 27 (20,77) |
| Отношение к работе/учебе, n (%): | | | | |
| -**Работники умственного труда | 55 (64,71)** | 8 (17,78) | <0,001 | 63 (48,46) |
| -Работники физического труда | 5 (5,88) | 2 (4,44) | 0,731 | 7 (5,38) |
| -**Обучающиеся в вузе | 7 (8,24)** | 29 (64,44) | <0,001 | 36 (27,69) |
| -Безработные | 18 (21,18) | 6 (13,33) | 0,299 | 24 (18,46) |
| **Семейное положение, n (%): | | | | |
| Не замужем | 37 (43,53) | 36 (80,00) | <0,001 | 73 (56,15) |
| Замужем | 48 (56,74)** | 9 (20,00) | | 57 (43,84) |
| Смартфон, n (%): | | | | |
| -iOS | 52 (61,18) | 22 (48,89) | 0,180 | 74 (56,92) |
| -Android | 33 (38,82) | 23 (51,11) | | 56 (43,07) |
| Примечание: n – количество субъектов; M – среднее арифметическое; SD – стандартное отклонение; iOS и Android – операционная система личных смартфонов пациенток, принявших участие в исследовании. *p<0,05, **p<0,001 | | | | |

В исследуемых группах преобладали пациенты европейской расы 79,23% (n=103); пациенты монголоидной расы составили 20,77% (n=27). По роду профессиональной деятельности пациенты I группы «плохо спящие» были

преимущественно работниками умственного труда – 64,71% (n=55); во II группе «хорошо спящие» большинство респондентов являлось обучающимися в вузе 64,44% (n=29). Данные опроса свидетельствовали, что больший процент пациенток из I группы состояли в браке – 56,74% (n=48); во II группе больных с удовлетворительными характеристиками качества сна замужем было 20,00% (n=9) женщин.

У большинства пациентов I группы «плохо спящие» в использовании были смартфоны с операционной системой iOS (61,18%; n=23); во II группе «хорошо спящие» больные в равной степени владели смартфонами с операционной системой iOS (48,89%; n=22) и Android (51,11%; n=23), статистически значимой разницы между I и II группой не зафиксировано: $p=0,180$; $\chi^2=1,79$; $\varepsilon^2=0,013$.

3.2. Клиническая характеристики пациенток на начальном этапе исследования

В I группе пациентов, изначально имеющей неудовлетворительные характеристики качества сна, преобладали отклонения в следующих доменах индекса PSQI (≥ 2 баллов, при оценочной шкале от 0-3 баллов): нарушение субъективного качества сна зарегистрировано у 80,00% пациентов (n=68), латентность сна установлена у 83,53% (n=71), изменение продолжительности сна зафиксировано у 78,82% больных (n=67), эффективность сна снижена у 77,65% (n=66), нарушения сна наблюдались у 69,41% (n=59), дневная дисфункция наблюдалась у 38,82% (n=33), полученные данные представлены в Таблице 8.

Таблица 8 – Оценка нарушений качественных характеристик сна (PSQI) у пациенток с акне легкой и средней степени тяжести I и II группы

| Домены PSQI | Группа I Me [25p-75p] | Группа II Me [25p-75p] | p-value | χ^2 | ε^2 |
|-------------------------------|--------------------------|---------------------------|---------|----------|-----------------|
| Субъективное качество сна | 2 [2-3] | 1 [0-1] | <0,001* | 65,69 | 0,509 |
| Латентность сна | 2 [2-2] | 0 [0-1] | <0,001* | 76,78 | 0,595 |
| Продолжительность сна | 2 [1-2] | 0 [0-1] | <0,001* | 74,42 | 0,576 |
| Эффективность сна | 2 [2-2] | 0 [0-1] | <0,001* | 75,69 | 0,586 |
| Нарушения сна | 2 [1-2] | 0 [0-1] | <0,001* | 71,97 | 0,557 |
| Прием снотворных препаратов** | - | - | - | - | - |
| Дневная дисфункция | 1 [1-2] | 0 [0-1] | <0,001* | 56,07 | 0,434 |

Примечание: PSQI - Питтсбургский индекс качества сна; p-value - уровень значимости; χ^2 - хи-квадрат; ε^2 - размер эффекта; p-value рассчитан при помощи однофакторного дисперсионного анализа (критерий Краскела - Уоллиса); * - p<0,05; ** - прием снотворных препаратов за последние 3 месяца являлся критерием исключения пациента из протокола исследования

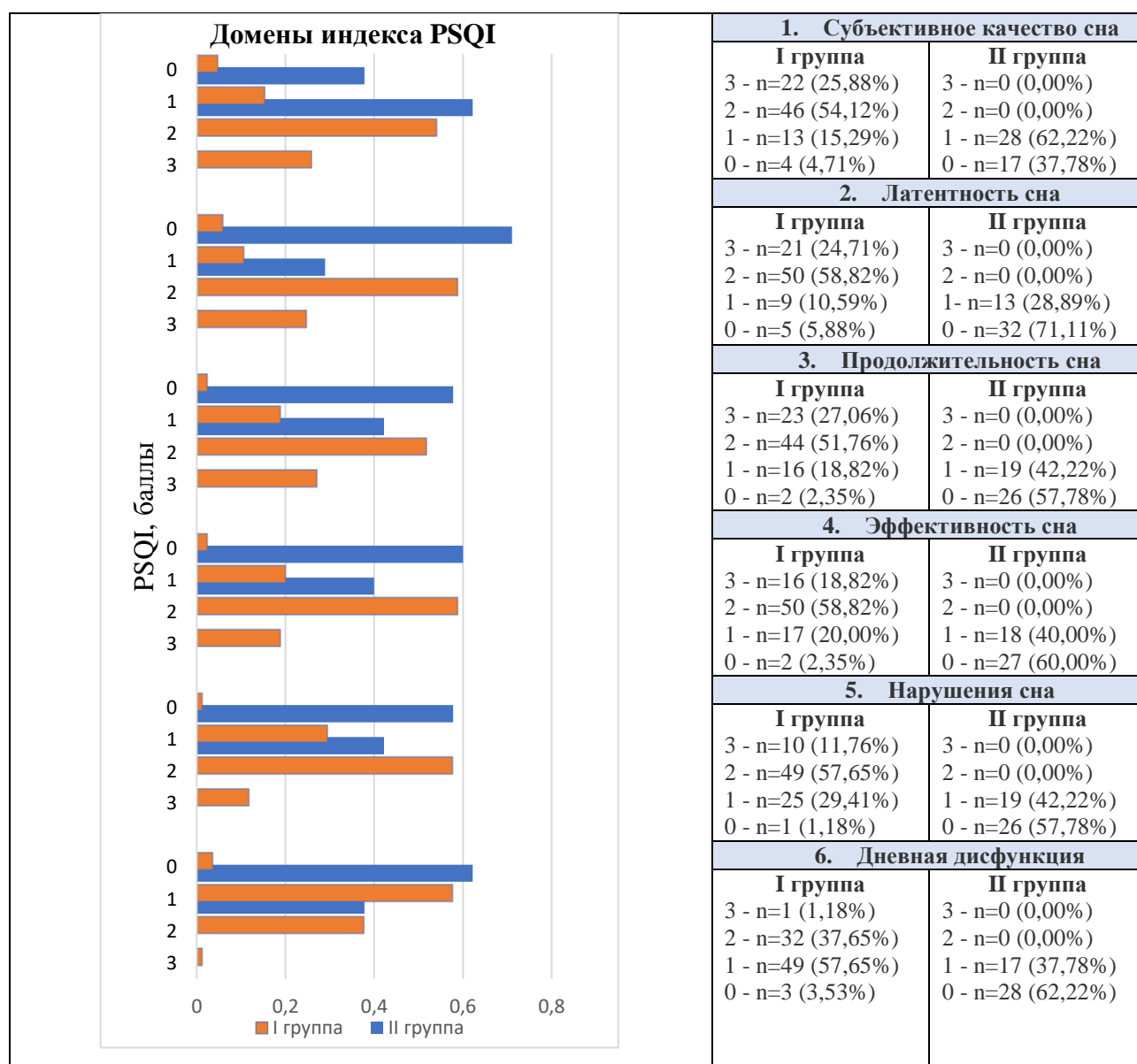
В результате оценки баллов PSQI в отношении профессионального статуса, было установлено, что преимущественно диссомнией страдали пациенты, занимающиеся умственным трудом, где медиана и квартили составили – 12,00 [9,00-12,50] баллов; на втором месте находились безработные женщины с акне, у которых медиана, отражающая сомнологические расстройства, составила 11,00 [4,50-12,00] баллов; на третьем месте были работники физического труда – 9,00 [5,50-9,00] баллов; наименьшее количество баллов PSQI имели учащиеся вузов – 3,00 [2,00-4,00], по данным однофакторного дисперсионного анализа (Крускал-Уоллис) выявлена статистически значимая разница между исследуемыми группами – p<0,001, $\chi^2=33,94$, $\varepsilon^2=0,258$.

В отношении качества сна и операционной системы мобильного устройства, было установлено, что у пациенток, имеющих смартфон на базе Android медианна баллов PSQI составила – 9,50 [3,00-12,00] баллов (min -1, max - 14), у владельцев телефонов на платформе iOS – 9,00 [3,00-12,00] баллов (min - 0, max - 16), полученные данные не имели статистически значимой разницы между группами - p=0,310, $\chi^2=1,02$, $\varepsilon^2=0,007$.

Анализ расовой принадлежности и сомнологических расстройств установил, что пациентки европейского происхождения имели медиану баллов PSQI – 10,00 [3,00-12,00]; у больных азиатской расы медиана составила – 7,00 [2,00-12,00]

баллов, данные не являлись достоверными – $p=0,062$, $\chi^2=3,49$, $\varepsilon^2=0,027$. Качество сна пациенток с акне на 0 неделе исследования имело слабую положительную достоверную корреляционную связь возрастом женщин – $\rho=0,251$, $p=0,003$.

Описательная статистика и графическое изображение по отдельным доменам индекса PSQI, отражающего качественные характеристики сна пациенток с акне легкой и средней степени тяжести продемонстрировано на Рисунке 4.



Примечание: пункт «Прием снотворных препаратов» не отображён на графиках т.к. это являлось критерием исключения пациенток из исследования

Рисунок 4 – Домены индекса PSQI отражающие нарушения в сомнологической сфере пациенток с акне легкой и средней степени тяжести (I группа «плохо спящие» и II группа «хорошо спящие») на 0 неделе исследования

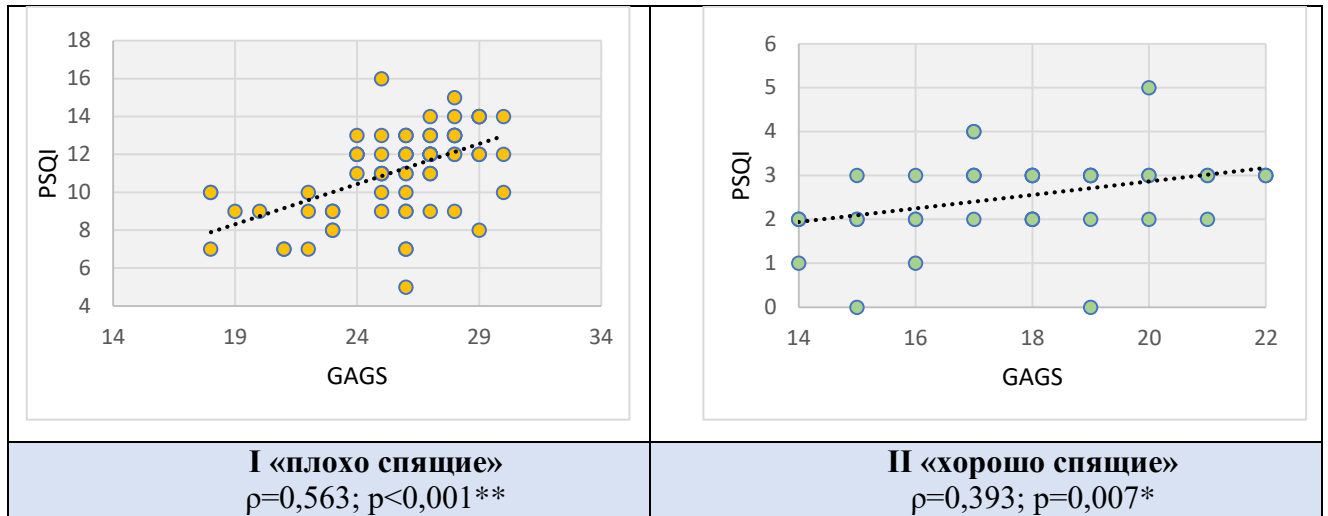
В процессе определения степени тяжести заболевания по GAGS было выявлено, что больные I группы с неудовлетворительными характеристиками качества сна «плохо спящие» преимущественно имели среднюю степень тяжести течения дерматоза: I группа - 96,47% (n=82), медиана баллов и квартили составили - 26 [25,00-28,00] баллов, легкая степень тяжести была констатирована у 3,53% (n=3). У пациентов II группы «хорошо спящие» средняя степень тяжести дерматоза регистрировалась у 37,78% (n=17), легкая степень тяжести акне наблюдалась у 62,22% (n=28), медиана баллов GAGS и квартили - 18 [16,00-19,00]. При оценке степени тяжести всей выборки пациентов (n=130) было установлено, что легкая степень отмечалась у 23,85% (n=31), средняя степень у 76,15% (n=99). Полученные данные отображены в Таблице 9.

Таблица 9 – Сводная таблица, отражающая уровень сомнологических расстройств (PSQI) и степень тяжести акне (GAGS) в исследуемых группах на 0 неделе

| | Группа I | Группа II | Всего |
|--|-------------------------|--------------------------|--------------------------|
| n, % | 85 (33,85) | 45 (34,62%) | 130 (100) |
| PSQI, Me [p25-p75]: Общий балл: 0–21 <5 «хорошо спящие» ≥5 «плохо спящие» | 12,00 [10,00 -13,00] | 3,00 [2,00 -3,00] | 9,00 [3,00 -12,00] |
| GAGS, n (%) I II Глобальный балл: 1-18 легкая степень тяжести акне (I) 19-30 средняя степень (II) 31-38 тяжелая степень (III) >39 очень тяжелая степень (IV) | 3 (3,53) 82 (96,47) | 28 (62,22) 17 (37,78) | 31 (23,85) 99 (76,15) |
| Примечание: n – количество субъектов; Me – медиана; [p25-p75] – 25 и 75 перцентиль (квартили); PSQI - Питтсбургский индекс качества сна; GAGS - Глобальная шкала оценки степени тяжести акне | | | |

Однофакторный дисперсионный анализ показал статистически значимую разницу между значениями степени тяжести акне в группе I и II ($p < 0,001$; $\chi^2 = 79,245$; $\varepsilon^2 = 0,614$). При проведении корреляционного анализа было установлено, что пациентки из I группы «плохо спящие» имели сильную прямую корреляционную связь между степенью тяжестью дерматоза GAGS и качеством сна PSQI - ($\rho = 0,565$;

$p < 0,001$); во II группе «хорошо спящие» отмечалась средняя прямая корреляционная связь ($\rho = 0,394$; $p = 0,007$), данные результаты продемонстрированы на скатерограммах Рисунок 5.

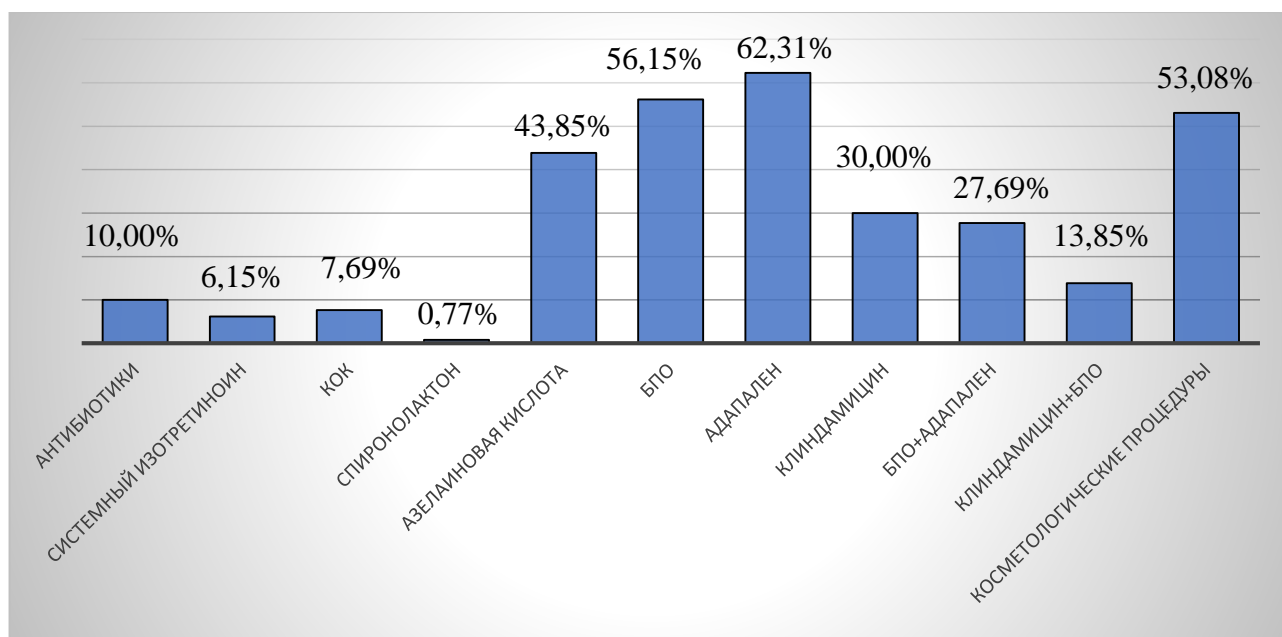


Примечание: PSQI - Питтсбургский индекс качества сна; GAGS - Глобальная шкала оценки степени тяжести акне; ρ (rho) – коэффициент корреляции Спирмена; p – уровень значимости; * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$

Рисунок 5 – Корреляционная связь между тяжестью дерматоза (GAGS) и качеством сна (PSQI) у пациенток с акне легкой и средней степени тяжести на 0 неделе исследования

По данным анализа анамнеза пациенток с акне лёгкой и средней степени тяжести были констатированы данные, отражающие ранее проводимую терапию Рисунок 6.

Наиболее частой топической терапией были препараты, содержащие синтетический аналог ретиноевой кислоты – адапален, который ранее использовался в 62,31% случаев ($n=81$); на втором месте по частоте применения стояли препараты, содержащие бензоила пероксид 56,15% ($n=73$); на третьем месте были средства с азелаиновой кислотой 43,85% ($n=57$). Ряд пациенток отметили, что ранее наносили местные препараты только точечно на воспалительные элементы 33,07% ($n=43$), использовали терапию коротким курсом от 2 недель до 1,5 месяцев 43,07% ($n=56$).



Примечание: КОК – комбинированный оральный контрацептив; БПО – бензоила пероксид

Рисунок 6 – Анализ ранее проводимой терапии у пациенток с акне легкой и средней степени тяжести

Пациентки с акне легкой и средней степени тяжести ранее обращались за косметологической помощью в 53,08% (n=69) случаев, частыми процедурами, проводившимися в косметологическом кабинете, были: «чистки лица» – 65,22% (n=45), химические пилинги – 24,64% (n=17); аппаратные методы (ФДТ, IPL и др.) – 10,14% (n=7). Со слов больных 53,62% (n=37) не наблюдали эффекта от подводимых ранее косметологических процедур, 52,17% (n=36) отметили незначительный клинический эффект.

3.3. Результаты инструментальных методов на начальном этапе исследования

Для определения уровня метаболических отклонений и выявления признаков ожирения у пациенток с акне легкой и средней степени тяжести был проведен расчет ИМТ (кг/м²) и измерение окружности талии (см). Полученные данные продемонстрированы в Таблице 10.

В процессе расчёта ИМТ было установлено, что пациенты из I группы «плохо спящие» имели достоверно более высокий вес по сравнению со II группой «хорошо спящие»: в I группе – $M=24,64$; $SD=3,59$ кг/м² (95%ДИ: 23,86-25,41), во II группе $M=21,86$; $SD=2,49$ кг/м² (95%ДИ: 21,11-22,61). Однофакторный дисперсионный анализ показал, что различия достоверны по отношению ко II группе ($p<0,001$; $F=26,55$). Избыточный вес в I группе наблюдался у 45,88% ($n=40$), во II группе у 17,78% ($n=8$); ожирение I степени было зафиксировано только у пациентов I группы «плохо спящие»: Ia – 7,05% ($n=6$), см. Таблица 11.

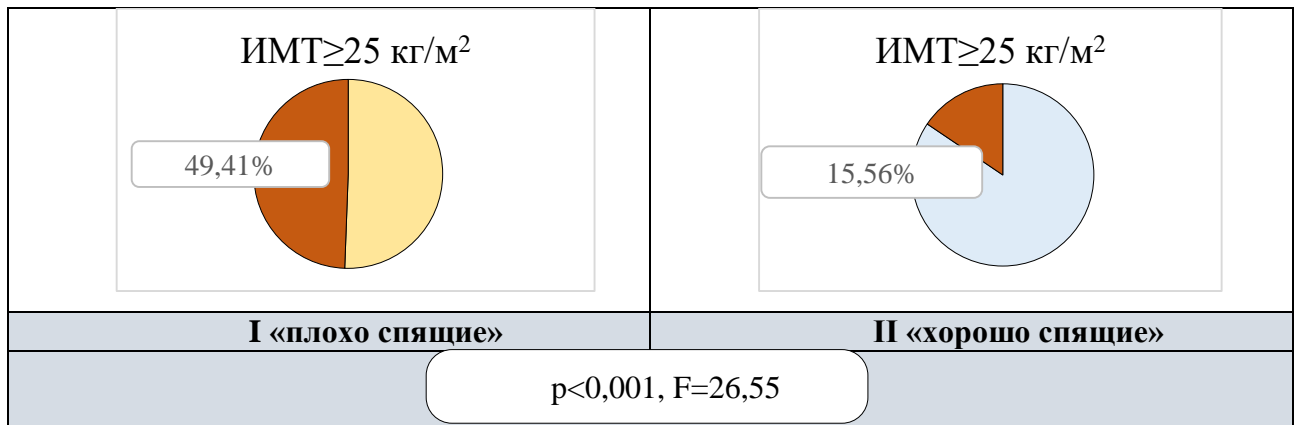
Таблица 10 – Антропометрические результаты отражающие метаболические отклонения (ИМТ, ОТ) у пациенток исследуемых групп на 0 неделе

| | M | SD | 95%ДИ нижний | 95%ДИ верхний | p-value |
|---|----------|-----------|---------------------|----------------------|-------------------|
| ИМТ (кг/м²) | | | | | |
| I | 24,64 | 3,59 | 23,86 | 25,41 | <0,001* |
| II | 21,86 | 2,49 | 21,11 | 22,61 | |
| ОТ (см) | | | | | |
| I | 82,09 | 10,27 | 79,88 | 84,31 | 0,180 |
| II | 79,33 | 11,49 | 75,88 | 82,79 | |
| Примечание: ИМТ – индекс массы тела (кг/м ²); ОТ – окружность талии (см); M – среднее арифметическое; SD – стандартное отклонение; 95%ДИ - 95% - доверительный интервал; * $p<0,05$ | | | | | |

Таблица 11 – Интерпретация показателей ИМТ у пациенток с акне легкой и средней степени тяжести на 0 неделе исследования

| № группы | Нормальный вес n (%) | Избыточный вес n (%) | Ожирение I степени n (%) |
|-----------------|---------------------------------|---------------------------------|-------------------------------------|
| I | 40 (47,05%) | 39 (45,88%) | 6 (7,05%) |
| II | 37 (82,22%) | 8 (17,78%) | 0 (0,00%) |

Процент больных, имеющих ИМТ ≥ 25 кг/м² (≥ 23 кг/м² у азиатов) отображён на Рисунке 7.



Примечание: ИМТ ≥ 25 кг/м² у европейской или ИМТ ≥ 23 кг/м² у азиатов

Рисунок 7 – Процент пациентов с ИМТ ≥ 25 кг/м² в исследуемых группах на 0 неделе исследования

Окружность талии у исследуемых женщин ≥ 80 см была зарегистрирована у пациенток I группы в 56,47% (n=48), во II группе у 40,00 % (n=18), различия не достоверны по отношению ко II группе (p=0,180; F=1,82).

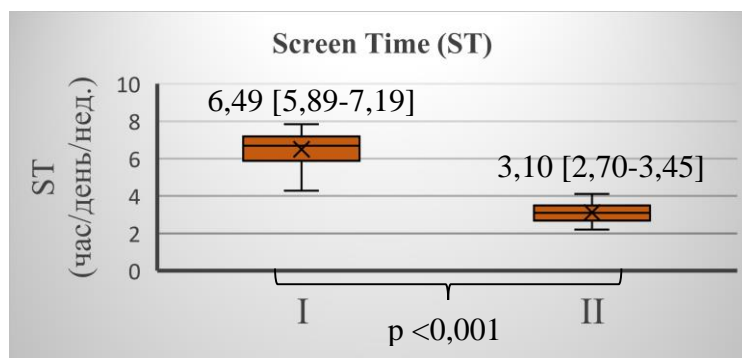
В ходе исследования выявлена прямая достоверная корреляционная связь между ИМТ и степенью тяжести дерматоза GAGS (ρ=0,544; p<0,001), ИМТ и качеством сна PSQI (ρ=0,725; p<0,001). Слабая прямая корреляционная связь была констатирована с ОТ и GAGS (ρ=0,231; p=0,008), ОТ и PSQI (ρ=0,175; p=0,046), данные отображены в Таблице 12.

Таблица 12 – Корреляционная матрица отражающая связь между метаболическими нарушениями (ИМТ, ОТ), диссомнией (PSQI) и степенью тяжести акне (GAGS) у пациенток исследуемых групп на 0 неделе

| | | ИМТ | ОТ | GAGS | PSQI |
|-------------|----------------------|----------------------------|------------------------|----------------------------|-------------|
| ИМТ | Спирмен ρ p-value | - | - | - | - |
| ОТ | Спирмен ρ p-value | 0,120 0,175 | - | - | - |
| GAGS | Спирмен ρ p-value | 0,544 <0,001* | 0,231 0,008* | - | - |
| PSQI | Спирмен ρ p-value | 0,725 <0,001* | 0,175 0,046* | 0,839 <0,001* | - |

Примечание: ИМТ – Индекс массы тела (кг/м²); ОТ – окружность талии (см); PSQI – Питтсбургский индекс качества сна; GAGS - Глобальная шкала оценки степени тяжести акне; ρ (rho) – коэффициент корреляции Спирмена; p-value – уровень значимости; *p<0,05

Определение среднего экранного времени (ST), проведенного за экраном мобильного устройства в течение последней недели (час/день/нед), рассчитанное с использованием приложений для смартфонов с операционной системой iOS «Screen Time» и Android «Digital Wellbeing», показывает, что пациенты с нарушенными характеристиками качества сна более чем в 2 раза больше (на 115,81%) проводят времени за экранами своих телефонов: в I группе «плохо спящие» медиана составила – 6,69 час/день/нед. квартили [5,89-7,19], во II группе «хорошо спящие» – 3,10 час/день/нед. [2,70-3,45], полученные данные отображены на Рисунке 8.



Примечание: различия достоверны по отношению ко II группе ($p < 0,001$, $\chi^2 = 87,60$; $\varepsilon^2 = 0,679$)

Рисунок 8 – Диаграмма, демонстрирующая медиану, верхний и нижний квартили ST (час/день/нед.) у пациенток двух групп сравнения (I, II) на 0 неделе

При проведении корреляционного анализа было установлено, что пациенты из I группы с диссомнией по данным индекса PSQI, достоверно больше проводили времени за экранами своих смартфонов: I группа «плохо спящие» ($\rho = 0,776$; $p < 0,001$); во II группе ($\rho = 0,642$; $p < 0,001$). Выявлена прямая умеренная корреляционная зависимость между GAGS и ST в I группе ($\rho = 0,628$; $p < 0,001$); во II группе наблюдалась слабая корреляционная связь ($\rho = 0,372$; $p = 0,012$). Прямая зависимость была констатирована с длительностью экранного времени (ST) и ИМТ ($\text{кг}/\text{м}^2$): в I группе пациентов «плохо спящие» наблюдалась сильная корреляционная связь ($\rho = 0,722$; $p < 0,001$); во II группе «хорошо спящие» выявлена умеренная корреляционная связь ($\rho = 0,471$; $p < 0,001$).

3.4. Результаты лабораторных методов диагностики на начальном этапе исследования

Проведенный анализ лабораторных данных включающий определение метаболических расстройств пациенток с акне легкой и средней степени тяжести течения выявил отклонения по индексу НОМА-IR. Больные с сомнологическими расстройствами, составившие I группу пациентов имели признаки инсулинорезистентности ($\text{НОМА-IR} \geq 2,5$) в 34,12% случаев ($n=29$), по сравнению со II группой сравнения без сомнологических расстройств, где данный показатель был выше указанной нормы у 13,33% ($n=15$) (различия не являются достоверными по отношению ко II группе $p=0,143$), Рисунок 9.

Выявлена прямая достоверная слабая корреляционная связь у пациентов всех исследуемых групп со степенью тяжести акне GAGS и индексом НОМА-IR ($p=0,235$; $p=0,007$); умеренная прямая достоверная корреляционная связь наблюдалась между качеством сна PSQI и индексом НОМА-IR ($p=0,379$; $p<0,001$).

Полученные значения, отражающие изменения в показателях уровня глюкозы, инсулина и ИФР-1 продемонстрированы в Таблице 13.

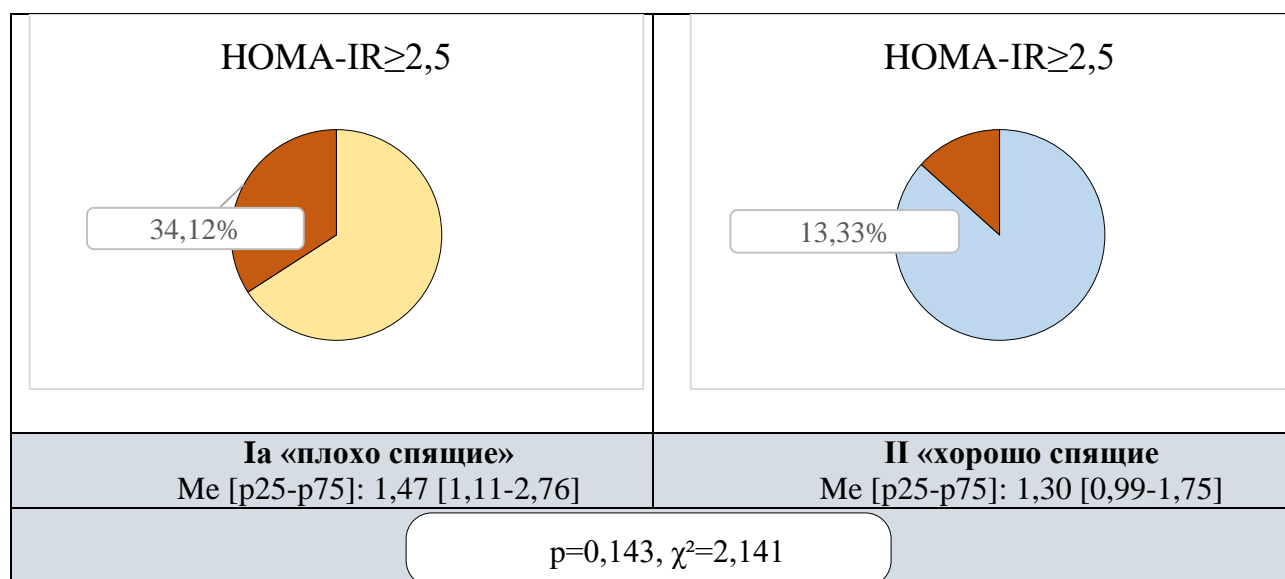


Рисунок 9 – Процент пациентов с признаками инсулинорезистентности ($\text{НОМА-IR} \geq 2,5$) в исследуемых группах на 0 неделе

Таблица 13 – Лабораторные показатели отражающие наличие метаболических расстройств у пациенток с акне легкой и средней степени тяжести на 0 неделе исследования

| | M | SD | p-value | 95% ДИ нижний | 95% ДИ верхний |
|--|----------|-----------|----------------|--------------------------|---------------------------|
| Глюкоза, ммоль/л | | | | | |
| I группа | 4,82 | 0,72 | 0,656 | 4,67 | 4,98 |
| II группа | 4,77 | 0,74 | | 4,54 | 4,99 |
| Инсулин, мкЕд/мл | | | | | |
| I группа | 8,75 | 4,47 | 0,013* | 7,78 | 9,71 |
| II группа | 7,14 | 2,80 | | 6,29 | 7,98 |
| ИФР-1, нг/мл | | | | | |
| I группа | 340,29 | 55,50 | 0,008* | 328,32 | 352,27 |
| II группа | 312,00 | 56,44 | | 295,04 | 328,95 |
| Примечание: M – среднее арифметическое; SD – стандартное отклонение; доверительный интервал (95%ДИ) среднего предполагает, что выборочные средние следуют t-распределению с N-1 степенями свободы; p-value рассчитан при помощи однофакторного дисперсионного анализа (Уэлча); *p<0,05 | | | | | |

Показатели ИФР-1 были выше в группе пациентов «плохо спящие» и отмечалась слабая корреляционная связь со степенью тяжести дерматоза (GAGS) в I группе «плохо спящие»: M=340,30; SD=55,51; $\rho=0,217$; $p=0,046$. Во II группе «хорошо спящие» констатирована умеренная корреляционная связь между GAGS и ИФР-1: M=312,00; SD=56,44; $\rho=0,429$; $p=0,003$.

Оценка гормонального профиля пациенток с акне легкой и средней степени тяжести показана в Таблице 14.

Таблица 14 – Показатели гормонального профиля у пациенток исследуемых групп (I, II) на 0 неделе исследования

| | № | M | SD | SE | 95% ДИ нижний | 95% ДИ верхний | p-value | F |
|------------------------|-----------|----------|-----------|-----------|--------------------------|---------------------------|----------------|----------|
| ЛГ, мМЕ/мл | I | 3,90 | 1,71 | 0,18 | 3,53 | 4,27 | 0,386 | 0,75 |
| | II | 3,65 | 1,52 | 0,22 | 3,19 | 4,11 | | |
| ФСГ, мМЕ/мл | I | 5,63 | 2,15 | 0,23 | 5,16 | 6,09 | 0,703 | 0,14 |
| | II | 4,73 | 2,44 | 0,36 | 4,73 | 6,20 | | |

Продолжение Таблицы 14

| | | | | | | | | |
|--|----|--------|--------|--------|--------|--------|---------|-------|
| 17-ОНР, нмоль/л | I | 5,52 | 2,14 | 0,23 | 5,05 | 5,98 | 0,864 | 0,03 |
| | II | 5,59 | 2,29 | 0,34 | 4,90 | 6,28 | | |
| ДГАЭ-С, мкмоль/л | I | 6,98 | 2,84 | 0,31 | 6,37 | 7,59 | 0,494 | 0,47 |
| | II | 6,65 | 2,46 | 0,37 | 5,91 | 7,39 | | |
| Тестостерон свободный, нмоль/л | I | 0,0927 | 0,0434 | 0,0047 | 0,0833 | 0,1021 | <0,001* | 13,58 |
| | II | 0,0673 | 0,0338 | 0,0050 | 0,0571 | 0,0775 | | |
| Примечание: М - среднее арифметическое; SD - стандартное отклонение; SE - стандартная ошибка; 95%ДИ - 95% - доверительный интервал; p-value – уровень значимости; F – F критерий; ЛГ – лютеинизирующий гормон; ФСГ – фолликулостимулирующий гормон; 17-ОНР - 17-гидроксипрогестерон; ДГАЭ-С - дегидроэпиандростерон-сульфат; *p<0,05 | | | | | | | | |

При анализе гормонального профиля пациенток всех исследуемых групп с акне легкой и средней степени тяжести была выявлена статистически значимая разница в показателях уровня свободного тестостерона: в I группе $M=0,0927$, $SD=0,0434$ нмоль/л; во II группе $M=0,0673$, $SD=0,0338$ (однофакторный дисперсионный анализ Уэлча показал статистическую значимую достоверность между группами – $p<0,001$, $F=13,58$). Статистически значимой разницы в других показателях гормонального статуса (ЛГ, ФСГ, 17-ОНР, ДГАЭ-С) констатировано не было. При определении отношения ЛГ/ФСГ было установлено, что пациентки из I группы «плохо спящие» имели показатель >2 в 9,41% случаев ($n=8$); во II группе «хорошо спящие» 8,89% ($n=4$).

При проведении корреляционного анализа была установлена прямая слабая достоверная корреляционная связь уровня свободного тестостерона со степенью тяжести дерматоза GAGS ($\rho=0,229$; $p=0,009$) и качеством сна PSQI ($\rho=0,263$; $p=0,003$). Полученные данные продемонстрированы в корреляционной матрице Таблица 15.

Таблица 15 – Корреляционная матрица отражающая связь между гормональным профилем (ЛГ, ФСГ, 17-ОНП, ДГАЭ-С, тестостерон свободный), степенью тяжести акне (GAGS) и диссомнией (PSQI) и у пациенток в исследуемых группах (I – «плохо спящие», II - «хорошо спящие») на 0 неделе

| | | I | II | III | IV | V | VI | VII |
|------------------------------------|----------------------|--------------------------|------------------------|--------------------------|-----------------|--------------------------|-----------------|-----|
| GAGS (I) | Спирмен ρ p-value | - | - | - | - | - | - | - |
| PSQI (II) | Спирмен ρ p-value | 0,839 < 0,001* | - | - | - | - | - | - |
| ЛГ (III) | Спирмен ρ p-value | -0,030 0,731 | -0,052 0,552 | - | - | - | - | - |
| ФСГ (IV) | Спирмен ρ p-value | -0,093 0,290 | 0,001 0,994 | 0,480 < 0,001* | - | - | - | - |
| 17-ОНП (V) | Спирмен ρ p-value | 0,020 0,821 | 0,014 0,871 | 0,011 0,900 | -0,068 0,436 | - | - | - |
| ДГАЭ-С (VI) | Спирмен ρ p-value | 0,135 0,127 | 0,062 0,483 | 0,003 0,728 | -0,031 0,724 | 0,361 < 0,001* | - | - |
| Тестостерон свободный (VII) | Спирмен ρ p-value | 0,229 0,009* | 0,263 0,003* | -0,023 0,791 | 0,056 0,522 | -0,007 0,935 | -0,103 0,246 | - |

Примечание: ρ (rho) – коэффициент корреляции Спирмена; p-value – уровень значимости; GAGS - Глобальная шкала оценки степени тяжести акне; PSQI – Питтсбургский индекс качества сна; ЛГ – лютеинизирующий гормон; ФСГ – фолликулостимулирующий гормон; 17-ОНП - 17-гидроксипрогестерон; ДГАЭ-С - дегидроэпиандростерон-сульфат; *p<0,05

3.5. Результаты социально-психологических методов диагностики на начальном этапе исследования

Социально-психологический профиль пациенток с акне легкой и средней степени тяжести определен при помощи опросников DLQI, HADS и SAS-SV

для пациентов I группы – «плохо спящие» в сравнении с группой II без нарушения качественных характеристик сна – «хорошо спящие» представлен в Таблице 16.

Таблица 16 – Результаты данных социально-психологических опросников (DLQI, HADS, SAS-SV) на 0 неделе исследования

| | Группа I | Группа II | Всего | χ^2 | p |
|--|--------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|--------------|--------------------------------|
| n, % | 85 (65,38%) | 45 (34,62%) | 130 (100%) | - | - |
| DLQI , Me [p25-p75]: | 26,00 [23,00-29,00] | 21,00 [19,00-23,00] | 24,00 [21,00-28,00] | 29,19 | < 0,001* |
| HADS , Me [p25-p75]: HADS-A* (Тревога): HADS-D* (Депрессия): | 7,00 [6,00-8,00] 5,00 [3,00-6,00] | 6,00 [5,00-8,00] 3,00 [3,00-6,00] | 6,90 [5,00-8,00] 4,50 [3,00-6,00] | 4,86 6,66 | 0,027* 0,010* |
| SAS-SV : Me [p25-p75]: | 26,00 [22,00-31,00] | 19,00 [16,00-23,00] | 23,00 [18,00-29,00] | 24,61 | < 0,001* |
| Примечание: n-количество субъектов; Me – медиана; [p25-p75] - 25 и 25 процентиль (квартили); p-value – уровень значимости; χ^2 - хи-квадрат; DLQI - Дерматологический индекс качества жизни; HADS - Госпитальная шкала тревоги и депрессии (A - Тревога; D - Депрессия); SAS-SV - Шкала зависимости от смартфонов – Сокращенная версия; *p<0,05 | | | | | |

Установлено, что акне оказывало сильное влияние на качество жизни пациенток вне зависимости от степени тяжести дерматоза, DLQI \geq 20 баллов наблюдался у 82,31% (n=107) пациентов; отмечено, что у больных из I группы, имеющих сомнологические расстройства, акне значительно снижало качество жизни (полученные данные являются достоверными по отношению ко II группе p<0,001). При подсчете шкалы HADS, субклиническая тревожность (HADS-A) наблюдалась у 41,54% пациентов (n=54), клинически выраженная тревога у 1,54% пациентов (n=2); субклиническая депрессия (HADS-D) у 9,23% пациентов (n=12), признаки клинической депрессии отсутствовали у всех исследуемых групп больных.

Наличие зависимости от смартфона по шкале SAS-SV на начальном этапе исследования было зарегистрировано у 4,62% пациенток (n=6), данный показатель присутствовал только в I группе пациентов с сомнологическими расстройствами «плохо спящие»; предполагаемая зависимость была выявлена у пациенток I группы в 69,41% случаев (n=59), во II группе в 35,56% (n=16). Наблюдалась прямая достоверная корреляционная связь с временем, проведенным за экраном смартфона (ST) и зависимостью (SAS-SV) – $\rho=0,434$, $p<0,001$. Результаты социально-психологических опросников по каждой группе продемонстрированы в Таблице 17.

Таблица 17 – Показатели социально-психологических опросников (DLQI, HADS, SAS-SV) в исследуемых группах на 0 неделе

| | Группа I | Группа II |
|---|------------|------------|
| DLQI, n (%): | | |
| 0-1 не влияет на жизнь | 0 (0,00) | 0 (0,00) |
| 2-5 незначительное влияние на жизнь | 0 (0,00) | 0 (0,00) |
| 6-10 умеренное влияние на жизнь | 0 (0,00) | 0 (0,00) |
| 11-20 очень сильное влияние на жизнь | 12 (14,12) | 18 (40,00) |
| 21-30 чрезвычайно сильное влияние на жизнь | 73 (85,88) | 27 (60,00) |
| HADS, n (%) | | |
| HADS-A: | | |
| ≤7 нет симптомов | 43 (50,58) | 31 (68,89) |
| 8-10 субклиническая тревога | 40 (47,05) | 14 (31,11) |
| ≥10 клиническая тревога | 2 (2,35) | 0 (0,00) |
| HADS-D: | | |
| ≤7 нет симптомов | 77 (90,58) | 41 (91,11) |
| 8-10 субклиническая депрессия | 8 (9,42) | 4 (8,89) |
| ≥10 клиническая депрессия | 0 (0,00) | 0 (0,00) |
| SAS-SV, n (%) | | |
| 0-21 нет зависимости | 20 (23,53) | 29 (64,44) |
| 22-32 возможна зависимость | 59 (69,41) | 16 (35,56) |
| ≥33 зависимость | 6 (7,06) | 0 (0,00) |
| Примечание: n-количество субъектов; DLQI - Дерматологический индекс качества жизни; HADS - Госпитальная шкала тревоги и депрессии (A - Тревога; D - Депрессия); SAS-SV - Шкала зависимости от смартфонов – Сокращенная версия | | |

На начальном этапе наблюдения за пациентами была выявлена прямая сильная достоверная корреляционная связь у всех пациенток между степенью тяжести дерматоза GAGS и DLQI ($\rho=0,617$; $p<0,001$); GAGS и ST ($\rho=0,855$; $p<0,001$); средняя корреляционная связь зарегистрирована с GAGS и зависимостью

от смартфона SAS-SV ($\rho=0,451$; $p<0,001$); слабая корреляционная связь наблюдалась между GAGS и уровнем тревоги HADS-A ($\rho=0,222$; $p=0,011$) и депрессии HADS-D ($\rho=0,263$; $p=0,022$). Сомнологические расстройства рассчитанные при помощи PSQI, прямо и достоверно коррелировали с качеством жизни пациентов DLQI ($\rho=0,763$; $p<0,001$) и экранном временем, проведенным за смартфоном ST ($\rho=0,924$; $p<0,001$); слабая корреляционная связь наблюдалась с SAS-SV ($\rho=0,374$; $p<0,001$), полученные данные представлены в корреляционной матрице Таблица 18.

Таблица 18 – Корреляционная матрица отражающая связь качества сна (PSQI,) и степени тяжести дерматоза (GAGS) с социально-психологическим статусом пациенток (HADS, SAS-SV, DLQI) с акне легкой и средней степени тяжести на 0 неделе исследования

| | | GAGS | PSQI | HADS-A | HADS-D | SAS-SV | DLQI |
|---------------|---------------------------|-----------------------------|-----------------------------|------------------------|------------------------|-----------------------------|------|
| GAGS | Спирмен ρ p-value | - | - | - | - | - | - |
| PSQI | Спирмен ρ p-value | 0,839 < 0,001* | - | - | - | - | - |
| HADS-A | Спирмен ρ p-value | 0,222 0,011* | 0,216 0,014* | - | - | - | - |
| HADS-D | Спирмен ρ p-value | 0,263 0,002* | 0,200 0,022* | 0,083 0,347 | - | - | - |
| SAS-SV | Спирмен ρ p-value | 0,451 < 0,001* | 0,374 < 0,001* | -0,004 0,968 | 0,078 0,379 | - | - |
| DLQI | Спирмен ρ p-value | 0,617 < 0,001* | 0,763 < 0,001* | 0,196 0,025* | 0,167 0,058* | 0,308 < 0,001* | - |

Примечание: n-количество субъектов; GAGS - Глобальная шкала оценки степени тяжести акне; PSQI - Питтсбургский индекс качества сна; DLQI - Дерматологический индекс качества жизни; HADS - Госпитальная шкала тревоги и депрессии (А - Тревога; D - Депрессия); SAS-SV - Шкала зависимости от смартфонов – Сокращенная версия; ρ (rho) – коэффициент корреляции Спирмена; p-value – уровень значимости; * $p<0,05$

При проведении дихотомического опроса, с вариантами ответа ДА/НЕТ, по использованию смартфона за 1 час до сна было выявлено, что пациентки из I группы «плохо спящие» в 87,05% случаев (n=74) пользовались телефоном перед сном; во II группе «хорошо спящие» данный показатель составил - 64,44% (n=29), различия достоверны по отношению ко II группе ($p=0,003$; $\chi^2=9,073$).

3.6. Результаты лечения больных

Согласно проекту клинических рекомендаций по лечению акне (РОДВК, 2020 г.), всем пациентам с акне лёгкой и средней степени тяжести была проведена терапия основного заболевания препаратом фиксированной комбинации адапалена (0,1%) + бензоила пероксида (2,5%), 1 раз в сутки вечером на чистую сухую кожу на протяжении 16 недель. Больные всех исследуемых групп получили общие рекомендации по гигиене сна, представленные в Приложение К. Пациентки с нарушенными характеристиками качества сна, составившие I группу «плохо спящие» после консультации психиатра были рандомизированы на две сравнимые группы: группу Ia (n=44; 33,85%), которая получала мелатонин перорально в дозировке 3 мг за 30 минут до сна и группу контроля Ib (n=41; 31,53%), схема рандомизации пациентов представлена на Рисунке 2.3.1 (глава материалы и методы).

Критериями эффективности проводимой терапии служили, динамика: степени тяжести дерматоза (GAGS), субъективных показателей качества сна (PSQI), инструментальных (ИМТ, ОТ), лабораторных методов исследования, социально-психологических показателей (DLQI, HADS, SAS-SV) и длительность ремиссии.

3.6.1. Динамика субъективных показателей качества сна и клинических проявлений акне в результате лечения

На 16 неделе исследования было установлено, что степень тяжести акне снизилась во всех исследуемых группах, наибольший регресс элементов акне был констатирован у пациенток группы Ia «плохо спящие», где медиана баллов и квартили составили - 7,00 [6,75-8,00] и II группы «хорошо спящие» 6,00 [5,00-7,00], индекс GAGS снизился на 74,80% и 70,61% соответственно. У больных Ib группы «плохо спящие» GAGS снизился на 57,62% и составил 12,00 [9,00-13,00] баллов на 16 неделе наблюдения ($p < 0,001$; $\chi^2 = 80,00$; $\varepsilon^2 = 0,620$). Легкая степень тяжести на 16 неделе была зарегистрирована у пациенток всех исследуемых групп, полная ремиссия дерматоза по данным GAGS (0 баллов), была достигнута в Ia группе «плохо спящие» у 11,36% ($n=5$) пациенток, в группе контроля Ib «плохо спящие» у 2,44% ($n=1$) и в группе сравнения II «хорошо спящие» у 15,56% ($n=7$) участниц исследования. Динамика степени тяжести акне по группам отображена в Таблице 19 и Рисунке 10.

Таблица 19 – Сравнительная таблица динамики степени тяжести акне GAGS пациенток с акне легкой и средней степени тяжести (Ia, Ib, II) на 0, 8, 16 неделе исследования

| GAGS | № | Me | [25p-75p] | min | max | p- value | χ^2 |
|-----------|----|-------|-------------|-----|-----|----------|----------|
| 0 неделя | Ia | 26,00 | 25,00-27,25 | 18 | 30 | <0,001* | 79,29 |
| | Ib | 26,00 | 24,00-28,00 | 18 | 30 | | |
| | II | 18,00 | 16,00-19,00 | 14 | 22 | | |
| 8 неделя | Ia | 18,00 | 16,00-20,00 | 13 | 25 | <0,001* | 71,59 |
| | Ib | 19,00 | 18,00-21,00 | 15 | 26 | | |
| | II | 14,00 | 12,00-15,00 | 10 | 19 | | |
| 16 неделя | Ia | 7,00 | 6,75-8,00 | 0 | 11 | <0,001* | 80,00 |
| | Ib | 12,00 | 9,00-13,00 | 0 | 13 | | |
| | II | 6,00 | 5,00-7,00 | 0 | 8 | | |

Примечание: GAGS - Глобальная шкала оценки степени тяжести акне; Me – медиана; [25p-75p] – 25 и 75 перцентиль (квартили); p-value – уровень значимости; χ^2 - хи-квадрат.
* $p < 0,05$

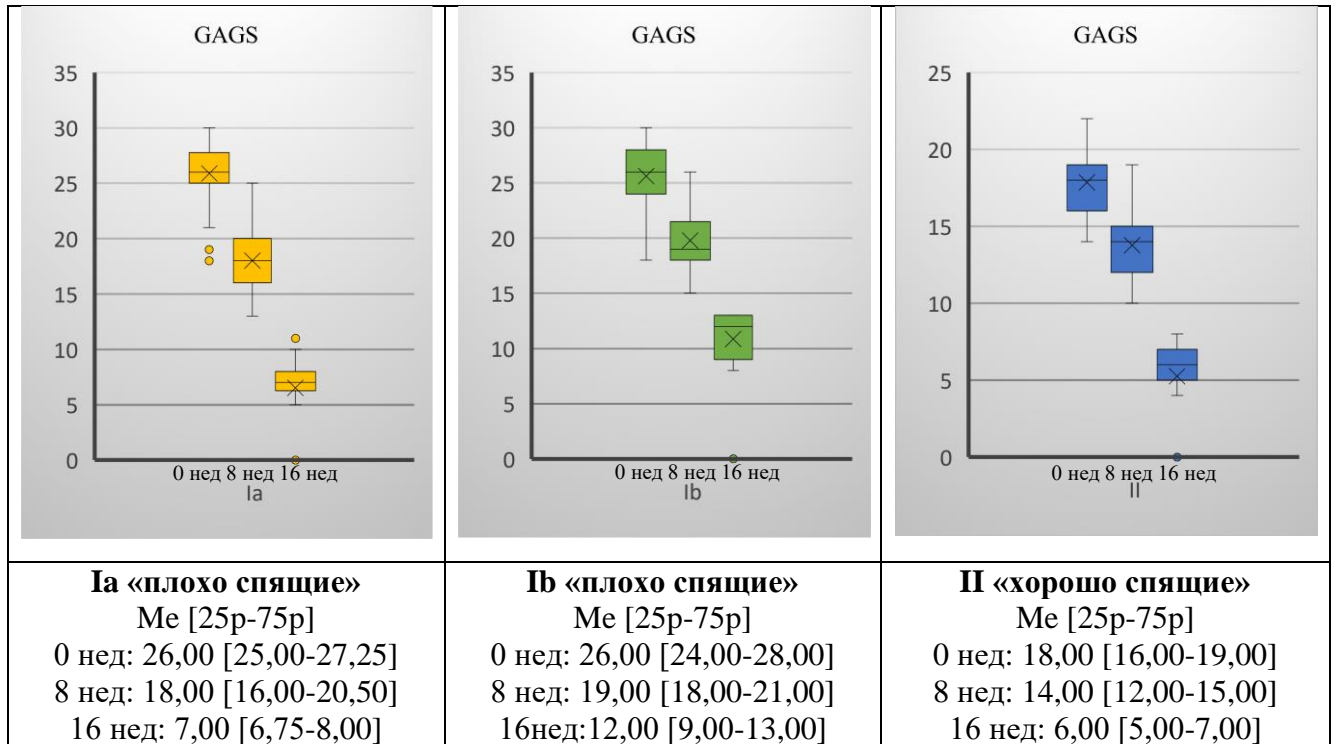


Рисунок 10 –Графическое изображение динамики степени тяжести GAGS в исследуемых группах (Ia, Ib, II) на 0, 8, 16 неделе

При проведении анализа попарного сравнения Двасс-Стила-Кричлоу-Флигнера (DSCF), было отмечено, что значимые отличия в степени тяжести акне на 0 неделе исследования были констатированы между Ia и II группой $W=-11,04$, $p<0,001$; Ib и II группы $W=-10,59$, $p<0,001$; на 16 неделе значимые отличия регистрировались между Ia и Ib группами $W=10,17$, $p<0,001$; Ia и II группами $W=-5,19$, $p<0,001$; Ib и II группами $W=-10,83$, $p<0,001$, данные отображены в Таблице 20.

Таблица 20 – Попарные сравнения Двасс-Стила-Кричлоу-Флигнера (DSCF) степени тяжести акне GAGS в динамике на 0, 8 и 16 неделе

| GAGS | B1, день 0, нед. 0 | | B5, день 57, нед. 8 | | B8, день 112, нед. 16 | |
|---------|--------------------|-------------------|---------------------|-------------------|-----------------------|-------------------|
| | W | p | W | p | W | p |
| Ia и Ib | -0,33 | 0,970 | 4,25 | 0,007* | 10,17 | <0,001* |
| Ia и II | -11,04 | <0,001* | -9,26 | <0,001* | -5,19 | <0,001* |
| Ib и II | -10,59 | <0,001* | -10,57 | <0,001* | -10,83 | <0,001* |

Примечание: GAGS - Глобальная шкала оценки степени тяжести акне; p – уровень значимости; W- критерий Уилкоксона; * $p<0,05$

На заключительном этапе исследования (В8, день 112, неделя 16) во всех исследуемых группах наблюдалась прямая достоверная корреляционная связь между качеством сна (PSQI) и степенью тяжести акне (GAGS): в Ia группе «плохо спящие» – $\rho=0,558$, $p<0,001$; в Ib группе «плохо спящие» – $\rho=0,901$, $p<0,001$; во II группе зафиксирована умеренная корреляция – $\rho=0,338$, $p=0,023$.

В процессе проведённого лечения была отмечена положительная динамика субъективных качеств сна (PSQI) у пациенток с акне легкой и средней степени тяжести во всех исследуемых группах Рисунок 11.

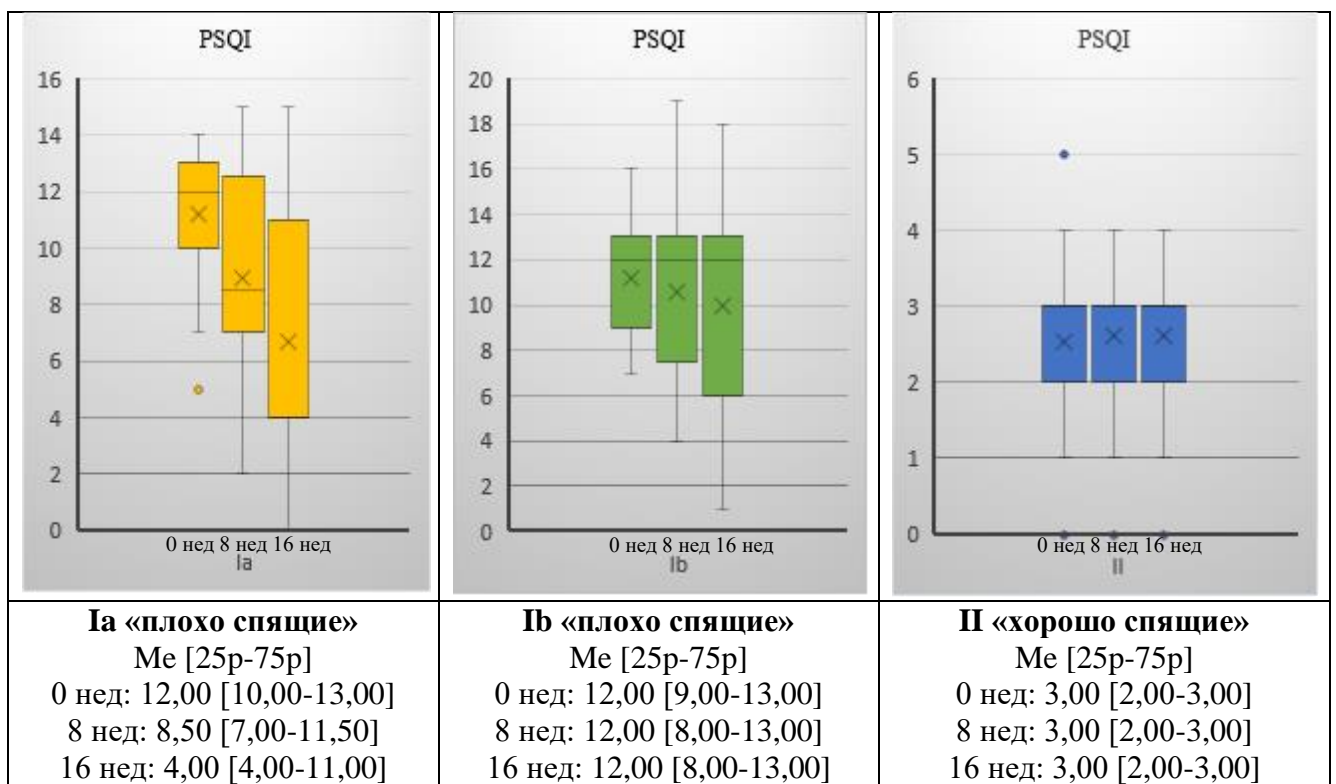


Рисунок 11 – Графическое изображение динамики индекса PSQI в исследуемых группах (Ia, Ib, II) на 0, 8, 16 неделе

Значительное улучшение качественных характеристик сна на 5 визите (день 57, неделя 8) констатировано в группе Ia «плохо спящие» получавших МТ 3 мг за 30 минут до сна – показатель уменьшился на 19,92%, по сравнению с группой, получившей только общие рекомендации по гигиене сна группа Ib – на 5,24%. На 8 визите (день 112, неделя 16) динамика показателей качества сна пациенток Ia и Ib

групп составила 40,24% и 10,48%. На 16 неделе исследования пациентов с индексом PSQI ≥ 5 баллов в Ia группе осталось 38,64% (n=17), в Ib группе 75,61% (n=31). Показатели PSQI во II группе «хорошо спящие» сохранились на прежнем уровне, Таблица 21.

Таблица 21 – Сравнительная таблица динамики индекса PSQI пациенток с акне легкой и средней степени тяжести (Ia, Ib, II) на 0, 8, 16 неделе исследования

| PSQI | № | Me | [25p-75p] | min | max | p- value | χ^2 |
|-----------|----|-------|-------------|-----|-----|----------|----------|
| 0 неделя | Ia | 12,00 | 10,00-13,00 | 5 | 14 | <0,001* | 88,99 |
| | Ib | 12,00 | 9,00-13,00 | 7 | 16 | | |
| | II | 3,00 | 2,00-3,00 | 0 | 4 | | |
| 8 неделя | Ia | 8,50 | 7,00-11,50 | 2 | 15 | <0,001* | 86,33 |
| | Ib | 12,00 | 8,00-13,00 | 4 | 19 | | |
| | II | 3,00 | 2,00-3,00 | 0 | 4 | | |
| 16 неделя | Ia | 4,00 | 4,00-11,00 | 0 | 15 | <0,001* | 45,24 |
| | Ib | 12,00 | 8,00-13,00 | 1 | 18 | | |
| | II | 3,00 | 2,00-3,00 | 0 | 4 | | |

Примечание: PSQI - Питтсбургский индекс качества сна; Me – медиана; [25p-75p] – 25 и 75 перцентиль (квартили); p-value – уровень значимости; χ^2 - хи-квадрат; *p<0,05

При проведении анализа попарного сравнения Двасс-Стила-Кричлоу-Флигнера (DSCF) индекса PSQI, было отмечено, что значимые отличия на 0 неделе исследования были констатированы между Ia и II группой $W=-11,63$, $p<0,001$; Ib и II группы $W=-11,44$, $p<0,001$; на 16 неделе значимые отличия регистрировались между Ia и Ib группами $W=3,67$, $p<0,001$; Ia и II группами $W=-7,09$, $p<0,001$; Ib и II группами $W=-8,57$, $p<0,001$, данные отображены в Таблице 22.

Таблица 22 – Попарные сравнения Двасс-Стила-Кричлоу-Флигнера (DSCF) индекса PSQI в динамике (0, 8, 16 неделя)

| PSQI | B1, день 0, нед. 0 | | B5, день 57, нед. 8 | | B8, день 112, нед. 16 | |
|---------|--------------------|-------------------|---------------------|-------------------|-----------------------|-------------------|
| | W | p | W | p | W | p |
| Ia и Ib | -0,24 | 0,984 | 2,81 | 0,115 | 3,67 | 0,026* |
| Ia и II | -11,63 | <0,001* | -11,16 | <0,001* | -7,09 | <0,001* |
| Ib и II | -11,44 | <0,001* | -11,35 | <0,001* | -8,57 | <0,001* |

Примечание: PSQI - Питтсбургский индекс качества сна; p – уровень значимости; W- критерий Уилкоксона; *p<0,05

Безопасность проведенного лечения оценивали по наличию или отсутствию побочных эффектов, о которых сообщали пациенты во время контрольных визитов. К частым нежелательным явлениям от проведения топической терапии пациенток с акне легкой и средней степени тяжести относились: сухость, гиперемия кожи в проекции области нанесения препарата, реже пациенты констатировали ощущение зуда, данные симптомы не являлись критерием для отмены препаратов. На начальном этапе лечения (В3, день 20, неделя 3) в Ia группе зафиксированы сухость кожи, гиперемия и зуд у 79,54% (n=35), 59,09% (n=26) и 25,00% (n=11) пациентов; в группе Ib – 78,04% (n=32), 51,21% (n=21), 21,95% (n=9); во II группе - 75,55% (n=34), 53,33% (n=24), 15,55% (n=7) соответственно. В процессе адаптации пациенток к наружной терапии было отмечено уменьшение выраженности выше указанных побочных эффектов, к моменту завершения исследования (В8, день 112, неделя 16) данные симптомы сохранялись у 15,38% (n=20) больных, процентное отношение побочных эффектов по каждой исследуемой группе (Ia, Ib, II) представлено в Таблице 23 и на графическом изображении Рисунок 12.

Таблица 23 – Наличие побочных эффектов от использования топической терапии на разных этапах исследования в группах Ia, Ib, II

| Группа | В3, день 20, неделя 3 n (%) | | | В5, день 57, неделя 8 n (%) | | | В8, день 112, неделя 16 n (%) | | |
|--------|-----------------------------------|---------------|---------------|-----------------------------------|---------------|--------------|-------------------------------------|--------------|--------------|
| | Сухость | Гиперемия | Зуд | Сухость | Гиперемия | Зуд | Сухость | Гиперемия | Зуд |
| Ia | 35 (79,54) | 26 (59,09) | 11 (25,00) | 27 (61,36) | 10 (22,73) | 3 (06,82) | 15 (34,09) | 6 (13,33) | 1 (02,27) |
| Ib | 32 (78,04) | 21 (51,21) | 9 (21,95) | 25 (60,97) | 11 (26,89) | 5 (12,19) | 14 (34,14) | 5 (12,19) | 1 (02,43) |
| II | 34 (75,55) | 24 (53,33) | 7 (15,55) | 23 (51,11) | 9 (20,00) | 4 (08,88) | 12 (26,66) | 4 (08,88) | 1 (02,22) |

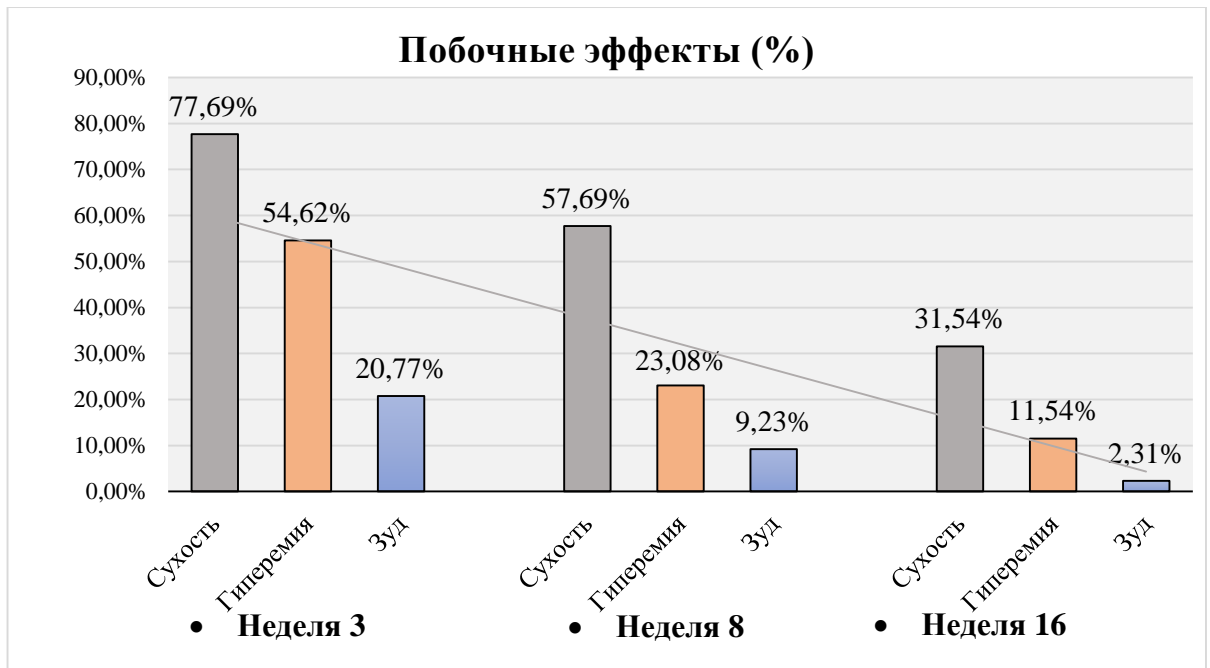


Рисунок 12 – Побочные эффекты от использования топической терапии на разных этапах исследования у пациенток Ia, Ib, II групп

Пациенты исследуемой группы Ia «плохо спящие» получавшие мелатонин в дозировке 3 мг за 30 минут до сна, не выявили никаких побочных эффектов за весь период приема данного препарата (16 недель).

3.6.2. Динамика результатов инструментальных методов исследования после проведенной терапии

При оценке динамики ИМТ значительных изменений констатировано не было, на 16 неделе исследования пациенты с избыточной массой присутствовали в группах Ia – 50,00% (n=22), Ib – 34,15% (n=14), II – 11,11% (n=5). Ожирение I степени наблюдалось у больных Ia группы - 4,54% (n=2), Ib группы – 2,43% (n=1). Средние показатели ИМТ на 16 неделе в Ia группе составили – M=24,21, SD=3,56, (95%ДИ: 23,12-25,29); в Ib группе – M=23,43, SD=3,16, (95%ДИ: 22,43-24,42); во II группе - M=21,25, SD=2,42 (95%ДИ: 20,52-21,97), при проведении однофакторного дисперсионного анализа (Уэлча) между группами установлена статистически значимая разница $p < 0,001$, $F = 12,73$. Сравнительные данные по ИМТ пациенток с

акне легкой и средней степени тяжести на 0 и 16 неделе представлены в Таблице 24.

Таблица 24 – Сравнительная таблица динамики ИМТ пациенток с акне легкой и средней степени тяжести (Ia, Ib, II) на 0 и 16 неделе исследования

| ИМТ | № | М | SD | 95%ДИ нижний | 95%ДИ верхний | min | max | F | p |
|--------|----|-------|------|-----------------|------------------|-------|-------|-------|---------|
| 0 нед | Ia | 25,00 | 3,81 | 23,84 | 26,16 | 18,89 | 32,19 | 13,28 | <0,001* |
| | Ib | 24,24 | 3,36 | 23,18 | 25,31 | 18,97 | 31,19 | | |
| | II | 21,86 | 2,49 | 21,12 | 22,61 | 18,89 | 29,00 | | |
| 16 нед | Ia | 24,21 | 3,56 | 23,12 | 25,29 | 18,89 | 30,87 | 12,73 | <0,001* |
| | Ib | 23,43 | 3,16 | 22,43 | 24,42 | 17,70 | 29,63 | | |
| | II | 21,25 | 2,42 | 20,52 | 21,97 | 18,17 | 28,02 | | |

Примечание: ИМТ – индекс массы тела ($\text{кг}/\text{м}^2$); М – среднее арифметическое; SD – стандартное отклонение; 95%ДИ – 95% доверительный интервал; p-value – уровень значимости; F – F критерий; * $p < 0,05$; **Доверительный интервал среднего предполагает, что выборочные средние следуют t – распределению с N-1 степенями свободы

При проведении апостериорного теста Тьюки было установлено, что на 0 неделе исследования отмечалась статистически значимая разница в ИМТ между Ia и II группой $p < 0,001$; Ib и II группой $p = 0,003$. На 16 неделе исследования разница зарегистрирована между Ia и II группой $p < 0,001$; Ib и II группой $p = 0,004$, статистически значимой разницы между Ia и Ib группой на 0 и 16 неделе зарегистрировано не было.

На завершающем этапе исследования (B8, день 112, неделя 16) при проведении подгруппового корреляционного анализа, наблюдалась прямая корреляционная связь в Ia группе ИМТ с PSQI ($\rho = 0,555$; $p < 0,001$); ИМТ с GAGS ($\rho = 0,675$; $p < 0,001$). В Ib группе сильная прямая корреляционная связь ИМТ с PSQI ($\rho = 0,798$; $p < 0,001$); ИМТ с GAGS ($\rho = 0,825$; $p < 0,001$). Во II группе умеренная прямая корреляционная связь ИМТ с PSQI ($\rho = 0,343$; $p = 0,021$); ИМТ с GAGS ($\rho = 0,576$; $p < 0,001$).

Динамика данных по ОТ (см) у пациенток с акне легкой и средней степени тяжести на 0 и 16 неделе исследования представлена в Таблице 25.

Таблица 25 – Сравнительная таблица измерений окружности талии (ОТ, см) у пациенток с акне легкой и средней степени тяжести (Ia, Ib, II) на 0 и 16 неделе исследования

| ОТ | № | М | SD | 95%ДИ нижний | 95%ДИ верхний | min | max | F | p |
|--------|----|-------|-------|-----------------|------------------|-----|-----|------|-------|
| 0 нед | Ia | 81,97 | 11,12 | 78,59 | 85,35 | 61 | 110 | 0,92 | 0,399 |
| | Ib | 82,22 | 9,41 | 79,24 | 85,19 | 63 | 106 | | |
| | II | 79,33 | 11,48 | 75,88 | 82,78 | 54 | 105 | | |
| 16 нед | Ia | 80,31 | 9,95 | 77,29 | 83,34 | 62 | 105 | 0,51 | 0,602 |
| | Ib | 78,80 | 7,63 | 76,39 | 81,21 | 61 | 99 | | |
| | II | 78,17 | 11,11 | 74,83 | 81,57 | 51 | 103 | | |

Примечание: ОТ – окружность талии (см); М – среднее арифметическое; SD – стандартное отклонение; 95%ДИ – 95% доверительный интервал; p-value – уровень значимости; F – F критерий; *Доверительный интервал среднего предполагает, что выборочные средние следуют t – распределению с N-1 степенями свободы

Апостериорный тест Тьюки демонстрирует, что статистически значимой разницы в определении ОТ (см) на 0 и 16 неделе исследования между Ia, Ib и II группами констатировано не было, данные представлены в Таблице 26.

Таблица 26 – Апостериорный тест Тьюки оценки окружности талии у пациенток с акне легкой и средней степени тяжести (Ia, Ib, II) на 0 и 16 неделе исследования

| ОТ (см) | | Визит 1, день 0, неделя 0 | Визит 8, день 112, неделя 16 |
|---------|-----------------|------------------------------|---------------------------------|
| Ia и Ib | Разница средних | -0,24 | 1,51 |
| | p - value | 0,994 | 0,754 |
| Ia и II | Разница средних | 2,64 | 2,14 |
| | p - value | 0,479 | 0,555 |
| Ib и II | Разница средних | 2,89 | 0,63 |
| | p - value | 0,430 | 0,952 |

3.6.3. Динамика результатов лабораторных методов исследования после проведенной терапии

Анализ полученных лабораторных данных, отражающих уровень метаболических расстройств в исследуемой когорте пациенток выявил, что больные на 0 неделе исследования имели статистически значимую разницу в уровне инсулина мЕД/л в группе Ib и II ($p=0,023$); ИФР-1 нг/мл в группе Ia и II ($p=0,017$). На 16 неделе (В8, день 112) после проведенной терапии наблюдалась

статистически значимая разница в уровне ИФР-1 нг/мл в группе Ia и II ($p=0,006$), по другим показателям статистически значимых отличий зафиксировано не было, описательная статистика по неделям показана в Таблице 27.

Таблица 27 – Лабораторные показатели, отражающие наличие метаболических расстройств у пациенток с акне легкой и средней степени тяжести (Ia, Ib, II) на 0 и 16 неделе исследования

| | | № | M | SD | SE | p-value | F | 95%ДИ нижний | 95%ДИ верхний |
|---|-----------|----|--------|-------|-------|---------------|------|-----------------|------------------|
| Глюкоза, ммоль/л | 0 неделя | Ia | 4,95 | 0,69 | 0,10 | 0,215 | 1,57 | 4,75 | 5,16 |
| | | Ib | 4,69 | 0,74 | 0,12 | | | 4,46 | 4,92 |
| | | II | 4,77 | 0,75 | 0,11 | | | 4,54 | 4,99 |
| Глюкоза, ммоль/л | 16 неделя | Ia | 4,43 | 0,82 | 0,12 | 0,702 | 0,35 | 4,18 | 4,68 |
| | | Ib | 4,56 | 0,74 | 0,12 | | | 4,33 | 4,80 |
| | | II | 4,54 | 0,77 | 0,11 | | | 4,31 | 4,77 |
| Инсулин, мкЕд/мл | 0 неделя | Ia | 8,12 | 4,17 | 0,63 | 0,028* | 3,77 | 6,85 | 9,39 |
| | | Ib | 9,42 | 4,73 | 0,74 | | | 7,93 | 10,92 |
| | | II | 7,14 | 2,80 | 0,42 | | | 6,29 | 7,98 |
| | 16 неделя | Ia | 6,66 | 2,29 | 0,34 | 0,123 | 2,15 | 5,97 | 7,36 |
| | | Ib | 6,47 | 2,15 | 0,35 | | | 5,79 | 7,15 |
| | | II | 5,81 | 1,89 | 0,28 | | | 5,24 | 6,37 |
| ИФР-1, нг/мл | 0 неделя | Ia | 344,87 | 62,00 | 9,35 | 0,027* | 3,78 | 326,02 | 363,72 |
| | | Ib | 335,39 | 47,86 | 7,47 | | | 320,28 | 350,49 |
| | | II | 312,00 | 56,44 | 8,41 | | | 295,04 | 328,95 |
| | 16 неделя | Ia | 344,33 | 69,37 | 10,46 | 0,010* | 4,88 | 323,24 | 365,42 |
| | | Ib | 329,09 | 48,40 | 7,56 | | | 313,82 | 344,37 |
| | | II | 306,54 | 49,20 | 7,33 | | | 291,75 | 321,32 |
| Примечание: M – среднее арифметическое; SD – стандартное отклонение; SE – стандартная ошибка средней; p-value – уровень значимости; F – F критерий; ИФР-1-инсулинподобный фактор роста-1; * $p<0,05$; **Доверительный интервал среднего предполагает, что выборочные средние следуют t – распределению с N-1 степенями свободы | | | | | | | | | |

При проведении подгруппового корреляционного анализа для оценки метаболических дисфункций основанных на лабораторных показателях (B8, день 112, неделя 16) была выявлена прямая достоверная связь в Ia группе «плохо спящие» между степенью тяжести дерматоза GAGS и уровнем глюкозы ($p=0,420$; $p=0,005$); GAGS и показателями ИФР-1 ($p=0,638$; $p<0,001$); нарушение

качественных характеристик сна PSQI коррелировали со значениями ИФР-1 ($\rho=0,369$; $p=0,014$); показатели глюкозы коррелировали с ИМТ ($\rho=0,448$; $p=0,002$). В группе контроля Ib «плохо спящие» была констатирована умеренная корреляционная связь между уровнем GAGS и ИМТ ($\rho=0,825$; $p<0,001$); PSQI и ИМТ ($\rho=0,798$; $p<0,001$); другие показатели не имели между собой достоверной корреляционной связи. Во II группе «хорошо спящие» наблюдалась слабая прямая достоверная корреляционная связь степени тяжести акне GAGS с ИФР-1 ($\rho=0,319$; $p=0,032$); ИФР-1 с ИМТ ($\rho=0,381$; $p=0,010$); уровень глюкозы положительно коррелировал с показателями инсулина ($\rho=0,303$; $p=0,043$), взаимосвязь с другими показателями не носила достоверный характер.

Анализ индекса НОМА-IR на 16 неделе исследования (B8, день 112) показал, что в Ia группе пациенток «плохо спящие» медиана составила 1,05, квартили [0,90-1,74]; в Ib группе - 1,17 [0,90-1,60]; во II группе – 1,02 [0,89-1,32], по результатам однофакторного дисперсионного анализа Крускал-Уоллиса статистически значимой разницы между группами не зафиксировано ($p=0,480$; $\chi^2=1,468$; $\varepsilon^2=0,011$). Значения индекса $\text{НОМА-IR} \geq 2,5$ (B8, день 112, неделя 16) было зарегистрировано у 13,64% ($n=6$) пациенток Ia группы; у 9,76% ($n=4$) больных Ib группы; и у 6,67% ($n=3$) исследуемых во II группе «хорошо спящие». Подгрупповой корреляционный анализ демонстрирует связь в Ia группе между показателями индекса НОМА-IR и GAGS ($\rho=0,336$; $p=0,026$); НОМА-IR и ИМТ ($\rho=0,461$; $p=0,002$), в группе контроля и сравнения (Ib и II), достоверной корреляционной связи констатировано не было.

Анализ полученных данных гормонального профиля у пациенток с акне легкой и средней степени тяжести представлен на графическом изображении Рисунок 13.

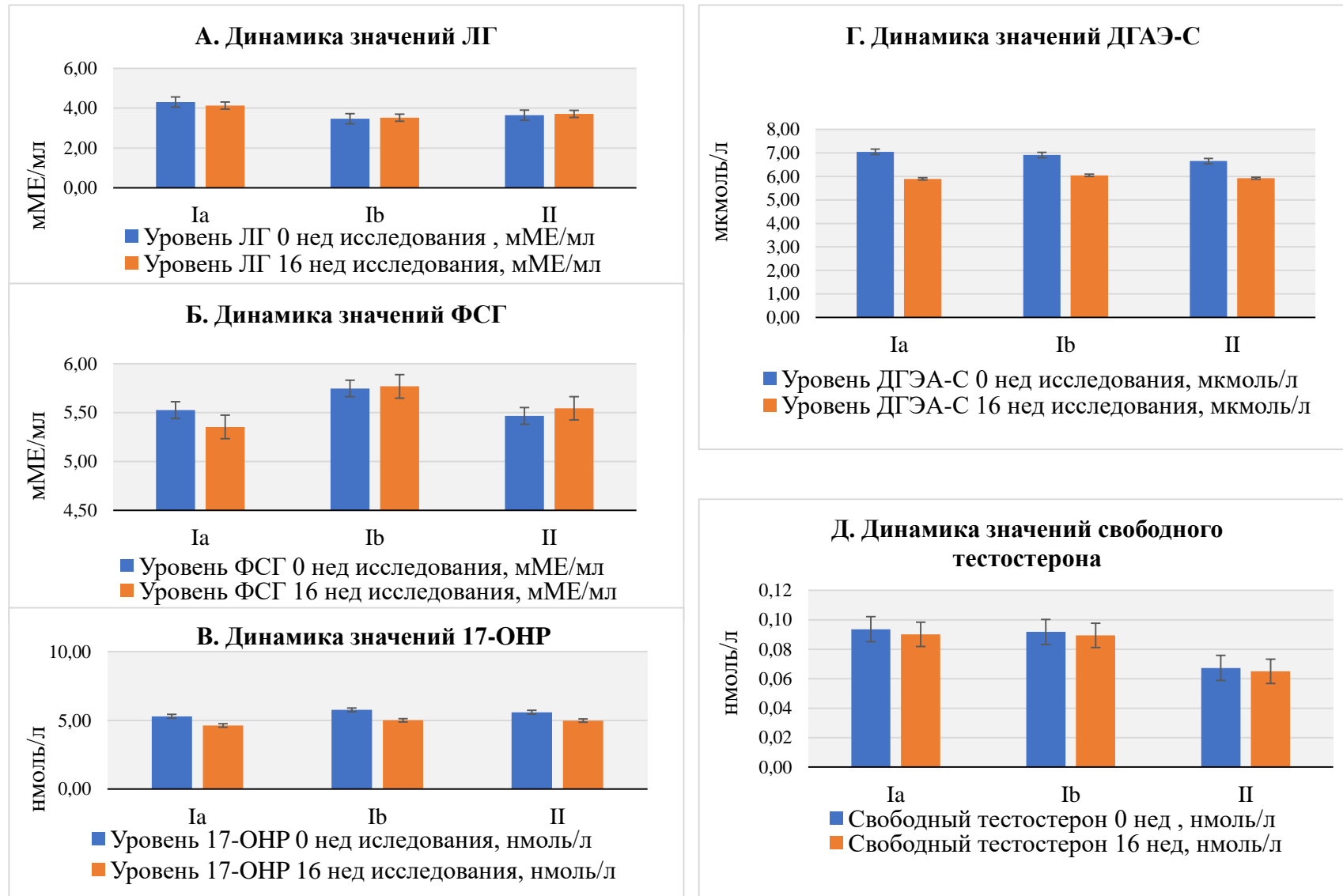


Рисунок 13 – Динамика значений гормонального профиля пациенток с акне легкой средней степени тяжести (Ia, Ib, II) на 0 и 16 неделе исследования

Апостериорные сравнения гормонального профиля в динамике на 0 и 16 неделе исследования между группами (Ia, Ib, II) проведенные при помощи теста Тьюки, показали, что статистически значимая разница присутствовала при определении: уровня ЛГ (мМЕ/мл) на 0 неделе между пациентами Ia «плохо спящие» и группой контроля Ib «плохо спящие» ($p=0,05$) и уровнем свободного тестостерона (нмоль/л) на 0 неделе исследования между Ia и II группой сравнения ($p=0,007$), Ib и II группой ($p=0,016$); на 16 неделе констатировались значимые отличия по уровню тестостерона в Ia группе «плохо спящие» и II группе «хорошо спящие» ($p=0,009$); Ib и II группе ($p=0,014$). По другим показателям достоверной значимости, отражающих гормональный фон пациенток с акне легкой и средней степени тяжести зарегистрировано не было. Описательная статистика по показателям гормонального профиля представлена в Таблице 28.

Таблица 28 – Средние значения показателей гормонального профиля (ЛГ, ФСГ, 17-ОНР, ДГАЭ-С, свободный тестостерон) пациенток с акне легкой и средней степени тяжести на 16 неделе

| | № | M | SD | 95%ДИ нижний | 95%ДИ верхний |
|-----------------------------------|----|--------|--------|-----------------|------------------|
| ЛГ, мМЕ/мл | Ia | 4,13 | 1,95 | 3,54 | 4,72 |
| | Ib | 3,52 | 1,16 | 3,15 | 3,88 |
| | II | 3,71 | 1,63 | 3,22 | 4,20 |
| ФСГ, мМЕ/мл | Ia | 5,35 | 2,07 | 4,72 | 5,98 |
| | Ib | 5,77 | 2,46 | 4,99 | 6,54 |
| | II | 5,54 | 2,48 | 4,79 | 6,29 |
| 17-ОНР, нмоль/л | Ia | 4,62 | 1,42 | 4,19 | 5,05 |
| | Ib | 5,00 | 1,78 | 4,44 | 5,56 |
| | II | 4,98 | 1,68 | 4,47 | 5,49 |
| ДГАЭ-С, мкмоль/л | Ia | 5,89 | 2,02 | 5,28 | 6,50 |
| | Ib | 6,04 | 2,45 | 5,27 | 6,81 |
| | II | 5,92 | 2,09 | 5,29 | 6,55 |
| Свободный тестостерон, нмоль/л | Ia | 0,0901 | 0,0430 | 0,0771 | 0,1032 |
| | Ib | 0,0893 | 0,0419 | 0,0761 | 0,1026 |
| | II | 0,0649 | 0,0337 | 0,0548 | 0,0751 |

Примечание: M – среднее арифметическое; SD – стандартное отклонение; p-value – уровень значимости; F - F критерий; ЛГ - лютеинизирующий гормон; ФСГ - фолликулостимулирующий гормон; 17-ОНР - 17-гидроксипрогестерон; ДГАЭ-С - дегидроэпиандростерон-сульфат; *Доверительный интервал (95%ДИ) среднего предполагает, что выборочные средние следуют t – распределению с N-1 степенями свободы

Данные однофакторного дисперсионного анализа по наличию достоверной значимости между показателями гормонального профиля пациенток отображены в Таблице 29.

Таблица 29 – Однофакторный дисперсионный анализ (Уэлча) гормональных показателей (ЛГ, ФСГ, 17-ОНР, ДГАЭ-С, свободный тестостерон) пациенток с акне легкой и средней степени тяжести на 16 неделе исследования

| | F | df 1 | df 2 | p-value |
|--|----------|-------------|-------------|----------------|
| ЛГ, мМЕ/мл | 1,56 | 2 | 82,25 | 0,216 |
| ФСГ, мМЕ/мл | 0,35 | 2 | 83,51 | 0,704 |
| 17-ОНР, нмоль/л | 0,83 | 2 | 83,09 | 0,437 |
| ДГАЭ-С, мкмоль/л | 0,04 | 2 | 83,15 | 0,952 |
| Свободный тестостерон, нмоль/л | 6,55 | 2 | 82,51 | 0,002* |
| Примечание: p-value – уровень значимости; df – степени свободы; F – F критерий; ЛГ – лютеинизирующий гормон; ФСГ – фолликулостимулирующий гормон; 17-ОНР - 17-гидроксипрогестерон; ДГАЭ-С - дегидроэпиандростерон-сульфат; *p<0,05 | | | | |

Показатели соотношения ЛГ/ФСГ в группах пациенток с акне легкой и средней степени тяжести на 0 неделе составили: в группе Ia «плохо спящие» медиана – 0,62, квартили [0,51-0,80], отношение ЛГ/ФСГ>2 зафиксировано у 13,64% (n=6) пациенток; в группе контроля Ib «плохо спящие» – 0,61 [0,53-0,67], ЛГ/ФСГ>2 у 4,88% (n=2) больных; во II группе сравнения «хорошо спящие» - 0,64 [0,51-0,76], ЛГ/ФСГ>2 у 8,89% (n=4) женщин, зарегистрирована статистически значимая разница между группами - p=0,526; $\chi^2=1,283$; $\varepsilon^2=0,009$. На 16 неделе (визит 8, день 112) медиана показателей соотношения ЛГ/ФСГ и квартили для Ia, Ib и II группы составили: 0,63 [0,51-0,80]; 0,61 [0,53-0,67] и 0,64 [0,51-0,76], процентное отношения ЛГ/ФСГ>2 в исследуемых группах сохранилось на прежнем уровне, показатели сходны с данными 0 недели. По данным однофакторного дисперсионного анализа Крускал-Уоллиса на 16 неделе статистически значимой разницы между группами не зафиксировано - p=0,495; $\chi^2=1,405$; $\varepsilon^2=0,010$.

3.6.4. Динамика результатов социально-психологических методов диагностики после проведенной терапии

Качество жизни, определяемое при помощи опросника DLQI на 16 неделе (В8, день 112), улучшилось у пациенток всех исследуемых групп: в Ia группе «плохо спящие» индекс уменьшился на 81,05%, медиана составила 5,00, квартили [3,00-6,25]; в группе контроля Ib «плохо спящие» индекс снизился на 63,34% - 9,00 [6,00-13,00], во II группе «хорошо спящие» на 82,86 %, 4,00 [2,00-5,00], $p < 0,001$, $\chi^2 = 41,94$; $\varepsilon^2 = 0,325$, Таблица 30.

Таблица 30 – Сравнительная таблица динамики качества жизни (DLQI) у пациенток с акне легкой и средней степени тяжести (Ia, Ib, II) на 0, 8, 16 неделе исследования

| DLQI | № | Me | [25p-75p] | min | max | p- value | χ^2 |
|-----------|----|-------|-------------|-----|-----|----------|----------|
| 0 неделя | Ia | 25,50 | 23,00-29,00 | 15 | 32 | <0,001* | 29,34 |
| | Ib | 27,00 | 22,00-29,00 | 18 | 31 | | |
| | II | 21,00 | 19,00-23,00 | 15 | 29 | | |
| 8 неделя | Ia | 19,00 | 16,00-23,25 | 11 | 31 | 0,072 | 5,27 |
| | Ib | 20,00 | 16,00-24,00 | 12 | 28 | | |
| | II | 18,00 | 15,00-21,00 | 9 | 29 | | |
| 16 неделя | Ia | 5,00 | 3,00-6,25 | 1 | 10 | <0,001* | 41,94 |
| | Ib | 9,00 | 6,00-13,00 | 1 | 18 | | |
| | II | 4,00 | 2,00-5,00 | 1 | 7 | | |

Примечание: DLQI – Дерматологический индекс качества жизни; Me – медиана; [25p-75p] – 25 и 75 процентиль (квартили); p-value – уровень значимости (рассчитан при помощи однофакторного дисперсионного анализа Крускал-Уолиса); χ^2 - хи-квадрат; * $p < 0,05$

При проведении попарного сравнения Двасс-Стила-Кричлоу-Флигнера (DSCF), значимые отличия в качестве жизни пациенток с акне легкой и средней степени тяжести на 0 неделе исследования констатированы между Ia и II группой $W = -6,77$, $p < 0,001$; Ib и II группы $W = -6,37$, $p < 0,001$; статистической разницы между сравниваемыми подгруппами Ia и Ib зарегистрировано не было $W = -0,66$, $p = 0,883$. На 16 неделе значимые отличия между группами наблюдались: в Ia и Ib $W = 6,65$, $p < 0,001$; между Ib и II группой $W = -8,53$, $p < 0,001$; разницы в показателях DLQI между Ia и II группой зафиксировано не было $W = -3,18$, $p = 0,063$.

Показатели тревоги и депрессии, рассчитанные при помощи субъективного опросника HADS, по мере регресса высыпаний акне, снижались во всех исследуемых группах. На 16 неделе (В8, день 112) признаки субклинической/клинической тревоги и депрессии отсутствовали во всех исследуемых группах. Уровень тревоги уменьшился в Ia группе на 71,47%, в Ib группе на 58,31%, во II группе на 75,86% ($p < 0,001$; $\chi^2 = 53,50$; $\varepsilon^2 = 0,414$); показатели HADS-D снизились на 80,65%, 80,77% и 77,08% соответственно ($p = 0,963$; $\chi^2 = 0,07$; $\varepsilon^2 = 5,86e-4$). Описательная статистика по шкале HADS представлена в Таблице 31.

Таблица 31 – Сравнительная таблица динамики Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS) у пациентов с акне легкой и средней степени тяжести (Ia, Ib, II) на 0, 8, 16 неделе исследования

| HADS-A | № | Me | [25p-75p] | min | max | p- value | χ^2 |
|---------------|----------|-----------|------------------|------------|------------|-----------------|----------------------------|
| 0 неделя | Ia | 7,00 | 6,00-8,00 | 4 | 11 | 0,081 | 5,02 |
| | Ib | 8,00 | 7,00-8,00 | 4 | 11 | | |
| | II | 6,00 | 5,00-8,00 | 4 | 10 | | |
| 8 неделя | Ia | 6,00 | 4,75-7,00 | 3 | 9 | 0,115 | 4,33 |
| | Ib | 6,00 | 5,00-7,00 | 3 | 9 | | |
| | II | 5,00 | 4,00-6,00 | 3 | 9 | | |
| 16 неделя | Ia | 2,00 | 2,00-2,00 | 1 | 3 | <0,001* | 53,50 |
| | Ib | 3,00 | 2,00-4,00 | 1 | 4 | | |
| | II | 2,00 | 1,00-2,00 | 1 | 2 | | |
| HADS-D | № | Me | [25p-75p] | min | max | p- value | χ^2 |
| 0 неделя | Ia | 5,00 | 3,00-6,00 | 3 | 9 | 0,033* | 6,79 |
| | Ib | 5,00 | 4,00-6,00 | 2 | 9 | | |
| | II | 3,00 | 3,00-6,00 | 2 | 9 | | |
| 8 неделя | Ia | 3,00 | 3,00-5,00 | 2 | 8 | 0,110 | 4,41 |
| | Ib | 4,00 | 3,00-5,00 | 2 | 8 | | |
| | II | 3,00 | 3,00-5,00 | 1 | 7 | | |
| 16 неделя | Ia | 1,00 | 1,00-1,00 | 0 | 2 | 0,963 | 0,75 |
| | Ib | 1,00 | 1,00-1,00 | 0 | 2 | | |
| | II | 1,00 | 1,00-1,00 | 0 | 2 | | |

Примечание: HADS - Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS-A – тревога; HADS-D - депрессия); Me – медиана; 25p-75p – 25 и 75 перцентиль (квартили); p-value – уровень значимости (рассчитан при помощи однофакторного дисперсионного анализа Крускал Уоллиса); χ^2 - хи-квадрат; * $p < 0,05$

Значимых отличий в показателях уровня тревоги и депрессии у пациенток с акне легкой и средней степени тяжести, при проведении попарного сравнения (DSCF) на 0 и 8 неделе исследования между группами выявлено не было. На 8 визите (день 112, неделя 16) зафиксированы значимые отличия в показателях

тревоги между группами: Ia и Ib группой $W=6,89$, $p<0,001$; Ia и II группой $W=-4,74$, $p=0,002$; Ib и II группы $W=-9,52$, $p<0,001$ полученные данные представлены в Таблице 32.

Таблица 32 – Попарные сравнения Двасс-Стила-Кричлоу-Флигнера (DSCF) уровня тревоги и депрессии (HADS) в динамике на 0, 8 и 16 неделе

| HADS-A | B1, день 0, нед. 0 | | B5, день 57, нед. 8 | | B8, день 112, нед. 16 | |
|---------|--------------------|-------|---------------------|-------|-----------------------|---------|
| | W | p | W | p | W | p |
| Ia и Ib | 0,66 | 0,887 | 1,13 | 0,704 | 6,89 | <0,001* |
| Ia и II | -2,51 | 0,178 | -1,69 | 0,458 | -4,74 | 0,002* |
| Ib и II | -2,85 | 0,108 | -2,98 | 0,089 | -9,52 | <0,001* |
| HADS-D | B1, день 0, нед. 0 | | B5, день 57, нед. 8 | | B8, день 112, нед. 16 | |
| | W | p | W | p | W | p |
| Ia и Ib | 0,64 | 0,892 | 1,83 | 0,400 | 0,38 | 0,960 |
| Ia и II | -3,07 | 0,076 | -1,33 | 0,614 | 0,28 | 0,978 |
| Ib и II | -3,25 | 0,056 | -2,85 | 0,109 | -0,01 | 0,109 |

Примечание: HADS - Госпитальная шкала тревоги и депрессии (A - Тревога; D - Депрессия); p-value – уровень значимости; W – критерий Уилкоксона; * $p<0,05$

Зависимость от смартфона рассчитанная при помощи короткой версии опросника SAS-SV снизилась в исследуемых группах, «предполагаемая зависимость» (от 22 до 33 баллов) сохранилась у пациенток Ia группы в 68,18% ($n=30$), Ib – 53,66% ($n=22$), II – 26,67% ($n=12$); зависимость от смартфона (более 34 баллов) была выявлена у одной пациентки из Ia группы (2,27%). Полученные данные по SAS-SV в Таблице 33.

Таблица 33 – Сравнительная таблица динамики зависимости от смартфона (SAS-SV) у пациенток с акне легкой и средней степени тяжести (Ia, Ib, II) на 0, 8, 16 неделе исследования

| SAS-SV | № | Me | [25p-75p] | min | max | p- value | χ^2 |
|----------|----|-------|-------------|-----|-----|----------|----------|
| 0 неделя | Ia | 27,00 | 22,75-31,00 | 13 | 38 | <0,001* | 26,13 |
| | Ib | 25,00 | 22,00-30,00 | 10 | 35 | | |
| | II | 19,00 | 16,00-23,00 | 11 | 31 | | |
| 8 неделя | Ia | 25,00 | 21,50-29,25 | 12 | 37 | <0,001* | 25,44 |
| | Ib | 24,00 | 20,00-29,00 | 9 | 34 | | |
| | II | 18,00 | 15,00-22,00 | 11 | 30 | | |

Продолжение Таблицы 33

| | | | | | | | |
|---|----|-------|-------------|----|----|-------------------|-------|
| 16 неделя | Ia | 24,00 | 20,00-29,00 | 11 | 36 | <0,001* | 25,92 |
| | Ib | 22,00 | 19,00-26,00 | 9 | 32 | | |
| | II | 16,00 | 14,00-22,00 | 10 | 29 | | |
| Примечание: SAS-SV - Шкала зависимости от смартфонов – Сокращенная версия; Me – медиана; [25p-75p] – 25 и 75 процентиль (квартили); p-value – уровень значимости (рассчитан при помощи однофакторного дисперсионного анализа Крускал Уоллиса); χ^2 - хи-квадрат; *p<0,05 | | | | | | | |

Значимые отличия при проведении попарного сравнения (DSCF) при расчёте шкалы зависимости от смартфона SAS-SV у пациенток с акне легкой и средней степени тяжести на 0 неделе были зарегистрированы между Ia и II группой $W=-6,78$, $p<0,001$; между Ib и II группой $W=-5,25$, $p<0,001$; значимой разницы между Ia и Ib группой не зафиксировано $W=-1,92$, $p=0,205$. На 16 неделе для Ia, Ib, II групп, составил соответственно: $W=-2,40$, $p=0,205$; $W=-6,78$, $p<0,001$; $W=-4,99$, $p<0,001$.

При межгрупповом корреляционном анализе социально-психологических опросников было установлено, что пациентки Ia группы «плохо спящие» получавшие МТ 3 мг за 30 минут до сна на 16 неделе исследования (визит 8, день 112) имели прямую достоверную корреляционную связь между уровнем тревоги HADS-A и ИМТ ($\rho=0,347$; $p=0,021$); уровнем депрессии HADS-D и зависимостью от смартфона SAS-SV ($\rho=0,303$; $p=0,046$). В группе контроля Ib «плохо спящие» прямая средней силы корреляционная связь констатирована между качеством жизни пациенток с акне DLQI и наличием сомнологических расстройств PSQI ($\rho=0,479$; $p=0,002$); DLQI и степенью тяжести заболевания GAGS ($\rho=0,564$; $p<0,001$); DLQI и ИМТ ($\rho=0,479$; $p=0,002$); уровнем депрессии HADS-D и GAGS ($\rho=0,565$; $p=0,035$); HADS-D и PSQI ($\rho=0,354$; $p=0,023$).

В группе сравнения II «хорошо спящие» прямая средняя корреляционная связь выявлена между уровнем качества жизни DLQI и GAGS ($\rho=0,599$; $p<0,001$); DLQI и ИМТ ($\rho=0,306$; $p=0,041$).

Использование смартфона за 1 час до сна на 8 визите (день 112, неделя 16) по результатам опросника было констатировано у Ia – 68,18% ($n=30$); Ib – 75,61% ($n=31$); II – 62,22% ($n=28$). Во всех исследуемых группах пациенты уменьшили использование смартфона за час до сна, в Ia группе показатель снизился на 18,92%,

в группе контроля Ib на 16,22%, в группе сравнения II «хорошо спящие» на 3,45%. На 16 неделе по данным однофакторного дисперсионного анализа статистически значимых отличий между группами исследуемых пациенток с акне зарегистрировано не было ($p=0,413$; $\chi^2=1,769$; $\varepsilon^2=0,013$).

3.7. Оценка комплаентности пациенток с акне легкой и средней степени тяжести в процессе проведенной терапии и в периоде наблюдения

Каждый контрольный визит пациенток сопровождался рядом вопросов о приверженности к назначенной топической терапии акне, соблюдении рекомендаций по гигиене сна и регулярности приема МТ в дозировке 3 мг за 30 мин до сна (только для группы Ia «плохо спящие»). Общий процент пациентов, отметивших от 1 до 3 дней пропуска местной терапии на 3 визите (день 20, неделя 3) составил – 10,77% ($n=14$), на последнем 8 визите (день 112, неделя 16) доля больных с низким комплаенсом к местному лечению выросла до 14,62% ($n=19$). Рекомендации по гигиене сна на 3 визите соблюдались 95,38% пациенток ($n=124$), на финальном 8 визите рекомендаций придерживалось 85,38% ($n=111$) больных. Не соблюдение графика приема перорального мелатонина 3мг за 30 минут до сна (от 1-4 пропусков) в группе Ia «плохо спящие» на 3 визите (день 20, неделя 3) было зарегистрировано у 6,81% ($n=3$) пациентов, к 16 неделе (B8, день 112) исследования нарушение пропуска приема МТ было выявлено у 11,36% ($n=5$) больных. Непараметрическое ранговое сравнение по числу пропущенных дней лечения не выявило достоверных различий между исследуемыми группами. Полученные данные отражающие комплаентность пациентов в ходе исследования отражены в Таблице 34.

Таблица 34 – Межгрупповой анализ динамики приверженности пациенток с акне легкой и средней степени тяжести к назначенной терапии при помощи опросника ARMS

| ARMS | № | M | SD | min | max | 95%ДИ нижний | 95%ДИ верхний | F | p-value |
|------------------------------------|----|-------|------|-----|-----|-----------------|------------------|-------|---------|
| Визит 3, день 20, неделя 3 | Ia | 14,36 | 1,63 | 12 | 18 | 13,87 | 14,86 | 14,93 | <0,001* |
| | Ib | 14,76 | 2,03 | 12 | 21 | 14,11 | 15,40 | | |
| | II | 13,22 | 0,93 | 12 | 15 | 12,94 | 13,50 | | |
| Визит 5, день 57, неделя 8 | Ia | 15,07 | 1,71 | 12 | 18 | 14,55 | 15,59 | 7,12 | 0,001* |
| | Ib | 16,41 | 2,06 | 12 | 23 | 15,76 | 17,07 | | |
| | II | 15,04 | 1,36 | 12 | 17 | 14,63 | 15,45 | | |
| Визит 8, день 112, неделя 16 | Ia | 14,36 | 1,66 | 12 | 18 | 13,86 | 14,87 | 67,59 | <0,001* |
| | Ib | 18,24 | 2,67 | 12 | 27 | 17,40 | 19,09 | | |
| | II | 13,20 | 0,94 | 12 | 15 | 12,92 | 13,48 | | |
| Период наблюдения 6 месяцев | Ia | 14,34 | 1,64 | 12 | 18 | 13,84 | 14,84 | 45,47 | <0,001* |
| | Ib | 19,39 | 3,05 | 12 | 29 | 18,43 | 20,35 | | |
| | II | 14,89 | 1,32 | 12 | 18 | 14,49 | 15,28 | | |

Примечание: ARMS - Опросник восполнения лекарств и приверженности к ним; M – среднее арифметическое; SD – стандартное отклонение; 95%ДИ – 95% доверительный интервал; p-value – уровень значимости (рассчитан при помощи однофакторного дисперсионного анализа Уэлча); F – F критерий; *p<0,05; **Доверительный интервал среднего предполагает, что выборочные средние следуют t-распределению с N–1 степенями свободы

Апостериорный тест Тьюки проведенный для оценки приверженности пациенток с акне легкой и средней степени тяжести к назначенной терапии демонстрирует наличие статистической разницы в исследуемых группах на протяжении периода наблюдения, полученные данные представлены в Таблице 35.

Таблица 35 – Апостериорный анализ (Тьюки) приверженности пациенток с акне легкой и средней степени тяжести к назначенной терапии по данным опросника ARMS

| Опросник ARMS | | В3, день 20, неделя 3 | В5, день 57, неделя 8 | В8, день 112, неделя 16 | Период наблюдения 6 месяцев |
|---------------|-----------------|--------------------------|--------------------------|----------------------------|-----------------------------------|
| Ia и Ib | Разница средних | -0,39 | 1,35 | -3,88 | -5,05 |
| | p - value | 0,481 | 0,001* | <0,001* | <0,001* |
| Ia и II | Разница средних | 1,14 | 0,024 | 1,16 | -0,55 |
| | p - value | 0,003* | 0,998 | 0,011* | 0,440 |
| Ib и II | Разница средних | 1,53 | 1,37 | 5,04 | 4,50 |
| | p - value | <0,001* | <0,001* | <0,001* | <0,001* |

Примечание: ARMS - Опросник восполнения лекарств и приверженности к ним; p-value – уровень значимости; *p<0,05

Основными причинами нарушения рекомендаций по гигиене сна среди пациенток с акне легкой и средней степени тяжести были: 1) джетлаг - синдром смены часовых поясов, у пациенток чей род профессиональной деятельности был связан с частыми командировками – 3,84% (n=5); 2) так называемый социальный джетлаг [242] (несоответствие между циркадным ритмом человека и его внешним социальным или рабочим графиком): вечерняя подготовка к зачетам, экзаменам у студентов вузов – 8,46% (n=11); посещение ночных клубов, ресторанов от 1-3 раз в неделю – 9,23% (n=12); наличие в семье детей в возрасте до трех лет, которые требовали постоянного наблюдения – 5,38% (n=7); наличие посменной работы – 6,15% (n=8).

Период наблюдения за пациентками после проведения проспективного исследования составил 6 месяцев, по прошествии этого срока было отмечено, что больные Ia группы в 9,09% случаев (n=4), Ib группы 17,07% (n=7), II группы 6,66% (n=3) самостоятельно прекратили использование топической терапии. Клиническое выздоровление (0 баллов по GAGS) на 6 месяце наблюдения было констатировано: у 52,27% (n=23) пациенток Ia группы «плохо спящие» получавших МТ 3мг за 30 минут до сна; у 48,78% (n=20) участниц группы контроля Ib «плохо спящие»; и у 55,56% (n=25) исследуемых II группы сравнения «хорошо спящие». Легкая степень тяжести акне зарегистрирована в Ia группе у 38,64% (n=17), в Ib группе у 31,71% (n=13), во II группе у 35,56% (n=16) женщин. Обострение дерматоза по данным индекса GAGS (от 19 до 30 баллов – средняя степень тяжести акне), была зарегистрирована у 9,09% (n=4) пациенток Ia группы; у 19,51% (n=8) больных Ib группы; у 8,89% (n=4) наблюдаемых из II группы. По данным однофакторного дисперсионного анализа статистически значимой разницы в показателях индекса GAGS в группах констатировано не было – $p=0,444$, $\chi^2=1,62$, $\varepsilon^2=0,013$. Графическое изображение отображающие данные динамики по степени тяжести акне к 6 месяцу наблюдения представлены на Рисунке 14.

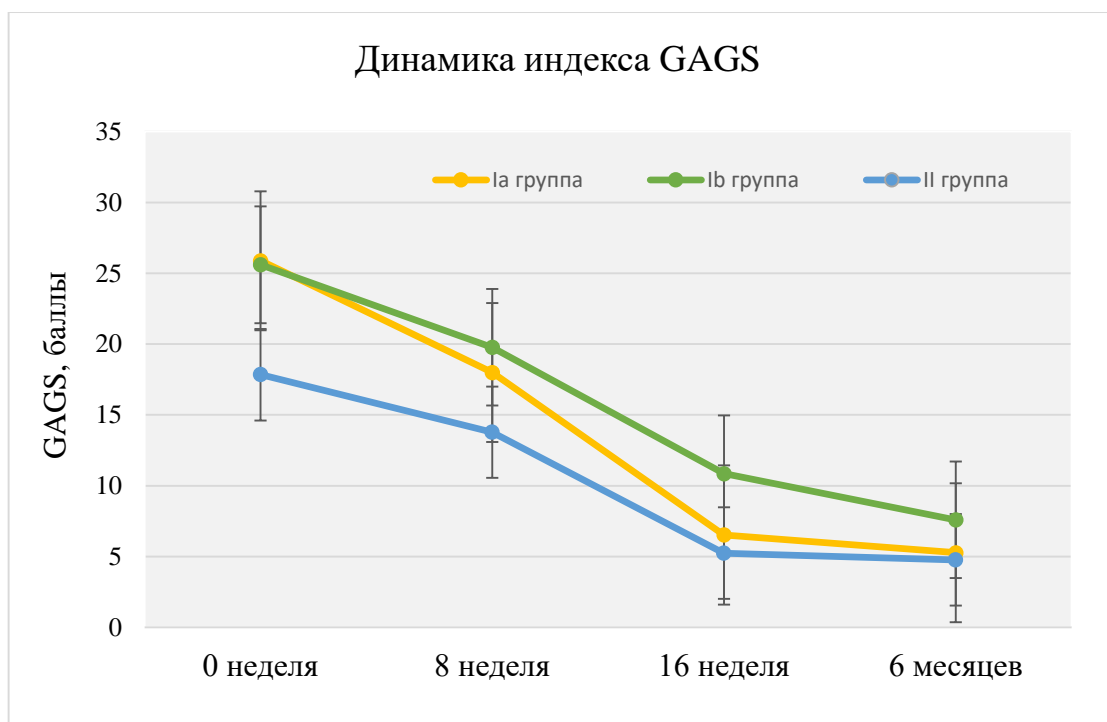


Рисунок 14 – Динамика степени тяжести заболевания (GAGS) по неделям у исследуемых групп пациенток

Субъективное качество сна к 6 месяцу наблюдения снизилось по данным индекса PSQI в группе Ib, где процент пациентов, набравших ≥ 5 баллов составил 78,05%, $n=32$, при этом было зафиксировано снижение медианы общего балла, отражающего наличие сомнологических расстройств (Me=10,00; квартили [7,00-13,00]; min - 0, max - 15). Показатели индекса PSQI в Ia и II группе остались в пределах значений 16 недели исследования и количество наблюдаемых набравших ≥ 5 баллов составило соответственно 34,09%, $n=15$ (Me=4,00, квартили [3,00-10,00]; min - 1, max - 10,00 баллов) и 4,44%, $n=2$ (Me=3,00, квартили [2,00-4,00]; min - 0, max - 6 баллов). По данным однофакторного дисперсионного анализа на 6 месяце наблюдения была выявлена статистически значимая разница в исследуемых группах по показателю сомнологических расстройств PSQI – $p<0,001$, $\chi^2=36,27$, $\epsilon^2=0,303.6$. При проведение попарного сравнения (DSCF) между исследуемыми группами были выявлены различия между: Ia и Ib группой $W=4,11$, $p=0,010$; Ia и II группой $W=-6,05$, $p<0,010$; Ib и II группой $W=-8,09$, $p<0,010$.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время перед врачами дерматологами стоит задача, не только заключающаяся в подборе эффективной терапии хронических дерматозов, но и в определении основных триггерных факторов способных усугубить течение заболевания и в некоторых случаях вызвать резистентность к проводимой терапии.

В общей популяции населения мира 9% пациентов страдают акне [261]. Данный дерматоз часто поражает взрослых женщин и может возникать *de novo* или сохраняться с подросткового возраста [265], большая роль в персистенции заболевания отводится генетическим и гормональным отклонениям, экологической составляющей, психоэмоциональным и диетическим предикторам [88]. Качество жизни пациенток с акне, страдает в большей степени чем у больных мужского пола, персистенция заболевания и формирование симптомокомплекса постакне в виде атрофических рубцов и поствоспалительной гиперпигментации в более позднем возрасте приводит к значительным психологическим последствиям и увеличивает обращаемость женщин за дерматологической помощью в 2,5 раза чаще чем у мужчин [10, 27, 31, 108, 265]. Сомнологические нарушения, которые чаще констатируются у больных женского пола, могут также ухудшать психологическую составляющую жизни пациенток [23, 30, 93].

Особенность лечения взрослых женщин с акне заключается в том, что может наблюдаться неэффективность от проводимой терапии [41] с учетом многофакторности этиопатогенеза данного дерматоза. Использование стандартных рекомендаций по лечению акне без учета психосоциальных особенностей и наличия сомнологических расстройств может приводить к частым рецидивам, снижать качество жизни и вызывать нарушение приверженности к проводимой терапии [16, 20].

Требуется более детальное изучение оценки влияния нарушения качественных характеристик сна и предикторов, приводящих к диссомнии, в том числе источников синего света в виде смартфонов, ноутбуков, телевизоров у

данной когорты пациентов для формирования грамотной терапевтической тактики ведения пациентов [18].

Основной целью диссертационной работы являлась оптимизация комплексной терапии акне легкой и средней степени тяжести у женщин с выявленными сомнологическими расстройствами.

В проспективном исследовании приняло участие 130 респондентов женского пола, для каждой больной была составлена индивидуальная карта, включающая в себя данные анамнеза жизни и заболевания, оценку ранее проводимой терапии и ее результатов, определение степени тяжести акне (GAGS), показатели качественных характеристик сна (PSQI), инструментальных и лабораторных методов диагностики (ИМТ кг/м², ОТ см, глюкоза, инсулин, ИФР-1, НОМА-IR, ЛГ, ФСГ, ДГАЭ-С, 17-ОНР, тестостерон свободный), социально-психологических индексов (DLQI, HADS, SAS-SV, использование смартфона за час до сна), а также данные полученные с личных смартфонов пациентов отражающие время проведенное за экраном мобильного устройства (Screen Time, час/день/неделя). Оценка приверженности пациенток к проводимой терапии рассчитывались при помощи субъективного опросника ARMS.

Сомнологические нарушения, установленные при помощи индекса PSQI (Buysse DJ et al. 1989 г.), демонстрируют, что расстройства качественных характеристик сна присутствуют у 65,38% (n=85) больных с акне легкой и средней степени тяжести, данные пациенты составили I группу; женщины без признаков диссомнии сформировали II группу 34,62% (n=45). Преимущественными отклонениями в сомнологической сфере являлись такие показатели, как расстройство латентности, нарушение продолжительности и снижение эффективности сна [17]. Полученные данные показывают, что в современном обществе среди дерматологических больных с хроническими заболеваниями растет процент пациентов с признаками диссомнии, что доказывается рядом последних научно-исследовательских работ. В работе, проведенной Bawany F. et al. в 2021 г., установлено, что взрослые пациенты с атопическим дерматитом в 33–90 % случаев имеют расстройства сна [224]. В исследовании Zaky M.S. et al. 2023 г.,

выявлены признаки диссомнии у 50,0% больных псориазом [110], при гнездной алопеции по данным Park S.H. et al. 2023 г. высокие показатели индекса PSQI регистрировались в 77,3% случаев [109].

По данным клинического осмотра пациентов и определения выраженности симптомов акне (GAGS, Doshi A. et al. 1997 г.), было установлено, что 23,85% (n=31) имели легкую степень тяжести и 76,15% (n=99) среднюю степень тяжести заболевания. Пациентки со средней степенью тяжести преобладали в группе больных с отклонениями в сомнологической сфере (96,47%), в то время как участники с удовлетворительными характеристиками качества сна имели в подавляющем большинстве легкую степень тяжести дерматоза (62,22%). При статистической обработке данных была выявлена прямая достоверная корреляционная связь у пациенток двух исследуемых групп между степенью тяжести акне и качеством сна. В исследовании Harlim A. et al. 2020 г., изучавших связь между качеством сна и тяжестью акне, показали, что слишком поздний отход ко сну может привести к недостатку сна, усилить выработку воспалительных цитокинов и повлиять на течение и обострение акне [126].

Средний возраст участниц исследования составил $M=23,32$, $SD=2,75$ лет, более поздний дебют акне был зарегистрирован среди пациенток с неудовлетворительными характеристиками качества сна из I группы $M=17,07$ $SD=3,70$ лет, во II группе без сопутствующих сомнологических расстройств возраст начала акне был ниже $M=16,62$ $SD=3,07$ лет. В ходе исследования проведенная оценка продолжительности дерматоза выявила, что пациенты из I группы «плохо спящие» страдали акне в среднем $6,99 \pm 3,31$ лет, больные II группы «хорошо спящие» $5,40 \pm 2,19$ лет ($p=0,006$).

По гендерному признаку включение только женщин от 18 лет было обосновано исследованием гормонального профиля пациенток с акне, который играет первостепенную роль в этиопатогенезе данного дерматоза, и наличием частых рецидивов в более позднем возрастном периоде, чем у лиц мужского пола [43, 265].

В исследуемой популяции преобладали женщины европейской расы. Данные отражающие семейное положение и социальный статус обследуемых выявили, тот факт, что женщины с нарушениями качественных характеристик сна преимущественно были работницами умственного труда (64,71%) и состояли в браке (56,74%), напротив пациенты, не имеющие клинически зарегистрированных нарушений в сомнологической сфере, были обучающимися вузов (64,44%) и не состояли в официально зарегистрированных отношениях (80,00%).

Проведенная оценка операционной системы личных смартфонов пациентов позволила констатировать тот факт, что пациентки из группы с сомнологическими расстройствами, отдавали предпочтение мобильным устройствам на базе iOS, в то время как респонденты II группы в равной степени владели телефонами на базе iOS и Android, данный показатель не имел статистически значимой разницы между группами.

В ходе исследования был выполнен анализ ранее проведённой терапии установивший, что пациенты в качестве лечения преимущественно использовали препараты, содержащие адапален, азелаиновую кислоту и бензоила пероксид. При нанесение топических средств пациенты часто использовали препарат точечно на воспалительные элементы, сокращали длительность курса, что в свою очередь могло приводить к частым рецидивам, снижать эффективность проводимой терапии и нарушать качество жизни пациенток с акне легкой и средней степени тяжести заболевания. За косметологической помощью обращалось более половины респондентов (53,08%), из них незначительный клинический эффект от проводимых процедур наблюдали 27,69% больных.

Проведенная инструментальная диагностика, включающая определение ИМТ ($\text{кг}/\text{м}^2$) позволила выявить, что пациенты с нарушенным качеством сна чаще страдали ожирением и имели избыточную массу тела. Выявленные метаболические отклонения имели корреляционную зависимость с тяжестью дерматоза ($\rho=0,544$; $p<0,001$) и качеством сна ($\rho=0,725$; $p<0,001$). Полученные данные в ходе исследования, отражающие зависимость тяжести акне и метаболических отклонений, согласуются с работами зарубежных авторов,

известно, что пациенты имеющие метаболический синдром, инсулинорезистентность, страдают более тяжелыми формами акне с торпидным течением [35, 58, 81, 112, 137, 171], а нарушение сна тесно связано с избыточной массой тела и ожирением [51].

Впервые в дерматологической практике был проведен анализ зависимости пациентов от смартфонов и ее влияние на течение дерматоза. Подсчет экранного времени, проведенного пациентами за мобильным устройством, позволил выявить тот факт, что обследуемые с клинически зафиксированными сомнологическими нарушениями чаще использовали смартфон в течение дня (на 46,33%). В результате статистической обработки была констатирована прямая корреляционная связь экранного времени с GAGS и ИМТ, у пациенток с акне легкой и средней степени тяжести. В работе, проведенной Ganson K.T. et al. 2023 г. было доказано, что количество ежедневного экранного времени, проведенного за смартфоном может приводить к изменению веса, формированию аддиктивного пищевого поведения [212], что также может оказывать негативное влияние на тяжесть течения акне [214]. Корреляция экранного времени с качеством сна установленная в работе, также подтверждается данными других авторов, получивших схожие результаты исследования в данной сфере [100, 271].

Результаты лабораторной диагностики, позволили выявить наличие признаков инсулинорезистентности основанных на данных индекса НОМА-IR в I группе пациенток с диссомнией у 34,12% и во II группе у 13,33%. Частота наличия инсулинорезистентности коррелировала с тяжестью течения акне и качественными характеристиками сна у исследуемых. Ранее опубликованные исследования, подчеркивают, что существует выраженная связь между акне и резистентностью к инсулину [7, 138] и аналогичным образом обнаруживается связь, с высокими значениями НОМА-IR и плохим качеством сна [233].

Уровень таких показателей как инсулин и ИФР-1 были статистически достоверно выше в группе больных с сомнологическими расстройствами, при этом наблюдалась прямая связь между уровнем в периферической крови полипептидного гормона ИФР-1 со степенью тяжести акне, как в группе I «плохо

спящие» ($p=0,429$; $p=0,003$), так и во II группе «хорошо спящие» ($p=0,429$; $p=0,003$). По последним научным данным ИФР-1 рассматривается, как ключевая молекула в возникновении и развитии акне и себореи [38], а полученные в ходе работы показатели согласуются с данными ранее проведенных исследований, которые доказали, что гиперинсулинемия и увеличение ИФР-1 приводит к стимуляции выработки андрогенов, в частности 17-ОНР, к активации 5 α -редуктазы и усилению конверсии тестостерона в дигидротестостерон, тем самым усугубляя течение дерматоза [75, 121, 180].

Определение гормонального профиля участниц исследования выявило, что уровень свободного тестостерона был статистически выше в I группе больных «плохо спящие» ($p<0,001$), в двух группах пациентов с удовлетворительными и нарушенными характеристиками качества сна была выявлена связь уровня свободного тестостерон с качеством сна и степенью тяжести акне. По другим показателям (ЛГ, ФСГ, ДГАЭ-С и 17-ОНР) статистической разницы зафиксировано не было. Показатель отражающий отношение гонадотропных гормонов ЛГ/ФСГ >2 был выше в когорте пациентов с признаками диссомнии, данным больным в последующем была рекомендована консультация гинеколога для исключения патологии в женской половой сфере и синдрома поликистозных яичников, который как известно, может приводить к формированию инсулинорезистентности, абдоминального ожирения, гирсутизма и акне [83, 184, 210].

Полученные результаты отражающие данные социально-психологических диагностических опросников позволили установить, что акне у женщин, оказывало выраженное влияние на качество жизни, так у 82,31% дерматоз сильно влиял на повседневную активность вне зависимости от степени тяжести дерматоза, но при этом больший процент пациентов с наличием сомнологических расстройств имели более высокие баллы по DLQI. Показатели, демонстрирующие уровень тревоги и депрессии, отличались в исследуемых группах. Так в группе I «плохо спящие» преобладали женщины с признаками субклинической и клинической тревоги, также наблюдались признаки субклинической депрессии. В ранее опубликованных работах отмечается, что больные акне часто испытывают психологические

проблемы, которые могут существенно повлиять на социальное взаимодействие, межличностные отношения и психическое здоровье [175, 264], что приводит к ухудшению тяжести течения дерматоза у значительной части пациентов [20]. У исследуемых пациенток была выявлена прямая связь между степенью тяжести заболевания, уровнем снижения качества жизни, показателями нарушения качественных характеристик сна и выраженностью тревоги и/или депрессии [17].

Пациентки с признаками диссомнии, как правило были в значительной степени подвержены формированию зависимости от смартфона и чаще использовали портативное мобильное устройство за 1 час до сна, в отличие от женщин с удовлетворительными характеристиками качества сна. Зависимость от смартфона коррелировала со степенью тяжести заболевания, наличием сомнологических расстройств и качеством жизни у пациенток с акне легкой и средней степени тяжести. В ряде исследований зависимость от смартфона выступает триггерным фактором, приводящим к формированию диссомнии, нарушению качества жизни, тревожным и депрессивным состояниям [45, 141, 256], что по нашим наблюдениям также может приводить к более тяжелому течению заболевания [25, 26].

Исследуемые пациентки из группы с признаками сомнологических расстройств после консультации психиатра были рандомизированы на две сравниваемые группы Ia и Ib.

Лечение пациенток с акне легкой и средней степени тяжести включало, согласно проекту клинических рекомендаций (РОДВК, 2020 г.), использование фиксированной комбинации адапалена (0,1%) и бензоила пероксида (2,5%) 1 раз в день вечером на чистую сухую кожу [15] также всем участницам исследования были объяснены и выданы на руки рекомендации по гигиене сна. Пациентки Ia группы дополнительно к основной терапии получали мелатонин в дозировке 3 мг за 30 мин до сна, в течение 16 недель.

Мелатонин является гормоном шишковидной железы, который отвечает не только за циркадные ритмы, цикл сна и бодрствования, но и по данным

литературных источников обладает выраженным антиоксидантным, антиапоптотическим, противовоспалительным действиями [160, 176].

Оценка скорости регресса высыпаний на 16 неделе исследования была сопоставима между группами Ia «плохо спящие» и II группой «хорошо спящие». Большая часть пациентов отметила улучшение качества кожи уже к 8-й неделе от начала исследования, во всех группах (Ia, Ib, II) на финальном этапе лечения больных со средней степенью тяжести зафиксировано не было, клиническая ремиссия отмечалась у 11,36% больных Ia группы и у 15,56% участниц II группы.

Пациенты Ib группы «плохо спящие» демонстрировали более медленный регресс высыпаний на протяжении периода наблюдения, к 16 неделе только у 1 пациентки была констатирована ремиссия дерматоза (2,44%).

Показатели качественных характеристик сна претерпели значительные изменения на 16 неделе в Ia группе пациенток, принимающих перорально МТ 3 мг за 30 минут до сна, процент пациентов с сомнологическими расстройствами составил 38,64%, а в группе сравнения Ib у 75,61% женщин сохранялись признаки диссомнии.

Как показывают вышеизложенные результаты динамики степени тяжести акне эффективность комбинированной топической терапии, отличалась в исследуемых группах. В некоторых случаях наличие типичных побочных эффектов, характерных для наружных ретиноидов, таких как сухость, зуд, раздражение, могли снижать уровень приверженности пациента к назначенной терапии [11, 274].

Социально-психологическая составляющая, на завершающем этапе исследования претерпела ряд изменений. Качество жизни улучшилось во всех исследуемых группах, в Ia группе показатель DLQI снизился на 81,05%, во II группе на 82,86%, в группе Ib пациентов, не получавших пероральный мелатонин, индекс снизился в меньшей степени - на 63,34%. Признаки субклинической и/клинической тревоги и депрессии отсутствовали на 16 неделе во всех группах наблюдения.

В век цифровизации населения и постоянного использования мобильного телефона, формирование возможной зависимости от смартфона остается на высоком уровне. На финальном этапе у пациенток всех исследуемых групп, несмотря на рекомендации, продолжала сохраняться возможная зависимость от смартфона, наличие зафиксированной зависимости по шкале SAS-SV было установлено только у 1 пациентки из Ia группы. Во всех исследуемых группах пациенты уменьшили использование смартфона за час до сна, в Ia группе показатель снизился на 18,92%, в группе контроля Ib на 16,22%, в группе сравнения II «хорошо спящие» на 3,45%.

В данной работе проведенная оценка комплаенса больных для определения эффективности проводимой терапии у пациенток с акне легкой и средней степени тяжести, позволила выявить тот факт, что пациенты Ib группы «плохо спящие» имели меньшую приверженность к назначенной терапии, по сравнению с больными из группы Ia «плохо спящие» и II группы «хорошо спящие».

В ходе выполненного проспективного исследования, полученные данные, приводят нас к выводу, что персонифицированный подход, заключающийся в своевременной диагностике и коррекции у пациентов с акне легкой и средней степени тяжести сомнологических расстройств способствует выраженной клиничко-лабораторной эффективности терапии и улучшению показателей социально-психологических составляющих жизни больных.

ВЫВОДЫ

1. Частота сомнологических расстройств у пациенток с акне легкой и средней степени тяжести регистрируется в 65,38% случаев, преобладающими отклонениями являются такие составляющие диссомнии как, нарушение субъективного качества сна (80,00%), задержка засыпания (83,53%), уменьшение продолжительности (78,82%) и снижение эффективность сна (77,65%).

2. Выявлена прямая достоверная корреляционная связь между степенью тяжести дерматоза женщин с акне легкой и средней степени тяжести и уровнем нарушения качественных характеристик сна ($\rho=0,565$; $p<0,001$). У пациенток с сомнологическими нарушениями преимущественно регистрировалась средняя степень тяжести заболевания 96,47% в отличие от больных, составивших группу без признаков диссомнии, где превалировали женщины с легким течением дерматоза 62,22% ($p<0,001$).

3. Констатировано, что больные с идентифицированными признаками диссомнии по сравнению с группой с удовлетворительными характеристиками качества сна в 2 раза больше проводят времени за экранами личных мобильных телефонов ($p<0,001$) и на 35,09% чаще используют смартфон за 1 час до предполагаемого отхода ко сну ($p=0,003$). Признаки предполагаемой и установленной зависимости от смартфона превалируют в группе больных с сомнологическими расстройствами ($p<0,001$).

4. Установлено, что метаболические отклонения, в частности избыточная масса тела и ожирение, гормональный дисбаланс, изменения в социально психологической сфере у пациенток с акне коррелирует со степенью заболевания и приводят к более тяжелому и рефрактерному течению дерматоза с формированием сопутствующих нарушений качественных характеристик сна.

5. В результате проведенной комплексной терапии с использованием экзогенного МТ 3 мг зарегистрирована достоверно более выраженная положительная динамика регресса элементов акне у больных с признаками диссомнии, по сравнению с группой женщин с нарушением сна при проведении

стандартной топической терапии ($p < 0,001$). Процент рецидивов заболевания на отдаленных сроках наблюдения был выше группе пациенток с признаками диссомнии получавших стандартную терапию без коррекции сомнологических расстройств (19,51%).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациенткам с акне легкой и средней степени тяжести рекомендуется проведение оценки нарушения качественных характеристик сна при помощи валидированного индекса PSQI.

2. Для определения влияния источников синего света, в виде смартфонов, на качественные характеристики сна у пациенток с акне легкой и средней степени тяжести, необходима оценка экранного времени с уточнением времени использования смартфона до сна и выявлением наличия зависимости от личного мобильного устройства.

3. Проведение анализа метаболических и гормональных отклонений, с определением социально-психологических показателей позволит грамотно оценить влияние данных составляющих на течение дерматоза и качество жизни пациенток с акне легкой и средней степени тяжести.

4. Пациентам с акне с выявленными признаками диссомнии рекомендуется профилактическая беседа по соблюдению основных правил гигиены сна и необходимо назначать консультацию смежных специалистов, для своевременной коррекции и профилактики сомнологических расстройств.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АтД – атопический дерматит;

ДГТ – дигидротестостерон;

ДГЭА – С – дегидроэпиандростерон-сульфат;

ИМТ – индекс массы тела ($\text{кг}/\text{м}^2$);

ИФР-1 – инсулиноподобный фактор роста-1;

ЛГ - лютеинизирующий гормон;

МТ – мелатонин;

ОТ – окружность талии (см);

РОДВК – Российское общество дерматовенерологов и косметологов;

СПКЯ – синдром поликистозных яичников;

ФСГ – фолликулостимулирующий гормон;

СОАС – синдрома обструктивного апноэ сна;

17-ОНР – 17-гидроксипрогестерон;

АFA – акне у взрослых женщин;

AP-1 – активирующий белок-1;

ARMS - опросник восполнения лекарств и приверженности к ним;

BDNF – нейротрофический фактор мозга;

CD – кластер дифференцировки;

CYP – цитохром;

DLQI – дерматологический индекс качества жизни;

DSM-5 – диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам, 5 издание;

GAGS – глобальная система оценки акне;

HADS – госпитальная шкала тревоги и депрессии;

IFN- γ – интерферон гамма;

Ig – иммуноглобулин;

IL – интерлейкин;

MMPs – матриксные металлопротеиназы;

NF-κB – транскрипционный ядерный фактор «каппа-би»;

NLRP3 – криопирин-цитозольный белок;

NREM – сон с медленным движением глаз;

PAR-2 – рецептор, активируемый протеазой 2;

PHQ-2 – опросник здоровья пациента;

PSQI – Питтсбургский индекс качества сна;

REM – сон с быстрым движением глаз;

SAS-SV – шкала зависимости от смартфона – сокращенная версия;

SCORAD – индекс оценки степени тяжести атопического дерматита;

Th – Т-хелпер;

TIMPs – тканевой ингибитор металлопротеиназ;

TLR – толл-подобные рецепторы;

TNF-α – фактор некроза опухоли-альфа;

TRP – триптофан.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акне и розацеа: Клинические проявления, диагностика и лечение / Л. С. Круглова, А. Г. Стенько, Н. В. Грязева [и др.]; под редакцией Л. С. Кругловой – Москва: Общество с ограниченной ответственностью Издательская группа "ГЭОТАР-Медиа", 2023 – С. 208. – ISBN 978-5-9704-7755-7. – Текст: непосредственный.
2. Акне. / А. А. Кубанов, Е. А. Аравийская, А.В. Самцов [и др.]. // Клинические рекомендации Российского общества дерматовенерологов и косметологов. Москва. – 2017. – 6 с.
3. Быкова, М. А. Инсомния в общей медицинской практике: значение, диагностика и выбор метода лечения / М. А. Быкова, Ю. В. Свиряев // Эффективная фармакотерапия. – 2024. – Т. 20 – № 33. – С. 22-25.
4. Влияние экспозом-факторов на течение акне / Н. В. Грязева, А. В. Безбородова, В. Э. Казарян, М. С. Круглова // Медицинский алфавит. – 2024. – № 9. – С. 31-37.
5. Всемирная организация здравоохранения. Ожирение и избыточный вес. Информационный бюллетень № 311. [Электронный ресурс]. – 2015. – URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/ru/>. (дата обращения 03.06.2024).
6. Голоусенко, И. Ю. Поздние акне у женщин: пациенты гинекологов, эндокринологов или дерматологов? / И. Ю. Голоусенко // Consilium Medicum – 2021. – Т. 23. – № 8. – С. 609-611.
7. Грязева, Н. В. Оценка качества жизни пациентов с акне тяжелой степени / Н. В. Грязева, А. В. Тамразова // Медицинский алфавит. – 2021. – № 9. – С. 12–15.
8. Губин, Д. Г. Световая гигиена, биологические ритмы и нарушения сна / Д. Г. Губин, М. Г. Полуэктов // Эффективная фармакотерапия. – 2024. – Т. 20. – № 33. – С. 6-12.
9. Дворянкова, Е. В. Психиатрическая коморбидность и психоэмоциональный статус больных с акне / Е. В. Дворянкова, Н. А. Шевченко, О. В. Жукова // Медицинский совет. – 2022. – № 16(13). – С. 38-46.

10. Долгих, С. Ю. Вопросы этиологии и патогенеза атрофических рубцов / С. Ю. Долгих, А. Г. Стенько, Н. В. Грязева // Эффективная фармакотерапия. – 2023. – Т. 19. – № 39. – С. 28-31.
11. Зуд при акне: анализ актуальности проблемы / А. Н. Львов, А. В. Миченко, А. А. Скандарян [и др.] // Эффективная фармакотерапия. – 2022. – Т. 18. – № 31. – С. 60-66.
12. Каиль-Горячкина, М. В. Роль эндогенных и экзогенных триггеров в развитии акне / М. В. Каиль-Горячкина // Клинический разбор в общей медицине. – 2023. – Т. 4. – № 2. – С. 90-96.
13. Кузьмин, М. Ю. Особенности динамики идентичности у женщин с синдромом поликистозных яичников и их социально-демографические детерминанты / М. Ю. Кузьмин, А. Ю. Марьян, Л. В. Сутурина // Acta Biomedica Scientifica. – 2022. – № 7 (3). – С. 229-241.
14. Ожирение. Клинические рекомендации / И. И. Дедов, Н. Г. Мокрышева, Г. А. Мельниченко [и др.] // Consilium Medicum. – 2021. – Т. 23. – № 4. – С. 311–325.
15. Олисова, О. Ю. Дифференцированный подход к наружной терапии акне / О.Ю. Олисова // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2024. – Т. 27. – № 1. – С. 55-68.
16. Определение ключевых прогностических факторов развития рецидива акне после терапии системным изотретиноином / Ю. Н. Перламутров, К. Б. Ольховская, А. М Соловьев, А. О Ляпон // Consillium Medicum. – 2022. – Т.24. – № 8. – С. 529-533.
17. Перламутров, Ю. Н. Опыт применения перорального мелатонина у пациенток с акне и сопутствующими нарушениями качественных характеристик сна / Ю. Н. Перламутров, Е. Н. Яковлева // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2025. – Т. 28. – № 3. – С. 341-350. [Scopus].
18. Перламутров, Ю. Н. Влияние нарушений качественных характеристик сна на течение заболеваний дерматологических пациентов / Ю. Н. Перламутров, К. Б. Ольховская, Е. Н. Яковлева // Южно-Уральский медицинский журнал. – 2024. – № 1. – С. 20-34.

19. Перламутров, Ю. Н. Практические аспекты терапии акне. Учебное пособие для врачей / Ю. Н. Перламутров, К. Б. Ольховская. – Москва : РИО МГМСУ, 2021. – 62 с. – Текст: непосредственный. – УДК 616.53-002.25-085(075.9). – ББК55.838.1-5я77.
20. Перламутров, Ю. Н. Роль коррекции сомнологических расстройств в комплексной терапии акне у женщин / Ю.Н. Перламутров, К. Б. Ольховская, Е. Н. Яковлева // Эффективная фармакотерапия. – 2024. – Т. 20. – № 39. – С. 6-14.
21. Сидоренко, Е. Е. Современные тенденции в исследовании патогенеза акне / Е. Е. Сидоренко, А. Н. Львов // Фарматека. – 2021. – Т. 28. – № 14. – С. 10-14.
22. Сравнение методов оценки степени тяжести акне / А. Ш. Алиев, Б. И. Мухамедов, Э. В. Колдарова, У. А. Ташкенбаева // Вестник дерматологии и венерологии. – 2022. – Т. 98. – № 3. – С. 61-69.
23. Яковлева, Е. Н. Использование экзогенного мелатонина в комплексной терапии акне легкой и средней степени тяжести у женщин с сомнологическими и метаболическими расстройствами / Е. Н. Яковлева, Ю. Н. Перламутров. – Текст: непосредственный // Сборник материалов XLVI Итоговой научной конференции молодых ученых ФГБОУ ВО «Российского университета медицины» Минздрава России / ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России; под общей редакцией Н. И. Крихели. – Москва : издательство «Российского университета медицины», 2024. – С. 49-50. – УДК 616.31(063).
24. Яковлева, Е. Н. Влияние диссомнии на качество жизни молодых женщин с акне / Е. Н. Яковлева. – Текст: непосредственный // XVIII Всероссийский съезд Национального альянса дерматовенерологов и косметологов, Москва, 18-20 марта 2025. – Москва : Союз «Национальный альянс дерматовенерологов и косметологов», 2025. – С. 3.
25. Яковлева, Е. Н. Влияние использования смартфона на качественные характеристики сна и степень тяжести акне / Е. Н. Яковлева, Ю. Н. Перламутров. – Текст: непосредственный // Сборник материалов XLV Итоговой научной конференции молодых ученых МГМСУ им. А. И. Евдокимова / МГМСУ им. А. И.

Евдокимова; под общей редакцией Н. И. Крихели. – Москва : РИО МГМСУ, 2023. – С. 34-35. – УДК 616.31(063).

26. Яковлева, Е. Н. Влияние источников синего света на сомнологические расстройства у пациенток с акне легкой и средней степени тяжести / Е. Н. Яковлева, Ю. Н. Перламутров // *Consilium Medicum*. – 2024. – Т. 26. – № 8 – С. 510-515.

27. A call for action to tackle the increasing global burden and challenges of acne / H. H. Oon, D. Z. J. Lim, J. S. Barbieri [et al.] // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. – 2023. – Vol. 37. – № 12. – P. e1430-e1431.

28. A cross-sectional study of body mass index and sleep quality as risk factors to severity of acne / S. Chaudhary, A. Ameer, M. Z. Sarwar [et al.] // *Journal of the Pakistan Medical Association*. – 2021. – Vol. 71. – № 9. – P. 2148-2150.

29. Abdominal obesity and the risk of recurrent atherosclerotic cardiovascular disease after myocardial infarction / H. Mohammadi, J. Ohm, A. Discacciati [et al.] // *European Journal of Preventive Cardiology*. – 2020. – Vol. 27. – № 18. – P. 1944-1952.

30. Abi-Jaoude, E. Smartphones, social media use and youth mental health / E. Abi-Jaoude, K. T. Naylor, A. Pignatiello // *Canadian Medical Association Journal (CMAJ)*. – 2020. – Vol. 192. – № 6. – P. 136-141.

31. Acne accounts for an almost 2.5-fold higher proportion of dermatology visits among adult females compared to adult males in the United States: A study of the national ambulatory medical care survey from 2002-2016 / J. Chang, M. R. Nock, J. M. Cohen, C. G. Bunick // *PLoS One*. – 2023. – Vol. 18. – № 9. – P. e0290763.

32. Acne in Indian population: an epidemiological study evaluating multiple factors / D. Dhoot, L. Budamakuntla, S. Parasramani [et al.] // *IP Indian Journal of Clinical and Experimental Dermatology* – 2020. – Vol. 6. – № 3. – P. 237-242.

33. Acne Severity and Sleep Quality in Adults / K. P. Schrom, S. Ahsanuddin, M. Baechtold [et al.] // *Clocks & Sleep*. – 2019. – Vol. 1. – № 4. – P. 510-516.

34. Acne Vulgaris and Intake of Selected Dietary Nutrients-A Summary of Information / A. Podgórska, A. Puścion-Jakubik, R. Markiewicz-Żukowska [et al.] // *Healthcare (Basel)*. – 2021. – Vol. 9. – № 6. – P. 668.

35. Acne Vulgaris and Metabolic Syndrome: A Possible Association / S. Chandak, A. Singh, B. Madke [et al.] // *Cureus*. – 2022. – Vol. 14. – № 5. – P. e24750.
36. Acne vulgaris and risk of depression and anxiety: A meta-analytic review / D.V. Samuels, R. Rosenthal, R. Lin [et al.] // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2020. – Vol. 83. – № 2 – P. 532-541.
37. Acne vulgaris: prevalence, severity, and impact on quality of life and self-esteem among Egyptian adolescents / K. Tayel, M. Attia, N. Agamia, N. Fadl // *Journal of the Egyptian Public Health Association*. – 2020. – Vol. 95. – № 1. – P. 30.
38. Acne, Microbiome, and Probiotics: The Gut-Skin Axis. *Microorganisms* / P. Sánchez-Pellicer, L. Navarro-Moratalla, E. Núñez-Delegido [et al.] // *Microorganisms*. – 2022. – Vol. 10. – № 7. – P. 1303.
39. Adult acne in women is not associated with a specific type of *Cutibacterium acnes* / M. Saint-Jean, S. Corvec, J. M. Nguyen [et al.] // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2019. – Vol. 81. – № 3. – P. 851-852.
40. Adult female acne: a guide to clinical practice / E. Bagatin, T. H. P. de Freitas, M. C. Rivitti-Machado [et al.] // *Anais Brasileiros de Dermatologia*. – 2019. – Vol. 94. – P. 62-75.
41. Adult female acne: Clinical and therapeutic particularities (Review) / D.E. Branisteanu, M. P. Toader, E. A. Porumb [et al.] // *Experimental and Therapeutic Medicine*. – 2022. – Vol. 23. – № 2. – P. 151.
42. Amaral, F. G. D. A brief review about melatonin, a pineal hormone / F.G.D. Amaral, J. Cipolla-Neto // *Archives of Endocrinology and Metabolism*. – 2018. – Vol. 62. – № 4. – P. 472-479.
43. Anaba, E. L. Adult female acne: A cross-sectional study of diet, family history, body mass index, and premenstrual flare as risk factors and contributors to severity / E. L. Anaba, I. R. Oaku // *International Journal of Women's Dermatology*. – 2020. – Vol. 7. – № 3. – P. 265-269.
44. Analysis on the difference of skin surface lipids during blue light therapy for acne by lipidomics / W. Ding, Y. Hu, X. Yu [et al.] // *Biomedical Optics Express*. – 2022. – Vol. 13. – № 6. – P. 3434-3445.

45. Andreassen, C. S. The relationship between addictive use of social media, narcissism, and self-esteem: Findings from a large national survey / C. S. Andreassen, S. Pallesen, M. D. Griffiths // *Addictive Behaviors*. – 2017. – Vol. 64. – P. 287-293.
46. Androgens, Androgen Receptors, and the Skin: From the Laboratory to the Clinic With Emphasis on Clinical and Therapeutic Implications / J. Q. Del Rosso, L. H. Kircik, L. Stein Gold, D. Thiboutot // *Journal of Drugs in Dermatology*. – 2020. – Vol. 19. – № 3. – P. 30-35.
47. Association between circadian rhythm disruption and polycystic ovary syndrome / F. Wang, N. Xie, Y. Wu [et al.] // *Fertility and sterility*. – 2021. – Vol. 115. – №3. – P. 771-781.
48. Association between exposure to ambient air pollution and occurrence of inflammatory acne in the adult population / C. El Haddad, N. E. Gerbaka, S. Hallit, C. Tabet // *BMC Public Health*. – 2021. – Vol. 21. – №1. – P. 1664.
49. Association of brain-derived neurotrophic factor levels and depressive symptoms in young adults with acne vulgaris / H.Y. He, J. L. Tian, Y. Q. Deng [et al.] // *BMC psychiatry*. – 2019. – Vol. 19. – № 1. – P. 193.
50. Association of different cell types and inflammation in early acne vulgaris / L. Huang, S. Yang, X. Yu [et al.] // *Frontiers in immunology*. – 2024. – Vol. 15. – P. 1275269.
51. Association of sleep, screen time and physical activity with overweight and obesity in Mexico / S. Kolovos, A. C. Jimenez-Moreno, R. Pinedo-Villanueva [et al.] // *Eating and Weight Disorders*. – 2021. – Vol. 26. – № 1. – P. 169-179.
52. Associations between sex hormones, sleep problems and depression: A systematic review / M. W. L. Morssinkhof, D. W. van Wylick, S. Priester-Vink [et al.] // *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. – 2020. – Vol. 118. – P. 669-680.
53. Associations of testosterone and cortisol concentrations with sleep quality in Japanese male workers / K. Hirokawa, Y. Fujii, T. Taniguchi, M. Tsujishita // *Comprehensive Psychoneuroendocrinology*. – 2022. – Vol. 12. – P. 100158.

54. Auger, N. In the arms of Morpheus: meta-analysis of sleep and fertility / N. Auger, J. Healy-Profítós, S. Q. Wei / *Fertility and Sterility*. – 2021. – Vol. 115. – № 3. – P. 596-598.
55. Baker, F. C. Menstrual Cycle Effects on Sleep / F. C. Baker, K. A. Lee // *Sleep Medicine Clinics*. – 2018. – Vol. 13. – № 3. – P. 283-294.
56. Behavioral and psychological treatments for chronic insomnia disorder in adults: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline / J. D. Edinger, J. T. Arnedt, S. M. Bertisch [et al.] // *Journal of Clinical Sleep Medicine*. – 2021. – Vol. 17. – № 2. – P. 255-262.
57. Bernales Salinas, A. Acne vulgaris: role of the immune system / A. Bernales Salinas // *International Journal of Dermatology*. – 2021. – Vol. 60. – № 9. – P. 1076-1081.
58. Biagi, L. G. Severe Acne and Metabolic Syndrome: A Possible Correlation / L.G. Biagi, A. Sañudo, E. Bagatin // *Dermatology*. – 2019. – Vol. 235. – № 6. – P. 456-462.
59. Bidirectional relations between problematic smartphone use and bedtime procrastination among Chinese university students: Self-control as a mediator / S. Chen, J. Liao, X. Wang [et al.] // *Sleep Medicine*. – 2023. – Vol. 112. – P. 53-62.
60. Blue light disrupts the circadian rhythm and create damage in skin cells / K. Dong, E. C. Goyarts, E. Pelle [et al.] // *International Journal of Cosmetic Science*. – 2019. – Vol. 41. – № 6. – P. 558-562.
61. Blue light induces DNA damage in normal human skin keratinocytes / C. Chamayou-Robert, C. DiGiorgio, O. Brack, O. Doucet // *Photodermatology, Photoimmunology and Photomedicine*. – 2022. – Vol. 38. – № 1. – P. 69-75.
62. Blue Light Irradiation Induces Human Keratinocyte Cell Damage via Transient Receptor Potential Vanilloid 1 (TRPV1) Regulation / J. A. Yoo, E. Yu, S. H. Park [et al.] // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. – 2020. – Vol. 2020. – № 1. – P. 8871745.
63. Blue Light Protection, Part I-Effects of blue light on the skin / J. G. Coats, B. Maktabi, M. S. Abou-Dahech, G. Baki // *Journal of Cosmetic Dermatology*. – 2021. – Vol. 20. – № 3. – P. 714-717.

64. Blue light: Friend or foe? / M. Bonnans, L. Fouque, M. Pelletier [et al.] // *Journal of Photochemistry and Photobiology*. – 2020. – Vol. 212. – P. 112026.
65. Body mass index and gonadotropin hormones (LH & FSH) associate with clinical symptoms among women with polycystic ovary syndrome / S. Esmaeilzadeh, M. G. Andarieh, R. Ghadimi, M. A. Delavar // *Global Journal of Health Science*. – 2014. – Vol. 7. – № 2. – P. 101-106.
66. Brinkman, J. E. *Physiology of Sleep* / J. E. Brinkman, V. Reddy, S. Sharma // Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. – 2023. [Electronic resource] – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482512/>. Дата публикации: 03.04.2023.
67. Brown, A. M. C. Role of Ovarian Hormones in the Modulation of Sleep in Females Across the Adult Lifespan / A. M. C. Brown, N. J. Gervais // *Endocrinology*. – 2020. – Vol. 161. – № 9. – P. bqaa128.
68. Burden of visible [face and hands] skin diseases: Results from a large international survey / M. A. Richard, M. Saint Aroman, C. Baissac [et al.] // *Annales de dermatologie et de venerology*. – 2023. – Vol. 150. – № 2. – P. 95-100.
69. Çakır Çetin, A. Melatonin and Allergic Rhinitis / A. Çakır Çetin, Y. Tunçok, M.C. Ecevit // *The Journal of Basic and Clinical Health Sciences*. – 2020. – Vol. 1. – P. 1–6.
70. Carmina, E. Cutaneous manifestations of polycystic ovary syndrome / E. Carmina // *Current opinion in endocrine and metabolic research*. – 2020. – Vol. 12 – P. 49-52.
71. Chaput, J. P. Duration and quality of sleep among Canadians aged 18 to 79 / J. P. Chaput, S. L. Wong, I. Michaud // *Health Reports*. – 2017. – Vol. 28. – № 9. – P. 28–33.
72. Chen, Y. J. Psychometric Evaluation of Chinese Version of Adherence to Refills and Medications Scale (ARMS) and Blood-Pressure Control Among Elderly with Hypertension / Y. J. Chen, J. Chang, S. Y. Yang // *Patient Prefer Adherence*. – 2020. – Vol. 14. – P. 213-220.
73. Chronic Administration of Melatonin: Physiological and Clinical Considerations / D. Givler, A. Givler, P. M. Luther [et al.] // *Neurology International*. – 2023. – Vol. 15. – № 1. – P. 518-533.
74. Circadian Rhythms Within the Female HPG Axis: From Physiology to Etiology / S. Shao, H. Zhao, Z. Lu [et al.] // *Endocrinology*. – 2021. – Vol. 162. – № 8. – P. bqab117.

75. Clinical Phenotypes of PCOS: a Cross-Sectional Study / A. M. Elsayed, L. S. Al-Kaabi, N. M. Al-Abdulla [et al.] // *Reproductive Sciences*. – 2023. – Vol. 30. – № 11. – P. 3261-3272.
76. Comparative efficacy and acceptability of psychotherapies, pharmacotherapies, and their combination for the treatment of adult insomnia: A systematic review and network meta-analysis / Y. Zhang, R. Ren, L. Yang [et al.] // *Sleep Medicine Reviews*. – 2022. – Vol. 65. – P. 101687.
77. Comparing medication adherence tools scores and number of controlled diseases among low literacy patients discharged from a Brazilian cardiology ward / P. C. Baruel Okumura, L. M. Okumura, W. C. Reis [et al.] // *International Journal of Clinical Pharmacy*. – 2016. – Vol. 38. – № 6. – P. 1362-1366.
78. Comparison between Unilateral and Bilateral Ovarian Drilling in Clomiphene Citrate Resistance Polycystic Ovary Syndrome Patients: A Randomized Clinical Trial of Efficacy / Z. Sorouri, S. H. Sharami, Z. Tahersima, F. Salamat // *International Journal of Fertility and Sterility*. – 2015. – Vol. 9. – № 1. – P. 9-16.
79. Conditioning of the Cortisol Awakening Response in Healthy Men: Study Protocol for a Randomized Controlled Trial / F. Wolters, H. van Middendorp, O. Van den Bergh [et al.] // *JMIR research protocols*. – 2023. – Vol. 12. – P. e38087.
80. Contraception: Satisfaction with the method, effects on sleep and psychological well-being / E. Toffol, T. Partonen, O. Heikinheimo, S. P. Suhonen // *BMJ Sexual and Reproductive Health*. – 2019. – Vol. 45. – P. bmjsrh-2018-200107.
81. Correlation between acne and insulin resistance; experience from central India / P. R. Srivastava, J. Khare, A. Saxena, S. Jindal // *International Journal of Family Medicine and Primary Care*. – 2024. – Vol. 13. – № 2. – P. 723-725.
82. Cross-sectional study of perceived stress, self-esteem, body image disturbance and suicidal ideation in patients of acne vulgaris / G. S. Ghorpade, K. S. Kadam, A. Y. Angane, V. B. Unnithan // *International Journal of Research in Dermatology*. – 2020. – Vol. 6. – № 6. – P. 769-775.

83. Cutaneous Manifestations and Hormonal Changes Among Polycystic Ovary Syndrome Patients at a Tertiary Care Center / Y. E. Aljefri, R. A. Alahmadi, R. S. Alajmi [et al.] // *Cureus*. – 2021. – Vol. 13. – № 12. – P. e20593.
84. Cutibacterium acnes (Propionibacterium acnes) and acne vulgaris: a brief look at the latest updates / B. Dréno, S. Pécastaings, S. Corvec [et al.] // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. – 2018. – Vol. 32. – P. 5-14.
85. Cutibacterium acnes phylotypes diversity loss: a trigger for skin inflammatory process / M. A. Dagnelie, S. Corvec, M. Saint-Jean [et al.] // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. – 2019. – Vol. 33. – № 12. – P. 2340-2348.
86. Development and evaluation of the Adherence to Refills and Medications Scale (ARMS) among low-literacy patients with chronic disease / S. Kripalani, J. Risser, M. E. Gatti, T. A. Jacobson // *Value in Health*. – 2009. – Vol. 12. – № 1. – P. 118-123.
87. Development of Korean Smartphone addiction proneness scale for youth / D. Kim, Y. Lee, J. Lee [et al.] // *PLoS One*. 2014. – Vol. 9. – № 5. – P. 97920.
88. Development of Novel Topical Anti-Acne Cream Containing Postbiotics for Mild-to-Moderate Acne: An Observational Study to Evaluate Its Efficacy / H. Cui, C. Feng, C. Guo, Z. Duan // *Indian Journal of Dermatology*. – 2022. – Vol. 67. – №6. – P. 667-673.
89. Diet and acne: A systematic review / J. Meixiong, C. Ricco, C. Vasavda, B. K. Ho // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2022. – Vol. 7. – P. 95-112.
90. Differential response of human dermal fibroblast subpopulations to visible and near-infrared light: Potential of photobiomodulation for addressing cutaneous conditions / C. Mignon, N. E. Uzunbajakava, I. Castellano-Pellicena [et al.] // *Lasers in Surgery and Medicine*. – 2018. – Vol. 50. – № 8. – P. 859-882.
91. Digital cognitive behaviour therapy for insomnia (dCBT-I): Chronotype moderation on intervention outcomes / P. Faaland, Ø. Vedaa, K. Langsrud [et al.] // *Journal of Sleep Research*. – 2022. – Vol. 31. – № 5. – P. e13572.
92. Disruption of Circadian Rhythms: A Crucial Factor in the Etiology of Infertility / F. Sciarra, E. Franceschini, F. Campolo [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2020. – Vol. 21. – № 11. – P. 3943.

93. Dorsey, A. Neurobiological and Hormonal Mechanisms Regulating Women's Sleep / A. Dorsey, L. de Lecea, K. J. Jennings // *Frontiers in Neuroscience*. – 2021. – Vol. 14. – P. 625397.
94. Doshi, A. A comparison of current acne grading systems and proposal of a novel system / A. Doshi, A. Zaheer, M. J. Stiller // *International Journal of Dermatology*. – 1997. – Vol. 36. – № 6. – P. 416-418.
95. Dréno, B. «What is new in the pathophysiology of acne, an overview» / B. Dréno // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. – 2017. – Vol. 31. – P. 8-12.
96. Eating, sleeping and sexual function disorders in women with polycystic ovary syndrome (PCOS): A systematic review and meta-analysis / A. Thannickal, C. Brutocao, M. Alsawas [et al.] // *Clinical Endocrinology*. – 2020. – Vol. 92. – № 4. – P. 338-349.
97. Effect of Blue Light on Acne Vulgaris: A Systematic Review / M. L. G. Diogo, T. M. Campos, E. S. R. Fonseca [et al.] // *Sensors (Basel)*. – 2021. – Vol. 21. – № 20. – P. 6943.
98. Effect of melatonin supplementation on oxidative stress parameters: A systematic review and meta-analysis / M. Morvaridzadeh, E. Sadeghi, S. Agah [et al.] // *Pharmacological Research*. – 2020. – Vol. 161– P. 105210.
99. Effect of melatonin supplementation on sleep quality: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / G. Fatemeh, M. Sajjad, R. Niloufar [et al.] // *Journal of Neurology*. – 2022. – Vol. 269. – № 1. – P. 205-216.
100. Effect of Smartphone Use on Sleep in Undergraduate Medical Students: A Cross-Sectional Study / A. Goel, A. Moinuddin, R. Tiwari [et al.] // *Healthcare (Basel)*. – 2023. – Vol. 11. – № 21. – P. 2891.
101. Effects of acne severity and acne-related quality of life on depressive symptoms among adolescents and young adults: a cross-sectional study in Bangladesh / T. Tasneem, A. Begum, M. R. K. Chowdhury [et al.] // *Frontiers in psychology*. – 2023. – Vol. 14. – P. 1153101.
102. Effects of Melatonin Supplementation on Hormonal, Inflammatory, Genetic, and Oxidative Stress Parameters in Women With Polycystic Ovary Syndrome / M. Jamilian,

F. Foroozanfard, N. Mirhosseini [et al.] // *Frontiers in Endocrinology*. – 2019. – Vol. 10. – P. 273.

103. Efficacy of oral 5 mg melatonin in the treatment of facial melasma in women: A double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial / I. R. M. Holanda, M. de Almeida Corrêa Alfredo, D. P. Cassiano [et al.] // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. – 2024. – Vol. 38. – № 7. – P. e607-e609.

104. Eichenfield, D. Z. Management of Acne Vulgaris: A Review / D. Z. Eichenfield, J. Sprague, L. F. Eichenfield // *Journal of the American Medical Association*. – 2021. – Vol. 326. – № 20. – P. 2055-2067.

105. Ejaz, W. Smartphone use and well-being in Pakistan: Comparing the effect of self-reported and actual smartphone use / W. Ejaz, S. Altay, G. Naeem // *Digital Health*. – 2023. – Vol. 9. – P. 20552076231186075.

106. Endogenous Circadian Regulation of Female Reproductive Hormones / S. A. Rahman, L. K. Grant, J. J. Gooley [et al.] // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2019. – Vol. 104. – № 12. – P. 6049-6059.

107. Evaluation of Psychiatric Comorbidities and Quality of Life As Well As Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Concentrations Among Patients Suffering From Acne Vulgaris: A Systematic Review and Meta-Analysis / Y. M. Almutawa, E. Bhattarai, M. AlGhareeb, J. Zhao // *Cureus*. – 2023. – Vol. 15. – № 1. – P. e33357.

108. Evaluation of Psychological Wellbeing and Social Impact of Combined Facial and Truncal Acne: a Multi-national, Mixed-Methods Study / J. Tan, S. Beissert, F. Cook-Bolden [et al.] // *Dermatology and Therapy*. – 2022. – Vol. 12. – № 8. – P. 1847-1858.

109. Evaluation of Sleep Disturbance in Alopecia Areata through Questionnaire: Pittsburgh Sleep Quality Index as a Reasonable Tool / S. H. Park, K. H. Ji, J. U. Kim [et al.] // *Annals of Dermatology*. – 2023. – Vol. 35. – № 3. – P. 183-189.

110. Evaluation of sleep quality and pruritus severity in psoriatic patients and their impact on quality of life: a cross section correlational study / M. S. Zaky, E. E. A. Elgamal, A. A. Abd Al Maksoud [et al.] // *Scientific Reports*. – 2023. – Vol. 13. – № 1. – P. 17541.

111. Evaluation of Two Strategies for Alleviating the Impact on the Circadian Cycle of Smartphone Screens / E. Teran, C. M. Yee-Rendon, J. Ortega-Salazar [et al.] // *Optometry and Vision Science*. – 2020. – Vol. 97. – № 3. – P. 207-217.
112. Exploring a New Pathophysiological Association in Acne Vulgaris and Metabolic Syndrome: The Role of Biogenic Amines and Glutathione Peroxidase / A. F. Bungau, D. M. Tit, M. Stoicescu [et al.] // *Medicina (Kaunas)*. 2024. – Vol. 60. – № 3. – P. 513.
113. Facial acne causes stigmatization among adolescents: A cross-sectional study / M. Szepietowska, A. Dąbrowska, B. Nowak [et al.] // *Journal of cosmetic dermatology*. – 2022. – Vol. 21. – № 12. – P. 6815-6821.
114. Factors Associated with Depression among School-going Adolescent Girls in a District of Northern India: A Cross-sectional Study / M. Shukla, S. Ahmad, J. V. Singh, [et al.] // *Indian journal of psychological medicine*. – 2019. – Vol. 41. – № 1. – P. 46-53.
115. Fear of Missing Out and Smartphone Addiction Mediates the Relationship Between Positive and Negative Affect and Sleep Quality Among Chinese University Students / L. Li, M. D. Griffiths, S. Mei, Z. Niu // *Frontiers in Psychiatry*. – 2020. – Vol. 11. – P. 877.
116. Female Adult Acne and Androgen Excess: A Report From the Multidisciplinary Androgen Excess and PCOS Committee / E. Carmina, B. Dreno, W.A. Lucky [et al.] // *Journal of the Endocrine Society*. – 2022. – Vol. 6. – № 3. – P. bvac003. [published correction appears in *Journal of the Endocrine Society*. – 2023. – Vol. 7. – № 3– P. bvad006.
117. Female type of adult acne: Physiological and psychological considerations and management / B. Dreno, E. Bagatin, U. Blume-Peytavi [et al.] // *Journal of the German Society of Dermatology*. – 2018. – Vol. 16. – № 10. – P. 1185-1194.
118. Females May Have Less Severe Acne, but They Suffer More: A Prospective Cross-Sectional Study on Psychosocial Consequences in 104 Consecutive Polish Acne Patients / M. Szepietowska, A. A. Stefaniak, P. K. Krajewski, L. Matusiak // *Journal of Clinical Medicine*. – 2023. – Vol. 13. – № 1. – P. 4.
119. Fibromyalgia, sleep disturbance and menopause: Is there a relationship? A literature review / R. C. A. Dias, J. Kulak Junior, E. H. Ferreira da Costa, R. M. Nisihara

// International Journal of Rheumatic Diseases. – 2019. – Vol. 22. – № 11. – P. 1961-1971.

120. Finlay, A. Y. Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use / A. Y. Finlay, G. K. Khan // Clinical and Experimental Dermatology. – 1994. – Vol. 19. – № 3. – P. 210-216.

121. Food Cravings and Obesity in Women with Polycystic Ovary Syndrome: Pathophysiological and Therapeutic Considerations / K. Stefanaki, D. S. Karagiannakis, M. Peppas [et al.] // Nutrients. – 2024. – Vol. 16. – № 7. – P. 1049.

122. From pathogenesis of acne vulgaris to anti-acne agents / T.-X. Cong, D. Hao, X. Wen [et al.] // Archives of Dermatological Research. – 2019. – Vol. 311. – P. 337-349.

123. Gender- and age-related differences in facial sebaceous glands in Asian skin, as observed by non-invasive analysis using three-dimensional ultrasound microscopy / T. Sugawara, N. Nakagawa, N. Shimizu [et al.] // Skin Research and Technology. – 2019. – Vol. 25. – № 3. – P. 347-354.

124. Hale, L. Sleep Health: An Opportunity for Public Health to Address Health Equity / L. Hale, W. Troxel, D. J. Buysse // Annual Review of Public Health. – 2020. – Vol. 41. – P. 81-99.

125. Halson, S. L. Sleep in elite athletes and nutritional interventions to enhance sleep / S. L. Halson // Sports Medicine. – 2014. – Vol. 44. – P. S13-S23.

126. Harlim, A. The relationship between sleep quality and students' acne vulgaris severity at medical faculty Universitas Kristen Indonesia / A. Harlim // Journal of Advanced Research in Dynamical and Control Systems. – 2020. – Vol. 12. – №6. – P. 186-191.

127. Haufe, A. The role of ovarian hormones in the pathophysiology of perimenopausal sleep disturbances: A systematic review / A. Haufe, F. C. Baker, B. Leeners // Sleep Medicine Reviews. – 2022. – Vol. 66. – P. 101710.

128. Heng, A. H. S. Systematic review of the epidemiology of acne vulgaris / A. H. S. Heng, F. T. Chew // Scientific reports. – 2020. – Vol. 10. – № 1. – P. 5754.

129. High-energy visible light at ambient doses and intensities induces oxidative stress of skin-Protective effects of the antioxidant and Nrf2 inducer Licochalcone A in vitro and

in vivo / T. Mann, K. Eggers, F. Rippke [et al.] // *Photodermatology, Photoimmunology and Photomedicine*. – 2020. – Vol. 36. – № 2. – P. 135-144.

130. Homeostasis of the sebaceous gland and mechanisms of acne pathogenesis / R. W. Clayton, K. Göbel, C. M. Niessen [et al.] // *British Journal of Dermatology*. – 2019. – Vol. 181. – P. 677-690.

131. Hydroxytyrosol from olive fruits prevents blue-light-induced damage in human keratinocytes and fibroblasts / R. Avola, A. C. E. Graziano, G. Pannuzzo [et al.] // *Journal of Cellular Physiology*. – 2019. – Vol. 234. – № 6. – P. 9065-9076.

132. Impact of acne on quality of life in young Pakistani adults and its relationship with severity: a multicenter study / S. Naveed, S. Masood, A. Rahman [et al.] // *Pakistan Journal of Medical Sciences*. – 2021. – Vol. 37. – № 3 – P. 727-732.

133. Induction of Skin Cancer by Long-Term Blue Light Irradiation / K. Hiramoto, S. Kubo, K. Tsuji [et al.] // *Biomedicines*. – 2023. – Vol. 11. – № 8. – P. 2321.

134. Inflammatory skin is associated with changes in the skin microbiota composition on the back of severe acne patients / M. A. Dagnelie, E. Montassier, A. Khammari [et al.] // *Experimental Dermatology*. – 2019. – Vol. 28. – № 8. – P. 961–967.

135. Influence of Sex on the Microbiota of the Human Face / C. Robert, F. Cascella, M. Mellai [et al.] // *Microorganisms*. – 2022. – Vol. 10. – № 12. – P. 2470.

136. Insomnia and other sleep disorders in dermatology patients: A questionnaire-based study with 634 patients / R. Tamschick, A. Navarini, W. Strobel, S. Müller // *American Journal of Clinical Dermatology*. – 2021. – Vol. 39. – № 6. – P. 996-1004.

137. Insulin Resistance and Metabolic Syndrome in Young Men With Acne / M. Nagpal, D. De, S. Handa [et al.] // *Journal of the American Medical Association*. – 2016. – Vol. 152. – № 4. – P. 399-404.

138. Insulin Resistance in Patients with Acne Vulgaris / M. Gruszczynska, A. Sadowska-Przytocka, W. Szybiak [et al.] // *Biomedicines*. – 2023. – Vol. 11. – № 8. – P. 2294.

139. Is Melatonin the "Next Vitamin D"?: A Review of Emerging Science, Clinical Uses, Safety, and Dietary Supplements / D. M. Minich, M. Henning, C. Darley [et al.] // *Nutrients*. – 2022. – Vol. 14. – № 19. – P. 3934.

140. Is sleep quality a potential predictor of neurocognitive disorders? A 6-year follow-up study in Chinese older adults / V. K. Y. Lai, A. W. T. Fung, L. C. W. Lam, A. T. C. Lee // *International Journal of Geriatric Psychiatry*. – 2022. – Vol. 37. – № 8. – P. 10.1002/gps.5783.
141. Is smartphone addiction different from Internet addiction? comparison of addiction-risk factors among adolescents / Y. J. Jeong, B. Suh, G. Gweon // *Behaviour and Information Technology*. – 2020. – Vol. 39. – P. 578-593.
142. Jin, Z. A review of skin immune processes in acne / Z. Jin, Y. Song, L. He // *Frontiers in Immunology*. – 2023. – Vol. 14. – P. 1324930.
143. Jusuf, N. K. Correlation Between Stress Scale and Serum Substance P Level in Acne Vulgaris / N. K. Jusuf, I. B. Putra, A. R. Sutrisno // *International Journal of General Medicine*. – 2021. – Vol. 14. – P. 681-686.
144. Keeping an eye on circadian time in clinical research and medicine / E. B. Klerman, A. Brager, M. A. Carskadon [et al.] // *Clinical and Translational Medicine*. – 2022. – Vol. 12. – № 12. – P. e1131.
145. Khanna, D. Pathophysiology of Obesity / D. Khanna, B. S. Welch, A. Rehman // *StatPearls Publishing*. – 2022. [Electronic resource] – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK572076/>. Дата публикации: 10.20.2022.
146. Khunger, N. Menopausal Acne - Challenges and Solutions / N. Khunger, K. Mehrotra // *International Journal of Women's Health*. – 2019. – Vol. 11. – P. 555-567.
147. Kircik, L. H. Androgens and acne: perspectives on clascoterone, the first topical androgen receptor antagonist / L. H. Kircik // *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. – 2021. – Vol. 22. – №13. – P. 1801-1806.
148. Krishnan, B. Quality of Sleep Among Bedtime Smartphone Users / B. Krishnan, R. K. Sanjeev, R. G. Latti // *International Journal of Preventive Medicine*. – 2020. – Vol. 11. – P. 114.
149. Kurokawa, I. Nakase K. Recent advances in understanding and managing acne / I. Kurokawa, K. Nakase // *F1000Research*. – 2020. – Vol. 9. – P. 792.

150. Kurokawa, I. Updated Treatment for Acne: Targeted Therapy Based on Pathogenesis / I. Kurokawa, A. M. Layton, R. Ogawa // *Dermatology and Therapy*. – 2021. – Vol. 11. – № 4. – P. 1129-1139.
151. Lateef, O. M. Sleep and Reproductive Health / O. M. Lateef, M. O. Akintubosun // *Journal of Circadian Rhythms*. – 2020. – Vol. 18. – P. 1.
152. LB801 High-Energy Visible (HEV) Light: Blue Light Poses Potential Harmful Effects on Human Skin Cells / R. Kala, N. Heiberger, S. Wheeler [et al.] // *Journal of Investigative Dermatology*. – 2021. – Vol. 141. – P. 21.
153. Leave your smartphone out of bed: quantitative analysis of smartphone use effect on sleep quality / S. Kheirinejad, A. Visuri, D. Ferreira, S. Hosio // *Personal and ubiquitous computing*. – 2023. – Vol. 27. – № 2. – P. 447-466.
154. Lee, Y. B. Potential Role of the Microbiome in Acne: A Comprehensive Review / Y. B. Lee, E. J. Byun, H. S. Kim // *Journal of clinical medicine*. – 2019. – Vol. 8. – № 7. – P. 987.
155. Liu, P. Y. A Clinical Perspective of Sleep and Andrological Health: Assessment, Treatment Considerations, and Future Research / P. Y. Liu // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2019. – Vol. 104. – № 10. – P. 4398-4417.
156. Liu, P. Y. Sleep, testosterone and cortisol balance, and ageing men / P. Y. Liu, R. T. // *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. – 2022. – Vol. 23. – № 6. – P. 1323-1339.
157. Logan, R. W. Rhythms of life: circadian disruption and brain disorders across the lifespan / R. W. Logan, C. A. McClung // *Nature reviews. Neuroscience*. – 2019. – Vol. 20 – № 1. – P. 49-65.
158. Longitudinal Course of Sleep Disturbance and Relationship With Itch in Adult Atopic Dermatitis in Clinical Practice / J. Manjunath, D. Lei, A. Ahmed [et al.] // *Dermatitis Journal*. – 2023. – Vol. 34. – № 1. – P. 42-50.
159. Mahajan, S. Depression, body image and quality of life in acne scars / S. Mahajan, N. S. Sawant, S. Mahajan // *Industrial psychiatry journal*. – 2023. – Vol. 32. – № 2. – P. 282-287.

160. Management of REM sleep behavior disorder: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline / M. Howell, A. Y. Avidan, N. Foldvary-Schaefer [et al.] // *Journal of Clinical Sleep Medicine*. – 2023. – Vol. 19. – № 4. – P. 759–768.
161. Measuring Subjective Sleep Quality: A Review / M. Fabbri, A. Beracci, M. Martoni [et al.] // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. – 2021. – Vol. 18. – № 3. – P. 1082.
162. Meers, J. M. Sleep, premenstrual mood disorder, and women's health / J. M. Meers, S. Nowakowski // *Current Opinion in Psychology*. – 2020. – Vol. 34. – P. 43-49.
163. Melatonin and Health: Insights of Melatonin Action, Biological Functions, and Associated Disorders / S. B. Ahmad, A. Ali, M. Bilal [et al.] // *Cellular and Molecular Neurobiology*. – 2023. – Vol. 43. – № 6. – P. 2437-2458.
164. Melatonin and sleep disorders in patients with severe atopic dermatitis / A. K. Jaworek, M. Jaworek, K. Szafraniec [et al.] // *Postepy Dermatologii I Alergologii*. – 2021. – Vol. 38. – № 5. – P. 746-751.
165. Melatonin as an Anti-Aging Therapy for Age-Related Cardiovascular and Neurodegenerative Diseases / V. M. Martín Giménez, N. de Las Heras, V. Lahera [et al.] // *Frontiers in Aging Neuroscience*. – 2022. – Vol. 14. – P. 888292.
166. Melatonin as an Antioxidant and Immunomodulator in Atopic Dermatitis-A New Look on an Old Story: A Review / A. K. Jaworek, J. C. Szepietowski, P. Hałubiec [et al.] // *Antioxidants (Basel)*. – 2021. – Vol. 10. – № 8. – P. 1179.
167. Melatonin in sleep disorders / J. J. Poza, M. Pujol, J. J. Ortega-Albás, O. Romero // *Neurologia*. – 2022. – Vol. 37. – № 7. – P. 575-585.
168. Melatonin Promotes Uterine and Placental Health: Potential Molecular Mechanisms / L. G. A. Chuffa, L. A. Lupi, M. S. Cuciello [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2019. – Vol. 21. – № 1. – P. 300.
169. Melatonin: Pharmacology, Functions and Therapeutic Benefits / S. Tordjman, S. Chokron, R. Delorme [et al.] // *Current Neuropharmacology*. – 2017 – Vol. 15. – № 3. – P. 434–443.
170. Melatonin: What You Need to Know. National Center for Complementary and Integrative Health (NCCIH, 2023) [Electronic resource] – URL:

<https://www.nccih.nih.gov/health/melatonin-what-you-need-to-know> (дата обращения: 09.03.2023).

171. Melnik, B. C. Acne vulgaris: The metabolic syndrome of the pilosebaceous follicle / B. C. Melnik // *Clinics in dermatology*. – 2018. – Vol. 36. – № 1. – P. 29–40.

172. Menopause and Sleep Disorders / V. R. Tandon, S. Sharma, A. Mahajan [et al.] // *Journal of mid-life health*. – 2022. – Vol. 13. – № 1. – P. 26-33.

173. Metabolic Syndrome / S. Swarup, I. Ahmed, Y. Grigorova, R. Zeltser // In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. – 2024. [Electronic resource] – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459248>. – Дата публикации: 07.03.2024.

174. Mills, J. Impact of circadian rhythms on female reproduction and infertility treatment success / J. Mills, W. Kuohung // *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*. – 2019. – Vol. 26. – № 6. – P. 317-321.

175. Nandy, P. Exploring the Multifaceted Impact of Acne on Quality of Life and Well-Being / P. Nandy, T. Shrivastava // *Cureus*. – 2024. – Vol. 16. – № 1. – P. e52727.

176. NREM parasomnias: a treatment approach based upon a retrospective case series of 512 patients / P. Drakatos, L. Marples, R. Muza [et al.] // *Sleep Medicine*. – 2019. – Vol. 53. – P. 181-188.

177. Objective sleep assessment in >80,000 UK mid-life adults: Associations with sociodemographic characteristics, physical activity and caffeine / G. Zhu, M. Catt, S. Cassidy [et al.] // *PloS One*. – 2019. – Vol. 14. – № 12. – P. e0226220.

178. Ocular and visual discomfort associated with smartphones, tablets and computers: what we do and do not know / S. Jaiswal, L. Asper, J. Long [et al.] // *Clinical and Experimental Optometry*. – 2019. – Vol. 102. – № 5. – P. 463-477.

179. O'Neill, A. M. Host-microbiome interactions and recent progress into understanding the biology of acne vulgaris / A. M. O'Neill, R. L. Gallo // *Microbiome*. – 2018. – Vol. 6. – № 1. – P. 177.

180. Oxidative stress and metabolic syndrome in acne vulgaris: Pathogenetic connections and potential role of dietary supplements and phytochemicals / A. F. Bungau,

A. F. Radu, S. G. Bungau [et al.] // *Biomedicine and Pharmacotherapy*. – 2023. – Vol. 164. – P. 115003.

181. Öztekin, C. The association of depression, loneliness and internet addiction levels in patients with acne vulgaris / C. Öztekin, A. Öztekin // *BioPsychoSocial Medicine*. – 2020. – Vol. 14. – P. 17.

182. Ozturk, N. Light-dependent reactions of animal circadian photoreceptor cryptochrome / N. Ozturk // *Federation of European Biochemical Societies Journal*. – 2022. – Vol. 289. – № 21. – P. 6622-6639.

183. Patel, D. Insomnia in the Elderly: A Review / D. Patel, J. Steinberg, P. Patel // *Journal of Clinical Sleep Medicine (JCSM)*. – 2018. – Vol. 14. – № 6. – P. 1017–1024.

184. Pattern of dermatologic manifestations in polycystic ovarian disease cases from a tertiary care hospital / P. Jain, S. Jain, A. Singh, S. Goel // *International Journal of Advances in Medicine*. – 2018. – Vol. 5. – P. 197-201.

185. Peck, G. M. Why Do Patients in the United States Seek Care from Dermatologists? / G. M. Peck, F. A. Roberson, S. R. Feldman // *Dermatology and Therapy*. – 2022. – Vol. 12. – № 4. – P. 1065-1072.

186. Perceived Stigmatization among Dermatological Outpatients Compared with Controls: An Observational Multicentre Study in 17 European Countries / S. Van Beugen, C. Schut, J. Kupfer [et al.] // *Acta Dermato-Venereologica*. – 2023. – Vol. 103. – P. adv6485.

187. Perger, E. Menopause and Sleep Apnea / E. Perger, P. Mattaliano, C. Lombardi // *Maturitas*. – 2019. – Vol. 124. – P. 35-38.

188. Peripheral brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in insomnia: A systematic review and meta-analysis / A. Ballesio, A. Zagaria, D. G. Curti [et al.] // *Sleep Medicine Reviews*. – 2023. – Vol. 67. – P. 101738.

189. Perturbations oculaires secondaires à l'utilisation de supports numériques. Symptômes, prévalence, physiopathologie et prise en charge [Digital eye strain. Symptoms, prevalence, pathophysiology, and management] / É. Auffret, G. Gomart, T. Bourcier [et al.] // *Journal Francais D'ophtalmologie*. – 2021. – Vol. 44. – P. 1605–1610.

190. Photodynamic therapy of melanoma by blue-light photoactivation of flavin mononucleotide / R. A. Akasov, N. V. Sholina, D. A. Khochenkov [et al.] // *Scientific Reports*. – 2019. – Vol. 9. – № 1. – P. 9679.
191. Plewig, G. Plewig and Kligman's Acne and Rosacea / G. Plewig, B. Melnik, W. Chen. Switzerland: Springer. – 2019. *Acne Epidemiology and Genetics*. – P. 35-44. – ISBN-10 331949273X. Текст: непосредственный.
192. Postinflammatory hyperpigmentation: A comprehensive overview: Epidemiology, pathogenesis, clinical presentation, and noninvasive assessment technique / N. Silpa-Archa, I. Kohli, S. Chaowattanapanit [et al.] // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2017. – Vol. 77. – № 4. – P. 591-605.
193. Potter, L. E. The melanin-concentrating hormone system as a target for the treatment of sleep disorders / L. E. Potter, C. R. Burgess // *Frontiers in Neuroscience*. – 2022. – Vol. 16. – P. 952275.
194. Prevalence and quality of life of facial acne: a cross-sectional study in high school students in Poland / M. Szepietowska, A. Dąbrowska, B. Nowak [et al.] // *Postepy dermatologii i alergologii*. – 2022. – Vol. 39. – № 6. – P. 1035-1039.
195. Prevalence of acne vulgaris among women with polycystic ovary syndrome: a systemic review and meta-analysis / F. Ramezani Tehrani, S. Behboudi-Gandevani, R. Bidhendi Yarandi [et al.] // *Gynecological endocrinology: the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*. – 2021. – Vol. 37. – № 5. – P. 392-405.
196. Prevalence of acne vulgaris and its clinico-epidemiological pattern in adult patients: Results of a prospective, observational study / N. Shah, R. Shukla, P. Chaudhari [et al.] // *Journal of cosmetic dermatology*. – 2021. – Vol. 20. – № 11. – P. 3672-3678.
197. Prevalence of Insufficient Sleep and Its Associated Factors Among Working Adults in Malaysia / C. M. H. Chan, C. S. Siau, J. E. Wong [et al.] // *Nature and Science of Sleep*. – 2021. – Vol. 13. – P. 1109-1116.
198. Prevalence, Intensity and Psychosocial Burden of Acne Itch: Two Different Cohorts Study / M. Szepietowska, B. Bień, P. K. Krajewski [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2023. – Vol. 12. – № 12. – P. 3997.

199. Prevalent, incident, and persistent insomnia in a population-based cohort tested before (2018) and during the first-wave of COVID-19 pandemic / C. M. Morin, L. A. Vézina-Im, H. Ivers [et al.] // *Sleep*. – 2022. – Vol. 45. – № 1. – P. zsab258.
200. Prolactin and thyroid stimulating hormone affecting the pattern of LH/FSH secretion in patients with polycystic ovary syndrome: A hospital-based study from North East India / C. K. Nath, B. Barman, A. Das [et al.] // *Family Medicine and Primary Care*. – 2019. – Vol. 8. – № 1. – P. 256-260.
201. Protective Effects of Melatonin on the Skin: Future Perspectives / I. Rusanova, L. Martínez-Ruiz, J. Florido [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2019. – Vol. 20. – № 19. – P. 4948.
202. Psychiatric morbidity among the patients with acne vulgaris in a tertiary care hospital / F. Ahmed, A. Husain, M. Begum [et al.] // *Bangladesh Journal of Medical Science*. – 2019. – Vol. 18. – P. 773-778.
203. Psychiatric Symptoms Across the Menstrual Cycle in Adult Women: A Comprehensive Review / A. B. Handy, S. F. Greenfield, K. A. Yonkers, L. A. Payne // *Harvard Review of Psychiatry*. – 2022. – Vol. 30. – № 2. – P. 100-117.
204. Psychometric evaluation of the Adherence to Refills and Medications Scale (ARMS) in Australians living with gout / M. Schulz, R. O. Day, M. J. Coleshill [et al.] // *Clinical Rheumatology*. – 2024. – Vol. 43. – № 9. – P. 2943-2954.
205. Psychosocial Aspects of Adult Acne: Data from 13 European Countries / I. K. Altunay, E. Özkur, F. J. Dalgard [et al.] // *Acta Dermato-Venereologica*. – 2020. – Vol. 100. – №4. – P. adv00051.
206. Rao, A. Endocrine Disrupting Chemicals, Hormone Receptors, and Acne Vulgaris: A Connecting Hypothesis / A. Rao, S.C. Douglas, J.M. Hall // *Cells*. – 2021. – Vol. 10. – № 6. – P. 1439.
207. Redeker, N. S. Sleep Health in Women of Childbearing Age / N. S. Redeker // *Journal of Women's Health*. – 2020. – Vol. 29. – № 3. – P. 430-434.
208. Relationships between quality of life, sleep problems, and sleep quality in patients with chronic idiopathic urticaria / H. Ates, S. Firat, G. K. Buhari [et al.] // *Journal of Cosmetic Dermatology*. – 2022. – Vol. 21. – № 9. – P. 4072-4079.

209. Rugvedh, P. The Menstrual Cycle's Influence on Sleep Duration and Cardiovascular Health: A Comprehensive Review / P. Rugvedh, P. Gundreddy, B. Wandile // *Cureus*. – 2023. – Vol. 15. – № 10. – P. e47292.
210. Saadia, Z. Follicle Stimulating Hormone (LH: FSH) Ratio in Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) - Obese vs. Non- Obese Women / Z. Saadia // *Medical Archives*. – 2020. – Vol. 74. – № 4. – P. 289-293.
211. Sam, S. Pathogenesis and Consequences of Disordered Sleep in PCOS / S. Sam, D. A. Ehrmann // *Reproductive Health*. – 2019. – Vol. 13. – P. 1179558119871269.
212. Screen time, social media use, and weight-change behaviors: Results from an international sample of adolescents / K. T. Ganson, J. M. Nagata, C. P. Jones [et al.] // *Preventive Medicine*. – 2023. – Vol. 168. – P. 107450.
213. Sela, A. Smartphone use behavior and quality of life: What is the role of awareness? / A. Sela, N. Rozenboim, H. C. Ben-Gal // *Plos One*. – 2022. – Vol. 17. – № 3. – P. e0260637.
214. Selected hormone levels and lipid abnormalities in patients with acne vulgaris / W. Szybiak, M. Jarzemska, M. Kowalczyk [et al.] // *Postepy Dermatologii I Alergologii*. – 2023. – Vol. 40. – № 6. – P. 798-807.
215. Serrage, H. J. Illuminating microflora: shedding light on the potential of blue light to modulate the cutaneous microbiome / H. J. Serrage, C. A. O' Neill, N. E. Uzunbajakava // *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. – 2024. – Vol. 14. – P. 1307374.
216. Serum levels of brain-derived neurotrophic factor in patients with acne vulgaris / N. W. Mikhael, A. M. Hamed, A. I. Mansour, E. S. Abdelrahman // *Journal of Cosmetic Dermatology*. – 2019. – Vol. 18. – № 6. – P. 1998-2003.
217. Severity of acne vulgaris: comparison of two assessment methods / H. Alsulaimani, A. Kokandi, S. Khawandanh, R. Hamad // *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*. – 2020. – Vol. 13. – P. 711-716.
218. Sleep and Circadian Regulation of Cortisol: A Short Review / N.A. O'Byrne, F. Yuen, W. Z Butt, P. Y. Liu // *Current Opinion in Endocrine and Metabolic Research*. – 2021. – Vol.18. – P. 178-186.

219. Sleep Complaints Among Adults With Major Depressive Episode Are Associated With Increased Risk of Incident Psychiatric Disorders: Results From a Population-Based 3-Year Prospective Study / B. Barbotin, N. Hoertel, M. Olfson [et al.] // *The Journal of Clinical Psychiatry*. – 2022. – Vol. 84. – № 1. – P. 21m14236.
220. Sleep disordered breathing and metabolic comorbidities across sex and menopausal status in East Asians: the Nagahama Study / T. Matsumoto, K. Murase, Y. Tabara [et al.] // *European Respiratory Journal*. – 2020. – Vol. 56. – № 2. – P. 1902251.
221. Sleep Disorders in Cancer-A Systematic Review / A. Büttner-Teleagă, Y. T. Kim, T. Osel, K. Richter // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. – 2021. – Vol. 18. – № 21. – P. 11696.
222. Sleep disorders in dermatology - a comprehensive review / C. Mann, S. Gorai, P. Staubach-Renz, M. Goldust // *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (JDDG)*. – 2023. – Vol. 21. – № 6. – P. 577-584.
223. Sleep disorders in polycystic ovary syndrome: influence of obesity and hyperandrogenism / H. Hachul, D. N. Polesel, L. Tock [et al.] // *Revista da Associacao Medica Brasileira*. – 2019. – Vol. 65. – № 3. – P. 375-383.
224. Sleep Disturbances and Atopic Dermatitis: Relationships, Methods for Assessment, and Therapies / F. Bawany, C. A. Northcott, L. A. Beck, W. R. Pigeon // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2021. – Vol. 9. – № 4. – P. 1488-1500.
225. Sleep disturbances in women with polycystic ovary syndrome: prevalence, pathophysiology, impact and management strategies / R. C. Fernandez, V. M. Moore, E. M. Van Ryswyk [et al.] // *Nature and Science of Sleep*. – 2018. – Vol. 10. – P. 45-64.
226. Sleep disturbances, sleep quality, and cardiovascular risk factors in women with polycystic ovary syndrome: Systematic review and meta-analysis / J. Zhang, J. Ye, X. Tao [et al.] // *Frontiers in Endocrinology*. – 2022. – Vol. 13. – P. 971604.
227. Sleep Habits of Women With Infertility / E. Eisenberg, R. S. Legro, M. P. Diamond [et al.] // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2021. – Vol. 106. – № 11. – P. e4414-e4426.

228. Sleep health, diseases, and pain syndromes: findings from an electronic health record biobank / H. S. Dashti, B. E. Cade, G. Stutaite [et al.] // *Sleep*. – 2021. – Vol. 44. – № 3. – P. zsaal89.
229. Sleep Hygiene for Optimizing Recovery in Athletes: Review and Recommendations / K. C. Vitale, R. Owens, S. R. Hopkins, A. Malhotra // *International Journal of Sports Medicine*. – 2019. – Vol. 40. – № 8. – P. 535-543.
230. Sleep influences daily suicidal ideation through affective reactivity to interpersonal events among high-risk adolescents and young adults / J. L. Hamilton, A. Tsypes, J. Zelazny [et al.] // *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and allied disciplines*. – 2022. – Vol. 64. – № 1. – P. 27-38.
231. Sleep loss and the skin: Possible effects of this stressful state on cutaneous regeneration during nocturnal dermatological treatment and related pathways / E. M. S. Xerfan, M. L. Andersen, A. S. Facina [et al.] // *Dermatology and Therapy*. – 2022. – Vol. 35. – № 2. – P. e15226.
232. Sleep Patterns, Eating Behavior and the Risk of Noncommunicable Diseases / S. Gomes, C. Ramallete, I. Ferreira [et al.] // *Nutrients*. – 2023. – Vol. 15. – № 11. – P. 2462.
233. Sleep quality and insulin resistance in adolescent subjects with different circadian preference: A cross-sectional study / A. Rawat, A. K. Gangwar, S. Tiwari [et al.] // *Family Medicine and Primary Care*. – 2019. – Vol. 8. – № 7. – P. 2502-2505.
234. Sleep quality in women who use different contraceptive methods / H. Hachul, A. R. Bisse, Z. M. Sanchez [et al.] // *Sleep science*. – 2020. – Vol. 13. – № 2. – P. 131-137.
235. Sleep quality, circadian preferences, and mood among patients with acne vulgaris: a case-control study / J. Zhu, K. Peng, Y. Zhang [et al.] // *Sleep and Breathing*. – 2023. – Vol. 27. – № 5. – P. 1997-2003.
236. Sleep Quality, Sleep Duration, and the Risk of Adverse Clinical Outcomes in Patients With Myocardial Infarction With Non-obstructive Coronary Arteries / C. Y. Zhu, H. L. Hu, G. M. Tang [et al.] // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2022. – Vol. 9. – P. 834169.

237. Sleep timing, sleep consistency, and health in adults: a systematic review / J. P. Chaput, C. Dutil, R. Featherstone [et al.] // *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*. – 2020. – Vol. 45. – № 10. – P. s232-s247.
238. Sleep, insomnia, and depression / D. Riemann, L. B. Krone, K. Wulff, C. Nissen // *Neuropsychopharmacology*. – 2020. – Vol. 45. – № 1. – P. 74-89.
239. Smartphone addiction is increasing across the world: A meta-analysis of 24 countries / J. A. Olson, D. A. Sandra, É. S. Colucci, A. Albikali // *Computers in Human Behavior*. – 2022. – Vol. 129. – P. 107138.
240. Smartphone Screen Time Among University Students in Lebanon and Its Association With Insomnia, Bedtime Procrastination, and Body Mass Index During the COVID-19 Pandemic: A Cross-Sectional Study / S. F. Hammoudi, H. W. Mreydem, B. T. A. Ali [et al.] // *Psychiatry Investigation*. – 2020. – Vol. 18. – № 9. – P. 871-878.
241. Smartphone use as a possible risk factor for myopia / S. Mccrann, J. Loughman, J. S. Butler [et al.] // *Clinical and Experimental Optometry*. – 2021. – Vol. 104. – № 1. – P. 35-41.
242. Social jetlag and obesity / T. Roenneberg, K. V. Allebrandt, M. Merrow, S. Vetter // *Current Biology*. – 2012. – Vol 22. – № 10. – P. 939-943.
243. Stem cell and extracellular matrix-related molecules increase following melatonin treatment in the skin of postmenopausal rats / S. Uslu, G. Oktem, A. Uysal [et al.] // *Cell Biology International*. – 2014. – Vol. 38. – № 8. – P. 924-932.
244. Stress and its impairment of skin barrier function / F. Lyu, T. Wu, Y. Bian, [et al.] // *International Journal of Dermatology*. – 2023. – Vol. 62. – № 5. – P. 621-630.
245. Tan, J. K. L. A new era for truncal acne: emerging from a legacy of neglect / J. K. L. Tan, T. Dirschka // *Dermatology and Therapy*. – 2021. – Vol. 11. – № 3. – P. 665–668.
246. Testing the validity of the smartphone pervasiveness scale for adolescents with self-reported objective smartphone use data / S. Chakraborty, M. Gui, T. Gerosa, L. Marciano // *Digital Health*. – 2024. – Vol. 10. – P. 20552076241234744.
247. The 48th Statistical Report on China's Internet Development, 2021. Китай, Center C.I.N.I. (accessed on 10 April 2022). Данные в формате PDF. URL:

<https://pdf4pro.com/view/the-48th-statistical-report-on-china-s-internet-development-789a9e.html> (дата обращения: 03.03.2025).

248. The Association between Melatonin Levels and Sleep Quality in Patients with Pruritus: A Potential Biomarker on a Candidate Future Treatment / Y. Erdem, İ. K. Altunay, E. Özkur [et al.] // *Indian Journal of Dermatology*. – 2021. – Vol. 66. – № 6. – P. 609-615.

249. The effect of personal, familial, and environmental characteristics on acne vulgaris: a prospective, multicenter, case controlled study / A. S. Karadağ, İ. Balta, H. Saricaoğlu [et al.] // *Italian journal of dermatology and venereology*. – 2019. – Vol. 154. – № 2. – P.177-185.

250. The European Insomnia Guideline: An update on the diagnosis and treatment of insomnia 2023 / D. Riemann, C. A. Espie, E. Altena [et al.] // *Journal of Sleep Research*. – 2023. – Vol. 32. – № 6. – P. e14035.

251. The Global Problem of Insufficient Sleep and Its Serious Public Health Implications / V. K. Chattu, M. D. Manzar, S. Kumary [et al.] // *Healthcare (Basel)*. – 2018. – Vol. 7. – № 1. – P. 1.

252. The influences of sleep duration, chronotype, and nightwork on the ovarian cycle // K. A. Michels, P. Mendola, K. C. Schliep [et al.] // *Chronobiology International*. – 2020. – Vol. 37. – № 2. – P. 260-271.

253. The Pittsburgh Sleep Quality Index as a screening tool for sleep dysfunction in clinical and non-clinical samples: A systematic review and meta-analysis / T. Mollayeva, P. Thurairajah, K. Burton [et al.] // *Sleep Medicine Reviews*. – 2016. – Vol. 25. – P. 52-73.

254. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research / D. J. Buysse, C. F. 3rd. Reynolds, T. H. Monk [et al.] // *Psychiatry Research*. – 1989. – Vol. 28. – № 2. – P. 193-213.

255. The Pittsburgh Sleep Quality Index: Validity and factor structure in young people / R. de la Vega, C. Tomé-Pires, E. Solé [et al.] // *Psychological Assessment*. – 2015. – Vol. 27. – № 4. – P. e22-e27.

256. The relationship between smartphone addiction and quality of life among students at Tehran University of medical science / E. Shahrestanaki, K. Maajani, M. Safarpour [et al.] // *Addicta: The Turkish Journal on Addictions*. – 2020. – Vol. 7. – № 1. – P. 23-32.
257. The role of melatonin in polycystic ovary syndrome: A review / S. Mojaverrostami, N. Asghari, M. Khamisabadi, H. H. Khoei // *International Journal of Reproductive Biomedicine*. – 2019. – Vol. 17. – № 12. – P. 865-882.
258. The Role of Supplements and Over-the-Counter Products to Improve Sleep in Children: A Systematic Review / A. Innocenti, G. Lentini, S. Rapacchietta [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2023. – Vol. 24. – № 9. – P. 7821.
259. The Skin Microbiome: A New Actor in Inflammatory Acne / B. Dréno, M.A. Dagnelie, A. Khammari, S. Corvec // *American Journal of Clinical Dermatology*. – 2020. – Vol. 21. – № 1. – P.18-24.
260. The smartphone addiction scale: development and validation of a short version for adolescents / M. Kwon, D. J. Kim, H. Cho, S. Yang // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8. – № 12. – P. 83558.
261. The World's First Acne Dysbiosis-like Model of Human 3D Ex Vivo Sebaceous Gland Colonized with *Cutibacterium acnes* and *Staphylococcus epidermidis* / N. Forraz, C. Bize, A. L. Desroches [et al.] // *Microorganisms*. – 2023. – Vol. 11. – № 9. – P. 2183.
262. TREM2 macrophages induced by human lipids drive inflammation in acne lesions / T. H. Do, F. Ma, P. R. Andrade [et al.] // *Science Immunology*. – 2022. – Vol. 7. – № 73. – P. eabo2787.
263. Understanding the experience of sleep disturbance in psoriasis: a qualitative exploration using the Common-Sense Model of Self-Regulation / A. L. Henry, C. Bundy, S. D. Kyle [et al.] // *British Journal of Dermatology*. – 2019. – Vol. 180. – № 6. – P. 1397-1404.
264. Understanding the impact of acne vulgaris and associated psychological distress on self-esteem and quality of life via regression modeling with CADI, DLQI, and WHOQoL / A. S. M. Morshed, T. Noor, M. A. Uddin Ahmed [et al.] // *Scientific Reports*. – 2023. – Vol. 13. – № 1. – P. 21084.

265. Unveiling the Nuances of Adult Female Acne: A Comprehensive Exploration of Epidemiology, Treatment Modalities, Dermocosmetics, and the Menopausal Influence / M.A. Dias da Rocha, M. Saint Aroman, V. Mengeaud [et al.] // *International Journal of Women's Health*. – 2024. – Vol. 16. – P. 663-678.
266. Validation of a new dyspnea measure: the UCSD Shortness of Breath Questionnaire. University of California, San Diego / E. G. Eakin, P. M. Resnikoff, L. M. Prewitt [et al.] // *The American College of Chest Physicians (CHEST)*. – 1998. – Vol. 113. – № 3. – P. 619-624.
267. Vasam, M. Acne vulgaris: A review of the pathophysiology, treatment, and recent nanotechnology based advances / M. Vasam, S. Korutla, R. A. Bohara // *Biochemistry and Biophysics Reports*. – 2023. – Vol. 36. – P. 101578.
268. Vasey, C. Circadian Rhythm Dysregulation and Restoration: The Role of Melatonin / C. Vasey, J. McBride, K. Penta // *Nutrients*. – 2021. – Vol. 13. – № 10. – P. 3480.
269. Wan, M. Trends, geographical variation and factors associated with melatonin prescribing in general practices in England: A practice-level analysis / M. Wan, R. Begum, A. N. Rashed // *British Journal of Clinical Pharmacology*. – 2022. – Vol. 88. – № 5. – P. 2430-2436.
270. Wang, K. Dance the Night Away: How Automatic TikTok Use Creates Pre-Sleep Cognitive Arousal and Daytime Fatigue / K. Wang, S. Scherr // *Mobile Media and Communication*. – 2021. – Vol. 10. – P. 316-336.
271. Wong, N. A. A review of the current state of research on artificial blue light safety as it applies to digital devices / N. A. Wong, H. Bahmani // *Heliyon*. – 2022. – Vol. 8. – № 8. – P. e10282.
272. World Medical Association / World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Participants // *Journal of the American Medical Association (JAMA)*. – 2025. – Vol. 333. – № 1. – P. 71-74. – DOI: 10.1001/jama.2024.21972.
273. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 / T. Vos,

- A. D. Flaxman, M. Naghavi [et al.] // *Lancet*. –2012. – Vol. 380. – № 9859. – P. 2163-2196.
274. Young people's perceptions of acne and acne treatments: secondary analysis of qualitative interview data / A. Ip, I. Muller, A. W. A. Geraghty [et al.] // *British Journal of Dermatology*. 2020. – Vol. 183. – № 2. – P. 349-356.
275. Zafari Zangeneh, F. Deregulated Brain's Central Clock Management on Sleep-Wake Behavior in Women With Polycystic Ovary Syndrome: Melatonin and Sleep Pattern / F. Zafari Zangeneh // *Journal of Family and Reproductive Health*. – 2022. – Vol. 16. – № 4. – P. 229-238.
276. Zhang, H. Genetic Variants Associated with Acne Vulgaris / H. Zhang, Z. Zhang // *International Journal of General Medicine*. – 2023. – Vol. 16. – P. 3843-3856.
277. Zigmond, A. S. «The hospital anxiety and depression scale» / A. S. Zigmond, R. P. Snaith // *Acta Psychiatrica Scandinavica*. – 1994. – Vol. 67. – № 6. – P. 361-370.
278. Zouboulis, C. C. Acne is an inflammatory disease and alterations of sebum composition initiate acne lesions / C. C. Zouboulis, E. Jourdan, M. Picardo // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. – 2014. – Vol. 28. – № 5. – P. 527-532.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Индивидуальная карта пациента

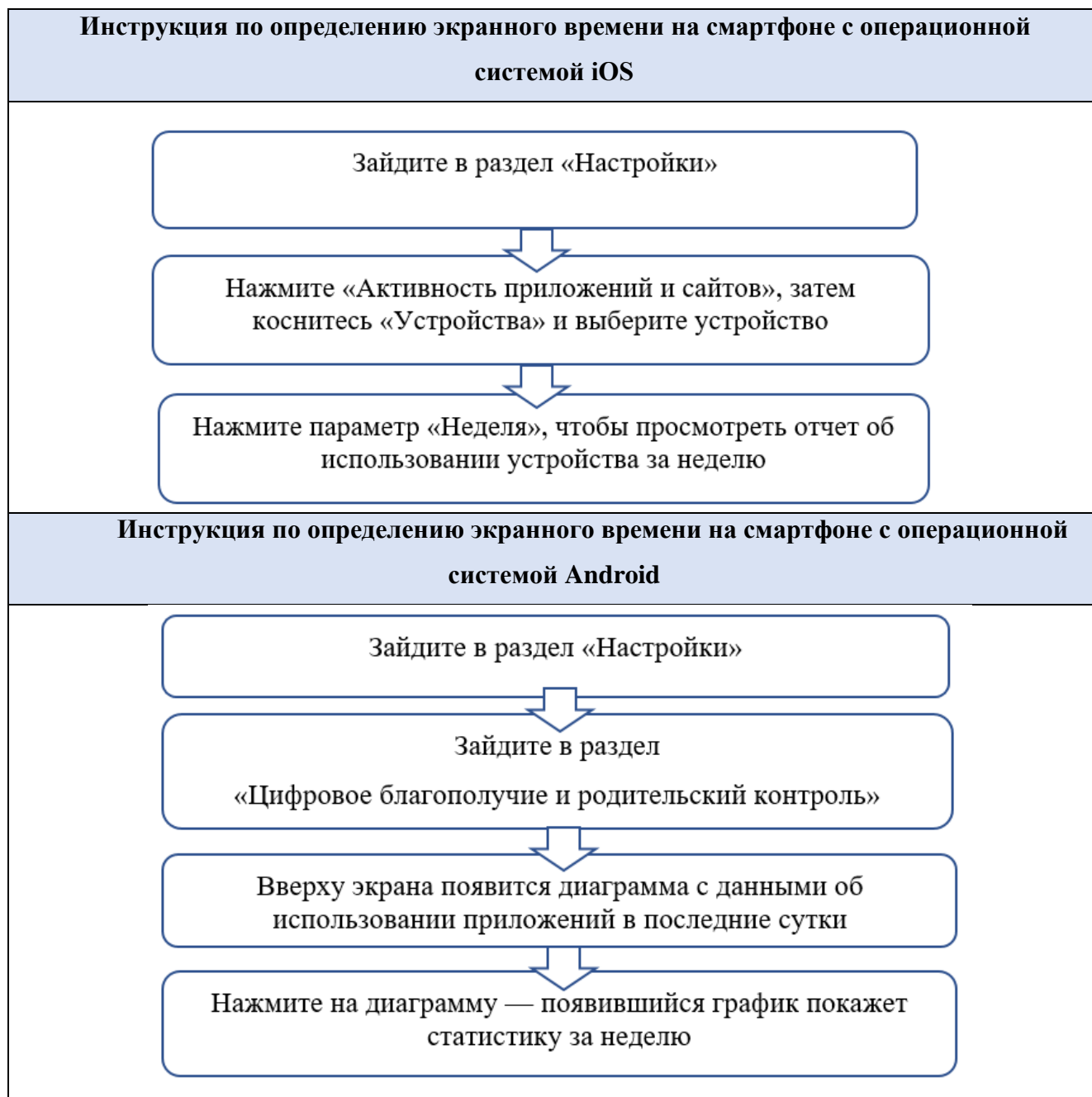
| | | | | |
|---|-----|----|---|--|
| Дата заполнения: « » 202 г. | | | | |
| Ф.И.О. пациента: № пациента: | | | Дата рождения: | |
| Адрес места жительства: | | | Телефон: | |
| Социальный статус: Работники умственного труда <input type="checkbox"/> Работники физического труда <input type="checkbox"/> Обучающиеся в вузе <input type="checkbox"/> Безработные <input type="checkbox"/> | | | Личное мобильное устройство: iOS <input type="checkbox"/> Android <input type="checkbox"/> | |
| Анамнез заболевания: Возраст начала акне: | | | | |
| Лечение | Нет | Да | Длительность терапии | Эффективность терапии |
| Системная терапия: | | | | |
| Антибиотики | | | | + <input type="checkbox"/> - <input type="checkbox"/> |
| Системный изотретиноин | | | | + <input type="checkbox"/> - <input type="checkbox"/> |
| Комбинированные оральные контрацептивы (КОК) | | | | + <input type="checkbox"/> - <input type="checkbox"/> |
| Спиронолактон | | | | + <input type="checkbox"/> - <input type="checkbox"/> |
| Топическая терапия: | | | | |
| Азелаиновая кислота | | | | + <input type="checkbox"/> - <input type="checkbox"/> |
| Бензоила пероксид (БПО) | | | | + <input type="checkbox"/> - <input type="checkbox"/> |
| Адапален | | | | + <input type="checkbox"/> - <input type="checkbox"/> |
| Клиндамицин | | | | + <input type="checkbox"/> - <input type="checkbox"/> |
| Фиксированные топические комбинации: | | | | |
| БПО+адапален | | | | + <input type="checkbox"/> - <input type="checkbox"/> |
| Клиндамицин+БПО | | | | + <input type="checkbox"/> - <input type="checkbox"/> |
| Посещали ли Вы косметолога? | | | <input type="checkbox"/> ДА <input type="checkbox"/> НЕТ Если вы ответили ДА, то укажите ранее выполненные процедуры у косметолога: | |
| Наследственность: | | | Сопутствующие заболевания: | |
| Тяжесть заболевания (GAGS): | | | | |
| 1 неделя: | | | 16 неделя: | |

| | | | | | |
|---|--|----------|---|--|----------|
| Качество сна (PSQI): | | | | | |
| 1 неделя: | | | 16 неделя: | | |
| Качество жизни дерматологических пациентов (DLQI): | | | | | |
| 1 неделя: | | | 16 неделя: | | |
| Уровень тревоги и депрессии пациентов с акне (HADS): | | | | | |
| 1 неделя: | | | 16 неделя: | | |
| Индекс массы тела ИМТ (кг/м²): | | | | | |
| 1 неделя: | | | 16 неделя: | | |
| Средняя длительность экранного времени проведенного за смартфоном: | | | | | |
| 1 неделя: | | | 16 неделя: | | |
| Зависимость от использования смартфона (SAS-SV): | | | | | |
| 1 неделя: | | | 16 неделя: | | |
| Использование смартфона за час до сна: | | | | | |
| 1 неделя: <input type="checkbox"/> ДА <input type="checkbox"/> НЕТ | | | 16 неделя: <input type="checkbox"/> ДА <input type="checkbox"/> НЕТ | | |
| Лабораторные методы исследования: | | | | | |
| 1 неделя: | | | 16 неделя: | | |
| ЛГ | | мМЕ/мл | ЛГ | | мМЕ/мл |
| ФСГ | | мМЕ/мл | ФСГ | | мМЕ/мл |
| ЛГ/ФСГ | | - | ЛГ/ФСГ | | - |
| 17-ОНР | | нмоль/л | 17-ОНР | | нмоль/л |
| ДГАЭ-С | | мкмоль/л | ДГАЭ-С | | мкмоль/л |
| НОМА-IR | | - | НОМА-IR | | - |
| ИФР-1 | | нг/мл | ИФР-1 | | нг/мл |
| Тестостерон свободный | | нмоль/л | Тестостерон свободный | | нмоль/л |
| Диагноз: | | | | | |
| Исследовательская группа: | | | | | |
| Назначения: | | | | | |

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

Глобальная система оценки акне (GAGS)

| Локализация высыпаний | Фактор * Баллы поражения (0-4) = Глобальная оценка | |
|--|--|--|
| Лоб | 2 | Глобальная оценка: 1-18 легкая степень 19-30 средняя степень 31-38 тяжелая степень ≥39 очень тяжелая степень |
| Правая щека | 2 | |
| Левая щека | 2 | |
| Нос | 1 | |
| Подбородок | 1 | |
| Грудь и верхняя часть спины | 3 | |
| Баллы поражений: 0 - поражений нет; 1 ≥ для одного комедона; 2 ≥ для одной папулы; 3 ≥ для одной пустулы; 4 ≥ для одного узла. | | |

ПРИЛОЖЕНИЕ В**Поиск встроенного приложения для определения экранного времени на смартфонах с операционной системой iOS и Android**

ПРИЛОЖЕНИЕ Г

Питтсбургский индекс качества сна (PSQI)

| | | | | |
|---|-------------------------------------|------------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Инструкция: Следующие вопросы касаются вашего обычного режима сна за последний месяц. | | | | |
| 1. В какое время Вы обычно ложитесь спать? _____ | | | | |
| 2. Сколько времени (в минутах) Вам требуется, чтобы заснуть каждую ночь? _____ | | | | |
| 3. В какое время Вы обычно просыпаетесь? _____ | | | | |
| 4. Сколько часов Вы в среднем спите ночью? (Это может отличаться от количества часов, которые вы проводите в постели) _____ | | | | |
| 5. В течение прошедшего месяца как часто у Вас были проблемы со сном, потому что Вы... | Ни разу в течение последнего месяца | Менее, чем один раз в неделю | Один или два раза в неделю | Три или более раз в неделю |
| a. не могли уснуть в течение 30 минут | | | | |
| b. просыпались в середине ночи или под утро | | | | |
| c. были вынуждены встать, чтобы воспользоваться ванной комнатой | | | | |
| d. не могли свободно дышать | | | | |
| e. кашляли или громко храпели | | | | |
| f. чувствовали, что холодно | | | | |
| g. чувствовали, что жарко | | | | |
| h. видели плохие сны | | | | |
| i. испытывали боль | | | | |
| j. Другая(ие) причина(ы), пожалуйста, напишите _____ | | | | |
| Как часто за прошедший месяц у Вас были проблемы со сном из-за этой причины? | | | | |
| б. За прошедший месяц как часто Вы принимали лекарства, которые помогают уснуть? | | | | |

| | | | | |
|---|----------------------------------|---------------------------------------|---|---------------------------|
| 7. В течение последнего месяца как часто у вас возникали проблемы с бодрствованием во время вождения автомобиля, приема пищи или участия в общественной деятельности? | | | | |
| 8. За прошедший месяц насколько сложно было Вам сохранять достаточный настрой на то, чтобы сделать все дела? | Совсем не сложно | Лишь чуть-чуть сложно | Немного сложно | Очень сложно |
| 9. Как бы Вы в целом оценили качество своего сна за последний месяц? | | | | |
| 10. Есть ли у Вас партнер, с которым делите постель, или сосед по комнате? | Нет, проживаю один(на) в комнате | Партнер /сосед живут в другой комнате | Партнер /сосед в той же комнате, в другой постели | Делим постель с партнером |
| 11. Если у Вас есть половой партнер или сосед по комнате, спросите его/ее, как часто за прошедший месяц у Вас были | | | | |
| а. Громкий храп | | | | |
| б. Длительные задержки дыхания во время сна | | | | |
| в. Подергивания ногами во время сна. | | | | |
| д. Эпизоды дезориентации или замешательства в период сна | | | | |
| е. Другие проявления беспокойства во время Вашего сна: _____ | | | | |

ПРИЛОЖЕНИЕ Д

Дерматологический индекс качества жизни (DLQI)

| | | |
|---|------------------------|--|
| 1. Испытывали ли Вы зуд, жжение или болезненность на прошлой неделе? | Очень сильно | |
| | Достаточно сильно | |
| | Незначительным образом | |
| | Нет | |
| 2. Испытывали ли Вы ощущение неловкости или смущение в связи с состоянием Вашей кожи? | Очень сильно | |
| | Достаточно сильно | |
| | Нет | |
| 3. Как сильно Ваши проблемы с кожей мешали Вам заниматься уборкой дома или покупками? | Очень сильно | |
| | Достаточно сильно | |
| | Нет | |
| 4. Насколько сильно состояние Вашей кожи влияло на выбор Вашего гардероба на прошлой неделе? | Очень сильно | |
| | Достаточно сильно | |
| | Нет | |
| 5. Как сильно влияло состояние Вашей кожи на Ваш досуг и социальную активность на прошлой неделе? | Очень сильно | |
| | Достаточно сильно | |
| | Нет | |
| 6. На прошлой недели состояние Вашей кожи мешало Вам заниматься спортом? | Очень сильно | |
| | Достаточно сильно | |
| | Нет | |
| 7. Пропускали ли Вы учебу, отсутствовали на работе из-за состояния Вашей кожи? | Да | |
| | Нет | |
| Если Вы ответили «нет», то насколько сильно Вас беспокоило состояние Вашей кожи, когда вы находились на работе или учебе? | Сильно | |
| | Незначительно | |
| | Не беспокоило | |
| 8. Влияло ли состояние Вашей кожи на Ваши отношения с родственниками, партнерами, друзьями на прошлой неделе? | Очень сильно | |
| | Достаточно сильно | |
| | Нет | |
| 9. Насколько сильно Ваши проблемы с кожей влияли на Вашу сексуальную жизнь? | Очень сильно | |
| | Достаточно сильно | |
| | Нет | |
| 10. На прошлой неделе насколько сильно лечение заболевания кожи причиняло Вам неудобства, отнимало время, создавало проблемы? | Очень сильно | |
| | Достаточно сильно | |
| | Нет | |

ПРИЛОЖЕНИЕ Е

Госпитальная шкала Тревоги и Депрессии (HADS)

| | Часть 1 (оценка уровня тревоги) | Часть 2 (оценка уровня депрессии) |
|----|---|--|
| 1. | <p>Я испытываю напряжение, мне не по себе</p> <input type="checkbox"/> 3- все время <input type="checkbox"/> 2- часто <input type="checkbox"/> 1- иногда <input type="checkbox"/> 0- совсем не испытываю | <p>То, что приносило мне большое удовольствие, и сейчас вызывает у меня такое же чувство</p> <input type="checkbox"/> 3- определенно, это так <input type="checkbox"/> 2- наверное, это так <input type="checkbox"/> 1- лишь в очень малой степени, это так <input type="checkbox"/> 0- это совсем не так |
| 2. | <p>Я испытываю страх, кажется, что что-то ужасное может вот-вот случится</p> <input type="checkbox"/> 3- определенно это так и страх очень велик <input type="checkbox"/> 2- да, это так, но страх не очень велик <input type="checkbox"/> 1- иногда, но меня это не беспокоит <input type="checkbox"/> 0- совсем не испытываю | <p>Я способен рассмеяться и увидеть в том или ином событии смешное</p> <input type="checkbox"/> 3- определенно, это так <input type="checkbox"/> 2- наверное, это так <input type="checkbox"/> 1- лишь в очень малой степени, это так <input type="checkbox"/> 0- совсем не способен |
| 3. | <p>Беспокойные мысли крутятся у меня в голове</p> <input type="checkbox"/> 3- постоянно <input type="checkbox"/> 2- большую часть времени <input type="checkbox"/> 1- время от времени и не так часто <input type="checkbox"/> 0- только иногда | <p>Я испытываю бодрость</p> <input type="checkbox"/> 3- совсем не испытываю <input type="checkbox"/> 2- очень редко <input type="checkbox"/> 1- иногда <input type="checkbox"/> 0- практически все время |
| 4. | <p>Я легко могу присесть и расслабиться</p> <input type="checkbox"/> 3- определенно, это так <input type="checkbox"/> 2- наверно, это так <input type="checkbox"/> 1- лишь изредка, это так <input type="checkbox"/> 0- совсем не могу | <p>Мне кажется, что я стал все делать очень медленно</p> <input type="checkbox"/> 3- практически всё время <input type="checkbox"/> 2- часто <input type="checkbox"/> 1- иногда <input type="checkbox"/> 0- совсем нет |
| 5. | <p>Я испытываю внутреннее напряжение или дрожь</p> <input type="checkbox"/> 3- совсем не испытываю <input type="checkbox"/> 2- иногда <input type="checkbox"/> 1- часто <input type="checkbox"/> 0- очень часто | <p>Я не слежу за своей внешностью</p> <input type="checkbox"/> 3- определенно, это так <input type="checkbox"/> 2- я не уделяю этому столько времени, сколько нужно <input type="checkbox"/> 1- может быть, я стал меньше уделять этому времени <input type="checkbox"/> 0- я слежу за собой так же, как и раньше |
| 6. | <p>Я испытываю неусидчивость, мне постоянно нужно двигаться</p> <input type="checkbox"/> 3- определенно, это так <input type="checkbox"/> 2- наверно, это так <input type="checkbox"/> 1- лишь в некоторой степени, это так <input type="checkbox"/> 0- совсем не испытываю | <p>Я считаю, что мои дела (занятия, увлечения) могут принести мне чувство удовлетворения</p> <input type="checkbox"/> 3- точно так же, как и обычно <input type="checkbox"/> 2- да, но не в той степени, как раньше <input type="checkbox"/> 1- значительно меньше, чем обычно <input type="checkbox"/> 0- совсем так не считаю |
| 7. | <p>У меня бывает внезапное чувство паники</p> <input type="checkbox"/> 3- очень часто <input type="checkbox"/> 2- довольно часто <input type="checkbox"/> 1- не так уж часто <input type="checkbox"/> 0- совсем не бывает | <p>Я могу получить удовольствие от хорошей книги, радио или телепрограммы</p> <input type="checkbox"/> 3- часто <input type="checkbox"/> 2- иногда <input type="checkbox"/> 1- редко <input type="checkbox"/> 0- очень редко |

ПРИЛОЖЕНИЕ Ж

Короткая версия шкалы зависимости от смартфона (SAS-SV)

| | ВОПРОСЫ | Категорически не согласен | Не согласен | Частично не согласен | Частично согласен | Согласен | Полностью согласен |
|----|--|----------------------------------|--------------------|-----------------------------|--------------------------|-----------------|---------------------------|
| 1 | Пропуск запланированной работы из-за использования смартфона | | | | | | |
| 2 | Вам трудно сосредоточиться на уроке, при выполнении заданий или во время работы из-за использования смартфона | | | | | | |
| 3 | Ощущение боли в запястьях или задней части шеи при использовании смартфона | | | | | | |
| 4 | Чувствую себя некомфортно без смартфона | | | | | | |
| 5 | Чувствую нетерпение и раздражение, когда не держу в руках смартфон | | | | | | |
| 6 | Я всегда думаю о своем смартфоне, даже когда я им не пользуюсь | | | | | | |
| 7 | Я никогда не откажусь от использования смартфона, даже если это уже сильно влияет на мою повседневную жизнь | | | | | | |
| 8 | Постоянно проверяю свой смартфон, чтобы не пропустить разговоры между другими людьми в социальных сетях (WhatsApp, Telegram и др.) | | | | | | |
| 9 | Пользуюсь смартфоном дольше, чем планировал | | | | | | |
| 10 | Окружающие говорят мне, что я слишком много пользуюсь смартфоном | | | | | | |

ПРИЛОЖЕНИЕ И

Опросник восполнения лекарств и приверженности к ним (ARMS)

| № | Вопросы | «никогда» | «иногда» | «часто» | «всегда» |
|----|--|-----------|----------|---------|----------|
| 1 | Как часто вы забываете принять лекарства? | | | | |
| 2 | Как часто вы решаете не принимать лекарства? | | | | |
| 3 | Как часто вы забываете получать лекарства по рецепту? | | | | |
| 4 | Как часто у вас заканчиваются лекарства? | | | | |
| 5 | Как часто вы пропускаете прием лекарства перед визитом к врачу? | | | | |
| 6 | Как часто вы пропускаете прием лекарств, когда чувствуете себя лучше? | | | | |
| 7 | Как часто вы пропускаете прием лекарств, когда чувствуете себя плохо? | | | | |
| 8 | Как часто вы пропускаете прием лекарств из-за своей неосторожности? | | | | |
| 9 | Как часто вы меняете дозу лекарств в соответствии со своими потребностями (например, когда принимаете больше или меньше таблеток, чем положено)? | | | | |
| 10 | Как часто вы забываете принять лекарство, если его нужно принимать чаще одного раза в день? | | | | |
| 11 | Как часто вы откладываете пополнение запасов лекарств из-за того, что они стоят слишком дорого? | | | | |
| 12 | Как часто вы планируете заранее и пополняете запасы лекарств до того, как они закончатся? | | | | |

ПРИЛОЖЕНИЕ К**Рекомендации по гигиене сна**

| |
|---|
| 1. Не ложитесь спать, пока не почувствуете сонливость. Если вы не хотите спать, встаньте с постели и займитесь чем-нибудь другим, пока не почувствуете сонливость. |
| 2. Регулярные ритуалы перед сном помогут вам расслабиться и подготовить тело ко сну (чтение, теплая ванна и т. д.). |
| 3. Старайтесь вставать каждое утро в одно и то же время (включая выходные и праздники). |
| 4. Старайтесь спать полноценно каждую ночь и по возможности избегайте дневного сна (если вам необходимо вздремнуть, ограничьтесь 1 часом и избегайте сна после 15:00). |
| 5. Используйте кровать только для сна и интимной близости; не для каких-либо других действий, таких как просмотр телевизора, использование компьютера или телефона и т. д. |
| 6. По возможности избегайте употребления кофеина (если необходимо употреблять кофеин, избегайте употребления кофеина после обеда). |
| 7. По возможности избегайте употребления алкоголя (если необходимо употреблять алкоголь, избегайте употребления непосредственно перед сном). |
| 8. Никогда не курите сигареты и другие системы нагревания табака. |
| 9. Подумайте о том, чтобы избегать высокоинтенсивных упражнений непосредственно перед сном (чрезвычайно интенсивные упражнения могут повысить уровень кортизола, что ухудшает сон). |
| 10. Убедитесь, что в спальне тихо, темно и немного прохладно. |
| 11. Избегайте синего света, излучаемого экранами минимум за 2 часа до сна (смартфонов, ноутбуков, мониторов). Синий свет подавляет выработку мелатонина, необходимого для сна. Избегайте текстовых сообщений, социальных сетей, игр и использования приложений. |