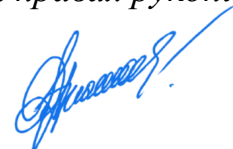


ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОСТОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи



Аркатова Екатерина Анатольевна

Оптимизация терапии акне с учётом особенностей микробиоты кожи

3.1.23. Дерматовенерология

1.5.11. Микробиология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор

Сидоренко Ольга Анатольевна

доктор медицинских наук, доцент

Летяева Ольга Ивановна

Ростов-на-Дону – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	6
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	16
1.1 Акне у женщин репродуктивного возраста: эпидемиология, клинико-патогенетические особенности и терапевтические подходы	16
1.1.1 Эпидемиологические аспекты акне у женщин репродуктивного возраста, психосоциальные последствия и особенности ведения пациенток	16
1.1.2 Клинические фенотипы акне у женщин репродуктивного возраста. Особенности локализации, морфологии элементов и течения у женщин 18-45 лет	19
1.1.3 Среднетяжелые формы акне у женщин репродуктивного возраста (клинико-диагностические особенности и прогностические аспекты).....	21
1.1.4 Современные представления о патогенезе акне у женщин репродуктивного возраста.....	24
1.1.5 Терапевтические ограничения при планировании беременности: ключевые вызовы и обоснование приоритета комбинированной топической терапии	25
1.2 Роль микробиоты кожи в патогенезе акне (от дисбиоза к персонализированным подходам)	27
1.2.1 Физиология кожного микробиома: состав, стабильность и функции	27
1.2.2 Дисбиоз как ключевое звено патогенеза акне.....	29
1.2.3 Вклад других микроорганизмов	32
1.2.4 Микробиота глубоких слоев кожи и волосяного фолликула: гипотеза о фолликулярном дисбиозе как ядре воспаления	33
1.3 Методология и обоснование выбора комплекса методов панч-биопсии и газовой хромато-масс-спектрометрии для исследования микробиоты глубоких слоев кожи.....	35
1.4 Терапевтические стратегии при среднетяжелом акне у женщин репродуктивного возраста: обоснование комбинированного подхода	37
1.4.1 Терапевтические ограничения и выбор базовой терапии.....	37

1.4.2 Широкополосный импульсный свет как патогенетически обоснованное дополнение к топической терапии	38
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	41
2.1 Дизайн исследования	41
2.2 Формирование и клиническое описание исследуемых групп. Разработка и применение специализированного опросника	46
2.3. Методы клинико-инструментальной оценки	49
2.3.1 Инструментальные методы оценки (морфофункциональная диагностика состояния кожи).....	49
2.3.2 Клинические методы оценки	52
2.4 Методы забора биоматериала и микробиологического исследования (поверхностный тампон и панч-биопсия).....	54
2.5 Методика определения микроорганизмов по химическим маркерам с применением метода хромато-масс-спектрометрии	55
2.6 Методы терапии и оценки эффективности.....	56
2.7 Описание используемых методов статистического анализа	61
ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКИЕ И МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ АКНЕ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА	63
3.1 Клинико-anamnestическая характеристика пациенток в зависимости от возрастной группы	63
3.1.1 Локализация и морфология высыпаний	63
3.1.2 Поствоспалительные изменения и триггеры обострений.....	65
3.1.3 Возраст дебюта и наследственный анамнез	68
3.2 Особенности качества жизни и психосоциальных запросов у женщин с акне репродуктивного возраста.....	69
3.2.1 Оценка влияния на отдельные сферы жизни и приоритетные запросы к врачу (данные авторского опросника)	69
3.2.2 Комплексная оценка качества жизни и симптомов с использованием валидированных шкал.....	72

3.3 Морфофункциональное состояние кожи в зависимости от возраста (инструментальная диагностика).....	75
3.3.1 Оценка функциональных и биомеханических параметров на системе Aramo ASL	76
3.3.2 Результаты оценки с помощью мультиспектрального анализатора кожи	78
3.4 Репродуктивные планы как ключевой фактор, определяющий выбор терапии акне.....	81
3.4.1 Возрастные особенности репродуктивного анамнеза и планов.....	81
3.4.2 Влияние репродуктивных планов на выбор терапевтической стратегии	82
3.5 Сравнительная характеристика среднетяжелых вульгарных и поздних акне у женщин репродуктивного возраста.....	84
ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ВИДОВОГО И КОЛИЧЕСТВЕННОГО СОСТАВА МИКРОБИОТЫ С ПОВЕРХНОСТИ И БОЛЕЕ ГЛУБОКИХ СЛОЁВ ЭПИДЕРМИСА, ДЕРМЫ И САЛЬНО- ВОЛОСЯНОГО АППАРАТА КОЖИ ЛИЦА ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА, СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ	89
4.1 Сравнительный анализ состава микробиоты с поверхности и более глубоких слоёв эпидермиса, дермы и сально-волосного аппарата кожи лица здоровых женщин (сравнительный анализ парных образцов «тампон» и «панч» в контрольной группе)	89
4.1.1 Качественные (видовые) различия микробиоты поверхностных и глубоких слоёв кожи.....	89
4.1.2 Количественные различия микробиоты поверхностных и глубоких слоёв кожи	91
4.2 Сравнительный анализ состава микробиоты более глубоких слоёв эпидермиса, дермы и сально-волосного аппарата кожи лица здоровых женщин в зависимости от возрастной группы (группа «18-24 лет» и группа «25-45 лет»).....	102
4.3 Сравнительный анализ микробиоты глубоких слоев кожи у женщин с вульгарными (18-24 года) и поздними (25-45 лет) акне.....	112

4.4 Сравнительный анализ микробиоты глубоких слоев кожи у здоровых женщин и пациенток с акне	121
ГЛАВА 5. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ И МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ СТАНДАРТНОЙ И КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ СРЕДНЕТЯЖЕЛЫХ АКНЕ	127
5.1 Оценка клинической эффективности терапии	128
5.2 Влияние терапии на состояние микробиоты глубоких слоев кожи.....	134
5.3 Сравнительный анализ эффективности методов лечения и обсуждения результатов.....	138
5.4 Оценка частоты рецидивов через 24 недели после завершения терапии.....	141
5.5 Клинические примеры лечения женщин с вульгарными и поздними акне комбинированным методом	143
ВЫВОДЫ	147
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	149
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	156
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	157
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	158
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	160
ПРИЛОЖЕНИЕ А	187
ПРИЛОЖЕНИЕ Б.....	190
ПРИЛОЖЕНИЕ В	191
ПРИЛОЖЕНИЕ Г	196
ПРИЛОЖЕНИЕ Д	197

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Акне относится к хроническим неинфекционным воспалительным заболеваниям пилосебацейного комплекса [3, 133, 134], клинически проявляющееся полиморфизмом высыпаний: комедонами (открытыми и закрытыми) и воспалительными элементами (папулами, пустулами, узлами) [3, 52, 133]. Чаще всего акне проявляется в подростковом возрасте, но в последние годы отмечается устойчивая тенденция к увеличению частоты встречаемости акне среди пациентов старше 25 лет, особенно у женщин [78, 121, 195, 214]. Такие акне классифицируют как поздние акне взрослых женщин (*acne tarda*), которые могут персистировать с подросткового возраста или впервые манифестировать в зрелом периоде [77, 78, 124, 157, 215].

Современные представления о патогенезе акне смещают акцент на роль микробиоты кожи и её взаимосвязь с нарушением функции эпидермального барьера как один из ключевых патогенетических механизмов [5, 19, 28, 34, 57, 70, 92]. Показано, что *C. acnes* является одним из доминирующих представителей нормального микробиома кожи человека, участвующим в поддержании барьерных свойств кожи, и включает различные филогенетические кластерные группы (филотипы *C. acnes*) [5, 19, 34, 64, 107, 115, 162, 187].

Персонализированный подход к лечению женщин репродуктивного возраста со среднетяжелыми акне должен учитывать такие факторы как ответ на предшествующее лечение, психотип пациентки [29, 73, 136], личные предпочтения и затраты, и особо, репродуктивные планы женщины и связанные с этим ограничения в выборе терапии [77, 86, 114, 156, 174, 221, 228].

Актуальные российские и международные рекомендации по лечению среднетяжелых форм акне предлагают использовать топические препараты, среди которых предпочтение отдается фиксированным комбинациям, что может обеспечить более высокую эффективность и переносимость, снизить

резистентность к антибиотикам и повысить приверженность пациентки к проводимому лечению [17, 32, 49, 62, 76, 184, 218]. В свою очередь, включение в терапевтические протоколы широкополосного импульсного света (IPL), способного избирательно воздействовать на ткани и оказывать противовоспалительное, регенеративное и модулирующее воздействие на кожный иммунный ответ и микробное сообщество, обосновано и перспективно [12, 24, 27, 116, 118, 164, 210, 219]. Таким образом, терапевтическая стратегия, объединяющая фиксированную комбинацию адапалена и бензоила пероксида с широкополосным импульсным светом основана на принципе синергичного и адресного воздействия на ключевые звенья патогенеза акне. Локальный характер воздействия каждого из компонентов и отсутствие системных эффектов определяют высокий профиль безопасности данной комбинации, что имеет принципиальное значение для женщин репродуктивного возраста, в том числе планирующих беременность.

Степень разработанности темы исследования

В основе патофизиологии акне лежит сложное взаимодействие нескольких ключевых факторов, взаимно усиливающих действие друг друга: повышенная выработка кожного сала с изменением его состава [89, 96, 106], гиперкератинизация волосяных фолликулов в результате гиперпролиферации и аномальной дифференциации кератиноцитов верхней части фолликула [106, 129, 160], фолликулярная пролиферация *C. acnes*, а также развитие и поддержание воспалительного ответа [3, 5, 19, 52, 75, 103, 133, 141, 185]. Существующие клинические особенности *acne tarda*, отличающие эту форму от классического *acne vulgaris* [79, 108, 121, 182, 207], служат основанием для дискуссии о вариативности патогенетических механизмов акне у разных возрастных групп.

У пациентов с акне определенные фенотипы *C. acnes* являются основным триггером развития воспалительного процесса [5, 19, 107, 135]. Накоплены данные о том, что при акне происходят значительные изменения качественного и количественного состава микробиоты кожи в целом. В частности, *Cutibacterium*

granulosum, *Staphylococcus epidermidis* и др. конкурируют с *C. acnes* за пространство и субстрат, предотвращая рост потенциальных патогенов [65, 99, 100, 205, 209].

Состав поверхностной эпидермальной микробиоты находится под влиянием воздействия окружающей среды и экспозом-факторов (косметика, стресс, курение, воздействие ультрафиолета, питание, загрязнение окружающей среды) [34, 213] и менее стабилен, чем состав дермального сообщества [226]. Несмотря на доказанные различия в микробном составе поверхностных и глубоких слоёв кожи [9, 19, 149, 223, 226], комплексный анализ состава глубокой микробиоты у здоровых женщин и пациенток с разными клиническими фенотипами акне до настоящего времени не проводился. Имеющиеся данные остаются фрагментарными, что не позволяет охарактеризовать возраст-ассоциированные профили дисбиоза и ограничивает разработку патогенетически обоснованных методов терапии, направленных на коррекцию глубоких микробных нарушений. При этом доказательная база, касающаяся именно комбинации фотолечения с топической медикаментозной терапией у женщин репродуктивного возраста со среднетяжелыми акне, остается недостаточной для формирования однозначных рекомендаций, хотя появляются отдельные исследования, подтверждающие перспективность такого подхода [12, 24, 67, 150, 211].

Таким образом, комбинированное применение топической медикаментозной терапии препаратом фиксированной комбинации адапалена и бензоила пероксида в сочетании с фотолечением в виде широкополосного некогерентного света (длина волны 400–1200 нм) у женщин репродуктивного возраста с папуло-пустулезной формой среднетяжелых вульгарных и поздних акне имеет все теоретические предпосылки для включения в терапевтический комплекс лечения пациентов данного профиля, что определило актуальность, цель и задачи данного исследования.

Цель и задачи исследования

Цель исследования:

Цель данного диссертационного исследования – разработать и научно обосновать комбинированный метод терапии вульгарных и поздних акне у женщин репродуктивного возраста со среднетяжелой формой заболевания с учетом клинико-микробиологических особенностей.

Задачи исследования:

1. Оценить клинические и морфофункциональные особенности среднетяжелых вульгарных и поздних акне у женщин репродуктивного возраста.
2. Изучить особенности микробиоты глубоких слоев кожи у здоровых женщин репродуктивного возраста.
3. Проанализировать особенности микробиоты глубоких слоев кожи у женщин репродуктивного возраста со среднетяжелыми вульгарными и поздними формами акне.
4. Разработать комбинированный метод терапии вульгарных и поздних акне у женщин репродуктивного возраста, страдающих среднетяжелыми формами заболевания, с учетом выявленных особенностей микробиоты.
5. Оценить влияние комбинированного метода терапии, включающего топическое медикаментозное лечение и широкополосный импульсный свет на клиническую эффективность и состояние микробиоты глубоких слоев кожи у женщин репродуктивного возраста со среднетяжелыми вульгарными и поздними акне.

Научная новизна

1. Впервые проведено сравнительное исследование видового и количественного состава поверхностной и глубокой микробиоты кожи лица здоровых женщин репродуктивного возраста в образцах биоматериала,

полученных двумя способами: тампоном с поверхности кожи и инвазивным методом (панч-биопсия);

2. Впервые выявлены и охарактеризованы специфические профили дисбиоза глубоких слоев кожи, ассоциированные с возрастными формами акне.

3. Впервые разработан и патогенетически обоснован комбинированный метод терапии среднетяжелых акне у женщин репродуктивного возраста, включающий топическую терапию фиксированной комбинацией адапалена и бензоила пероксида в сочетании с курсом широкополосного импульсного света (400-1200 нм).

4. Установлен синергический эффект данного подхода, который реализуется за счет сочетанного воздействия на ключевые звенья патогенеза: подавления патогенных штаммов *C. acnes*, стимуляции роста протективной комменсальной микрофлоры *S. epidermidis* и улучшения морфофункциональных параметров кожи. Доказано статистически значимое превосходство комбинированного метода над стандартной терапией по комплексу критериев, включая клиническую эффективность (достижение снижения воспалительных элементов $\geq 70\%$ у 85-90% пациенток) и улучшение качества жизни.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость работы состоит в получении новых данных о видовых и количественных особенностях микробиоты глубоких слоев кожи у здоровых женщин и пациенток с вульгарными и поздними акне в репродуктивном возрасте.

Предложен новый метод комбинированной терапии акне среднетяжелых форм у женщин репродуктивного возраста, который включает топическое медикаментозное лечение препаратом фиксированной комбинации адапалена и бензоила пероксид и широкополосный импульсный свет (длина волны 400-1200 нм).

Доказано, что предложенный метод препятствует развитию формирования симптомокомплекса постакне, не нарушает репродуктивные планы женщины, что в значительной мере расширяет возможности практикующего врача-дерматолога и врача-косметолога при выборе терапевтических подходов при этом заболевании, в особенности у женщин репродуктивного возраста.

Методология и методы исследования

Настоящее исследование выполнено в формате открытого проспективного контролируемого исследования со сравнительным анализом в параллельных группах. Работа проводилась в период с 2017 по 2025 гг. и состояла из двух последовательных блоков - диагностического и терапевтического.

На начальном этапе проведено анкетирование 104 женщин репродуктивного возраста (18-45 лет) с акне. По результатам скрининга сформирована исследовательская группа из 81 пациентки со среднетяжелыми формами акне, соответствующих критериям включения/исключения. Диагностический блок включал клинико-anamнестическое исследование с использованием авторского опросника, комплексную клинико-инструментальную оценку с применением валидированных шкал (IGA, ДИКЖ, ДИШС, ECCA) и инструментальных методов (мультиспектральный анализ кожи, Aramo Smart Lite (ASL)), а также исследование микробиоты кожи методом газовой хромато-масс-спектрометрии с забором биоматериала поверхностным тампоном и панч-биопсией. Терапевтический блок исследования включал 81 пациентку со среднетяжелыми формами акне, которые были распределены на 4 клинические группы в соответствии с возрастной характеристикой акне и видом получаемой терапии и предусматривал сравнительную оценку эффективности стандартной терапии (фиксированная комбинация адапалена 0,1% и бензоил пероксида 2,5%) и комбинированного метода, дополненного курсом широкополосного импульсного света (400-1200 нм) на аппарате M22 (Lumenis Ltd., Израиль). Распределение пациенток в подгруппы стандартной (А) и комбинированной (Б) терапии внутри каждой возрастной

когорты проводилось методом простой рандомизации для обеспечения сопоставимости групп по возрасту, исходной тяжести акне и репродуктивным планам.

Протокол проведения исследования был одобрен локальным независимым этическим комитетом ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России (Протокол №18/17 от 26.11.2017 г., Протокол №8/25 от 24.04.2025 г.).

Положения, выносимые на защиту

1. У женщин репродуктивного возраста выявлены клинικο-морфофункциональные различия, соответствующие различным фенотипам акне - вульгарному (18–24 года) и позднему (25–45 лет), статистически значимо различающимся по параметрам гидратации, эластичности, себосекреции и уровню порфиринов, что отражает возраст-ассоциированные изменения кожи.

2. Микробиота глубоких слоёв кожи у здоровых женщин репродуктивного возраста представляет собой стабильную видоспецифичную экосистему, которая качественно и количественно отличается от поверхностной и характеризуется возраст-ассоциированными различиями в таксономическом составе.

3. При среднетяжелых акне формируются специфические возраст-ассоциированные профили дисбиоза глубоких слоёв кожи: для вульгарных акне (18–24 года) типично доминирование аутохтонной грамположительной флоры, для поздних акне (25–45 лет) – глубокий структурный дисбиоз с преобладанием анаэробных условно-патогенных микроорганизмов и дефицитом протективных видов по сравнению со здоровыми женщинами.

4. Разработанный комбинированный метод терапии среднетяжелых акне у женщин репродуктивного возраста, включающий топическое применение фиксированной комбинации адапалена 0,1% и бензоила пероксида 2,5 % в сочетании с курсом широкополосного импульсного света (длина волны 400–1200 нм), обладает статистически значимо более высокой клинической эффективностью по сравнению со стандартной топической терапией, обеспечивая выраженный

регресс воспалительных элементов, улучшение качества жизни и субъективных симптомов.

5. Комбинированная терапия обеспечивает целенаправленную коррекцию возраст-ассоциированных профилей дисбиоза глубоких слоёв кожи, что проявляется достоверным подавлением *Cutibacterium acnes*, стимуляцией роста протективного *Staphylococcus epidermidis* и снижением маркеров глубокого структурного дисбиоза, причём степень нормализации микробного профиля напрямую коррелирует с клиническим улучшением, подтверждая ключевую роль коррекции дисбиоза в достижении терапевтического успеха.

Степень достоверности и апробация результатов

Степень достоверности полученных результатов определяется достаточным числом пациенток, формированием сравнимых групп на основе четких критериев включения и исключения, использованием современных клиничко-лабораторных и инструментальных методов диагностики, а также применением адекватных методов статистической обработки данных с оценкой значимости различий.

Основные положения диссертационной работы были доложены и обсуждены на региональной научно-практической конференции "Никольские чтения. Акценты на иммуноопосредованные заболевания кожи» ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России 11.11.2021г., региональной научно-практической конференции "4-е Никольские чтения. Синтез науки и практики в дерматологии и косметологии» 12.10.2024г., региональной научно-практической конференции "5-е Никольские чтения. Синтез науки и практики в дерматологии и косметологии» 25.10.2025г., на кафедральных научно-практических конференциях 16.10.2017, 01.04.2025г., 28.10.2025г.

Ценность результатов научной работы автора подтверждается получением патента на изобретение № 2796315 РФ, Заявл.13.02.2023; Оpubл. 22.05.2023 Бюл. № 15 "Способ лечения вульгарных акне" от 22.05.2023 г.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют пунктам 2, 5 и 9 паспорта специальности 3.1.23. Дерматовенерология в части изучения этиологии и патогенеза акне, разработки комбинированного метода лечения с применением топических средств и физиотерапевтического воздействия, а также пунктам 13 и 16 паспорта специальности 1.5.11. Микробиология в части исследования симбиотических микробных сообществ кожи и межмикробных взаимодействий у здоровых лиц и пациентов с акне.

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 9 работ, в том числе 4 научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий ВАК при Минобрнауки России; 1 патент; 4 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Внедрение результатов исследования в практическую деятельность

Результаты диссертационной работы внедрены в учебный процесс на кафедре кожных и венерических болезней ФГБУ ВО РостГМУ, учебный процесс на факультете повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБУ ВО РостГМУ в составе программы ДПП ПК «Акне. Розацеа. Актуальные протоколы терапии от теории к практике».

Практическое применение результаты работы нашли в лечебной работе Клиники РостГМУ, медицинского центра ООО «ЦДМ» (город Ростов-на-Дону), а также специализированных отделениях и профильных медицинских центрах, оказывающих помощь по профилю «Дерматология», «Косметология».

Личный вклад автора

Автором была самостоятельно проведена работа по обработке и анализу данных из российских и зарубежных источников литературы. В рамках исследования автор самостоятельно осуществлял отбор пациентов, собирал анамнез и распределял их по группам в соответствии с установленными критериями включения и невключения, проводил забор биологического материала для микробиологического исследования.

Автором самостоятельно назначались курсы терапии и проводились физиотерапевтические процедуры (фотолечение).

Полученные результаты подвергались автором систематизации и статистической обработке.

Структура и объем диссертации

Диссертация выполнена на 197 страницах печатного текста. Включает в себя введение, обзор литературы, главу материалы и методы исследования, 3 главы результатов собственных исследований, клинические примеры, заключение, выводы и практические рекомендации. Диссертация иллюстрирована 37 таблицами, 27 рисунками. Список литературы включает 231 источник (59 отечественных и 172 зарубежных).

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Акне у женщин репродуктивного возраста: эпидемиология, клинико-патогенетические особенности и терапевтические подходы

1.1.1 Эпидемиологические аспекты акне у женщин репродуктивного возраста, психосоциальные последствия и особенности ведения пациенток

Акне (вульгарные угри) традиционно считалось заболеванием подросткового возраста. Однако в последние десятилетия отмечается значительный рост заболеваемости акне среди взрослых женщин репродуктивного возраста (18-45 лет), что стало серьезной медико-социальной проблемой [50, 53, 131, 158, 191]. Популяционные исследования в различных регионах подтверждают высокую распространенность и клиническую специфику акне у женщин этой возрастной группы, что диктует необходимость адаптации диагностических и терапевтических подходов [139].

Эпидемиологические данные свидетельствуют о высокой распространенности акне в этой группе: от 50-54% у женщин 20-29 лет до 26-30% в возрасте 40-45 лет [53, 102, 121, 180].

Доля женщин, обращающихся за помощью по поводу акне в возрасте старше 18 лет, составляет значительную часть пациентов дерматолога, причем у многих из них (до 40-85%) заболевание либо впервые проявляется, либо персистирует после 25 лет [2, 53, 225]. Этот рост связывают с комплексом факторов экспозома: стресс, диета, комедогенная косметика, загрязнение окружающей среды, эндокринные сдвиги [53, 213].

Социально-психологическое бремя акне у женщин репродуктивного возраста чрезвычайно высоко и часто недооценивается. Видимые проявления на лице оказывают глубокое негативное влияние:

- Психоэмоциональное состояние: Повышенная частота тревоги, депрессии, снижение самооценки [73, 136, 189, 202]. Исследования показывают, что симптомокомплекс постакне оказывает даже более негативное влияние на психическое состояние и качество жизни, чем само активное акне, особенно у пациенток старше 20 лет, приводя к развитию тревожно-депрессивных расстройств и дисморфофобии [29, 123].

- Социальная и профессиональная жизнь: Стеснение, избегание социальных контактов, публичных мероприятий, трудности в личных отношениях и карьере [77, 104].

- Стигматизация: особенно выражена у женщин с акне, так как заболевание не соответствует социальным ожиданиям "чистой кожи" во взрослом возрасте [180].

Влияние акне на качество жизни и психоэмоциональное состояние признается столь значимым, что его систематическая оценка и коррекция должны быть неотъемлемым компонентом комплексного ведения пациента [124, 128, 142]. Влияние на качество жизни, измеряемое Дерматологическим индексом качества жизни (ДИКЖ, DLQI) [126], у женщин 18-45 лет со среднетяжелым акне значительно хуже, чем у мужчин или подростков с аналогичной тяжестью [78, 183]. Средние баллы ДИКЖ часто достигают категории "Очень сильное/Экстремальное влияние" (11-20+ баллов), сопоставимой с псориазом [4]. Наиболее страдают аспекты: симптомы (зуд, боль), повседневная деятельность, социальная/досуговая активность, личные отношения [124, 142].

Специфика ведения пациенток репродуктивного возраста со среднетяжелым акне диктует необходимость учета ряда особых потребностей. Приоритетное значение имеют репродуктивные планы, требующие исключения потенциально тератогенных препаратов (системные ретиноиды, тетрациклины), тщательного обсуждения вопросов контрацепции и соблюдения периода ожидания после завершения терапии [50, 74, 114, 133, 156, 174]. Особую актуальность этому придает тот факт, что, согласно данным европейских исследований, уровень соблюдения программ по предотвращению беременности на фоне терапии

изотретиноином остается неудовлетворительно низким (всего 6-26% рецептов соответствуют стандартам), что приводит к незапланированным беременностям (0.2-1 на 1000 женщин) и высокому проценту их прерывания (65-87%) [50]. Пациентки демонстрируют высокую мотивацию к достижению быстрого и стойкого клинического улучшения, что обуславливает необходимость акцента на эффективном контроле воспаления как ключевом факторе профилактики постакне (рубцовых изменений и дисхромий) [72, 145, 159]. Особенности толерантности кожи: у женщин репродуктивного возраста нередко отмечается повышенная чувствительность кожных покровов по сравнению с подростковой популяцией, что сопровождается снижением переносимости местных терапевтических средств [20, 182]. Повышенная чувствительность кожи требует щадящих топических средств (низкие концентрации, эмоленты) и режимов физиотерапии [110, 172]. Значимой потребностью пациенток является реализация комплексного эстетического подхода, ориентированного не только на купирование активного воспаления, но и на коррекцию последствий акне, включая рубцы и пигментацию, а также на улучшение текстуры и общего состояния кожи. Возрастные изменения, характеризующиеся естественным снижением продукции коллагена и эластина, способствуют усугублению клинической картины атрофических рубцов, что дополнительно усиливает эстетический дискомфорт и мотивирует женщин к полноценной реабилитации [130, 196, 225].

Таким образом, акне у женщин 18-45 лет – распространенная проблема с выраженным негативным влиянием на качество жизни, включая различные аспекты личной и социальной активности. Специфика потребностей (репродуктивные планы, чувствительная кожа, потребность в эффективности и эстетике) требует разработки безопасных, комплексных и персонализированных терапевтических стратегий [50, 77, 157, 207, 224].

1.1.2 Клинические фенотипы акне у женщин репродуктивного возраста. Особенности локализации, морфологии элементов и течения у женщин 18-45 лет

Акне у женщин репродуктивного возраста представляет собой гетерогенную группу заболеваний, которые по современным данным подразделяются на два основных клинико-патогенетических фенотипа, выделяемых на основе времени дебюта и характера течения: персистирующие (persistent) и поздние (late-onset) акне [2, 3, 50, 77, 78, 134]. Классическое вульгарное акне (acne vulgaris), манифестировавшее в подростковом периоде (12-18 лет), к началу репродуктивного возраста может развиваться по двум основным сценариям:

1. Регрессирующее течение (разрешение заболевания к 18-25 года);
2. Персистирующее (стойкое) течение (продолжение заболевания после 18 лет.

Отдельно выделяется фенотип поздних акне (acne tarda, late-onset acne), впервые манифестирующий после 25 лет. Таким образом, для женщин репродуктивного возраста клинически значимыми и требующими активного врачебного вмешательства являются два фенотипа: персистирующие (как исход вульгарных) и поздние акне. Данное разделение имеет принципиальное значение для понимания патогенеза, прогноза и выбора персонализированной терапевтической тактики.

Персистирующие акне определяются как угревая болезнь, начавшаяся в подростковом периоде (12-18 лет) и продолжающая своё течение после 18 лет. Этот фенотип отражает процесс хронизации классического вульгарного акне (acne vulgaris), что позволяет рассматривать его как персистирующую форму вульгарных акне [2, 50, 77, 134, 182]. По данным исследований, персистирующие акне составляют 60-80% всех случаев акне у женщин 18-25 лет и 20-40% у женщин 25-45 лет [2, 3, 29, 126, 175]. Клиническая картина характеризуется смешанными высыпаниями, включающими как открытые и закрытые комедоны, так и воспалительные элементы (папулы, пустулы). У 30% пациенток отмечается

преобладание воспалительных элементов [50, 134]. Типичная локализация – классическая Т-зона (лоб, нос, подбородок), унаследованная от подросткового периода, однако с возрастом наблюдается тенденция к распространению на нижнюю треть лица [3, 33, 70, 150, 171].

Поздние акне (*acne tarda*) диагностируются в случаях, когда угревые высыпания впервые появляются после 25 лет у женщин без значимого анамнеза акне в подростковом возрасте [2, 3, 50]. Это принципиально иной фенотип, не являющийся продолжением классического вульгарного акне [50, 77, 78, 79, 80]. Эпидемиологические данные свидетельствуют, что они встречаются у 20-40% женщин 25-45 лет, с пиком дебюта в 25-35 лет [2, 72, 131, 157, 180]. В отличие от персистирующей формы, для поздних акне характерно доминирование воспалительных элементов (эритематозные папулы, пустулы, узлы) при относительной редкости комедонов (менее 30% случаев) [2, 50, 77, 78]. Патогномоничным клиническим признаком является устойчивая U-образная (нижне-лицевая) локализация высыпаний – нижняя часть лица, периоральная область, подбородок и шея, что наблюдается у 85% пациенток [2, 78, 157]. Современные исследования также указывают на потенциальные особенности кожной микробиоты у пациенток с *acne tarda*, отличающиеся от таковых при вульгарных акне, что предполагает различия в патогенетических механизмах [7, 8, 15, 43].

Сравнительный анализ клинических характеристик выявляет существенные различия между фенотипами, значимые для интерпретации результатов. Персистирующие (вульгарные) акне отличаются более ранним началом, смешанным характером высыпаний и Т-зональной локализацией. Для поздних акне характерно преобладание воспалительных элементов, U-образное распределение, а также более выраженная связь с менструальным циклом (50-60% случаев) [2, 3, 77, 178]. Критически важным является установленный более высокий риск осложнений при позднем фенотипе: формирования стойкой эритемы (до 35%), атрофических рубцов (до 25%) и поствоспалительной гиперпигментации (до 45%) [2, 68, 137, 159, 177].

Особое внимание при ведении данной категории пациенток требует учёт частой коморбидности с синдромом чувствительной кожи, нередко с розацеаподобным компонентом (эритема, жжение), что отмечается у 40-60% женщин, особенно с поздними акне [2, 20, 68, 97, 172]. Это накладывает существенные ограничения на выбор терапевтических средств, требуя применения препаратов с минимальным раздражающим потенциалом.

Важным аспектом является также значительное психосоциальное бремя заболевания. Поздние акне часто вызывают более выраженный психологический дискомфорт, что связано с несоответствием социальным ожиданиям «чистой кожи» у взрослых женщин [177]. Это проявляется снижением самооценки, тревожностью, депрессией и ограничением социальной активности [73, 77, 123, 142], что необходимо учитывать при разработке комплексных подходов к лечению.

Таким образом, дифференциация между персистирующими (вульгарными) и поздними акне у женщин репродуктивного возраста имеет ключевое значение для персонализированного подхода к терапии. Сравнительный анализ возрастных групп 18-24 лет и 25-45 лет, репрезентативно отражающих распределение этих фенотипов, позволяет разрабатывать дифференцированные терапевтические стратегии с учётом клинического фенотипа заболевания, особенностей локализации и морфологии элементов, сопутствующих кожных проявлений и психосоциального статуса пациентки [133]. Особое внимание должно быть уделено профилактике и лечению осложнений при поздних формах акне, а также коррекции сопутствующей кожной гиперчувствительности [48, 68, 157, 172].

1.1.3 Среднетяжелые формы акне у женщин репродуктивного возраста (клинико-диагностические особенности и прогностические аспекты)

Среднетяжелое акне является преобладающей формой заболевания у женщин 18-45 лет, обращающихся за специализированной помощью, составляя 45-60% случаев в данной возрастной группе [157], что определяет его высокую

клиническую значимость и подтверждается дизайном современных исследований, специально посвященных данной категории пациентов [43, 51].

Клиническая картина характеризуется выраженным полиморфизмом с преобладанием воспалительных элементов, что соответствует папуло-пустулезной форме, типичной для взрослых женщин [2, 3, 42, 52, 53]. Типичной является локализация высыпаний в нижней трети лица, линии подбородка и шеи [52, 53, 77, 158]. Кожные проявления включают 15-40 воспалительных папул и пустул, редко - единичные узловатые элементы (менее 5) [133, 158]. Особенностью является высокая частота сопутствующих состояний: стойкая эритема встречается у 42% пациенток, а поствоспалительная гиперпигментация - у 58% [191]. Важным аспектом является четкая связь обострений с менструальным циклом - у 68% женщин отмечается ухудшение состояния за 5-7 дней до менструации [53, 79, 178].

Диагностические критерии основаны на комплексной оценке. Согласно международным консенсусам, к среднетяжелой форме относят случаи с 15-40 воспалительными элементами при оценке по шкале IGA (Investigator's Global Assessment) в 3 балла (умеренная степень) [133]. Особое диагностическое значение имеет выявление сопутствующего синдрома чувствительной кожи, который значимо часто встречается у пациенток с акне и требует особого подхода к терапии [20, 77, 97, 163].

Прогностические аспекты имеют ключевое значение в ведении данной категории пациенток. Риск рубцевания у женщин репродуктивного возраста (ЖРВ) определяется комплексом факторов, среди которых ключевую роль играют тяжесть и длительность воспаления [53, 72, 159], несвоевременное начало адекватной терапии [216], а также наследственная предрасположенность и механические манипуляции с элементами сыпи (эксориации) [157, 159]. Преобладающим типом рубцов являются атрофические [72, 77, 151]; гормональные нарушения, в частности синдром поликистозных яичников (СПКЯ), существенно повышают риск формирования рубцовой ткани за счет поддержания персистирующего воспаления [112, 229]. Важнейшей стратегией, направленной на снижение риска рубцевания,

является раннее назначение эффективной противовоспалительной терапии, способной быстро купировать активность процесса [72, 159, 184].

Психосоциальное воздействие проявляется значительным снижением качества жизни: у 65% пациенток показатель DLQI превышает 10 баллов, что соответствует категории "значительное влияние" [225]. Риск развития тревожных расстройств увеличивается в 3.1 раза, причем женщины испытывают более выраженную психологическую нагрузку по сравнению с мужчинами даже при меньшей клинической выраженности акне, что отражает большую чувствительность самооценки к эстетическим изменениям кожи [183]. Пациентки сообщают о повышенном уровне стигматизации, избегании социальных контактов и снижении качества интимных отношений, причем эта связь наблюдается независимо от объективной тяжести акне, опосредуясь через снижение самооценки [124]. Комплексное лечение, включающее скрининг психических симптомов и междисциплинарную поддержку, демонстрирует улучшение как клинических, так и психосоциальных исходов [142].

Особую сложность представляет терапия в связи с ограничениями при планировании беременности: системные ретиноиды обладают доказанным тератогенным действием и абсолютно противопоказаны [228], а применение тетрациклинов связано с риском нарушения развития костной ткани и дисколорации зубов плода [86]. В связи с этим приоритет отдается топической терапии (бензоилпероксид, азелаиновая кислота), а назначение любых системных препаратов требует строгих мер контрацепции [33, 50, 224].

Таким образом, среднетяжелая форма акне, являющаяся наиболее частой причиной обращения к врачу, концентрирует в себе ключевые проблемы акне у женщин репродуктивного возраста. Она характеризуется воспалительным характером высыпаний (15-40 папул/пустул), типичной ниже-лицевой локализацией и высокой частотой осложнений (ПВГ, рубцы). Лечение осложняется частой кожной чувствительностью, выраженным психосоциальным бременем и, что критично, строгими ограничениями при планировании беременности. Эта совокупность факторов обуславливает необходимость разработки эффективных,

безопасных и комплексных терапевтических стратегий, направленных на быстрое подавление воспаления и профилактику долгосрочных последствий [50, 77, 124, 133, 158, 159, 191, 224].

1.1.4 Современные представления о патогенезе акне у женщин репродуктивного возраста

Патогенез акне у женщин 18-45 лет является мультифакторным, в основе которого лежит взаимодействие четырех ключевых звеньев: фолликулярный гиперкератоз, дисбиоз микробиоты, воспаление и гиперактивность сальных желез, образующих порочный круг [15, 33, 42, 52, 89].

Современная парадигма смещает акцент с системной гиперандрогении как ведущей причины на комплекс локальных изменений кожи и микробного сообщества [15, 19, 77, 158]. При этом современная концепция патогенеза подчеркивает интеграцию эндокринных дисфункций и нарушений иммунного ответа кожи [230], что определяет важность учета гормонального статуса как значимого модифицирующего фактора [143]. У части пациенток, особенно с синдромом поликистозных яичников, значимы гормональные факторы, включая повышение уровня сывороточных андрогенов [53, 80, 95, 101]. У многих женщин с акне, особенно с поздней формой, эти показатели остаются в пределах нормы и слабо коррелируют с тяжестью заболевания [84, 182, 203]. Проспективные исследования подтверждают, что у данной категории пациенток могут наблюдаться иные формы гормональных отклонений, опосредованные преимущественно на уровне тканевого метаболизма и рецепторной чувствительности, а в качестве основных клинических триггеров обострений отмечаются стресс и менструальный цикл [66, 178].

Центральную роль играет дисбиоз фолликулярной микробиоты, характеризующийся снижением разнообразия, доминированием патогенных фило типов *S. acnes* (IA1, IA2) и уменьшением комменсальных фило типов (II, III) независимо от гормонального статуса [187, 209]. Эти штаммы активируют

ключевые провоспалительные пути: инфламмасому NLRP3 с выработкой IL-1 β и Th17-ответ с продукцией IL-17 [179, 187].

Параллельно происходят важные локальные изменения кожи: повышение экспрессии андрогеновых рецепторов и активности 5 α -редуктазы I типа при нормальном уровне системных гормонов [96, 201], а также изменение состава кожного сала (рост скваленпероксидов, дефицит линолевой кислоты), что нарушает барьерную функцию фолликула [93].

Значимым модифицирующим фактором выступает экспозом: диета с высоким гликемическим индексом, хронический стресс, комедогенная косметика и загрязнители окружающей среды усугубляют гиперсекрецию себума, обструкцию фолликулов и воспаление [168, 213, 231]. Патогенетическая связь между диетой и акне может опосредоваться активацией сигнального пути инсулин/IGF-1, который через транскрипционный фактор FoxO1 регулирует процессы липогенеза в себоцитах и фолликулярного гиперкератоза [167]. Инсулинорезистентность усиливает синтез андрогенов и липогенез в себоцитах [147]. Метформин улучшает инсулинорезистентность, но не является терапией первой линии для лечения акне и должен назначаться по показаниям метаболического статуса [170].

Таким образом, патогенез акне у женщин репродуктивного возраста характеризуется сложным взаимодействием дисбиоза микробиоты, активации специфических воспалительных каскадов и локальных изменений в коже, что обосновывает необходимость комплексного терапевтического подхода, направленного на все ключевые звенья [77, 133].

1.1.5 Терапевтические ограничения при планировании беременности: ключевые вызовы и обоснование приоритета комбинированной топической терапии

Лечение среднетяжелого акне у женщин, активно планирующих беременность, сопряжено со строгими ограничениями из-за доказанных рисков для

плода ключевых системных препаратов [133]. Изотретиноин для перорального приема обладает доказанным тератогенным действием, что делает его применение в данный период недопустимым [221, 224, 228]. Использование тетрациклинов (доксциклин, миноциклин) также ограничено из-за потенциального риска для плода [224, 227]. Системная гормональная терапия (комбинированные оральные контрацептивы, блокаторы андрогенных рецепторов) требует отмены на этапе планирования зачатия за несколько месяцев до зачатия [74, 224], а монотерапия топическими антибиотиками не рекомендована из-за высокого риска развития резистентности [133].

В этих условиях приоритет отдается эффективной и безопасной наружной терапии. В соответствии с современными международными и российскими рекомендациями [32, 33, 181], препаратом выбора (уровень убедительности рекомендаций А) для лечения папуло-пустулезных форм акне средней степени тяжести является фиксированная комбинация адапалена (0,1%) и бензоилпероксида (2,5%). Данная комбинация обладает комедонолитическим, противовоспалительным и антимикробным действием в отношении *C. acnes*, при этом бензоилпероксид не индуцирует развитие резистентности [133, 181]. Важно отметить, что эта комбинация также способствует профилактике формирования рубцов [184, 216].

Для женщин, планирующих беременность, в качестве монотерапии могут рассматриваться азелаиновая кислота (15% или 20%) или бензоилпероксид (2,5-5%) [33, 155, 224]. Однако при необходимости воздействия на несколько патогенетических факторов одновременно (гиперкератоз, воспаление, микробная колонизация), клинически обоснованным является применение комбинированных топических средств с доказанной эффективностью, таких как адапален/БПО, которые характеризуются минимальной системной абсорбцией и благоприятным профилем безопасности при местном применении [76, 174, 181, 218]. Окончательное решение о назначении должно приниматься врачом-дерматовенерологом с учетом индивидуальной клинической картины.

Таким образом, строгие ограничения на применение системных препаратов у пациенток, планирующих беременность, формируют клиническую потребность в высокоэффективных наружных схемах лечения. Комбинация адапалена и БПО, имеющая высокий уровень рекомендаций в национальных руководствах, представляет собой патогенетически обоснованный вариант терапии, требующий дальнейшего изучения и оптимизации ее применения в данной категории пациентов, в том числе в комбинации с физическими методами лечения (например, широкополосным импульсным светом – IPL), синергичный эффект такой комбинации является предметом настоящего исследования.

1.2 Роль микробиоты кожи в патогенезе акне (от дисбиоза к персонализированным подходам)

1.2.1 Физиология кожного микробиома: состав, стабильность и функции

Кожный микробиом представляет собой сложную динамическую экосистему, состоящую из бактерий, грибов, вирусов и архей, которая формирует уникальный для каждого индивидуума и анатомического участка метагеном [5, 63, 92, 169, 223]. Его состав и стабильность являются критическими факторами для поддержания гомеостаза кожи и ее барьерной функции [34, 56, 57, 217]. Это сообщество, являясь неотъемлемой частью общей микробиоты человека [40], можно рассматривать как голобионт, где макроорганизм и его симбионты функционируют как единое целое [198].

Резидентную микробиоту здоровой кожи формируют преимущественно бактерии, относящиеся к нескольким ключевым типам (филумам) [34, 69, 223]:

- *Actinobacteria* – наиболее распространенный тип, включающий ключевые для физиологии и патогенеза акне роды *Cutibacterium* (ранее *Propionibacterium*), в особенности вид *C. acnes*, а также *Corynebacterium* [57, 107, 209];

- *Firmicutes* – второй по численности тип, представленный преимущественно коагулазонегативными стафилококками, такими как *Staphylococcus epidermidis*, играющими важную протективную роль [99, 205];

- *Proteobacteria* представлены родами *Pseudomonas* и *Acinetobacter* [34, 223];

- *Bacteroidetes* включают, в частности, род *Prevotella* [34].

Относительная численность представителей типов *Proteobacteria* и *Bacteroidetes* обычно ниже и варьирует в зависимости от локализации и состояния кожи [34].

Важными компонентами микробиоты также являются грибы, с абсолютным доминированием дрожжей рода *Malassezia* [200], и эктопаразиты микроскопические клещи рода *Demodex* (*D. folliculorum*, *D. brevis*), колонизирующие волосяные фолликулы и сальные железы [94].

Хотя кожный микробиом взрослого человека относительно стабилен, он подвержен влиянию широкого спектра эндогенных и экзогенных факторов [34, 217, 223]. К эндогенным факторам относят возраст, генетическую предрасположенность, гормональный статус и состояние врожденного и адаптивного иммунитета [34, 98]. Экзогенные факторы, или экспозом, включают особенности личной гигиены, использование косметических и лекарственных средств (особенно антибиотиков), воздействие ультрафиолетового излучения, диету, психоэмоциональный стресс и уровень загрязнения окружающей среды [34, 217, 223]. Современные исследования показывают, что состав и вариабельность микробного сообщества значительно различаются в зависимости от глубины забора материала. Более того, в глубоких, дермальных слоях кожи может существовать относительно универсальный и стабильный микробиом, общий для разных анатомических зон [226].

Резидентная микробиота выполняет ряд критически важных функций для поддержания кожного барьера и системного иммунитета [41, 99, 105]:

- барьерная (колонизационная резистентность) функция, проявляющаяся конкуренцией с транзиторными и патогенными микроорганизмами за адгезионные

рецепторы и питательные субстраты, а также продукцией бактериоцинов и других антимикробных веществ (например, бактериоцины *S. epidermidis*) [63, 99, 205];

- иммуномодулирующая функция выражается в постоянном взаимодействии с резидентной микробиотой и «обучает» кожную иммунную систему, способствуя развитию толерантности и корректному функционированию. Микробные ассоциированные молекулярные паттерны (MAMP) стимулируют кератиноциты и резидентные иммунные клетки к выработке антимикробных пептидов (дефензинов, кателицидинов) и влияют на дифференцировку Т-лимфоцитов [41, 88, 98, 138];

- метаболическая функция проявляется в расщеплении компонентов пота и кожного сала с образованием биоактивных метаболитов. Например, *S. acnes* продуцирует короткоцепочечные жирные кислоты (пропионовую кислоту), обладающие противовоспалительными и бактериостатическими свойствами, что способствует поддержанию кислого pH кожи и подавлению патогенов [125, 199]. Основные функции резидентной микробиоты включают формирование барьерной функции через конкуренцию с патогенами за питательные вещества и адгезию, продукцию бактериоцинов (антимикробные пептиды, например, бактериоцины *S. epidermidis*), поддержание кислого pH [56, 205].

Таким образом, кожный микробиом представляет собой не пассивное сообщество, а активный функциональный орган, интегрированный в систему поддержания кожного гомеостаза. Нарушение его состава и стабильности (дисбиоз) является одним из центральных звеньев в патогенезе многих дерматозов, включая акне [5, 15, 19, 28, 34, 39, 41, 56, 57, 92, 107].

1.2.2 Дисбиоз как ключевое звено патогенеза акне

При акне развивается характерный дисбиоз – нарушение баланса и функций кожной микробиоты, что рассматривается как центральное патогенетическое звено [87, 107, 187]. Он характеризуется комплексом взаимосвязанных изменений:

1. Снижение α -разнообразия, а именно то, что в очагах поражения наблюдается уменьшение количества видов микроорганизмов и нарушение равномерности их распределения по сравнению со здоровой кожей, что отражает дестабилизацию микробной экосистемы и снижение ее устойчивости [187]. Современные подходы к анализу микробиома подчеркивают важность не только качественного, но и количественного профилирования для точной оценки таких сдвигов [190];

2. Качественные и количественные сдвиги в составе ключевых таксонов: доминирование патогенных фило типов *Cutibacterium acnes* (вид *C. acnes* гетерогенен и включает несколько фило типов (IA1, IA2, IB, II, III)). При акне в пораженных фолликулах статистически значимо преобладают высоковирулентные фило типы, прежде всего IA1 (клоны SLST A1, A2), которые обладают повышенной способностью к адгезии, образованию биопленок, продукции провоспалительных медиаторов и проявляют комедогенную активность [108, 162, 187]; снижение доли комменсальных фило типов *C. acnes* и протективных видов (одновременно уменьшается представленность комменсальных фило типов (II, III), чаще ассоциированных со здоровой кожей [108, 187]). Также может снижаться численность других резидентных бактерий, таких как *Staphylococcus epidermidis*, который в норме конкурирует с *C. acnes* и модулирует иммунный ответ, производя антимикробные пептиды [65, 99, 205];

3. Нарушение колонизационной резистентности (описанные изменения (снижение разнообразия и уменьшение доли комменсалов) ослабляют способность микробного сообщества противостоять колонизации и экспансии условно-патогенных штаммов, замыкая порочный круг дисбиоза [65]).

Провоспалительные механизмы патогенных штаммов *C. acnes*: доминирующие при акне фило типы *C. acnes* инициируют и поддерживают воспаление через несколько ключевых путей: активация врожденного иммунитета через Toll-подобные рецепторы (TLR) (компоненты клеточной стенки бактерий (липотейхоевые кислоты, пептидогликан) выступают в роли патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (PAMP). Связываясь с TLR2 и TLR4 на

кератиноцитах и иммунных клетках, они активируют сигнальный каскад NF-κB, что приводит к повышенной экспрессии провоспалительных цитокинов (IL-1α, IL-1β, IL-6, IL-8, TNF-α) и хемокинов, привлекающих нейтрофилы в очаг [75, 144, 153]); активация инфламмасомы NLRP3 (*C. acnes* способен индуцировать сборку и активацию инфламмасомного комплекса NLRP3 в кератиноцитах и миелоидных клетках. Это приводит к каспазе-1-зависимому созреванию и секреции IL-1β - мощного пирогенного цитокина, играющего центральную роль в инициации воспаления и образовании микрокомедонов при акне [141, 185]). Роль IL-1β как центрального медиатора воспаления при акне делает его важной мишенью для понимания патогенеза [113, 220]; индукция Th17-зависимого иммунного ответа (Антигены *C. acnes* презентуются дендритными клетками, способствуя дифференцировке наивных Т-лимфоцитов в провоспалительные Th17-клетки. Эти клетки продуцируют IL-17A и IL-17F, которые усиливают хемотаксис нейтрофилов, активируют кератиноциты, усугубляют гиперкератоз и способствуют хронизации воспаления и деструкции тканей); прямое комедогенное и раздражающее действие (некоторые штаммы *C. acnes* продуцируют внеклеточные липазы, расщепляющие триглицериды кожного сала до свободных жирных кислот (например, олеиновой кислоты). Эти кислоты обладают раздражающим действием, индуцируют гиперпролиферацию фолликулярных кератиноцитов и способствуют формированию комедонов [89, 106]); стимуляция деструкции дермы (длительное воспаление, поддерживаемое *C. acnes*, способствует деградации внеклеточного матрикса. Было показано, что факторы *C. acnes* могут усиливать экспрессию промотора матриксной металлопротеиназы-2 (промММР-2) в себоцитах и фибробластах, что потенциально связывает персистирующее воспаление с повышенным риском формирования атрофических рубцов [85].

Таким образом, дисбиоз при акне представляет собой специфическую перестройку микробного сообщества с преобладанием вирулентных фенотипов *C. acnes* на фоне ослабления протективного комменсального фона. Эта перестройка является триггером для каскада иммуновоспалительных реакций, лежащих в

основе клинических проявлений заболевания, что подтверждает ключевую роль микробного дисбаланса в его патогенезе [107, 187, 209].

1.2.3 Вклад других микроорганизмов

Хотя *Cutibacterium acnes* остается центральным патогенетическим агентом, современные исследования подчеркивают, что дисбиоз при акне затрагивает все компоненты микробного консорциума кожи, включая бактерии, грибы и эктопаразитов, взаимодействие которых определяет тяжесть и характер течения заболевания.

Staphylococcus epidermidis, как доминирующий представитель коагулазонегативных стафилококков (CoNS), является ключевым модулятором кожного гомеостаза. В норме он выполняет протективную функцию, конкурируя с *C. acnes* за ресурсы и адгезию, продуцируя антимикробные пептиды (лантибиотики, такие как эпидермин), ферменты, расщепляющие биопленки, и короткоцепочечные жирные кислоты, подавляющие рост патогенов [65, 99, 205]. При дисбиозе наблюдается не просто снижение численности *S. epidermidis*, но и изменение функционального профиля его популяции. Некоторые штаммы способны формировать биопленки внутри фолликула, усиливая его обструкцию и инициируя воспаление, либо продуцировать протеазы, повреждающие эпидермальный барьер [99, 205]. Таким образом, нарушение баланса между протективными и потенциально провоспалительными штаммами *S. Epidermidis* может быть значимым фактором в патогенезе акне.

Cutibacterium granulosum часто колонизирует те же себорейные участки, что и *C. acnes*. Его роль изучена меньше, однако есть данные, указывающие на возможный синергизм с *C. acnes* при тяжелых и резистентных формах акне. Предполагается, что *C. granulosum* также способен продуцировать провоспалительные факторы и участвовать в поддержании хронического воспаления [186].

Дрожжеподобные грибы рода *Malassezia* (преимущественно *M. globosa*, *M. restricta*), будучи комменсалами, при определенных условиях становятся условными патогенами [200]. Их вклад в патогенез акне может быть связан с несколькими механизмами: продукцией липаз, расщепляющих триглицериды себума до раздражающих свободных жирных кислот; активацией каскада комплемента и провоспалительных цитокинов через рецепторы врожденного иммунитета; а также потенцированием воспалительного ответа, инициированного *C. acnes*. Это особенно актуально для акне на туловище (спина, грудь), где плотность колонизации *Malassezia* выше [200].

Клещ *Demodex folliculorum* является постоянным обитателем фолликулов. Его роль остается предметом дискуссии, однако накопленные данные свидетельствуют о том, что повышенная плотность колонизации ассоциирована с определенными клиническими фенотипами, напоминающими папуло-пустулезные и розацеаподобные высыпания [94]. Патогенное действие может быть опосредовано механической обструкцией устья фолликула, повреждением кератиноцитов хелицерами, а также переносом бактерий (включая *Bacillus oleronius*, чьи антигены могут стимулировать иммунный ответ) в более глубокие отделы фолликула, что усугубляет воспаление [94].

Таким образом, патогенез акне нельзя свести к простому избытку *C. acnes*. Это результат сложного дисбиотического сдвига во всем микробном сообществе, где нарушается баланс между различными видами бактерий, грибов и паразитов, что создает уникальный микробный «ландшафт», который определяет индивидуальные особенности течения заболевания и может служить мишенью для персонализированных терапевтических подходов.

1.2.4 Микробиота глубоких слоев кожи и волосяного фолликула: гипотеза о фолликулярном дисбиозе как ядре воспаления

Современные представления о патогенезе акне смещают фокус с поверхностной микробиоты на микробное сообщество глубоких отделов сально-

волосяного фолликула (СВФ) – анатомического эпицентра заболевания [188]. Традиционные неинвазивные методы (мазки, соскобы) отражают состав преимущественно транзитной и поверхностной микробиоты [223], тогда как ключевые события (гиперкератинизация инфундибулума, воспаление) происходят в анаэробной, липид-богатой среде фолликула. Сравнительные исследования демонстрируют принципиальные различия между поверхностными и глубинными микробными сообществами, полученными, соответственно, методом мазка и панч-биопсии [9, 13, 46, 55, 149, 226].

На этом основании сформирована ключевая гипотеза фолликулярного дисбиоза: воспаление при акне инициируется не поверхностной, а резидентной микробиотой глубоких отделов СВФ. Изменения в фолликулярной среде (гиперпролиферация кератиноцитов, гиперсекреция измененного себума) создают условия для избыточного роста и доминирования специфических патогенных фило типов *Cutibacterium acnes* (например, IA1 - клоны SLST A1, A2), обладающих повышенной адгезивностью, способностью к образованию биопленок и провоспалительным потенциалом [82, 108, 162].

Непосредственная близость этих колоний к фолликулярному эпителию, себоцитам и резидентным иммунным клеткам дермы делает их постоянным источником стимулов, запускающих каскад воспаления через несколько ключевых путей:

1. Активация Toll-подобных рецепторов (TLR2/TLR4) компонентами клеточной стенки *C. acnes*, приводящая к экспрессии провоспалительных цитокинов (IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α) и хемокинов через сигнальный путь NF- κ B [75, 144];

2. Активация инфламماسомы NLRP3 с последующим созревaniem и секрецией IL-1 β – центрального медиатора воспаления при акне [141, 185];

3. Индукция Th17-ответа и продукции IL-17A/IL-17F, усиливающих нейтрофильное воспаление и деструкцию тканей [103, 179].

Таким образом, фолликулярный дисбиоз с доминированием патогенных штаммов *C. acnes* рассматривается не как следствие, а как ключевое

инициирующее событие в патогенезе воспалительного акне. Данная гипотеза напрямую обосновывает необходимость прицельного изучения именно глубокой фолликулярной микробиоты, а не поверхностной, для понимания механизмов болезни и оценки эффективности терапии. Это определило выбор метода панч-биопсии для забора материала и газовой хроматографии-масс-спектрометрии микробных маркеров (ГХ-МС ММ) [36, 37, 42, 44] в качестве основного инструмента его анализа в настоящем исследовании.

1.3 Методология и обоснование выбора комплекса методов панч-биопсии и газовой хромато-масс-спектрометрии для исследования микробиоты глубоких слоев кожи

Для анализа тканевых образцов, полученных методом панч-биопсии, был выбран метод газовой хроматографии-масс-спектрометрии микробных маркеров (ГХ-МС) по Осипову [43, 44, 45]. Данный метод уже успешно применялся в предшествующих исследованиях для характеристики микробных ассоциаций при акне, продемонстрировав свою эффективность для выявления сложного состава кожной микробиоты, включая аэробные и анаэробные компоненты [4, 6, 37]. Его принцип основан на детекции и количественном определении видоспецифичных химических компонентов клеточных стенок микроорганизмов. Пробоподготовка образцов для анализа включала этап экстракции липофильных компонентов, основанный на принципах, описанных в классических методах работы с липидами биологических образцов [127].

Ключевые преимущества метода для данного исследования:

1. Абсолютная количественная оценка: определение концентраций микробных маркеров (мкг/г ткани) позволяет прямо сравнивать микробную нагрузку между группами [44];

2. Высокая таксономическая специфичность: идентификация микроорганизмов на уровне рода, вида с охватом некультивируемых видов [36, 44, 140];

3. Оценка актуальной колонизации: детекция маркеров преимущественно недавно погибших клеток отражает текущее состояние микробиоты, минуя проблему «мертвой ДНК» [194];

4. Оптимизация для тканевых образцов: стандартизированная процедура, эффективная для работы с липид-богатыми тканевыми образцами [36].

Метод ГХ-МС зарекомендовал себя как надежный инструмент для анализа сложных микробных сообществ в различных клинических материалах, включая биоптаты и секреты желез [45, 58]. Критически важным является его преимущество при работе с образцами, где ожидается низкая бактериальная биомасса. Методы, основанные на амплификации и секвенировании ДНК (NGS), в таких условиях крайне чувствительны к контаминации реагентов и лабораторных сред, а также детектируют не только ДНК живых, но и погибших микроорганизмов, что может искажать реальную картину резидентной микробиоты [146, 192]. В отличие от них, ГХ-МС, определяющий стабильные химические компоненты клеточных стенок, в значительной степени свободен от этих ограничений, обеспечивая более точную количественную оценку актуального микробного пула [36, 44].

Таким образом, комплекс методов панч-биопсии и газовой хромато-масс-спектрометрии для исследования микробиоты глубоких слоев был выбран как строго обоснованный методологический подход, поскольку: панч-биопсия обеспечивает репрезентативный доступ к целевому микробному сообществу глубины фолликула; ГХ-МС преодолевает основные ограничения альтернативных методов, предоставляя точные абсолютные количественные данные о составе и нагрузке резидентной микробиоты; этот синергичный подход позволяет напрямую решать задачи исследования: выявлять особенности фолликулярного дисбиоза при разных формах акне и объективно оценивать динамику микробиоты под влиянием терапии, устанавливая корреляции с клиническими исходами.

Выбор данной методологии обеспечивает получение новых данных о роли глубокого дисбиоза в патогенезе акне, что соответствует цели и научной новизне диссертационного исследования.

1.4 Терапевтические стратегии при среднетяжелом акне у женщин репродуктивного возраста: обоснование комбинированного подхода

1.4.1 Терапевтические ограничения и выбор базовой терапии

Особую клиническую сложность представляет ведение именно среднетяжелых форм акне, наиболее частых в практике и широко обсуждаемых в современных публикациях [30, 31], у женщин, планирующих беременность, что накладывает дополнительные, строгие ограничения на применение системных препаратов в связи с необходимостью обеспечения безопасности для плода [50, 74, 224]. Ретроспективные данные клинической практики свидетельствуют о сохраняющейся актуальности проблемы воздействия тератогенных препаратов для лечения акне на плод [193]. Несмотря на продолжающееся изучение режимов с низкими дозами и интермиттирующих схем применения системных ретиноидов [117, 206], изотретиноин для перорального приема сохраняет статус абсолютно противопоказанного препарата при планировании беременности в связи с доказанным тератогенным действием [33, 221, 228]. Тетрациклины не применяются из-за риска нарушения развития костной ткани и дисколорации зубов плода [227]. Системная гормональная терапия требует отмены за несколько месяцев до зачатия [74]. Терапевтическая тактика формируется в соответствии с отечественными и международными клиническими рекомендациями, где ключевым принципом является назначение комбинированной топической терапии в качестве первой линии при папуло-пустулезных формах с отказом от монотерапии антибиотиками для профилактики резистентности [61, 83, 122]. Это формирует клиническую потребность в эффективных и безопасных топических схемах.

Основой терапии становится фиксированная комбинация адапалена (0,1%) и бензоила пероксида (БПО) (2,5%), что соответствует современным рекомендациям (уровень убедительности А) [32, 33, 181]. Данный выбор патогенетически обоснован: адапален нормализует фолликулярную кератинизацию и обладает

противовоспалительным действием [161, 231], а БПО оказывает антимикробное действие на *C. acnes* без индукции резистентности [109, 133, 165]. Комбинация также способствует профилактике рубцевания [184, 216], её профиль безопасности считается приемлемым при условии надёжной контрацепции, благодаря минимальной системной абсорбции (менее 2% для адапалена, менее 5% для БПО) [174]. Обзор современных аспектов патогенеза акне подчеркивает важность воздействия на все ключевые звенья [106, 111].

В качестве альтернативных топических средств рассматриваются и другие комбинации, например, клиндамицина и бензоила пероксида [11, 62], а также азелаиновая кислота [21] или комбинации с метронидазолом [22, 35], а также монотерапия азелаиновой кислотой (15-20%) [21, 33, 155]. При необходимости могут применяться короткие курсы системных антибиотиков, таких как азитромицин [133].

Критическими факторами успеха являются приверженность лечению, профилактика раздражения кожи и мультидисциплинарное взаимодействие с гинекологом [74, 172, 181, 224].

1.4.2 Широкополосный импульсный свет как патогенетически обоснованное дополнение к топической терапии

В условиях ограничений на системную терапию актуальным становится поиск физических методов, способных потенцировать эффект топических средств без увеличения системного риска. Актуальные международные руководства включают световые и лазерные методы в терапевтический арсенал при акне, учитывая их способность воздействовать на несколько патогенетических звеньев [161, 166], и отмечают потенциал таких аппаратных методов, как IPL, в качестве перспективного дополнения к стандартным схемам лечения для оптимизации результатов [132]. Широкополосный импульсный свет (IPL, 400–1200 нм) представляет собой такой метод с доказанной эффективностью при акне легкой и средней степени тяжести (снижение воспалительных элементов на 50–70% за

курс) [12, 116, 219]. Так, доказана эффективность IPL при разных фототипах кожи, включая пациентов III-IV типа по Фитцпатрику [212], а его способность модулировать экспрессию провоспалительных цитокинов, таких как TNF- α , создает научную основу для противовоспалительного действия [208]. Исследования также показывают, что IPL может конкурировать по эффективности с другими методами световой терапии, например, с фотодинамической терапией на основе 5-аминолевулиновой кислоты [222], и лазером Nd:YAG [173], при этом имея, как правило, лучший профиль переносимости.

Патогенетическое обоснование применения IPL комплексно: селективный фототермолиз сосудов уменьшает эритему и отек [148], подавляет экспрессию провоспалительных цитокинов (IL-1, TNF- α) [81, 208] (противовоспалительное действие); фотоинактивация *S. acne* за счет поглощения света бактериальными порфиринами (415 нм) [60, 71, 154] (антимикробное действие); мягкое тепловое воздействие временно снижает активность сальных желез и стимулирует неоколлагенез [90, 148, 204] (себостатический и регенераторный эффекты).

Важным преимуществом IPL перед фотодинамической терапией является отсутствие необходимости применения фотосенсибилизатора, что минимизирует риск выраженных воспалительных реакций и фототоксичности, обеспечивая более благоприятный профиль переносимости, особенно значимый для пациенток с чувствительной кожей [120, 197].

Особую ценность представляет способность IPL корректировать поствоспалительную эритему, так называемый резидуальный дефект, плохо поддающийся медикаментозной коррекции [148].

Синергизм с топической терапией является ключевым аргументом для комбинированного применения. IPL компенсирует ограничения топических средств, воздействуя на глубокие отделы фолликулов и сосудистый компонент. Исследования подтверждают, что комбинация IPL с топическими средствами (адапален, АНА) превосходит по эффективности монотерапию [119, 152, 176]. Подобный синергизм логически обоснован и для комбинации с фиксированной

комбинацией адапалена/БПО, что подтверждается предварительными данными [12, 27, 47, 54].

Профиль безопасности IPL благоприятен, так как воздействие локальное, системные эффекты отсутствуют, побочные реакции минимальны [12, 54, 118], что делает метод приемлемым для пациенток репродуктивного возраста.

Таким образом, для женщин репродуктивного возраста со среднетяжелым акне, особенно планирующих беременность, терапевтическая стратегия должна основываться на приоритете безопасности без ущерба для эффективности. Её ядром является фиксированная комбинация адапалена и БПО - препарат первой линии с высоким уровнем доказательности. Широкополосный импульсный свет (IPL) представляет собой патогенетически обоснованное, безопасное и синергичное дополнение, способное усилить противовоспалительный, антимикробный и регенераторный эффект базовой терапии.

Проведенный анализ литературы выявил междисциплинарный разрыв между фундаментальными микробиологическими знаниями и клинической практикой при ведении акне. В микробиологическом аспекте сохраняется дефицит данных о таксономической структуре и функции микробиоты глубоких слоёв кожи у здоровых лиц и особенностях фолликулярного дисбиоза при различных фенотипах акне. В клинико-терапевтическом аспекте отсутствуют исследования, комплексно оценивающие влияние синергичной терапии (адапален/БПО и IPL) на клинические исходы и статус микробного сообщества.

Целью данной работы является получение новых фундаментальных данных о микробиоценозе кожи и разработка нового комбинированного метода лечения, что вносит вклад в развитие микробиологии и дерматовенерологии.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования

Для достижения цели и решения поставленных задач было организовано и проведено открытое проспективное сравнительное контролируемое исследование в параллельных группах.

Работа выполнялась на базе кафедры кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России и клинических баз ООО «ПрактикУМ» и ООО «ЦДМ» (г. Ростов-на-Дону) в период с 2017 по 2025 гг. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом РостГМУ (Протокол №18/17 от 26.11.2017 г. - для начального этапа; Протокол №8/25 от 24.04.2025 г. - для продления и включения дополнительных методов анализа). Все участницы на этапе скрининга подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных.

Для обеспечения статистической достоверности результатов был предварительно рассчитан минимально необходимый объем выборки для каждой части исследования с использованием онлайн-калькулятора (<https://medstatistic.ru/calculators/calcsite.html>). Для терапевтического блока, нацеленного на оценку клинической эффективности, был рассчитан минимальный объем выборки в 81 пациентку со среднетяжелыми акне. Параллельно для микробиологического блока, посвященного сравнительному анализу глубокой микробиоты, расчеты определили необходимый объем когорты в 82 человека, включающей 51 пациентку с акне и 31 здоровую женщину в качестве контрольной группы. Фактически сформированные группы соответствуют расчетным минимальным объемам, что обеспечивает достаточную мощность для выявления статистически значимых различий. На основании полученных расчетов была разработана окончательная схема дизайна исследования.

Дизайн исследования состоял из двух последовательных блоков – диагностического и терапевтического, программа которых детализирована в Таблице 2.1.

Таблица 2.1 – Программа комплексного клинико-микробиологического исследования у женщин репродуктивного возраста со среднетяжелыми акне

Этапы исследования	Клинические и специальные методы исследования
БЛОК I: ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ	
I этап Скрининговое исследование для формирования когорты пациенток, оценки клинико-anamnestических особенностей и репродуктивных планов.	• Авторский опросник «КОКРФ-Акне» • Критерии включения/исключения
II этап Комплексная клинико-морфофункциональная оценка кожи у женщин репродуктивного возраста со среднетяжелыми вульгарными и поздними акне.	Клинические методы: • Глобальная оценка тяжести акне исследователем (IGA) • Дерматологический индекс качества жизни (ДИКЖ) • Дерматологический индекс тяжести состояния кожи (ДИШС) • Шкала оценки рубцов постакне (ЕССА) Инструментальные методы: • Мультиспектральный анализ кожи на анализаторе Capricorn AI Intelligent Imager Bitmoji (Китай) • Оценка физиологических показателей на системе Aramo ASL (Южная Корея)
III этап Исследование видового и количественного состава поверхностной и глубокой микробиоты кожи у здоровых женщин и пациенток с акне.	Специальные (лабораторные) методы: • Забор биоматериала: поверхностный тампон и инвазивная панч-биопсия кожи • Газовая хромато-масс-спектрометрия (ГХ-МС) для анализа микробного состава

Продолжение Таблицы 2.1

БЛОК II: ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ	
IV этап Сравнительная оценка эффективности и влияния на микробиоту стандартной и комбинированной терапии среднетяжелых акне у женщин репродуктивного возраста.	Клинические методы (оценка в динамике): • Глобальная оценка тяжести акне исследователем (IGA) • Дерматологический индекс качества жизни (ДИКЖ) • Дерматологический индекс тяжести состояния кожи (ДИШС) Инструментальные методы: • Мультиспектральный анализ кожи на анализаторе Capricorn AI Intelligent Imager Bitmoji (Китай) • Оценка физиологических показателей на системе Aramo ASL (Южная Корея) Терапевтические вмешательства: • Стандартная терапия: фиксированная комбинация адапалена 0,1% и бензоил пероксида 2,5% • Комбинированная терапия: стандартная терапия + курс широкополосного импульсного света (длина волны 400-1200 нм) на аппарате M22 (Lumenis Ltd., Израиль) Специальные (лабораторные) методы (оценка в динамике): • Газовая хромато-масс-спектрометрия (ГХ-МС) для анализа микробиоты глубоких слоев кожи

Диагностический блок был направлен на формирование репрезентативных и сопоставимых групп, комплексную оценку исходного состояния пациенток и углубленное изучение микробиоты кожи. Он включал три этапа:

1. Проводилось анкетирование 104 женщин репродуктивного возраста с диагнозом акне с использованием авторского опросника «КОКРФ-Акне» для оценки клинико-анамнестических особенностей и репродуктивных планов. По результатам скрининга была сформирована основная исследовательская группа для терапевтического блока (n=81), соответствующая строгим критериям включения и исключения;

2. Этап комплексной клинико-инструментальной оценки. Всем участницам основной группы (n=81) проводилась детальная клиническая оценка с использованием валидированных шкал - глобальной оценки тяжести акне исследователем (Investigator's Global Assessment, IGA), дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ), дерматологического индекса тяжести состояния кожи (ДИШС), шкалы оценки рубцов постакне (Échelle d'évaluation clinique des cicatrices d'acné, ECCA). Для объективной характеристики морфофункционального состояния кожи применялись инструментальные методы: мультиспектральный анализ на анализаторе Capricorn AI Intelligent Imager Bitmoji (Китай) и оценка физиологических показателей на системе Aramo Smart Lite (ASL) (Южная Корея);

3. Этап микробиологического исследования. Для сравнительного анализа микробиоты глубоких слоёв кожи была сформирована отдельная расширенная когорта (n=82). В неё вошли 51 пациентка с акне из основной группы, давшая дополнительное добровольное информированное согласие на проведение исследования, и 31 здоровая женщина, составившая контрольную группу. Всем участницам данной когорты был проведён забор биоматериала из глубоких слоёв кожи методом панч-биопсии с последующим анализом методом газовой хромато-масс-спектрометрии (ГХ-МС). Для сопоставления с поверхностной микробиотой у женщин контрольной группы дополнительно выполнялся забор образцов с поверхности кожи стерильным тампоном.

Терапевтический блок был направлен на сравнительную оценку эффективности различных подходов к лечению. Пациентки основной исследовательской группы (n=81) со среднетяжелыми акне были рандомизированно распределены на 4 клинические подгруппы в зависимости от возрастной формы акне и вида получаемой терапии: группа 1 (n=40) – пациентки 18-24 лет с вульгарными акне, группа 2 (n=41) – пациентки 25-45 лет с поздними акне.

В рамках каждой возрастной группы проводилось сравнительное изучение эффективности стандартной и комбинированной терапии. В качестве стандартной терапии для всех подгрупп была выбрана фиксированная комбинация адапалена

0,1% и бензоил пероксида 2,5% для ежедневного топического применения. Подгруппы 1А (n=20) и 2А (n=21) получали только стандартную топическую терапию. Подгруппы 1Б (n=20) и 2Б (n=20) получали комбинированную терапию, включавшую стандартную топическую терапию и курс из трёх процедур широкополосного импульсного света (широкополосный IPL, длина волны 400-1200 нм) на аппарате M22 (Lumenis Ltd., Израиль) с интервалом в 3 недели.

Оценка эффективности проводилась на 12-й (T12) и 24-й (T24) неделях исследования по комплексу клинических (динамика IGA, ДИКЖ, ДИШС), инструментальных (данные мультиспектрального анализа кожи, Aramo ASL) и микробиологических (ГХ-МС) критериев

Весь дизайн исследования представлен на Рисунке 2.1 в виде блок-схемы.

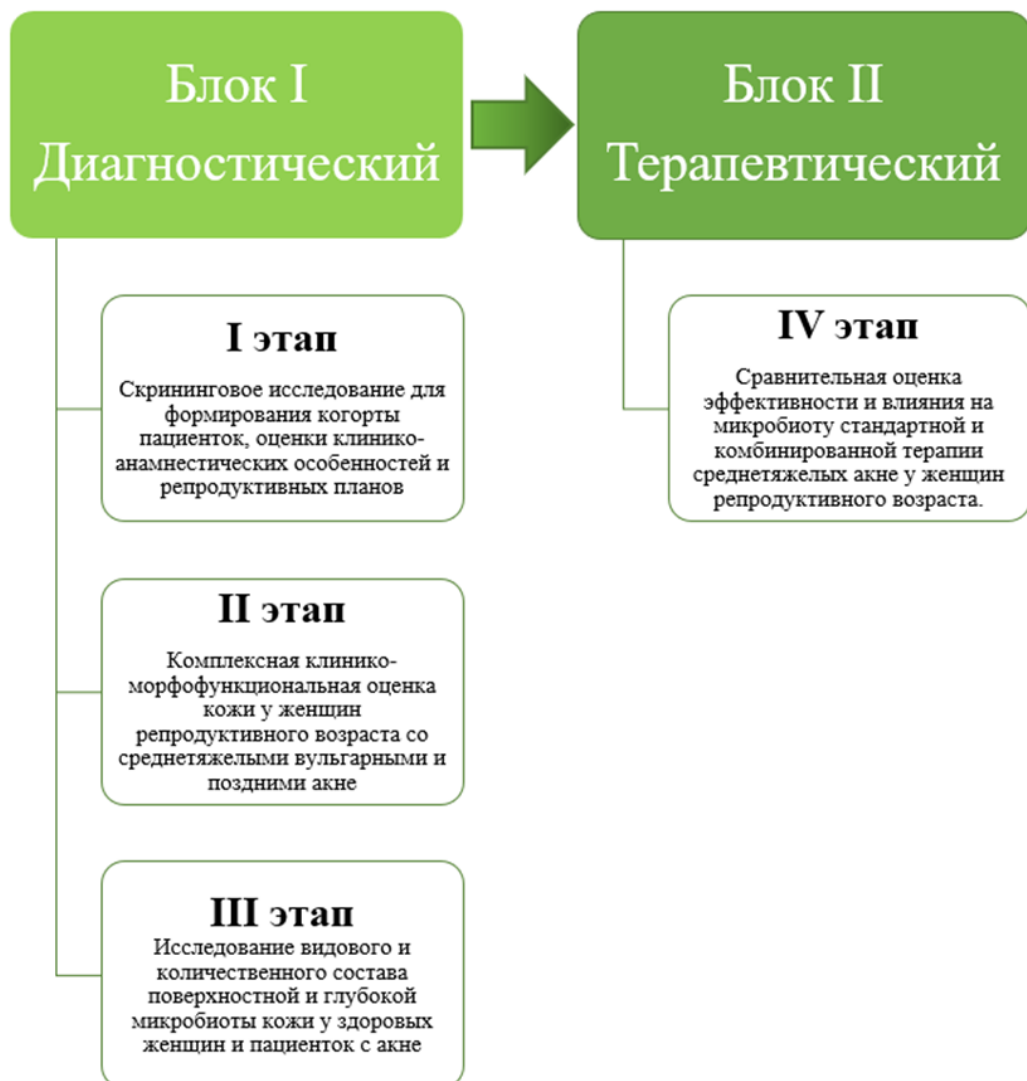


Рисунок 2.1 – Дизайн исследования

2.2 Формирование и клиническое описание исследуемых групп. Разработка и применение специализированного опросника

Первичный скрининг прошли 104 женщины репродуктивного возраста (18-45 лет) с клинически верифицированным диагнозом акне, обратившиеся за консультацией на клинические базы исследования в период с 2017 по 2025 гг. Все кандидатки были проинформированы о целях и процедуре исследования.

Для отбора женщин репродуктивного возраста со среднетяжелыми акне и оценки клинико-анамнестических особенностей был разработан авторский «Комплексный Опросник Клинико-Репродуктивных Факторов Акне» (КОКРФ-Акне). Необходимость создания инструмента была обусловлена отсутствием валидированных анкет, комплексно учитывающих взаимосвязь течения акне и репродуктивных планов пациенток. Опросник КОКРФ-Акне состоит из шести тематических блоков, включающих 34 пункта: демографические данные, анамнез акне, оценку текущих симптомов, репродуктивный статус с градацией сроков планирования беременности, влияние акне на качество жизни и верификационный блок для контроля согласованности ответов. Участницы заполняли опросник на очном приеме под контролем исследователя. Полный текст анкеты представлен в Приложении 1.

Критерии включения в скрининг (для заполнения анкеты «КОКРФ-Акне») с целью допуска к первичному анкетированию [54]:

- ✓ женский пол;
- ✓ возраст от 18 до 45 лет включительно;
- ✓ наличие клинического диагноза «акне»;
- ✓ добровольное подписание информированного согласия на обработку персональных данных и участие в скрининговом опросе.

Критерии невключения в основную терапевтическую группу (n=81) из числа прошедших скрининг:

- × возраст младше 18 или старше 45 лет;
- × беременность или лактация на момент планируемого начала терапии;

- × наличие тяжелых сопутствующих заболеваний (ВИЧ-инфекция, туберкулез, вирусные гепатиты В и/или С, психические расстройства, алкогольная или наркотическая зависимость);

- × острые инфекционные или хронические соматические заболевания в стадии обострения;

- × получение системной терапии акне (пероральные ретиноиды, антибиотики) в течение последних 3-х месяцев;

- × прием гормональной терапии (в том числе гормональных контрацептивов) в течение последних 6 месяцев;

- × степень тяжести акне, не соответствующая средней (оценка по шкале Investigator's Global Assessment - IGA $\neq$ 3);

- × не папуло-пустулезная форма акне;

- × несоответствие иным критериям включения в основную группу или нежелание пациента участвовать в терапевтической части исследования после ознакомления с протоколом [54].

Критерии исключения пациентов из основной группы:

- × Добровольный отказ пациента от дальнейшего участия по любой причине.

- × Наступление беременности в ходе исследования.

- × Начало приема препаратов или использование методов лечения, несовместимых с протоколом исследования.

- × Развитие тяжелого нежелательного явления или острого заболевания, при котором дальнейшее проведение терапии становится небезопасным.

- × Выявление существенных нарушений протокола исследования со стороны пациентки (несоблюдение схемы лечения, пропуск контрольных визитов).

- × Заключение исследователя о том, что дальнейшее участие пациента может нанести вред его здоровью или повлиять на достоверность результатов.

Из 104 респондентов, прошедших первичный скрининг, 23 женщины (что составило 22,1%) были исключены до формирования итоговой группы: 14 из них не соответствовали необходимой степени тяжести акне (значение по шкале IGA не

равнялось 3), ещё 7 пациенток получали терапию, несовместимую с условиями отбора, а двое отказались от участия после ознакомления с протоколом исследования. В результате сформированная когорта составила 81 женщину (или 77,9% от первоначального числа респондентов). Средний возраст участниц данной группы достигал 28 ± 7 лет, при этом распределение по возрастным категориям оказалось практически равномерным: 40 женщин (49,4%) относились к возрастному диапазону 18-24 года (вульгарные акне), тогда как 41 женщина (50,6%) представляли группу поздних акне в возрасте от 25 до 45 лет.

Для сравнительного анализа микробиоты кожи была сформирована расширенная когорта ($n=82$), состоящая из двух подгрупп.

Критерии включения в подгруппу А пациенток с акне для микробиологического анализа ($n=51$):

- ✓ принадлежность к сформированной основной терапевтической когорте ($n=81$);
- ✓ наличие дополнительного письменного информированного согласия на информированного согласия на забор биоматериала;
- ✓ отсутствие локальных противопоказаний к биопсии в зоне забора материала

Критерии включения в контрольную подгруппу Б здоровых волонтеров ($n=31$):

- ✓ женский пол;
- ✓ возраст от 18 до 45 лет включительно;
- ✓ отсутствие акне и других воспалительных дерматозов в анамнезе и на момент осмотра (оценка 0 баллов по шкале IGA);
- ✓ отсутствие тяжелых хронических заболеваний;
- ✓ наличие письменного информированного согласия на забор биоматериала.

Критерии невключения в контрольную подгруппу Б здоровых волонтеров:

- × наличие акне в анамнезе или любых воспалительных элементов на коже лица на момент осмотра;

- × прием системных антибиотиков, ретиноидов или иммуносупрессивных препаратов в течение последних 3 месяцев;
- × беременность или лактация;
- × наличие в анамнезе ВИЧ-инфекции, вирусных гепатитов В или С, туберкулеза.

2.3. Методы клинико-инструментальной оценки

Для комплексной оценки состояния кожи использовался стандартизированный протокол, включавший инструментальные и клинические методы.

2.3.1 Инструментальные методы оценки (морфофункциональная диагностика состояния кожи)

Комплексная оценка структурно-функциональных параметров кожи проводилась с применением двух стандартизированных инструментальных систем. Для объективной оценки морфофункциональных параметров кожи лица использовался анализатор Capricorn AI Intelligent Imager Bitmoji (Китай), оснащенный системой мультиспектральной визуализации и технологией трехмерного моделирования рельефа кожи. Принцип работы прибора основан на синхронной съемке в трех оптических режимах: стандартном видимом свете, ультрафиолетовом диапазоне и кросс-поляризованном освещении, что позволяет проводить как поверхностный, так и глубокий анализ кожного покрова с использованием восьми спектральных каналов (8-спектральная визуализация). Аппарат автоматически анализирует анатомические зоны лица, количественно оценивая следующие параметры: рельеф микрорельефа (текстура поверхности), количественные и морфометрические характеристики пор, интенсивность и площадь эритематозных участков (реактивность кожи), очаги гиперпигментации,

активность сальных желез (себуметрия), а также плотность колонизации *Cutibacterium acnes* и других микроорганизмов по флуоресценции порфиринов. Исследование выполнялось при фиксированном положении головы с использованием стандартного подголовника, результаты выражались в абсолютных единицах измерения и относительных процентильных показателях относительно возрастной нормы.

Система многофункциональной диагностики кожи Aramo Smart Lite (ASL) (Южная Корея; регистрационное удостоверение РЗН 2018/6802) использовалась для объективной оценки физиологических параметров. Аппарат включает четыре диагностических модуля: себуметрический (измерение интенсивности салоотделения в мг/см²), корнеометрический (определение уровня гидратации рогового слоя в условных единицах), эластометрический (расчет индекса эластичности R2) и меланометрический (оценка интенсивности пигментации по индексу M). Протокол предусматривал проведение измерений исключительно в зоне максимальной флуоресценции порфиринов (по данным мультиспектрального анализатора кожи) с целью прямой корреляции физиологических параметров кожи с показателями микробиоценоза. Перед проведением замеров соблюдались строгие условия: адаптация пациенток к температуре помещения $23\pm1^{\circ}\text{C}$ в течение 20 минут, предварительное очищение кожи без применения косметических средств за 3 часа до процедуры. Калибровка датчиков осуществлялась перед каждым обследованием в соответствии с техническим регламентом производителя.

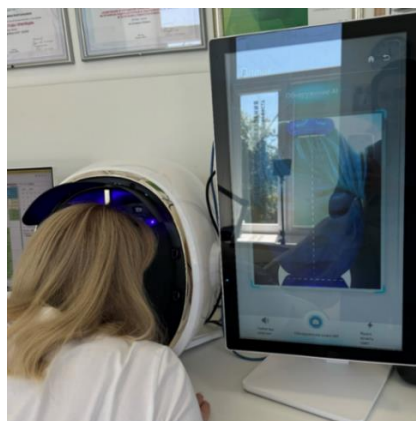


Рисунок 2.2 – Техника проведения морфофункциональной диагностики состояния кожи с помощью мультиспектрального анализатора

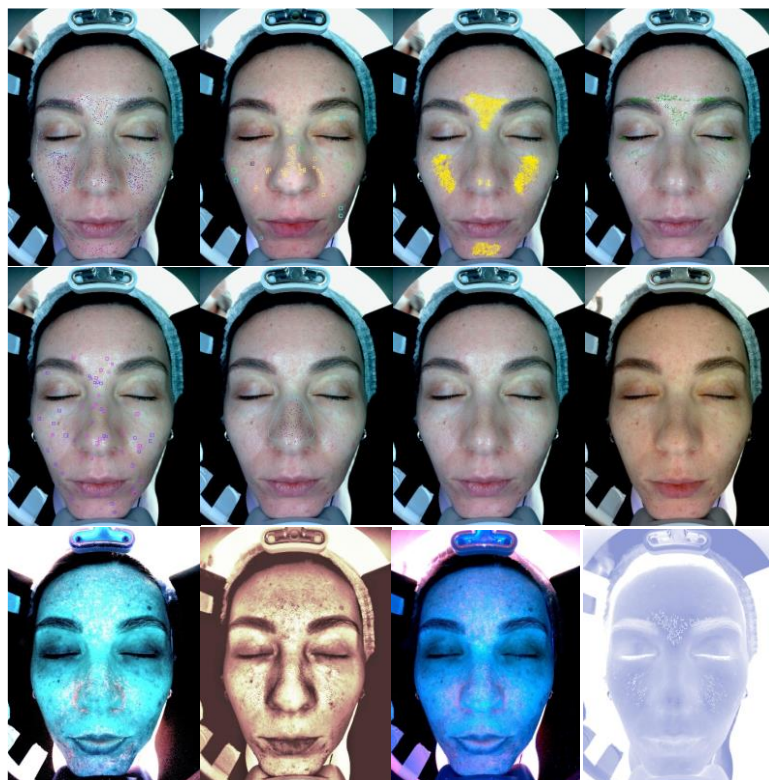


Рисунок 2.3 – Пример фото диагностического процесса на мультиспектральном анализаторе

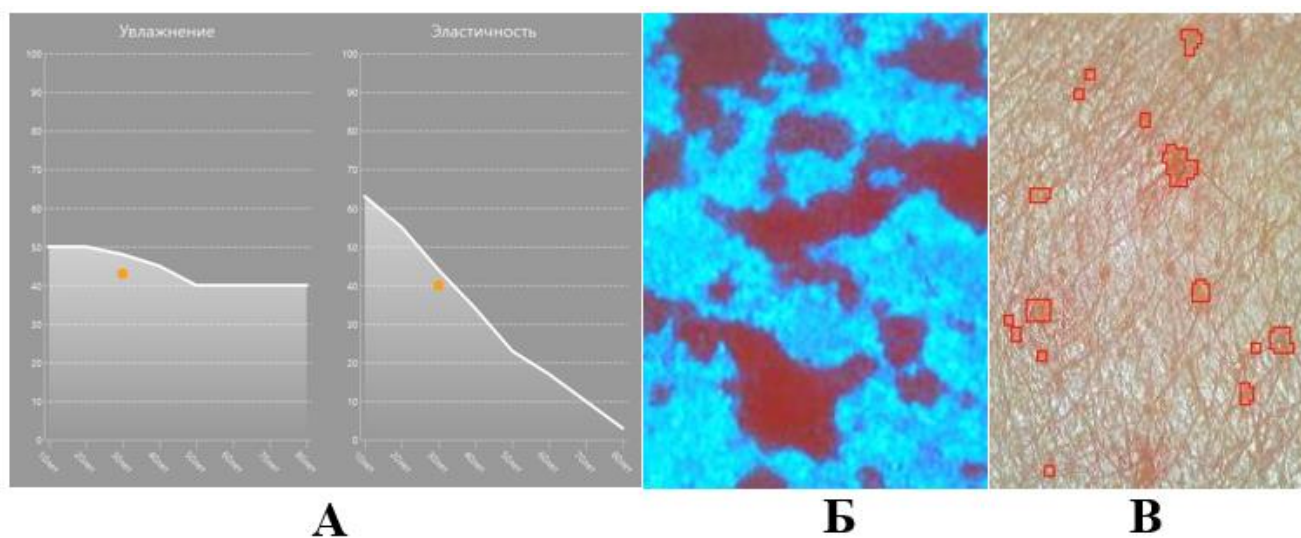


Рисунок 2.4 – Результаты анализа кожи на Aramo ASL: А – диаграмма увлажнения и эластичности; Б – снимок Т-зоны; В – показатель «Поры»

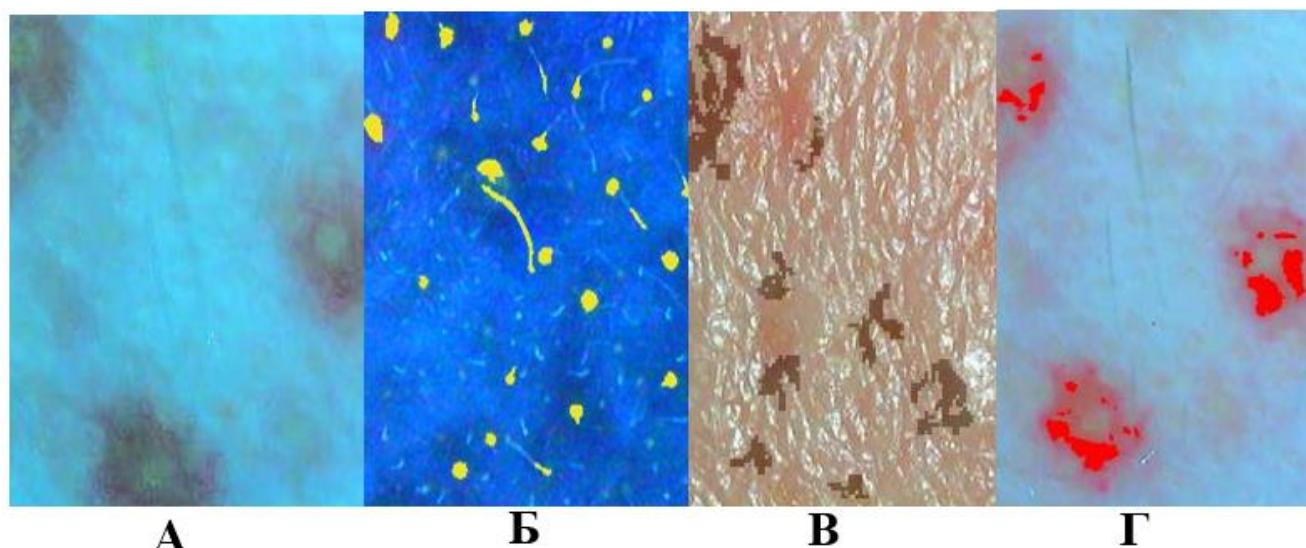


Рисунок 2.5 – Результаты анализа кожи на Aramo ASL: А – показатели «Пигментации»; Б – «Акне»; В – «Морщины»; Г – «Чувствительность»

Осмотр и подсчет элементов проводились в унифицированных условиях: при одинаковом освещении, после стандартной адаптации пациента. Данные заносились в индивидуальную регистрационную карточку сразу после осмотра.

Стандартизация диагностических условий обеспечивалась унифицированным протоколом. Все исследования проводились исключительно в утренние часы (с 9:00 до 11:00) для минимизации суточных колебаний физиологических параметров. В диагностическом помещении поддерживались постоянные климатические условия: температура воздуха 22-24°C, относительная влажность 45-55%. Применялись идентичные настройки оборудования для всех участниц исследования. Пациентки заранее инструктировались о правилах подготовки: запрет на проведение химических пилингов и аппаратных чисток в течение 7 дней перед исследованием, отказ от использования декоративной косметики в день обследования.

2.3.2 Клинические методы оценки

Для стандартизированной оценки тяжести акне, дерматологического статуса и влияния заболевания на качество жизни применялся комплекс валидированных

клинических шкал и индексов, обеспечивающих многоуровневый анализ результатов терапии. Основным инструментом верификации диагноза и оценки динамики на протяжении лечения являлась модифицированная 5-балльная шкала Investigator's Global Assessment (IGA), а дополнительно проводился количественный подсчет акне-элементов (папул, пустул, узлов, комедонов) по стандартизированной карте лица с расчетом процентного снижения количества воспалительных элементов от исходного уровня к моменту оценки по стандартной формуле.

Для объективной оценки субъективных симптомов заболевания и переносимости терапии был разработан и применен Дерматологический индекс шкалы симптомов (ДИШС), включающий четыре ключевых симптома: зуд как маркер воспалительной активности, жжение как индикатор раздражения нервных окончаний и нарушения целостности эпидермального барьера, болезненность, отражающую интенсивность глубокого воспаления, а также чувство стягивания и сухость как прямой показатель нарушения гидролипидного барьера кожи; каждый симптом оценивался пациенткой по визуально-аналоговой шкале от 0 до 10 баллов, а общий балл ДИШС представлял собой сумму баллов по всем четырем симптомам, обеспечивая интегральную оценку субъективного дискомфорта и переносимости лечения. Влияние акне и проводимой терапии на качество жизни определялось с помощью валидированного русскоязычного опросника Дерматологический индекс качества жизни (ДИКЖ / DLQI), при этом клинически значимым улучшением считалось снижение суммарного балла на 5 и более пунктов от исходного уровня [1, 26].

Для оценки отдаленных результатов терапии в отношении формирования рубцов применялась шкала ЕССА с градацией атрофических и гипертрофических рубцов. Таким образом, выстроенная иерархия клинических шкал включала IGA и подсчет элементов как «золотой стандарт» для объективной оценки клинической тяжести акне исследователем, ДИКЖ как обязательный инструмент для оценки влияния заболевания на качество жизни, ДИШС как ключевой инструмент данного исследования для количественной оценки субъективных симптомов и

переносимости терапии, а также шкалу ЕССА, которая проводилась на всех ключевых этапах исследования для объективного анализа динамики рубцевания от исходного состояния через изменения на фоне активной противовоспалительной и кератолитической терапии до отдаленных результатов [1].

2.4 Методы забора биоматериала и микробиологического исследования (поверхностный тампон и панч-биопсия)

Поверхностный забор биоматериала проводился у здоровых женщин (n=31) с клинически здоровой кожей лица в рамках сравнительного анализа с глубинными методами. Локализация забора - околоушно-жевательная область лица, выбранная как репрезентативная зона для оценки микробиоты себорейных участков. За 72 часа до процедуры участницы прекращали использование любых топических средств, а за 2-3 часа исключали контакт кожи с водой. Забор выполнялся стерильным ватным зондом-тампоном («ДиаБио», Россия, РУ № ФСР 2010/038) при стандартизированном давлении 100-150 г/см². Техника включала пять вращательных движений в пределах участка диаметром 1,5 см в течение 10 секунд для сбора эпителиальных чешуек, кожного сала и поверхностной микробиоты. Головку тампона немедленно срезали стерильными ножницами, помещали в криопробирку без консерванта и замораживали в морозильной камере при -18 °С - 23 °С доставляли в лабораторию с соблюдением температурного режима.

Взятие биоматериала методом глубокого забора (панч-биопсия) проводилось у здоровых женщин (n=31) и пациенток с акне (n=51). У пациенток с акне зона забора определялась динамически как область максимального воспаления: предварительная идентификация осуществлялась системой мультиспектрального анализатора кожи по пику флуоресценции порфиринов и прибором Aramo ASL по показателям салоотделения и эритемы, с преимущественным выбором U-зоны (нижняя треть лица, 80% случаев) как наиболее подверженной воспалительным процессам. У здоровых – строго в околоушно-жевательной области на расстоянии

2 см кпереди от козелка уха и 1 см ниже скуловой дуги, что обеспечивало анатомическую стабильность и минимальный риск осложнений.

Технические параметры забора были унифицированы для всех групп. Использовались стерильные одноразовые дерматомы Derma-punch Sterylab диаметром 2,0 мм с погружением на глубину $3,0 \pm 0,5$ мм. Анестезия проводилась исключительно аппликационным кремом лидокаина 2,5% с экспозицией 10 минут; остатки крема аккуратно удалялись. Полученный биоптат немедленно помещался в сухие пробирки с последующей заморозкой при минус 20°C и транспортировкой в лабораторию с соблюдением температурного режима.

При контрольном осмотре через 30 дней осложнений не зафиксировано.

2.5 Методика определения микроорганизмов по химическим маркерам с применением метода хромато-масс-спектрометрии

Для идентификации и количественного анализа микроорганизмов использовали метод газовой хромато-масс-спектрометрии (ГХ-МС), основанный на детекции специфичных маркеров – жирных кислот клеточных стенок. Исследование проводили в лаборатории ООО «БиоТехСервис» (г. Санкт-Петербург) на системе Agilent Technologies (газовый хроматограф 6890N с масс-селективным детектором 5973) [18, 38].

Пробоподготовка включала последовательные стадии: кислый метанолиз образца в 1М HCl/метаноле при 80°C (50 мин) с образованием метиловых эфиров жирных кислот, экстракцию производных гексаном и дериватизацию N,O-бис(триметилсилил)трифторацетамидом (BSTFA) при 80°C (5 мин) [18, 38].

Хроматографическое разделение выполняли на капиллярной колонке HP-5ms (Agilent Technologies) с гелием в качестве газа-носителя в программируемом температурном режиме. Ввод пробы (2 мкл) осуществляли с помощью автосемплера. Масс-спектрометрическую детекцию проводили на квадрупольном масс-спектрометре с электронной ионизацией в режиме селективного мониторинга ионов (SIM) [18].

Количественный расчет проводили методом внутреннего стандарта (дейтерированная тридекановая кислота) с калибровкой по площадям пиков целевых ионов. Все процедуры выполнялись строго в соответствии с установленным протоколом и инструкциями по эксплуатации хроматографа и масс-спектрометра [18].

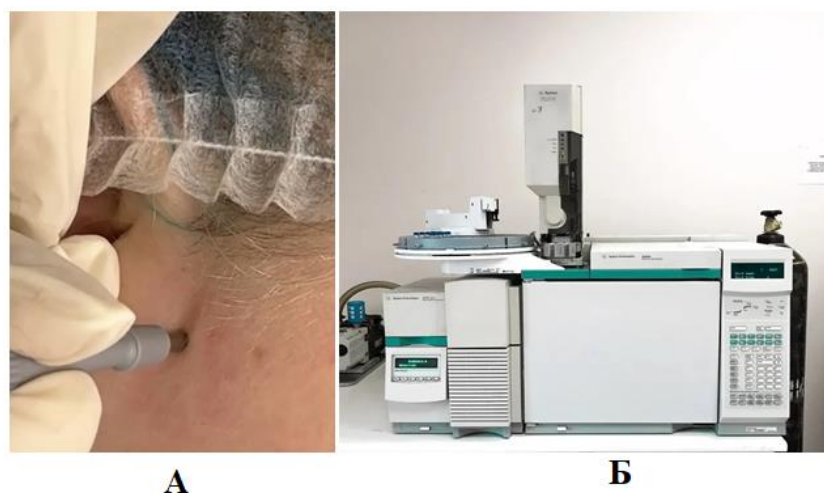


Рисунок 2.6 – Техника проведения глубокого забора биоматериала методом панч-биопсии для микробиологического исследования (А), газовый хроматограф Agilent Technologies 6890N с масс-селективным детектором 5973, используемый для анализа микробных маркеров методом ГХ-МС (Б)

2.6 Методы терапии и оценки эффективности

Всем пациенткам (n=81) в качестве базисной терапии был назначен топический препарат «Эффезел®» (GALDERMA), представляющий собой фиксированную комбинацию адапалена 0,1% и бензоил пероксида 2,5%. Препарат применялся один раз в сутки в вечернее время: после очищения кожи тонкий слой крема наносился на пораженные участки с исключением периорбитальной зоны и слизистых оболочек. Продолжительность курса составила 12 недель. Перед началом лечения все участницы прошли стандартизированный инструктаж по технике нанесения и мерам профилактики возможных нежелательных явлений (транзиторная эритема, сухость, шелушение).

Процедура фототерапевтического воздействия проводилась на аппарате M22 (Lumenis Ltd., Израиль) с модулем Universal IPL (регистрационное удостоверение № ФСЗ 2012/12713) по стандартизированному протоколу, который начинался с очищения кожи раствором хлоргексидина биглюконата 0,05% с последующим нанесением контактного геля «Медиагель» толщиной 1-2 мм для обеспечения оптического контакта, охлаждения и защиты кожи. Само фототерапевтическое воздействие осуществлялось с размером пятна излучения 15*35 мм и включало четыре последовательных прохода: первый проход выполнялся с фильтром 640 нм при плотности энергии 20 Дж/см² в режиме TriplePulse с длительностью импульса 4,0 мс; второй проход - с фильтром 590 нм при плотности энергии 18 Дж/см² в режиме DoublePulse с длительностью импульса 4,0 мс; третий проход - с фильтром 560 нм при плотности энергии 16 Дж/см² в режиме DoublePulse с длительностью импульса 4,0 мс; и четвертый проход - с угревым фильтром 400-600/800-1200 нм при плотности энергии 15 Дж/см² в режиме DoublePulse с длительностью импульса 3,5 мс [1]. По завершении процедуры проводилось удаление геля, охлаждение кожи и нанесение средства с пантенолом, а контроль побочных эффектов, таких как эритема и сухость, осуществлялся после каждой процедуры IPL [16]. В зависимости от схемы лечения пациентки были распределены в четыре подгруппы: подгруппы 1А (20 участниц) и 2А (21 участница) получали только топическую терапию, тогда как подгруппы 1Б (20 участниц) и 2Б (20 участниц) получали комбинированное лечение, включающее топическую терапию в сочетании с описанным протоколом IPL.

Всем пациенткам были назначены космецевтические средства для ухода за кожей, склонной к куперозу и покраснениям, включающие очищающий мицеллярный гель (комплекс ксантина, гиалуронат натрия) и восстанавливающий крем (пантенол, витамин СG, витамин РР, кофеин, масло карите). Также в солнечные дни рекомендовано было использовать средства фотозащиты с SPF 50+ [1].

Исходная степень тяжести акне верифицировалась по модифицированной шкале IGA (Investigator's Global Assessment). Исходная выраженность рубцов

постакне оценивалась по шкале ЕССА (Échelle d'évaluation clinique des cicatrices d'acné) до начала любого вмешательства.

Динамика разрешения воспалительных элементов (папулы и пустулы) рассчитывалась по формуле:

$$\text{Динамика} = \frac{\text{Число элементов на T0} - \text{Число элементов на T12}}{\text{Число элементов на T0}} * 100\% \quad (2.1)$$

Успешным ответом считалось снижение больше либо равно 70%, частичным ответом считалось достижение 50-69%, отсутствием эффекта был результат менее 50%.

Исследование включало три временные точки:

- T0 (0 недель): Базисная оценка перед началом терапии. Проводилась оценка по IGA, подсчет элементов, ЕССА, ДИКЖ, ДИШС, инструментальные и микробиологические исследования.
- T12 (12 недель): Основная оценка эффективности терапии. Оценка по всем методам, включая ЕССА, для анализа динамики на фоне активного лечения.
- T24 (24 недели): Катамнестическое наблюдение. Оценка по IGA, подсчет элементов, ЕССА, ДИКЖ и ДИШС для определения устойчивости достигнутого эффекта и отдаленных результатов, включая состояние рубцов.

Лечение признавалось эффективным лишь при условии одновременного достижения комплекса клинических, инструментальных и субъективных критериев. В первую очередь необходимым являлось снижение количества воспалительных элементов на сроке двенадцать недель не менее чем на 70% от исходного уровня, сопровождавшееся улучшением показателя Investigator's Global Assessment (IGA) на два балла и более. Помимо визуальной оценки, обязательным условием выступало улучшение как минимум одного инструментального показателя, регистрируемого с помощью мультиспектрального анализатора кожи или ASL, на 25% и более. Параллельно с объективными изменениями фиксировалось клинически значимое повышение качества жизни пациентов, выражавшееся в приросте балла по дерматологическому индексу качества жизни (ДИКЖ) не менее чем на пять единиц, а также улучшение переносимости

проводимой терапии, критерием которого являлось снижение общего балла по дерматологическому индексу шкалы симптомов (ДИШС) на 30% и более. Условием, характеризующим отдаленные результаты, служило отсутствие прогрессирования рубцовых изменений, подтвержденное стабильными или улучшенными показателями шкалы ECCA на сроках двенадцать и двадцать четыре недели по сравнению с исходными данными.

Комплекс методов оценки включал подсчет акне-элементов по стандартизированной карте лица (FDA, 2018) с регистрацией папул, пустул, узлов и комедонов. Оценка рубцевания проводилась по шкале ECCA (*Échelle d'évaluation clinique des cicatrices d'acné*) с градацией атрофических и гипертрофических рубцов от 0 до 4 баллов. Динамика IGA фиксировалась при каждом визите.

Система мультиспектрального анализа кожи применялась для количественной оценки ключевых патогенетических параметров акне, включая себуметрию для определения активности сальных желез, оценку степени расширения пор, характеризующую фолликулярный гиперкератоз, подсчет папуло-пустулезных элементов для верификации воспалительного компонента, а также анализ выраженности эритемы как маркера сосудистой реакции и чувствительности кожи. Дополнительно регистрировалась порфириновая флуоресценция УФ-пятен, служащая косвенным показателем метаболической активности *Cutibacterium acnes*.

Система Aramo ASL применялась для оценки физиологических параметров кожи, включающих прямое измерение интенсивности салоотделения в условных единицах методом себуметрии, оценку состояния гидролипидного барьера кожи с помощью корнеометрии, отражающей гидратацию рогового слоя, оценку биомеханических свойств кожи через индекс эластичности, прямое измерение флуоресценции порфиринов как маркера колонизации *Cutibacterium acnes*, оценку эритемы через показатель чувствительности, а также измерение ширины устья сально-волосного фолликула. Критерием эффективности по всем оцениваемым параметрам являлось снижение показателей на 25 % и более от исходного уровня.

На 12-й неделе (T12) выполнена повторная панч-биопсия в зоне исходного воспаления. ГХ-МС анализ включал: количественную оценку *C. acnes* и соотношение патогены/комменсалы (*S. epidermidis*).

Использован валидированный опросник ДИКЖ (Dermatology Life Quality Index) в русскоязычной адаптации. Клинически значимым улучшением считалось снижение суммарного балла ≥ 5 пунктов [26].

Таблица 2.2 – Протокол оценки эффективности

Метод	Конкретные оцениваемые параметры	T0	T12	T24
Подсчет элементов	Папулы, пустулы, узлы, комедоны	+	+	+
IGA	Балльная оценка (0-4)	+	+	+
ЕССА	Оценка рубцов	+	+	+
Мультиспектральный анализатор	Себуметрия, поры, воспалительные элементы, чувствительность (эритема), УФ-пятна (порфирины)	+	+	-
Aramo ASL	Себуметрия, гидратация, эластичность, порфирины, чувствительность (эритема), ширина УСВФ	+	+	-
Панч-биопсия + ГХ-МС	Микробный профиль (<i>C. acnes</i> , <i>S. Epidermidis</i> и др.)	+	+	-
ДИКЖ	Качество жизни	+	+	+
ДИШС	Субъективные симптомы (зуд, жжение, болезненность, стягивание/сухость)	+	+	+

2.7 Описание используемых методов статистического анализа

Формирование базы данных больных проводилось при помощи электронных таблиц MS Excel версии 19.0 (производитель Microsoft, США). Статистический анализ осуществлялся с использованием программы IBM SPSS Statistic версии 26.0 (Производитель США). Всё написание работы, формирование базы данных и статистический анализ данных проводились на персональном компьютере [54].

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному закону распределения с помощью критерия Шапиро-Уилка (для выборок, в которых число исследуемых менее 50 женщин) и с помощью критерия Колмагорова-Смирнова (для выборок, в которых число испытуемых более 50 женщин). При уровне значимости $p > 0,05$ считалось, что выборки подчиняются нормальному закону распределения, в обратном случае, что выборки не подчиняются этому закону [54].

Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD) в виде $M \pm SD$. В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (25% и 75%, $[Q1; Q3]$). Также были проведены описания минимальных и максимальных значений каждой выборки [10, 54].

Сравнение количественных показателей в группах попарно для независимых выборок проводилось при помощи параметрического критерия t-Стьюдента (для выборок, которые подчиняются НЗР) и непараметрического критерия Манна-Уитни (для выборок, которые не подчиняются НЗР). Для зависимых выборок (до и после лечения) в случае подчинения НЗР применялся t-критерий Стьюдента для зависимых выборок, а в случаях, когда выборки не подчинялись НЗР, то применялся критерий Вилкоксона.

При множественном сравнительном анализе количественных показателей (3 и более групп) применялся непараметрический критерий Краскела-Уоллиса (для выборок, не подчиняющихся нормальному закону распределения), после

проводили апостериорный попарный сравнительный анализ с поправкой на правдоподобие (в основном поправку Бонферрони). Если выборки подчинялись нормальному закону распределения, то для множественного анализа применялся метод ANOVA [14, 59].

Для описания параметрических (категориальных) данных применялись абсолютные значения (количество человек) и относительное значение (частота встречаемости, %) [59].

Сравнительный анализ категориальных данных проводился при помощи точного критерия Фишера и/или хи-квадрат (χ^2) Пирсона [59].

При сравнении зависимых выборок (до/после) для категориальных данных сравнительный анализ проводился при помощи критерия Мак-Немара [59].

Во всех случаях, когда было $p < 0,05$, различия считались статистически значимыми, в противном случае различия были статистически не значимы.

ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКИЕ И МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ АКНЕ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

3.1 Клинико-anamнестическая характеристика пациенток в зависимости от возрастной группы

Для анализа возрастных особенностей течения акне были сформированы две группы: 1-я группа (n=40, 49,3% случаев) – женщины 18-24 лет с вульгарными (персистирующими) акне, 2-я группа (n=41, 50,7% случаев) – женщины 25-45 лет с поздними акне (*acne tarda*). Средний возраст в группах составил $21,2 \pm 1,8$ лет и $34,1 \pm 5,7$ лет соответственно.

3.1.1 Локализация и морфология высыпаний

Распределение высыпаний по анатомическим зонам представлено в Таблице 3.1. Статистически значимых различий между группами выявлено не было ($p > 0,05$ критерий χ^2 -Пирсона). Анализ частоты встречаемости позволяет констатировать, что у подавляющего большинства пациенток обеих групп высыпания локализовались в U-зоне (нижняя треть лица) – 92,5% и 85,4% соответственно, что типично для акне у взрослых женщин. Т-зона была вовлечена примерно у половины пациенток. Более чем у 50% женщин в каждой группе отмечался диссеминированный характер высыпаний на лице с одновременным поражением Т- и U-зон. Внелицевая локализация (кожа спины и плеч) встречалась реже и не имела статистически значимых возрастных различий.

Таблица 3.1 – Локализация акне у женщин репродуктивного возраста

Локализация	18-24 года (n=40)	25-45 лет (n=41)	p
Лицо, всего	40 (100%)	41 (100%)	-
Т-зона (лоб, нос, подбородок)	19 (47,5%)	20 (48,8%)	0,907
У-зона (щеки, челюсть)	37 (92,5%)	35 (85,4%)	0,307
Диссеминированные высыпания на лице	23 (57,5%)	22 (53,7%)	0,728
Туловище, всего	8 (20,0%)	8 (19,5%)	0,959
Кожа спины	8 (20,0%)	6 (14,6%)	0,522
Кожа плеч	0 (0%)	2 (4,9%)	0,149
Примечание: *различия статистически значимы при $p < 0,05$ согласно критерию χ^2 -Пирсона и/или согласно точному критерию Фишера в случаях малых ожидаемых частот.			

Все 81 пациентка имела папуло-пустулезную форму акне средней степени тяжести, соответствующую 3 баллам по шкале IGA, что подтверждалось при осмотре. Клиническая картина была полиморфной и включала как воспалительные (папулы, пустулы), так и невоспалительные (открытые и закрытые комедоны) элементы. Количественный анализ морфологических элементов (Таблица 3.2) не выявил статистически значимых различий между группами ни по общему числу элементов, ни по количеству воспалительных или невоспалительных компонентов. Отношение воспалительных к невоспалительным элементам также не имело статистически значимых различий ($p=0,085$).

Таблица 3.2 – Морфологическая характеристика высыпаний у женщин репродуктивного возраста

Тип элемента	18-24 года (n=40)	25-45 лет (n=41)	P
Всего элементов	28 [24; 35]	30 [25; 36]	0,455
Воспалительные (папулы, пустулы)	18 [15; 23]	20 [16; 25]	0,312
Невоспалительные (комедоны)	10 [8; 14]	9 [7; 13]	0,521
Соотношение воспалительных/невоспалительных	1,8 [1,5; 2,2]	2,2 [1,8; 2,5]	0,085
Примечание: *различия статистически значимы при $p < 0,05$ согласно критерию Манна-Уитни.			

Установленная клиническая сопоставимость групп обеспечивает чистоту сравнительного анализа. Это позволяет интерпретировать обнаруживаемые в дальнейшем различия в функциональных и микробиологических показателях преимущественно как следствие возрастных особенностей течения акне, а не как результат исходной разницы в тяжести или характере высыпаний.

3.1.2 Поствоспалительные изменения и триггеры обострений

Частота поствоспалительных изменений кожи существенно различалась между возрастными группами (Рисунок 3.1). Наиболее распространенным последствием в обеих группах была поствоспалительная эритема (ПВЭ): 90,0% в группе 18-24 лет и 75,6% в группе 25-45 лет ($p=0,087$ согласно критерию χ^2 -Пирсона). Атрофические рубцы регистрировались у 52,5% ($n=21$) молодых и у 63,4% ($n=26$) женщин старшей группы ($p=0,320$ согласно критерию χ^2 -Пирсона). Статистически значимое различие было выявлено для поствоспалительной гиперпигментации (ПВГ), которая отмечалась в 2,4 раза чаще у пациенток 25-45 лет (36,6%, $n=15$ против 15,0%, $n=6$; $p=0,003$ согласно критерию χ^2 -Пирсона) [59].

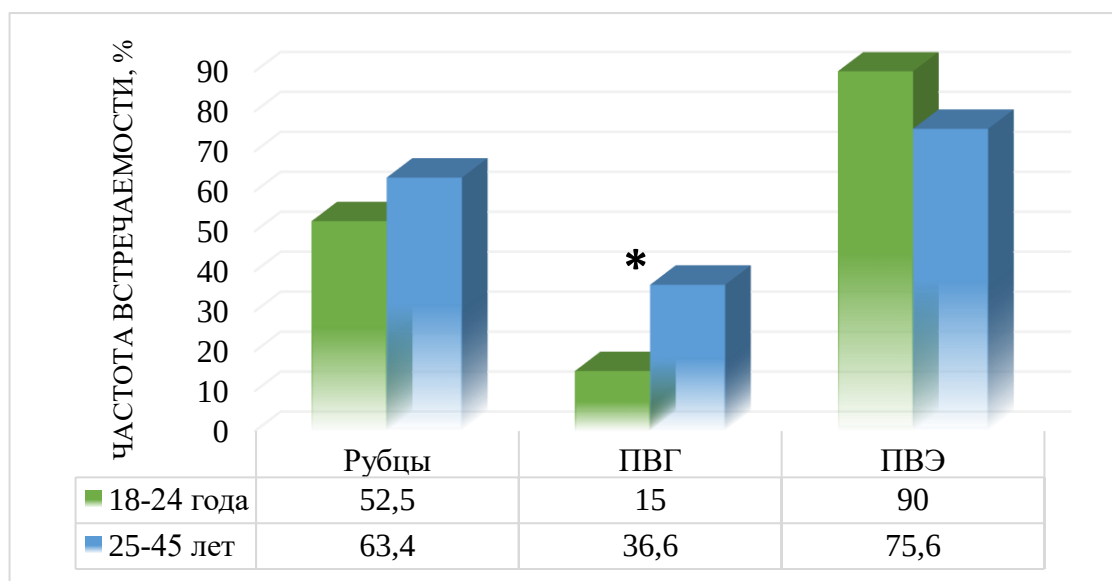


Рисунок 3.1 – Частота встречаемости последствий акне у женщин в зависимости от возраста (* различия статистически значимые)

Анализ триггеров, провоцирующих обострение акне, выявил ключевые различия (Таблица 3.3, Рисунок 3.2). Психоэмоциональный стресс был ведущим триггером в обеих группах, однако пациентки 25-45 лет указывали на него статистически значимо чаще (85,4% против 65,0%; $p=0,034$ согласно критерию χ^2 -Пирсона). Связь обострений с диетическими факторами (сладости, молочные продукты), менструальным циклом, использованием косметики и другими проанализированными факторами не имела статистически значимых возрастных различий ($p>0,05$ согласно критерию χ^2 -Пирсона).

Таблица 3.3 – Частота встречаемости факторов, провоцирующих обострение акне у женщин в зависимости от возраста

Категории	Группа по возрасту		p
	18-24 года	25-45 лет	
Менструации	8 (20%)	5 (12,2%)	0,339
Стресс	26 (65%)	35 (85,4%)	0,034*
Сладости/выпечка	16 (40%)	11 (26,8%)	0,209
Молочная продукция	6 (15%)	4 (9,8%)	0,474
Смена погоды	0 (0%)	1 (24%)	0,321
Гормональные сдвиги	9 (22,5%)	8 (19,5%)	0,742
Курение	5 (12,5%)	7 (17,1%)	0,563
Косметика	9 (22,5%)	10 (24,4%)	0,841
Спортивное питание	1 (2,5%)	1 (2,4%)	0,986
Примечание: *различия статистически значимы при $p<0,05$ согласно критерию χ^2 -Пирсона.			

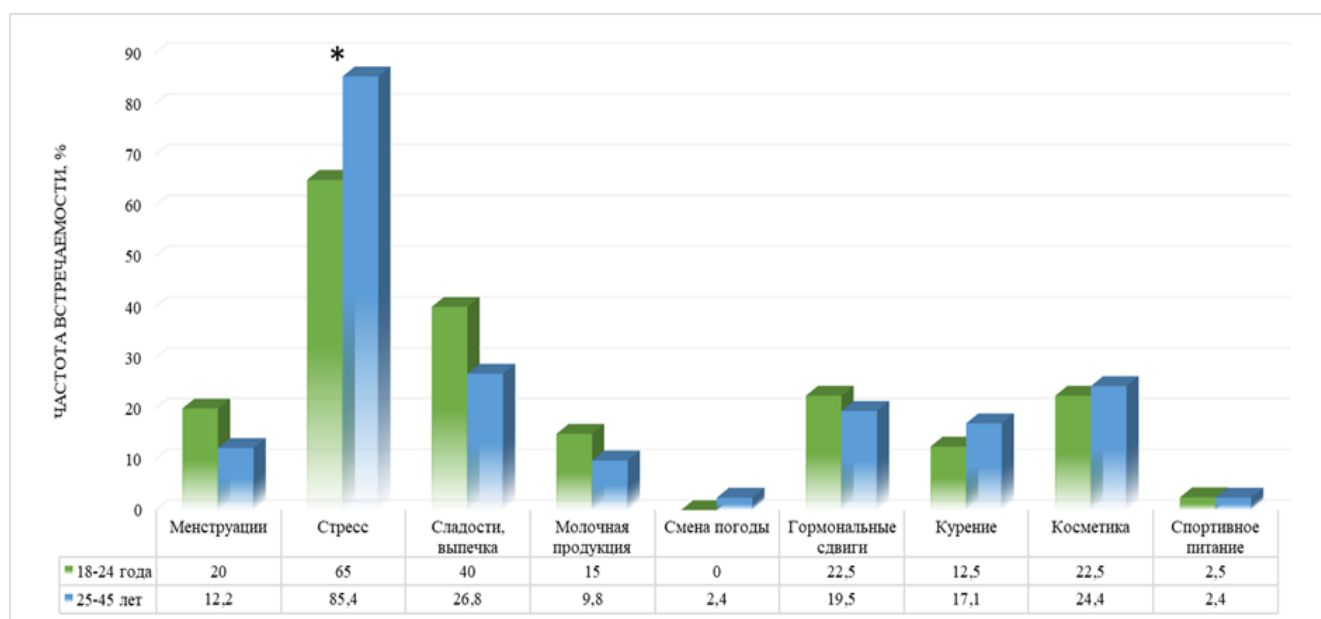


Рисунок 3.2 – Частота встречаемости факторов, провоцирующих обострение акне у женщин в зависимости от возраста (* различия статистически значимые)

Анализ поствоспалительных изменений и триггеров позволяет выделить ключевые возраст-ассоциированные особенности:

1. Поздние акне (25-45 лет) ассоциированы с более высокой частотой поствоспалительной гиперпигментации. Это может быть следствием возрастного снижения скорости обновления эпидермиса, кумулятивного фото-повреждения и особенностей хронического воспаления у взрослых женщин;

2. Психоэмоциональный стресс является универсальным, но возраст-зависимым триггером, статистически значимо чаще влияющим на течение акне у женщин старшего репродуктивного возраста. Это подтверждает важную роль экспозома и необходимость учета психосоматического компонента в терапии, особенно у данной категории пациенток;

3. Высокая частота ПВЭ и рубцов в обеих группах подчеркивает значительный воспалительный компонент и риск формирования стойких косметических дефектов при среднетяжелом акне, что требует активной противовоспалительной терапии.

3.1.3 Возраст дебюта и наследственный анамнез

Анализ возраста начала заболевания и характера его течения у женщин репродуктивного возраста позволил выявить статистически значимые различия между группами, что представлено в Таблице 3.4

Таблица 3.4 – Возраст дебюта акне у женщин репродуктивного возраста

Возрастная группа	Возраст дебюта акне	Распространенность в группе	Клинический фенотип
18-24 года (n=40)	≤18 лет (подростковый период)	28 (70,0%)	Персистирующие вульгарные акне (acne vulgaris)
25-45 лет (n=41)	19-25 лет (ранний взрослый период)	21 (51,2%)	Поздние акне (acne tarda)
	>25 лет (взрослый период)	15 (36,6%)	Поздние акне с истинно поздним дебютом (adult-onset acne)

Отягощенный семейный анамнез по акне был характерен для подавляющего большинства пациенток в обеих группах: 37 (92,5%) в группе 18-24 лет и 34 (82,9%) в группе 25-45 лет, различия не достигли статистической значимости ($p=0,186$ согласно критерию χ^2 -Пирсона). Это свидетельствует о важной роли наследственной предрасположенности в развитии заболевания независимо от возраста его манифестации [54].

Таким образом, анализ возраста дебюта и наследственного анамнеза позволяет сформулировать следующие выводы:

1. Разделение пациенток на группы по текущему возрасту (18-24 года и 25-45 лет) репрезентативно отражает два различных клинических фенотипа, определяемых возрастом начала заболевания: персистирующие вульгарные акне

(acne vulgaris) с дебютом в подростковом возрасте (≤ 18 лет) и с сохранением заболевания к моменту наблюдения и фенотип поздних акне;

2. Фенотип поздних акне (группа 25-45 лет) не является однородным по возрасту дебюта. В нем выделяются две подгруппы: с ранним взрослым дебютом (19-25 лет), составившие 51,2% группы, и с истинно поздним дебютом (>25 лет), составившие 36,6%. Это подчеркивает вариабельность данного фенотипа;

3. Наследственная предрасположенность является высокочастотным фактором, сопутствующим обеим формам заболевания (92,5% и 82,9% соответственно), что подтверждает значимость генетического компонента в их патогенезе независимо от времени манифестации.

3.2 Особенности качества жизни и психосоциальных запросов у женщин с акне репродуктивного возраста

Для комплексной оценки качества жизни заболевания и определения приоритетов в ведении пациенток был использован двухуровневый подход: анализ влияния на конкретные сферы жизни с помощью авторского опросника и объективизация данных с помощью валидированных шкал (Приложение А).

3.2.1 Оценка влияния на отдельные сферы жизни и приоритетные запросы к врачу (данные авторского опросника)

Субъективная оценка влияния акне на отдельные, конкретные аспекты жизни с помощью специализированного опросника не выявила статистически значимых различий в распределении ответов между возрастными группами 18-24 года и 25-45 лет ($p > 0,05$ для всех шкал согласно критерию χ^2 -Пирсона). Данные, представленные в Таблице 3.5 и на Рисунке 3.3, демонстрируют высокий и сопоставимый уровень негативного воздействия на ключевые сферы в обеих группах.

Таблица 3.5 – Влияние акне на психосоциальные аспекты жизни у женщин репродуктивного возраста (оценка по 5-балльной шкале: 1 – нет влияния, 5 – максимальное влияние)

Сфера влияния, оценка		Группа по возрасту		р
		18-24 года	25-45 лет	
Уверенность в себе	3	4 (10,0%)	3 (7,3%)	0,904
	4	27 (67,5%)	29 (70,7%)	
	5	9 (22,5%)	9 (22,0%)	
Интимные отношения	1	5 (12,5%)	5 (12,2%)	0,346
	2	6 (15,0%)	11 (26,8%)	
	3	22 (55,0%)	15 (36,6%)	
	4	7 (17,5%)	10 (24,4%)	
Общение с людьми	1	2 (5,0%)	3 (7,3%)	0,969
	2	2 (5,0%)	2 (4,9%)	
	3	17 (42,5%)	15 (36,6%)	
	4	17 (42,5%)	18 (43,9%)	
	5	2 (5,0%)	3 (7,3%)	
Работа/карьера	1	2 (5,0%)	3 (7,3%)	0,896
	2	2 (5,0%)	4 (9,8%)	
	3	15 (37,5%)	14 (34,1%)	
	4	18 (45,0%)	18 (43,9%)	
	5	3 (7,5%)	2 (4,9%)	
Примечание: *различия статистически значимы при $p<0,05$ согласно критерию χ^2 -Пирсона.				

Как видно из Таблицы 3.5 и Рисунка 3.3, наиболее выраженное негативное влияние в обеих группах отмечалось на уверенность в себе, где оценки 4 и 5 баллов суммарно составили 90,0% и 92,7% соответственно.

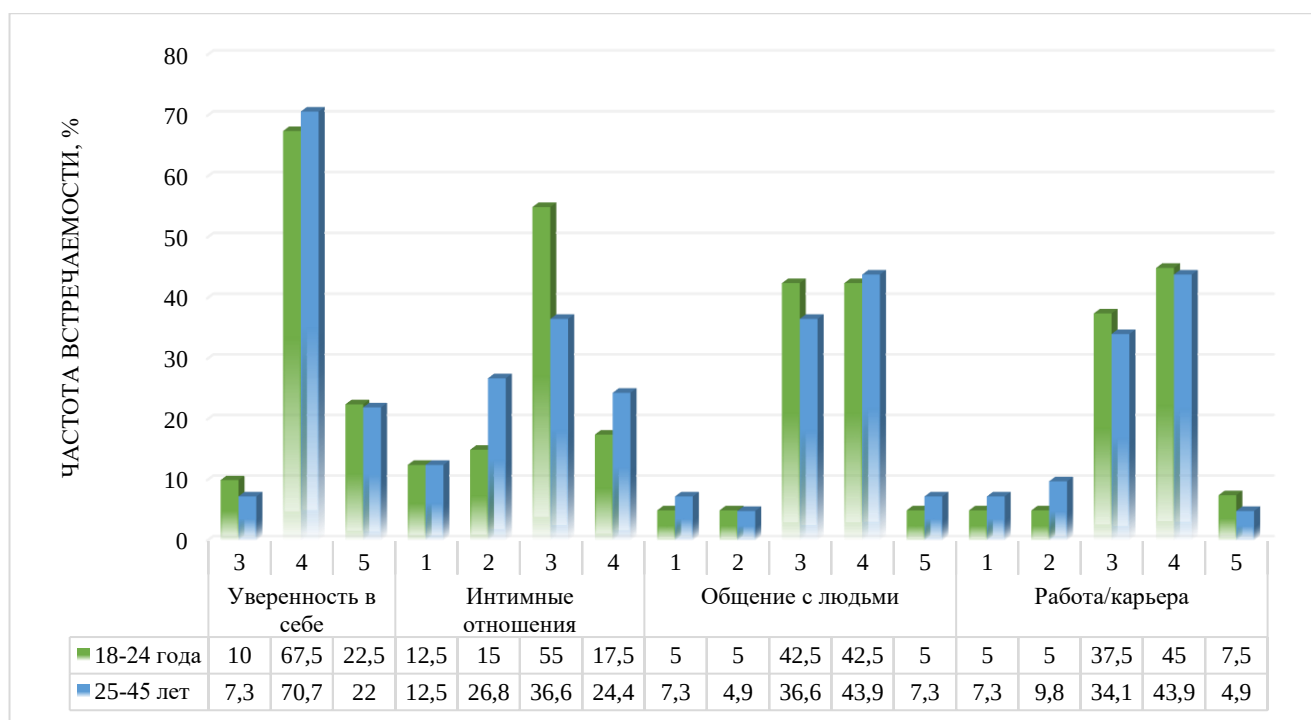


Рисунок 3.3 – Сравнительное распределение оценок влияния акне на различные сферы жизни у женщин репродуктивного возраста

В отличие от сопоставимой оценки отдельных сфер, анализ приоритетных запросов к врачу-дерматологу выявил статистически значимые возраст-зависимые различия (Таблица 3.6, Рисунок 3.4). Для молодых женщин (18-24 лет) наиболее частым запросом была психологическая поддержка (75% против 48,8% в старшей группе (25-45 лет); $p=0,016$). Для пациенток старшего репродуктивного возраста (25-45 лет) статистически значимо более актуальным был вопрос безопасности терапии в контексте планирования беременности (36,6% против 10% в младшей группе; $p=0,005$) [54]. Высокий, но не имеющий статистически значимых различий, запрос на коррекцию поствоспалительных изменений (рубцов и дисхромий) в обеих группах (77,5% и 65,9% соответственно) подчеркивает его универсальную важность.

Таблица 3.6 – Распределение приоритетных запросов к врачу у женщин с акне в зависимости от возраста

Категории	Группа по возрасту		p
	18-24 года	25-45 лет	
Безопасное лечение при планировании беременности	4 (10%)	15 (36,6%)	0,005*
Подбор контрацепции	0 (0%)	1 (2,4%)	0,321
Психологическая поддержка	30 (75%)	20 (48,8%)	0,016*
Устранение рубцов/пятен	31 (77,5%)	27 (65,9%)	0,704
Консультация не требуется	3 (7,5%)	3 (7,3%)	0,975
Примечание: *различия статистически значимы при $p < 0,05$ согласно критерию χ^2 -Пирсона.			

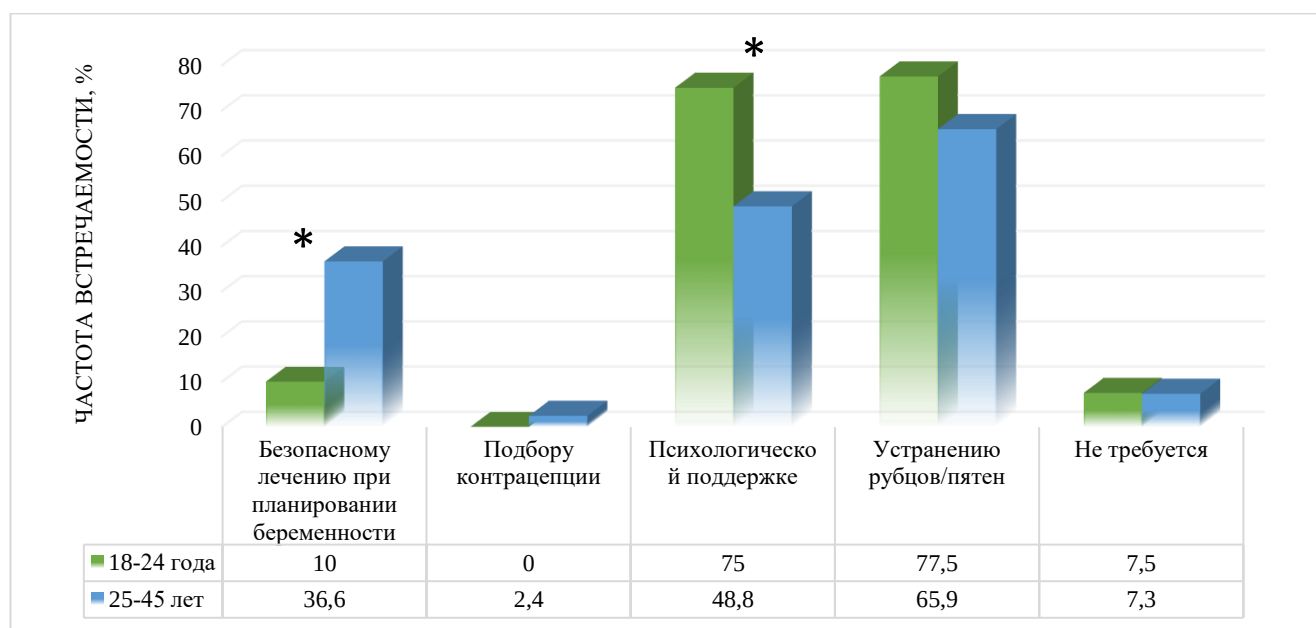


Рисунок 3.4 – Приоритетные вопросы для консультации у женщин с акне в зависимости от возрастной группы

3.2.2 Комплексная оценка качества жизни и симптомов с использованием валидированных шкал

Для объективизации и интегральной оценки бремени заболевания был проведен анализ с использованием валидированных инструментов:

дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ, Приложение А), дерматологического индекса субъективных симптомов (ДИШС, Приложение Г) и глобальной шкалы оценки исследователя (IGA, Приложение Б).

Таблица 3.7 – Сравнительный анализ показателей по валидированным шкалам у женщин с акне в зависимости от возраста

Показатель	Возрастная группа	Me	Q ₁ – Q ₃	n	p
ДИКЖ	18-24 лет	13	10 – 20	40	<0,001*
	25-45 лет	24	18 – 28	41	
ДИШС(сумм)	18-24 лет	50	32 – 59	40	0,003*
	25-45 лет	32	24 – 39	41	
Примечание: * – различия статистически значимы (p<0,05) согласно критерию Манна-Уитни.					

Объективная тяжесть акне по шкале IGA была сопоставима в обеих группах (Me=3 балла), что подтверждает корректность сравнения когорт.

Однако, оценка по валидированным шкалам выявила два статистически значимых и клинически важных различия:

1. Качество жизни (ДИКЖ): у женщин 25-45 лет интегральный показатель качества жизни был достоверно хуже (Me [Q₁; Q₃]: 24 [18; 28] балла), чем у пациенток 18-24 лет (Me [Q₁; Q₃]: 13 [10; 20] баллов). Согласно стандартной интерпретации ДИКЖ, это переводит влияние заболевания из категории «умеренное влияние» у молодых женщин в категорию «очень сильное/экстремальное влияние» у женщин старшего репродуктивного возраста;

2. Субъективные симптомы (ДИШС): интенсивность физических симптомов (зуд, жжение, болезненность, сухость) оказалась статистически значимо ниже в группе 25-45 лет (Me [Q₁; Q₃]: 32 [24; 39] балла), чем в группе 18-24 лет (Me [Q₁; Q₃]: 50 [32; 59] баллов).

Таким образом, была выявлена клинически значимый диссонанс: при одинаковой объективной тяжести акне и менее выраженных физических

симптомах женщины 25-45 лет демонстрируют значительно более высокий уровень психосоциального дистресса.

Полученные данные формируют комплексную картину возраст-специфичных особенностей бремени акне:

1. Расхождение между инструментами оценки: отсутствие значимых различий в оценке конкретных сфер жизни по авторскому опроснику при наличии выраженной разницы в интегральном показателе ДИКЖ указывает на то, что у женщин 25-45 лет негативное влияние заболевания имеет более диффузный, накопительный характер, который может не фиксироваться при оценке по отдельным сферам жизни, но ярко проявляется в стандартизированном интегральном инструменте. Это подчеркивает ценность рутинного использования валидированных шкал (таких как ДИКЖ) в клинической практике для выявления «скрытого» бремени болезни;

2. Интерпретация данных (повышение ДИКЖ, понижение ДИШС): меньшая интенсивность физических симптомов (ДИШС) при большем психологическом дистрессе (ДИКЖ) у женщин 25-45 лет может быть объяснена совокупностью факторов: клинические особенности (для поздних акне у женщин 25-45 лет характерны глубокие воспалительные элементы в нижней трети лица), стигматизацией косметического дефекта во взрослом возрасте, что согласуется с высоким запросом на психологическую поддержку даже в этой группе (48,8%), возможной частичной адаптацией к хроническим физическим симптомам при длительном течении заболевания;

3. Синтез данных и клинические импликации: выявленная картина напрямую объясняет возраст-специфичные запросы пациенток. Молодым женщинам, активно формирующим самооценку и социальные связи, требуется психологическая помощь в принятии и преодолении стресса, связанного с видимым косметическим дефектом. Для женщин 25-45 лет, испытывающих максимальный психосоциальный дистресс, ключевой становится дилемма между эффективностью лечения и безопасностью для репродуктивных планов, что выдвигает соответствующий запрос на первый план. Универсальный запрос на

коррекцию постакне отражает восприятие рубцов и дисхромий как долгосрочного, инвалидизирующего последствия болезни всеми категориями пациенток.

Таким образом, акне оказывает тяжелое негативное влияние на качество жизни всех женщин репродуктивного возраста, но структура этого влияния носит возраст-специфичный характер. У женщин 25-45 лет выявлен клинически значимый диссонанс: при сопоставимой объективной тяжести и менее интенсивных физических симптомах у них регистрируется статистически значимо более высокий уровень психосоциального дистресса по шкале ДИКЖ, что указывает на их особую уязвимость и непропорционально высокое бремя заболевания.

Приоритеты в консультации отражают эти различия: для молодых женщин ведущим является запрос на психологическую поддержку, для женщин старшего возраста – на безопасную терапию при планировании беременности.

Полученные данные обосновывают необходимость персонализированного коммуникативного и терапевтического подхода, учитывающего не только клинический фенотип акне, но и возрастные психосоциальные особенности и жизненные планы пациентки.

3.3 Морфофункциональное состояние кожи в зависимости от возраста (инструментальная диагностика)

Для объективной оценки различий в состоянии кожи у женщин с вульгарными и поздними акне было проведено комплексное инструментальное исследование с использованием систем Aramo ASL (оценка функциональных и биомеханических параметров) и мультиспектрального анализа визуальных характеристик кожи. Сравнение проводилось между возрастными группами 18-24 года и 25-45 лет.

3.3.1 Оценка функциональных и биомеханических параметров на системе Aramo ASL

Результаты, представленные в Таблице 3.8, демонстрируют статистически значимые различия по большинству исследуемых параметров между группами, что указывает на формирование различных морфофункциональных профилей.

Результаты инструментальной оценки на системе Aramo ASL выявили статистически значимые различия по ключевым параметрам между группами женщин 18-24 лет и 25-45 лет со среднетяжелым акне (Таблица 3.8, $p < 0,001$ согласно критерию Манна-Уитни для большинства показателей), что позволило определить специфический дерматологический профиль для каждой возрастной когорты.

Таблица 3.8 – Сравнительный анализ морфофункциональных показателей кожи у женщин с акне в зависимости от возраста

Показатель	Категории	Me, ye	Q ₁ – Q ₃	n	p
Гидратация	18-24 лет	60	42 – 67	40	<0,001*
	25-45 лет	30	20 – 39	41	
Эластичность	18-24 лет	34	18 – 50	40	<0,001*
	25-45 лет	1	1 – 6	41	
Себуметрия	18-24 лет	36	34 – 44,75	40	<0,001*
	25-45 лет	60	56 – 66	41	
Ширина УСВФ (поры)	18-24 лет	41,50	18 – 63,25	40	0,677
	25-45 лет	43	28 – 60	41	
Пигментация	18-24 лет	57	31,50 – 85	40	<0,001*
	25-45 лет	9	3 – 16	41	
Порфирины	18-24 лет	13	3,8 – 55	40	<0,001*
	25-45 лет	25	16 – 79	41	

Продолжение Таблицы 3.8

Морщины (рельеф)	18-24 лет	11	2 – 21	40	<0,001*
	25-45 лет	56	40 – 80	41	
Чувствительность (эритема)	18-24 лет	33	23,50 – 52	40	0,192
	25-45 лет	41	27 – 55	41	
Примечание: * – различия показателей статистически значимы при p<0,05 согласно критерию Манна-Уитни.					

Как видно из Таблицы 3.8 и Рисунка 3.5, при сравнении возрастных групп выявлены статистически значимые различия: у женщин с поздними акне (25-45 лет) регистрируются более низкая гидратация – уровень гидратации рогового слоя в 2 раза ниже (Me [Q₁; Q₃] 30 [20; 39] у.е. против 60 [42; 67] у.е., $p < 0,001$), что отражает возраст-ассоциированное снижение влагоудерживающей способности кожи; более низкая эластичность – медиана показателя в старшей группе составила 1 [1; 6] у.е. против 34 [18; 50] у.е. в младшей группе ($p < 0,001$), что соответствует физиологическому снижению упруго-эластичных свойств кожи; а также более высокая жирность (60 [56; 66] у.е. против 36 [34; 44,8] у.е., $p < 0,001$) и более высокий уровень порфиринов (25 [16; 79] у.е. против 13 [3,8; 55] у.е., $p < 0,001$) – косвенный маркёр метаболической активности *C. acnes* и других микроорганизмов.

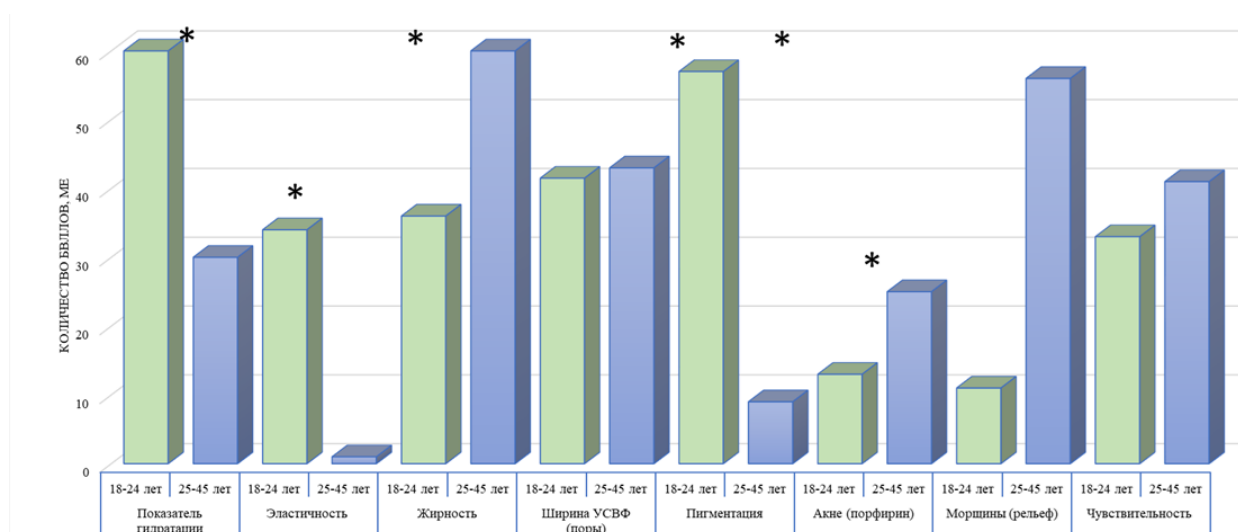


Рисунок 3.5 – Данные инструментальной оценки на системе Aramo ASL у женщин в зависимости от возрастных групп (*различия статистически значимы при $p < 0,05$)

Показатель ЕССА у женщин 18-24 года составлял 35,5 [24,8; 47,3], что было ниже, чем у женщин 25-45 лет, так как у них данный параметр составлял 44 [32; 55], но различия были статистически не значимые, так как $p=0,163$ согласно критерию Манна-Уитни. Полученные данные представлены на Рисунке 3.6.

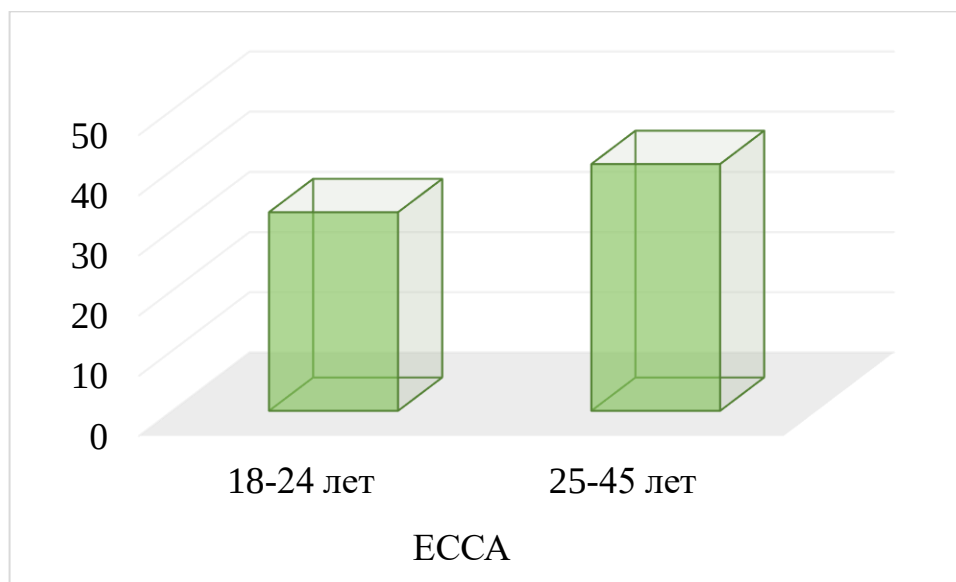


Рисунок 3.6 – Распределение баллов по шкале ЕССА в исследуемых возрастных группах

Таким образом, инструментальная оценка выявила статистически значимые различия морфофункционального статуса кожи между возрастными группами. Для пациенток 25–45 лет с поздними акне, по сравнению с пациентками 18–24 лет с вульгарными акне, характерно сочетание более низкой гидратации и эластичности с более высокой себосекрецией и уровнем порфиринов. У молодых пациенток функционально-биомеханические показатели кожи остаются существенно более сохранными при менее выраженных признаках себорегуляторной дисфункции.

3.3.2 Результаты оценки с помощью мультиспектрального анализатора кожи

Для детализации визуальных различий был проведен анализ с помощью мультиспектрального анализатора (Таблица 3.9). Статистически значимые

различия между возрастными группами были выявлены только по двум из двенадцати параметров.

Таблица 3.9 – Сравнительный анализ показателей кожи, оцененных с помощью мультиспектрального анализатора, у женщин с акне в зависимости от возраста

Параметр	Категории	Me	Q ₁ – Q ₃	n	p
Себуметрия	18-24 лет	60	40 – 78	40	0,002*
	25-45 лет	79	61 – 90	41	
УФ-акне (порфирины)	18-24 лет	19,50	10 – 25,50	40	<0,001*
	25-45 лет	30	20 – 33	41	
Примечание: * – различия показателей статистически значимы при p<0,05 согласно критерию Манна-Уитни.					

Данные мультиспектрального анализа подтвердили и дополнили результаты, полученные на Aramo ASL: подтверждение повышенной сальности и микробной активности (показатели себуметрии и УФ-акне (порфирины) были статистически значимо выше в группе 25-45 лет ($p=0,002$ и $p<0,001$ соответственно)); отсутствие статистически значимых различий по визуальным признакам постакне и старения (выраженность пор, пигментных пятен, морщин, а также количество воспалительных и комедональных элементов).

Это указывает на то, что при сопоставимой объективной тяжести акне (IGA) визуальная картина активных высыпаний и их последствий в момент исследования была схожей.

Визуальное представление распределения баллов на Рисунке 3.7.

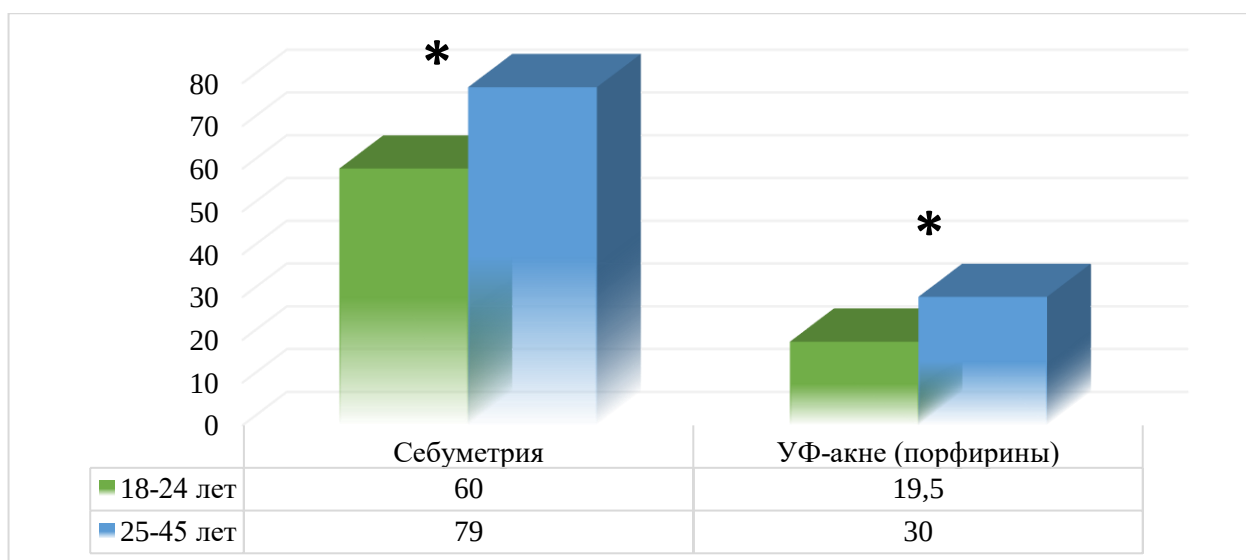


Рисунок 3.7 – Диаграмма сравнения ключевых параметров мультиспектрального анализа кожи между возрастными группами женщин с акне (отмечены статистически значимые различия) (*различия статистически значимы при $p < 0,05$ согласно критерию Манна-Уитни)

Результаты мультиспектрального анализа согласуются с данными Aramo ASL по ключевым параметрам - себосекреции и уровню порфиринов ($p < 0,001$), что подтверждает объективность выявленных различий. Они объективно демонстрируют, что у пациенток 25-45 лет с поздними акне регистрируются статистически значимо более высокие показатели себуметрии и флуоресценции порфиринов при одновременно более низких значениях гидратации по данным корнеометрии Aramo ASL.

Таким образом, комплексная инструментальная оценка объективно подтверждает существенные различия морфофункционального статуса кожи между возрастными группами. У женщин 25-45 лет с поздними акне, по сравнению с пациентками 18-24 лет с вульгарными акне, выявлено сочетание более низкой гидратации и эластичности с более высокой себосекрецией и уровнем порфиринов (косвенный маркёр метаболической активности *Cutibacterium acnes* и других микроорганизмов). Данный комплекс изменений отражает сочетанное влияние естественных возрастных инволютивных процессов (снижение гидрорезерва, замедление синтеза коллагена) и особенностей течения акне в старшей возрастной

группе, формируя возраст-ассоциированный комплекс изменений кожи, требующий дифференцированного подхода к терапии.

3.4 Репродуктивные планы как ключевой фактор, определяющий выбор терапии акне

3.4.1 Возрастные особенности репродуктивного анамнеза и планов

Анализ выявил статистически значимые различия в репродуктивном статусе между возрастными группами (Таблица 3.10). Опыт предшествующих беременностей был характерен для большинства женщин 25-45 лет (58,5% случаев) и лишь для единичных случаев в группе 18-24 лет (2,5% случаев; $p < 0,001$, критерий χ^2 -Пирсона) [59]. Распределение планов на будущую беременность также достоверно различалось ($p = 0,011$ согласно критерию χ^2 -Пирсона).

Таблица 3.10 – Распределение репродуктивных планов у женщин с акне в зависимости от возраста

Временной горизонт планирования беременности	Группа по возрасту		р
	18-24 года (n=40)	25-45 лет (n=41)	
Да (ближайшие 6 месяцев)	8 (20%)	13 (31,7%)	0,011*
Да (ближайшие 6-12 месяцев)	25 (62,5%)	15 (36,6%)	
Да (ближайшие 12-24 месяцев)	5 (12,5%)	4 (9,8%)	
Да (после 2х лет)	2 (5%)	0 (0%)	
Не решила	0 (0%)	5 (12,2%)	
Нет	0 (0%)	4 (9,8%)	
Примечание: * – различия показателей статистически значимы при $p<0,05$ согласно критерию χ^2 -Пирсона.			

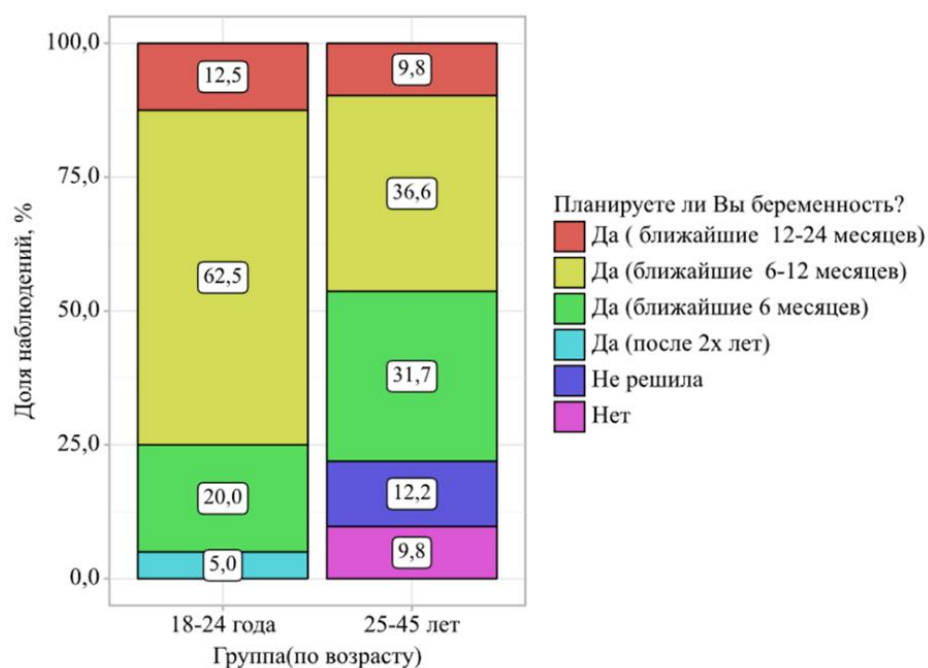


Рисунок 3.8 – Доля женщин с различными репродуктивными планами в возрастных группах

Проведённый анализ репродуктивных планов позволил выделить два статистически значимо различающихся паттерна поведения, имеющих непосредственное значение для выбора терапевтической тактики.

Для женщин 18-24 лет была характерна установка на беременность в среднесрочной перспективе (6-12 месяцев в 62,5% случаев). В группе 25-45 лет отмечалась большая вариабельность: максимальная доля ориентированных на кратчайшие сроки (≤ 6 месяцев составила 31,7% случаев), а также наличие подгрупп, откладывающих решение или не планирующих беременность (суммарно 22% случаев). Эти данные подчеркивают, что вопрос безопасности терапии для плода является наиболее актуальным и неотложным для значительной части женщин старшей возрастной группы.

3.4.2 Влияние репродуктивных планов на выбор терапевтической стратегии

При анализе предпочтений в выборе терапии (Таблица 3.11) статистически значимых различий между возрастными группами выявлено не было ($p=0,06$

согласно критерию χ^2 -Пирсона). Однако общая структура ответов по объединенной выборке является клинически значимой: половина женщин (50% случаев) в качестве приоритетной стратегии указала выбор терапии, совместимой с беременностью. Каждая четвертая (25% случаев) была готова отложить беременность ради лечения [91].

Таблица 3.11 – Предпочтения в согласовании терапии акне и репродуктивных планов у женщин, планирующих беременность в ближайшие 2 года (n (%))

Вариант согласования	Группа по возрасту		р
	18-24 года (n=40)	25-45 лет (n=41)	
Выберу терапию совместимую с беременностью	20 (50%)	17 (41,5%)	0,06
Готова отложить беременность на время лечения (если это необходимо)	10 (25%)	12 (29,3%)	
Затрудняюсь ответить	0 (0%)	6 (14,6%)	
Лечение не повлияет на сроки	10 (25%)	6 (14,6%)	
Примечание: * – различия показателей статистически значимы при $p < 0,05$ согласно критерию χ^2 -Пирсона.			

Анализ реальных ограничений в терапии (Таблица 3.12) показал, что влияние репродуктивных планов на текущий выбор лечения не достигло уровня статистической значимости ($p=0,072$). Однако выявило важную тенденцию: в группе 25-45 лет вдвое больше женщин (43,8% случаев против 18,9% случаев в младшей группе) сознательно избегали системной терапии из-за планов на беременность. Анализ того, как репродуктивные планы уже сейчас влияют на текущий выбор лечения, не установил статистически значимых различий, но выявил тенденцию к ним [38].

Таблица 3.12 – Фактическое влияние репродуктивных планов на ограничения в терапии акне (n (%))

Влияние репродуктивных планов на терапию	Группа по возрасту		p
	18-24 года (n=40)	25-45 лет (n=41)	
Да, избегаю системной терапии	8 (20,0%)	18 (43,9%)	0,065
Да, откладываю беременность	3 (7,5%)	3 (7,3%)	
Не влияет	29 (72,5%)	20 (48,8%)	
Примечание: * – различия показателей статистически значимы при $p < 0,05$ согласно критерию χ^2 -Пирсона.			

Полученные данные демонстрируют, что репродуктивные планы, особенно в группе женщин 25–45 лет, являются активным фактором, ограничивающим терапевтический арсенал. Это формирует четкий клинический запрос на эффективные и безопасные при планировании беременности методы лечения среднетяжелого акне. Приоритетной стратегией для пациенток становится выбор терапии, не влияющей на фертильность и не требующей отсрочки зачатия.

3.5 Сравнительная характеристика среднетяжелых вульгарных и поздних акне у женщин репродуктивного возраста

Проведенное комплексное исследование, включающее клиничко-анамнестический анализ, инструментальную диагностику состояния кожи, оценку качества жизни и анализ репродуктивных установок, позволило выполнить задачу 1 и дать сравнительную характеристику двух возрастных групп пациенток со среднетяжелыми акне – 18-24 лет (вульгарные акне) и 25-45 лет (поздние акне).

Установлены статистически значимые различия по ряду клиничко-функциональных, психосоциальных и репродуктивных параметров, что отражено в сводной Таблице 3.13

Таблица 3.13 – Сводная сравнительная характеристика среднетяжелых вульгарных и поздних акне у женщин репродуктивного возраста

Критерий сравнения	Вульгарные акне (18-24 года)	Поздние акне (25-45 лет)	p
Клинико-anamнестические особенности			
Тип течения	Преимущественно персистирующее с подросткового возраста	Частый поздний дебют (после 25 лет)	
Преобладающая морфология	Смешанная (комедоны, папуло-пустулы)	Воспалительная (папулы, пустулы, узлы)	
Типичная локализация	Т-зона (лоб, нос, подбородок)	Нижняя треть лица, периоральная область, шея (U-зона)	
Психосоциальный статус и запросы			
Влияние на качество жизни (ДИКЖ)	Умеренное влияние 13 [10;20] баллов	Очень сильное/экстремальное влияние 24 [18; 28] баллов	<0,001*
Интенсивность субъективных симптомов (ДИШС)	Умеренно выраженная 50 [32; 59] баллов	Менее выраженная 32 [21; 39] баллов	0,003*
Приоритетный запрос к врачу	Психологическая поддержка (75%)	Безопасность терапии при планировании беременности (36,6%)	0,016*
Морфофункциональное состояние кожи (данные инструментальной диагностики)			
Гидратация	Сохранная 60 [42; 67] у.е.	Снижена в 2 раза 30 [20; 39] у.е.	<0,001*

Продолжение Таблицы 3.13

Эластичность	Относительно сохранная 34 [18; 50] у.е.	Резко снижена (> в 30 раз) 1 [1; 6] у.е.	<0,001*
Себуметрия / активность сальных желез	Умеренно повышена 36 [34; 44,8] у.е.	Значительно повышена (на 67%) 60 [56; 66] у.е.	<0,001*
Уровень порфиринов (метаболическая активность <i>S. acnes</i>)	Умеренный 13 [3,8; 55] у.е.,	Повышен (на 54%) 25 [8; 79] у.е.,	<0,001*
Выраженность морщин (рельеф)	Минимальная 11 [2; 21] у.е.,	Выраженная 56 [40; 80] у.е.,	<0,001*
Репродуктивный анамнез и планы			
Наличие беременностей в анамнезе	Редко (2,5%)	Часто (58,5%)	<0,001*
Преобладающий временной горизонт планирования	6-12 месяцев (62,5%)	6-12 месяцев (36,6%)	0,011*
Влияние планов на выбор терапии	Ограничивает реже (20% избегают системной терапии)	Ограничивает чаще (43,9% избегают системной терапии)	0,065 (тенденц ия)
Примечание: *различия статистически значимы при $p < 0,05$.			

Анализ данных позволяет сформулировать следующие ключевые положения:

1. У пациенток 25–45 лет с поздними акне, по сравнению с пациентками 18–24 лет с вульгарными акне, выявлены статистически значимо более низкие показатели гидратации (в 2 раза) и эластичности ($p < 0,001$) при одновременно более высокой себосекреции ($p < 0,001$) и уровне порфиринов ($p < 0,001$) — косвенном

маркёре метаболической активности *Cutibacterium acnes* и других микроорганизмов. Данный комплекс изменений отражает сочетанное влияние естественных возрастных инволютивных процессов (снижение гидрорезерва, замедление синтеза коллагена) и особенностей течения акне в старшей возрастной группе, формируя возраст-ассоциированный профиль кожи, требующий дифференцированного подхода к терапии;

2. При сопоставимой объективной тяжести акне (IGA 3 балла) и менее выраженных субъективных физических симптомах (ДИШС, $p=0,003$) женщины 25–45 лет демонстрируют статистически значимо более низкое качество жизни (ДИКЖ, $p<0,001$). Это свидетельствует о диссонансе между объективной клинической картиной и психосоциальным восприятием заболевания, что указывает на ведущую роль стигматизации косметического дефекта, а не физического дискомфорта, в формировании бремени болезни у данной категории пациенток;

3. Репродуктивные планы являются значимым возраст-зависимым фактором, ограничивающим терапевтический арсенал. Для женщин 25–45 лет характерна высокая доля планирования беременности в ближайшие 6–12 месяцев (68,3%), при этом доля планирующих в ближайшие 6 месяцев значимо выше, чем в младшей группе (31,7% против 20,0%, $p=0,011$). Кроме того, 43,9% пациенток старшей группы сознательно избегают системной терапии из-за репродуктивных планов (против 20,0% в младшей группе, $p=0,065$ - статистическая тенденция). Выявленные закономерности обосновывают клинический запрос на безопасные и одновременно высокоэффективные методы лечения, исключая применение системных тератогенных препаратов;

Полученные данные послужили патогенетическим обоснованием для разработки комбинированного метода терапии (патент РФ № 2796315), приоритетами которого являются высокая эффективность в отношении среднетяжелого акне и безопасность в контексте планирования беременности. Как показано в Главе 5, предложенный подход продемонстрировал сопоставимо высокую клинико-микробиологическую эффективность в обеих возрастных

группах, что подтверждает его терапевтическую универсальность и позволяет рекомендовать в качестве терапии выбора для женщин репродуктивного возраста со среднетяжелыми акне.

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ВИДОВОГО И КОЛИЧЕСТВЕННОГО СОСТАВА МИКРОБИОТЫ С ПОВЕРХНОСТИ И БОЛЕЕ ГЛУБОКИХ СЛОЁВ ЭПИДЕРМИСА, ДЕРМЫ И САЛЬНО-ВОЛОСЯНОГО АППАРАТА КОЖИ ЛИЦА ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА, СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ

4.1 Сравнительный анализ состава микробиоты с поверхности и более глубоких слоёв эпидермиса, дермы и сально-волосяного аппарата кожи лица здоровых женщин (сравнительный анализ парных образцов «тампон» и «панч» в контрольной группе)

Целью данного этапа работы явился сравнительный анализ видового и количественного состава микробиоты с поверхности и более глубоких слоёв кожи, включая структуры сально-волосяного аппарата. Исследование выполнено на парных образцах, отобранных у 31 здоровой женщины репродуктивного возраста (контрольная группа) методом поверхностного тампона и методом панч-биопсии (всего проанализировано 62 образца). Идентификация микроорганизмов проводилась методом газовой хроматографии – масс-спектрометрии (ГХ-МС).

4.1.1 Качественные (видовые) различия микробиоты поверхностных и глубоких слоёв кожи

Проведённый анализ выявил статистически значимую дифференциацию кожной микробиоты в зависимости от глубины забора материала. Общее видовое богатство оказалось выше в поверхностных слоях (тампон), где идентифицировано 44 из 57 определяемых таксона микроорганизмов (бактерии, вирусы, грибы), в то время как в глубоких слоях (панч-биопсия) обнаружено 36 видов (Рисунок 4.1).

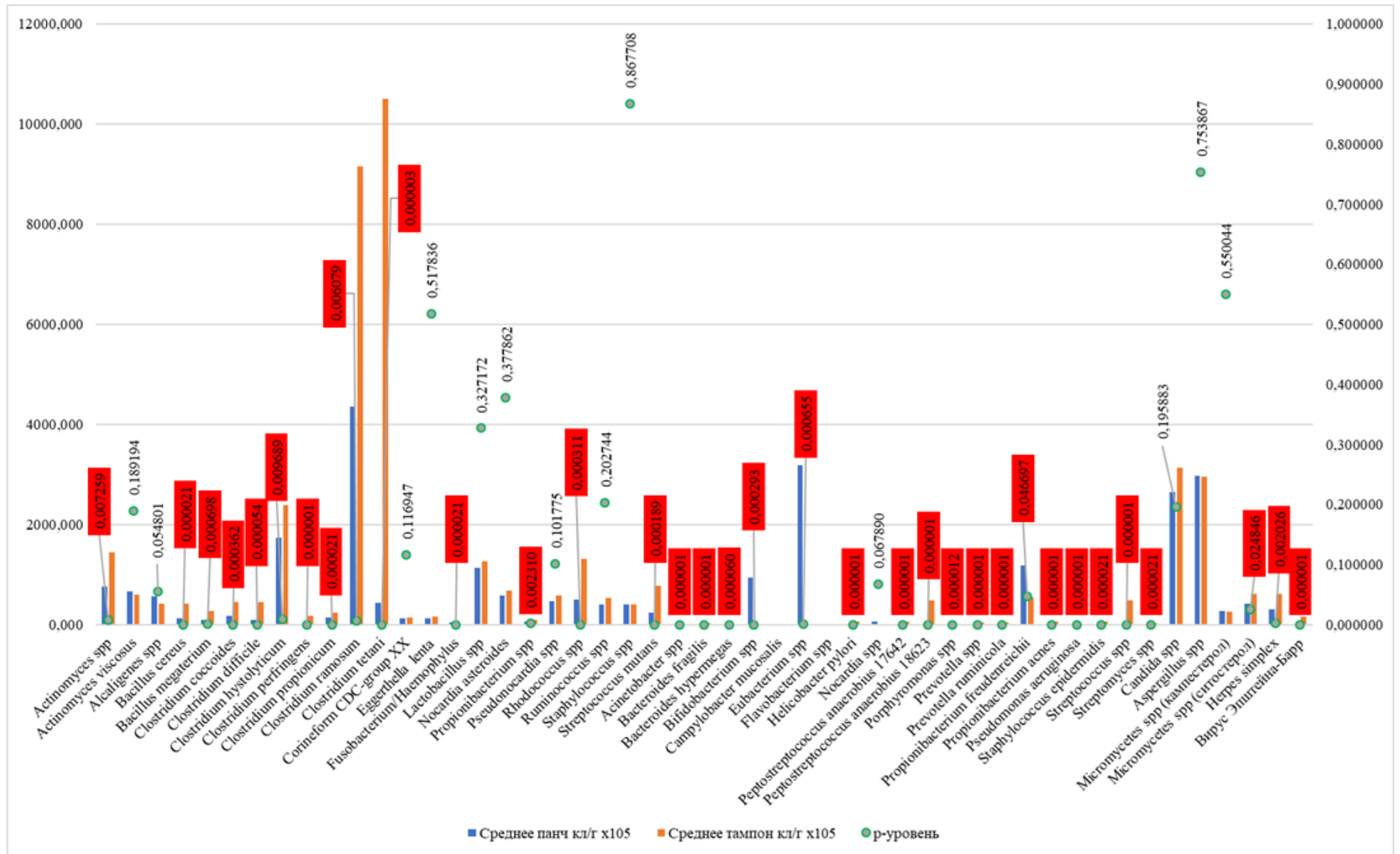


Рисунок 4.1 – Сравнительный анализ состава микробиоты с поверхности здоровой кожи (тампон) и более глубоких слоев эпидермиса, дермы и сально-волосаяного аппарата кожи (панч-биопсия)

Была установлена приуроченность ряда микроорганизмов к определённой экологической нише кожи. Так, исключительно в поверхностных пробах детектировались *Helicobacter pylori*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Peptostreptococcus anaerobius* 17642, представители родов *Acinetobacter*, *Bacteroides*, *Prevotella*, *Streptococcus*, *Porphyromonas*, а также вирус Эпштейна-Барр. Напротив, бактерии родов *Bifidobacterium*, *Eubacterium* и *Nocardia* определялись только в глубоких слоях кожи. Следует отметить, что 10 видов микроорганизмов из исследуемой панели не были обнаружены ни в одном из типов образцов у здоровых женщин. К ним относятся: *Campylobacter mucosalis*, *Flavobacterium* spp., *Chlamydia trachomatis*, *Enterococcus* spp., *Kingella* spp., *Mycobacterium* spp., *Stenotrophomonas maltophilia*, *Streptomyces farmamarensis*, представители семейства *Enterobacteriaceae*, а также цитомегаловирус. (*Campylobacter mucosalis*, *Chlamydia trachomatis*, *Enterococcus* spp., *Mycobacterium* spp. и др.) [23, 54].

4.1.2 Количественные различия микробиоты поверхностных и глубоких слоёв кожи

Сравнительный анализ для микроорганизмов, обнаруживаемых в поверхностных и глубоких слоях кожи здоровых женщин, выявил статистически значимые различия в их обилии (Таблица 4.1).

Таблица 4.1 – Сравнительный анализ состава микробиоты в поверхностном (тампон) и глубоком (панч-биопсия) слоях кожи лица здоровых женщин ($M \pm SD$, кл/г* 10^5)

Микроорганизмы	Количество микроорганизмов, изолированных из различных слоёв кожи		p
	Поверхностные	Глубокие	
ТИП I. ПРЕОБЛАДАНИЕ НА ПОВЕРХНОСТИ			
Обнаружены только в поверхностных пробах			
<i>Helicobacter pylori</i>	64±11	0	<0,001*
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1,0±0,5	0	<0,001*

Продолжение Таблицы 4.1

<i>Peptostreptococcus anaerobius</i> 17642	62±16	0	<0,001*
<i>Acinetobacter</i> spp.	3±1	0	<0,001*
<i>Bacteroides fragilis</i>	33±11	0	<0,001*
<i>Bacteroides hypermegas</i>	1,0±0,5	0	<0,001*
<i>Porphyromonas</i> spp.	2±1	0	<0,001*
<i>Prevotella</i> spp.	44±17	0	<0,001*
<i>Prevotella ruminicola</i>	46±13	0	<0,001*
<i>Streptococcus</i> spp.	488±150	0	<0,001*
Вирус Эпштейна-Барр	153±32	0	<0,001*
Значимое преобладание в поверхностных пробах			
<i>Propionibacterium acnes</i>	58±11	0,13±0,09	<0,001*
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	69±20	12±9	<0,001*
<i>Staphylococcus aureus</i>	22±8	5,2±2,1	<0,01
<i>Corynebacterium</i> spp.	31±10	8,4±3,2	<0,001*
<i>Actinomyces</i> spp.	1437±590	761±105	<0,01
<i>Bacillus cereus</i>	414±177	129±81	<0,001*
<i>Bacillus megaterium</i>	277±100	94±32	<0,001*
<i>Clostridium coccoides</i>	460±178	182±57	<0,001*
<i>Clostridium difficile</i>	449±159	91±28	<0,001*
<i>Clostridium hystolyticum</i>	2396±395	1738±261	<0,01
<i>Clostridium perfringens</i>	179±87	1,0±0,7	<0,001*
<i>Clostridium propionicum</i>	246±37	135±70	<0,001*
<i>Clostridium ramosum</i>	9153±3425	4359±1148	<0,01
<i>Clostridium tetani</i>	10506±5097	432±125	<0,001*
<i>Propionibacterium</i> spp. (общ.)	100±16	55±13	<0,01
<i>Rhodococcus</i> spp.	1307±427	497±64	<0,001*
<i>Streptococcus mutans</i>	778±355	234±37	<0,001*
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i> 18623	477±136	2,0±0,2	<0,001*
<i>Streptomyces</i> spp.	33±11	4,8±2,5	<0,001*
Микромицеты (ситостерол)	622±187	414±30	<0,05*
Вирус простого герпеса	608±228	298±45	<0,01*

Продолжение Таблицы 4.1

ТИП II. ПРЕОБЛАДАНИЕ В ГЛУБИННЫХ СЛОЯХ			
Обнаружены только в глубинных пробах			
<i>Bifidobacterium spp.</i>	0	938±183	<0,001*
<i>Eubacterium spp.</i>	0	3183±686	<0,001*
Значимое преобладание в глубинных пробах			
<i>Propionibacterium freudenreichii</i>	552±79	1182±256	<0,01*
Комплекс <i>Fusobacterium/H aemophilus</i>	8,0±3,4	49±33	<0,001*
ТИП III. РАВНОМЕРНОЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЕ			
<i>Lactobacillus spp.</i>	1259±399	1140±183	0,327
<i>Candida spp.</i>	3136±1047	2645±158	0,196
<i>Nocardia asteroides</i>	673±318	580±55	0,378
<i>Pseudonocardia spp.</i>	583±278	470±116	0,102
<i>Ruminococcus spp.</i>	532±160	401±65	0,203
<i>Staphylococcus spp.</i> (общ.)	398±117	401±75	0,868
<i>Actinomyces viscosus</i>	594±209	657±59	0,189
<i>Alcaligenes spp.</i>	418±201	562±60	0,055
<i>Corineform CDC-group XX</i>	142±18	124±31	0,117
<i>Eggerthella lenta</i>	153±67	133±23	0,518
<i>Aspergillus spp.</i>	2961±1421	2970±248	0,754
Микромицеты (кампестерол)	253±113	265±24	0,550
НЕ ОБНАРУЖЕНЫ В ОБРАЗЦАХ			
<i>Campylobacter mucosalis</i> , <i>Flavobacterium spp.</i> , <i>Chlamydia trachomatis</i> , <i>Enterococcus spp.</i> , <i>Kingella spp.</i> , <i>Mycobacterium spp.</i> , <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> , <i>Streptomyces farmamarensis</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Цитомегаловирус</i>	0	0	-
Примечание: *различия статистически значимы при p<0,05.			

Полученные данные выявили чёткую закономерность в распределении обилия микроорганизмов, позволяющую описать несколько характерных типов распределения, которые отражают различную экологическую роль и степень адаптации таксонов к специфическим условиям в разных слоях кожи.

Первый и наиболее распространённый тип (тип I) характеризуется статистически значимым преобладанием микроорганизмов в поверхностных пробах, взятых методом тампона. Данный тип включает две отчетливые подгруппы.

Первая подгруппа объединяет микроорганизмы, обнаруженные исключительно в поверхностном слое (Таблица 4.1). К ним относятся *Helicobacter pylori*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Peptostreptococcus anaerobius* 17642, представители родов *Acinetobacter*, *Bacteroides*, *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Streptococcus spp.*, а также вирус Эпштейна-Барр [54].

Подавляющее большинство этих таксонов являются классическими представителями микробиоты других биотопов: желудочно-кишечного тракта (*Helicobacter pylori*, *Bacteroides spp.*, *Prevotella spp.*), ротоглотки (*Streptococcus spp.*, *Prevotella spp.*) или окружающей среды (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*). Их строгая приуроченность к поверхности кожи подтверждает гипотезу о постоянной транзиторной колонизации или контаминации эпидермиса из внешней среды и с соседних слизистых оболочек, подчеркивая роль кожи как активного интерфейса, постоянно взаимодействующего с разнообразным микробным пулом. Важным методологическим аспектом является сам факт их детекции методом ГХ-МС, чувствительным к устойчивым биохимическим маркерам. Это указывает на то, что на поверхности кожи могут накапливаться не только жизнеспособные клетки, но и долгоживущие микробные структуры (споры, компоненты клеточных стенок, вирусные частицы), сохраняющие химическую сигнатуру. Согласно современным представлениям, подобные минорные компоненты могут играть значительную роль в экосистеме. Некоторые из обнаруженных таксонов (например, *Prevotella*, *Porphyromonas*) в других экосистемах выступают в роли ключевых видов, определяющих структуру и функцию сообщества, и их

присутствие на коже может косвенно модулировать конкурентные взаимоотношения между резидентными видами. Постоянное наличие на барьере иммунологически активных структур может служить фактором постоянной, низкоинтенсивной «тренировки» врождённого иммунитета кожи, поддерживая его в состоянии готовности. В то же время данная группа представляет собой потенциальный «спящий» резервуар условно-патогенных микроорганизмов, который при нарушении барьерной или иммунной функции может стать источником оппортунистической инфекции.

Вторая подгруппа типа I включает микроорганизмы, которые присутствуют в обоих слоях кожи, но демонстрируют статистически значимое преобладание в поверхностных пробах ($p < 0,001$ во всех случаях). На основании их экологической роли, происхождения и биологических характеристик можно выделить следующие логические категории.

Группу ключевых резидентных комменсалов и условно-патогенных микроорганизмов составляют виды, для которых поверхность эпидермиса и устья волосяных фолликулов являются основной экологической нишей. К этой категории относятся основные доминанты эпидермального микробиома: *Cutibacterium acnes*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus* и *Corynebacterium spp.* Их количественное преобладание на поверхности является прямым отражением их топической приуроченности (Таблица 4.2).

Таблица 4.2 – Сравнительный анализ состава условно-патогенных микроорганизмов в поверхностных и глубоких слоях кожи лица у здоровых женщин ($M \pm SD$, кл/г* 10^5)

Микроорганизмы	Количество микроорганизмов, изолированных из различных слоёв кожи		p
	Глубокие	Поверхностные	
<i>Propionibacterium acnes</i>	0,13±0,09	58±11	<0,001*
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	12±9	69±20	<0,001*
<i>Staphylococcus aureus</i>	5,2±2,1	22±8	<0,01*
<i>Streptococcus spp.</i>	3,1±1,5	18±6	<0,001*
<i>Corynebacterium spp.</i>	8,4±3,2	31±10	<0,001*
Примечание: *различия статистически значимы при $p < 0,05$.			

Углублённый анализ данной группы выявил чёткие закономерности. Наибольшее статистически значимое различие в распределении между слоями кожи было продемонстрировано для *Cutibacterium acnes* (*Propionibacterium acnes*). Его концентрация в поверхностных пробах в 450 раз превышала таковую в глубоких слоях. Это служит прямым подтверждением его строгой топической приуроченности к эпидермису и устьям волосяных фолликулов, где доступ к кожному салу, являющемуся основным субстратом для его липолитической активности, максимален. Данный результат подтверждает роль *C. acnes* как облигатного эпидермального комменсала.

Анализ распределения стафилококков (*рода Staphylococcus*) демонстрирует их четкую экологическую стратегию, связанную с преимущественной поверхностной колонизацией. Ключевой комменсал кожи *Staphylococcus epidermidis* показал статистически значимое, 5,8-кратное преобладание в поверхностных пробах (тампон: $69 \pm 20 \cdot 10^5$ кл/г против панч: $12 \pm 9 \cdot 10^5$ кл/г, $p < 0,001$). Такое распределение соответствует его роли первичного колонизатора эпидермиса, где он реализует основные защитные функции: формирует биоплёнку, конкурирует за ресурсы и адгезионные сайты, продуцирует антимикробные пептиды (лантибиотики) и модулирует локальный иммунный ответ. Условно-патогенный *Staphylococcus aureus* также продемонстрировал статистически значимое преобладание на поверхности (в 4,2 раза; тампон $22 \pm 8 \cdot 10^5$ кл/г против панч $5,2 \pm 2,1 \cdot 10^5$ кл/г, $p < 0,01$), что подтверждает его статус транзитного колонизатора. Принципиально важным результатом является его обнаружение в глубоких слоях дермы и структурах сально-волосяного аппарата даже у здоровых лиц. Это может указывать на способность *S. aureus* к персистенции в нишах с относительной иммунной привилегией (устья фолликулов, протоки желёз), где он уклоняется от механического удаления и действия поверхностных антимикробных факторов. Наличие такого фактора приобретает ключевое клиническое значение в контексте хронических воспалительных заболеваний, таких как атопический дерматит (АД) и акне.

Таким образом, вертикальное распределение стафилококков отражает дихотомию их ролей в структуре микробиоты кожи: *S. epidermidis* выступает в качестве стабилизатора эпидермального барьера и фундамента резидентной защиты, тогда как *S. aureus*, будучи преимущественно поверхностным колонизатором, способен к персистенции в глубоких отделах сально-волосного аппарата, представляя собой латентную угрозу, реализуемую в условиях дисбиоза.

Род *Corynebacterium* (*Corynebacterium* spp.) продемонстрировал статистически значимое, 3,7-кратное преобладание в поверхностных слоях (тампон $31 \pm 10 \cdot 10^5$ кл/г против панч $8,4 \pm 3,2 \cdot 10^5$ кл/г, $p < 0,001$). Такое распределение соответствует общепризнанной роли коринебактерий как одних из основных доминантов эпидермального микробиома. На поверхности кожи представители этого рода активно участвуют в метаболизме липидов кожного сала, способствуя поддержанию кислого pH и продуцируя антимикробные метаболиты, что вносит существенный вклад в формирование химического барьера и колонизационную резистентность. Обнаружение статистически значимо более низкого, но измеримого уровня коринебактерий в микросреде дермы и сально-волосных структур указывает на их способность к ограниченной колонизации более глубоких ниш, возможно, устьев волосных фолликулов.

В категорию грамположительных спорообразующих бактерий окружающей среды входят представители родов *Bacillus* (*B. cereus*, *B. megaterium*) и *Clostridium* (Таблица 4.3). Выявлено распределение, при котором их концентрация на поверхности на порядки превышает глубинные показатели.

Таблица 4.3 – Сравнительный анализ представителей рода *Clostridium* в поверхностных и глубоких слоях кожи лица у здоровых женщин ($M \pm SD$), кл/г* 10^5

Микроорганизмы	Количество микроорганизмов, изолированных из различных слоёв кожи		p
	Глубокие	Поверхностные	
Род <i>Clostridium</i>			
<i>Clostridium coccoides</i>	182±57,5	460±178	0,0004*
<i>Clostridium difficile</i>	91,1±28,8	449±159	0,0001*
<i>Clostridium hystolyticum</i>	1738,2±471,7	2396±795	0,0001*
<i>Clostridium perfringens</i>	1,0±0,7	179±87	0,000001*
<i>Clostridium propionicum</i>	134,9±130,6	246±37	0,000021*
<i>Clostridium ramosum</i>	4359,5±1148	9153±4125	0,006079*
<i>Clostridium tetani</i>	432,3±125,1	10506±5097	0,000003*
Род <i>Bacillus</i>			
<i>Bacillus cereus</i>	129±81	414±177	<0,001*
<i>Bacillus megaterium</i>	94±32	277±100	<0,001*
Примечание: *различия статистически значимы при p<0,05.			

Наиболее выраженные количественные различия были обнаружены для облигатно-анаэробных бактерий рода *Clostridium* (Таблица 4.3). Концентрация всех детектируемых видов, включая патогенные (*C. difficile*, *C. perfringens*, *C. tetani*), была на порядки выше в поверхностных пробах ($p < 0,001$). Наибольшие различия достигли 24 раза для *C. tetani* и 179 раз для *C. perfringens*. Данный результат находит объяснение при учете метода детекции (ГХ-МС) и экологии кожи. ГХ-МС определяет химические маркеры (жирные кислоты), которые в высокой концентрации присутствуют в оболочках спор. Поверхность кожи служит основным депо для спор клостридий, поступающих из внешней среды (почва, вода, пыль), что отражает транзиторную контаминацию, а не резидентную колонизацию.

Их минимальное количество в стерильных биоптатах соответствует ожидаемой норме для здоровой кожи.

Анализ представителей рода *Bacillus* (*B. cereus* и *B. megaterium*) выявил статистически значимое, более чем 3-кратное преобладание их обилия в поверхностных пробах (*B. cereus*: $414 \pm 177 \cdot 10^5$ кл/г против $129 \pm 81 \cdot 10^5$ кл/г, $p < 0,001$; *B. megaterium*: $277 \pm 100 \cdot 10^5$ кл/г против $94 \pm 32 \cdot 10^5$ кл/г, $p < 0,001$). Подобно клостридиям, данные грамположительные спорообразующие палочки являются типичными сапрофитами окружающей среды. Вектор смещения в сторону поверхности кожи является прямым следствием постоянной экзогенной контаминации эпидермиса устойчивыми спорами. Клинико-эпидемиологическое значение данного факта заключается в следующем:

- повреждённый кожный барьер (раны, ожоги, дерматиты) создаёт условия для инвазии данных микроорганизмов, что определяет потенциальный инфекционный риск;
- концентрация спор *Bacillus spp.* и *Clostridium spp.* на поверхности кожи может служить гигиеническим маркером, отражающим уровень микробной нагрузки внешней среды.

Статистически значимое преобладание актиномицетов и родственных грамположительных бактерий также было отмечено в поверхностных пробах. Роды *Actinomyces* (1437 ± 590 против $761 \pm 105 \cdot 10^5$ кл/г, $p < 0,01$), *Rhodococcus* (1307 ± 427 против $497 \pm 64 \cdot 10^5$ кл/г, $p < 0,001$) и *Streptomyces* (33 ± 11 против $4,8 \pm 2,5 \cdot 10^5$ кл/г, $p < 0,001$) продемонстрировали от 2,5 до 7-кратного увеличения концентрации на поверхности кожи (Таблица 4.4). Эти таксоны широко распространены в почве и являются типичными сапрофитами окружающей среды. Их повышенное содержание в эпидермальном слое отражает постоянную экзогенную контаминацию и, возможно, колонизацию поверхностных кератиноцитов. При этом их значимое, хотя и меньшее, присутствие в глубоких слоях указывает на способность части популяции адаптироваться к условиям дермальной микросреды.

Анаэробные кокки *Peptostreptococcus anaerobius* и стрептококки *Streptococcus mutans* (штамм 18623) и показали одно из наиболее контрастных

распределений, характерных для транзитной или нишеспецифичной микробиоты. Концентрация *P. anaerobius* на поверхности превосходила глубинные показатели в 238 раз (477 ± 136 против $2,0 \pm 0,2 \cdot 10^5$ кл/г, $p < 0,001$), что может свидетельствовать о строгой приуроченности этого анаэроба к поверхностным, но гипоксическим участкам (глубокие поры, устья фолликулов) или о накоплении его устойчивых форм. *S. mutans*, классический обитатель ротовой полости, также статистически значимо преобладал в эпидермальном слое (778 ± 355 против $234 \pm 37 \cdot 10^5$ кл/г, $p < 0,001$), подтверждая гипотезу о постоянном аутохтонном и гетерохтонном переносе микробиоты между слизистыми оболочками и кожей.

Среди эукариотических микроорганизмов значимое преобладание на поверхности было выявлено для микромицет, определяемых по маркеру ситостерол (622 ± 187 против $414 \pm 30 \cdot 10^5$ кл/г, $p < 0,01$), и для вируса простого герпеса (608 ± 228 против $298 \pm 45 \cdot 10^5$ кл/г, $p < 0,01$). Повышенный уровень грибковых маркеров в эпидермисе может быть связан как с накоплением спор из окружающего воздуха, так и с большей биомассой резидентных кожных грибов (например, рода *Malassezia*) в роговом слое.

Второй тип распределения характеризуется значимым преобладанием или исключительным присутствием в глубоких слоях кожи, и включает ограниченное число таксонов, что подчеркивает специфичность и селективность дермальной микросреды. Наиболее показательными являлись облигатные анаэробы *Bifidobacterium spp.* и *Eubacterium spp.*, обнаруженные исключительно в биоптатах (938 ± 183 и $3183 \pm 686 \cdot 10^5$ кл/г соответственно, $p < 0,001$). Оба рода являются ключевыми компонентами кишечной микробиоты, и их выявление в глубоких, гипоксических слоях кожи может указывать на существование стабильных анаэробных ниш (например, в глубине сально-волосяных фолликулов) или на опосредованный перенос бактериальных компонентов по кровотоку, отражая системные взаимодействия в рамках «кишечно-кожной оси».

Другой вид пропионибактерий, *Propionibacterium freudenreichii*, в отличие от *P. acnes*, достоверно преобладал в глубинных слоях (1182 ± 256 против $552 \pm 79 \cdot 10^5$ кл/г, $p < 0,05$), демонстрируя внутриродовую экологическую дифференциацию.

Обнаружение биохимических маркеров, характерных для комплекса "*Fusobacterium/Haemophilus*", также показал статистически значимое, 6-кратное преобладание в глубине (49 ± 33 против $8,0 \pm 3,4 \cdot 10^5$ кл/г, $p < 0,001$), что согласуется с их анаэробным метаболизмом и возможной ассоциацией с внутренними структурами кожи.

Микроорганизмы с равномерным распределением между слоями (Тип III). Третий тип включал микроорганизмы, у которых не выявлено статистически значимых различий в обилии между поверхностными и глубинными слоями ($p > 0,05$ во всех случаях). К ним относятся *Lactobacillus spp.*, *Candida spp.*, *Staphylococcus spp.* (общ.), *Aspergillus spp.*, а также *Nocardia asteroides*, *Pseudonocardia spp.*, *Ruminococcus spp.*, *Actinomyces viscosus*, *Alcaligenes spp.*, *Corineform CDC-group XX*, *Eggerthella lenta* и микромицеты по маркеру кампестерол.

Для другой части анализируемых таксонов (*Actinomyces viscosus*, *Alcaligenes spp.*, *Corineform CDC-group XX*, *Eggerthella lenta*) не было выявлено статистически значимых различий в количестве между поверхностными и глубинными пробами ($p > 0,05$ во всех случаях). Это указывает на их способность к успешной колонизации как поверхностных, так и более глубоких отделов кожи. Такие микроорганизмы, вероятно, занимают пограничные или универсальные экологические ниши (например, верхние отделы волосяных фолликулов, потовые железы) и могут входить в состав стабильного аутохтонного ядра резидентной микробиоты, не зависящего от глубины забора.

Проведенный сравнительный анализ парных образцов, полученных методом поверхностного тампона и панч-биопсии, выявил сложную организацию микробиоты кожи лица у здоровых женщин репродуктивного возраста. Качественный состав: видовое богатство выше в поверхностных слоях (44 таксона против 36 в глубине). Установлена строгая топическая приуроченность ряда микроорганизмов: одни являются исключительными поверхностными транзиторными или контаминантными формами (*Helicobacter pylori*, *Pseudomonas*

aeruginosa, вирус Эпштейна-Барр и др.), другие – облигатными обитателями глубоких, анаэробных ниш (*Bifidobacterium spp.*, *Eubacterium spp.*).

Полученные данные наглядно демонстрируют, что поверхностные и глубинные пробы отражают принципиально разные аспекты кожной микробной экосистемы. Эпидермальный слой является зоной активного взаимодействия с внешней средой и индикатором контаминационной нагрузки. Микробное сообщество глубоких отделов кожи и сально-волосяного аппарата более стабильное, специфичное и защищенное сообщество, находящееся под строгим контролем иммунной системы. Это разграничение имеет ключевое значение для корректной интерпретации данных микробиологических исследований в норме и при патологии, а также для понимания патогенеза заболеваний, связанных с нарушением кожного барьера и дисбиозом. Обнаружение персистенции условно-патогенных микроорганизмов в глубоких слоях даже у здоровых лиц требует пересмотра подходов к эрадикационной терапии и указывает на необходимость таргетного воздействия на глубинные микрониши.

4.2 Сравнительный анализ состава микробиоты более глубоких слоёв эпидермиса, дермы и сально-волосяного аппарата кожи лица здоровых женщин в зависимости от возрастной группы (группа «18-24 лет» и группа «25-45 лет»)

Был проведён анализ состава микроорганизмов у здоровых женщин репродуктивного возраста в зависимости от возрастной группы.

Результаты исследования выявили статистически значимые различия в количественном составе микроорганизмов группы *Clostridium* у здоровых женщин репродуктивного возраста. Проведённый анализ продемонстрировал чёткую возрастную динамику для определённых видов бактерий.

Наиболее выраженные различия между возрастными группами 18-24 года и 25-45 лет наблюдались для трёх представителей рода *Clostridium*. У женщин

старшей возрастной группы (25-45 лет) было зафиксировано статистически значимо большее количество *Clostridium tetani* ($716,8 \pm 205,56$ кл/г* 10^5 против $86,7 \pm 9$ кл/г* 10^5 у молодых женщин, $p=0,00004$, разница в 8,3 раза) и *Clostridium ramosum* ($6834,2 \pm 1907,4$ кл/г* 10^5 против $1354,4 \pm 171,4$ кл/г* 10^5 , $p=0,0058$, разница в 5 раз). При этом обратная тенденция отмечалась для *Clostridium difficile*, уровень которого был существенно выше у женщин 18-24 лет ($129,7 \pm 38,8$ кл/г* 10^5 против $59,3 \pm 40,9$ кл/г* 10^5 , $p=0,0002$, разница в 2,2 раза). Полученные данные представлены в Таблице 4.4.

Для других исследованных представителей рода (*C. coccoides*, *C. hystolyticum*, *C. perfringens*, *C. propionicum*) статистически значимых различий между возрастными группами выявлено не было ($p>0,05$). Особый интерес представляет полное отсутствие *C. perfringens* и *C. propionicum* у молодых женщин при их обнаружении, хотя и в небольших количествах, у женщин старшей группы.

Таблица 4.4 – Сравнительный анализ количества микроорганизмов группы *Clostridium* в зависимости от возраста ($M \pm SD$), кл/г* 10^5

	18-24 года	25-45 лет	p
<i>Clostridium coccoides</i>	$83,1 \pm 16,5$	$263,3 \pm 100$	0,141
<i>Clostridium difficile</i>	$129,7 \pm 38,8$	$59,3 \pm 40,9$	0,0002*
<i>Clostridium hystolyticum</i>	$1426,8 \pm 209,8$	$1994,5 \pm 849,7$	0,292
<i>Clostridium perfringens</i>	0	$1,8 \pm 1,3$	0,592
<i>Clostridium propionicum</i>	0	246 ± 237	0,415
<i>Clostridium ramosum</i>	$1354,4 \pm 171,4$	$6834,2 \pm 1907,4$	0,0058*
<i>Clostridium tetani</i>	$86,7 \pm 9$	$716,8 \pm 205,56$	0,00004*16
Примечание: *различия статистически значимы при $p<0,05$.			

При проведении сравнительного анализа кожной микробиоты здоровых женщин были исследованы следующие микроорганизмы: *Actinomyces spp*, *Actinomyces viscosus*, *Alcaligenes spp*, *Bacillus cereus*, *Bacillus megaterium*, *Corineform CDC-group XX*, *Eggerthella lenta* и *Fusobacterium/Haemophilus*. Каждый

из этих микроорганизмов продемонстрировал характерные особенности распределения в зависимости от возраста обследуемых.

Результаты исследования выявили значительные количественные различия в составе кожной микробиоты между двумя возрастными группами здоровых женщин репродуктивного возраста (18-24 года и 25-45 лет). Анализ показал выраженную возрастную динамику для большинства исследованных микроорганизмов. Наиболее существенные различия наблюдались в группе *Actinomyces spp*, количество которых у молодых женщин (18-24 года) составило $1264,4 \pm 109,8$ кл/г* 10^5 , что в 3,7 раза больше, чем у женщин старшей возрастной группы ($345,8 \pm 76,4$ кл/г* 10^5 ; $p=0,00002$). При этом для *Actinomyces viscosus* отмечалась обратная тенденция - их содержание в старшей группе ($779,8 \pm 80,9$ кл/г* 10^5) было в 1,5 раза выше, чем у молодых женщин ($507,3 \pm 68$ кл/г* 10^5 ; $p=0,014$).

Особенно выраженные различия выявлены для *Alcaligenes spp*, численность которых в группе 25-45 лет ($762,7 \pm 80,7$ кл/г* 10^5) превышала показатели молодых женщин ($319 \pm 21,4$ кл/г* 10^5) в 2,4 раза ($p=0,0001$). Аналогичная картина наблюдалась для *Eggerthella lenta*, где разница между группами составляла 4 раза ($201,2 \pm 26,3$ vs $50,5 \pm 27,1$ кл/г* 10^5 ; $p=0,004$).

Интересные возрастные закономерности отмечены среди представителей рода *Bacillus*. *Bacillus cereus* полностью отсутствовал у молодых женщин, но обнаруживался в значительном количестве ($235,2 \pm 145$ кл/г* 10^5) в старшей возрастной группе ($p=0,002$). В то же время *Bacillus megaterium* был более характерен для молодого возраста ($126,5 \pm 23,7$ кл/г* 10^5), превышая показатели старшей группы ($66,3 \pm 56,3$ кл/г* 10^5) в 1,9 раза ($p=0,008$).

Для *Corineform CDC-group XX* выявлено преобладание в молодой возрастной группе ($178,6 \pm 38,7$ кл/г* 10^5), что в 2,3 раза больше, чем у женщин 25-45 лет ($78 \pm 44,3$ кл/г* 10^5 ; $p=0,009$). Единственным микроорганизмом, не показавшим статистически значимых возрастных различий, оказались *Fusobacterium/Haemophilus* ($p=0,796$). Полученные данные представлены в Таблице 4.5.

Таблица 4.5 – Сравнительный анализ количества микроорганизмов группы актиномицеты, бациллы и другие грамположительные бактерии в зависимости от возраста ($M \pm SD$), кл/г $\cdot 10^5$

	18-24 лет	25-45 лет	p
<i>Actinomyces spp</i>	1264,4 $\pm$ 109,8	345,8 $\pm$ 76,4	0,00002*
<i>Actinomyces viscosus</i>	507,3 $\pm$ 68	779,8 $\pm$ 80,9	0,014*
<i>Alcaligenes spp</i>	319 $\pm$ 21,4	762,7 $\pm$ 80,7	0,0001*
<i>Bacillus cereus</i>	0	235,2 $\pm$ 145	0,002*
<i>Bacillus megaterium</i>	126,5 $\pm$ 23,7	66,3 $\pm$ 56,3	0,008*
<i>Corineform CDC-group XX</i>	178,6 $\pm$ 38,7	78 $\pm$ 44,3	0,009*
<i>Eggerthella lenta</i>	50,5 $\pm$ 27,1	201,2 $\pm$ 26,3	0,004*
<i>Fusobacterium/Haemophilus</i>	0	89,2 $\pm$ 19,3	0,796
Примечание: *различия статистически значимы при $p < 0,05$.			

Наиболее выраженные изменения наблюдались в количественном содержании отдельных представителей микробиоты, представленного в Таблице 4.6.

У женщин старшей возрастной группы (25-45 лет) было зафиксировано статистически значимое повышение количества *Bifidobacterium spp* (1710,53 $\pm$ 178,2 кл/г $\cdot 10^5$ против полного отсутствия в молодой группе, $p=0,0003$) и *Propionibacterium acnes* (2155,8 $\pm$ 306,8 кл/г $\cdot 10^5$ против отсутствия, $p=0,0003$). При этом у молодых женщин 18-24 лет отмечалось значимо большее содержание *Propionibacterium spp* (96,7 $\pm$ 22,2 против 19,8 $\pm$ 11,2 кл/г $\cdot 10^5$, $p=0,009$) и *Pseudonocardia spp* (609 $\pm$ 134,7 против 355,9 $\pm$ 178,7 кл/г $\cdot 10^5$, $p=0,0005$).

Интересные возрастные различия выявлены для *Nocardia asteroides* - их количество было статистически значимо выше у молодых женщин (687,6 $\pm$ 81 против 491,1 $\pm$ 69,2 кл/г $\cdot 10^5$, $p=0,02$). Для *Staphylococcus epidermidis*, несмотря на их отсутствие в молодой группе, различия не достигли статистической значимости ($p=0,415$). Количественные показатели *Lactobacillus spp* и *Candida spp* также не показали достоверных возрастных различий ($p=0,107$ и $p=0,084$ соответственно).

Таблица 4.6 – Сравнительный анализ количества микроорганизмов группы пробиотические, оппортунистические бактерии и грибковые представители в зависимости от возрастной группы ($M \pm SD$), кл/г $\cdot 10^5$

	18-24 лет	25-45 лет	p
<i>Lactobacillus spp</i>	714,8 $\pm$ 152,9	1489,8 $\pm$ 287	0,107
<i>Bifidobacterium spp</i>	0	1710,53 $\pm$ 178,2	0,0003*
<i>Propionibacterium acnes</i>	0	2155,8 $\pm$ 306,8	0,0003*
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	0	20,8 $\pm$ 16,6	0,415
<i>Candida spp</i>	2827,8 $\pm$ 182,9	2949,3 $\pm$ 244,4	0,084
<i>Nocardia asteroides</i>	687,6 $\pm$ 81	491,1 $\pm$ 69,2	0,02*
<i>Propionibacterium spp</i>	96,7 $\pm$ 22,2	19,8 $\pm$ 11,2	0,009*
<i>Pseudonocardia spp</i>	609 $\pm$ 134,7	355,9 $\pm$ 178,7	0,0005*
Примечание: *различия статистически значимы при $p < 0,05$.			

У молодых женщин 18-24 лет было зафиксировано статистически значимо большее количество *Rhodococcus spp* (795,1 $\pm$ 57 против 251,7 $\pm$ 59,5 кл/г $\cdot 10^5$, $p=0,0002$) и *Ruminococcus spp* (622,9 $\pm$ 57 против 217,9 $\pm$ 87,9 кл/г $\cdot 10^5$, $p=0,0016$). Напротив, у женщин старшей возрастной группы (25-45 лет) отмечалось значимое увеличение *Staphylococcus spp* (624,8 $\pm$ 79,4 против 128,2 $\pm$ 94 кл/г $\cdot 10^5$, $p=0,0004$), *Streptococcus mutans* (338,1 $\pm$ 53,8 против 106,5 $\pm$ 21,1 кл/г $\cdot 10^5$, $p=0,00038$) и *Eubacterium spp* (5803,4 $\pm$ 811 кл/г $\cdot 10^5$ против полного отсутствия в молодой группе, $p=0,0003$).

Особого внимания заслуживает тот факт, что такие микроорганизмы как *Acinetobacter spp*, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides hypermegas*, *Campylobacter mucosalis*, *Flavobacterium spp* и *Helicobacter pylori* не были обнаружены ни в одной из исследуемых групп, что может свидетельствовать об их отсутствии в нормальном кожном микробиоме здоровых женщин репродуктивного возраста.

Исходя из данных в Таблице 4.6, можно сделать следующие клинические выводы: выявленные возрастные изменения демонстрируют естественную динамику кожного микробиома у женщин в репродуктивном периоде,

значительное увеличение *Staphylococcus spp* и *Streptococcus mutans* у женщин 25-45 лет требует особого внимания при профилактике кожных инфекций и акне, резкое повышение *Eubacterium spp* в старшей возрастной группе нуждается в дальнейшем изучении его клинического значения, отсутствие патогенных микроорганизмов (*Helicobacter pylori* и др.) подтверждает нормальный статус исследуемой микробиоты.

Также, в ходе исследования микробиоты более глубоких слоев кожи женщин было установлено, что наиболее выраженные изменения наблюдались в грибковом компоненте микробиоты: количество *Aspergillus spp* у женщин 25-45 лет ($3660,3 \pm 370,3$ кл/г* 10^5) статистически значимо превышало показатели молодой группы ($2131,3 \pm 102,7$ кл/г* 10^5 , $p=0,0005$). Аналогичная тенденция отмечалась для *Micromycetes spp* (ситостерол) - $491,6 \pm 43,2$ против $319,7 \pm 22,5$ кл/г* 10^5 ($p=0,0003$), тогда как *Micromycetes spp* (кампестерол) не показали значимых различий.

Интересной находкой стало двукратное снижение показателей *Herpes simplex* у женщин старшей возрастной группы (194 ± 58 против 424 ± 55 кл/г* 10^5 у молодых, $p=0,026$), что может отражать возрастные изменения в иммунном ответе. При этом большинство анаэробных бактерий (*Peptostreptococcus*, *Porphyromonas*, *Prevotella*) не были обнаружены в обеих группах, либо присутствовали в минимальных количествах без статистической значимости. Полученные данные представлены в Таблице 4.7.

Таблица 4.7 – Сравнительный анализ количества микроорганизмов группы анаэробные бактерии, актиномицеты, грибы и вирусы в зависимости от возрастной группы ($M \pm SD$), кл/г * 10^5

	18-24 года	25-45 лет	p
<i>Nocardia spp</i>	0	$118,1 \pm 80,2$	0,275
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i> 17642	0	0	-
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i> 18623	0	$3,7 \pm 2,8$	0,796
<i>Porphyromonas spp</i>	0	0	-

Продолжение Таблицы 4.7

<i>Prevotella spp</i>	0	0	-
<i>Prevotella ruminicola</i>	0	0	-
<i>Propionibacterium freudenreichii</i>	0	0,235±0,23	0,796
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0	0	-
<i>Streptococcus spp</i>	0	0	-
<i>Streptomyces spp</i>	0	8,7±8,7	0,782
<i>Aspergillus spp</i>	2131,3±102,7	3660,3±370,3	0,0005*
<i>Micromycetes spp</i> (камнестерол)	274,1±15,3	258,2±41,8	0,827
<i>Micromycetes spp</i> (цитостерол)	319,7±22,5	491,6±43,2	0,0003*
<i>Herpes simplex</i>	424±55	194±58	0,026*
Примечание: *различия статистически значимы при $p < 0,05$.			

Исходя из результатов, описанных в Таблице 4.7, имеются следующие клинические выводы: выявленное увеличение грибковой флоры (*Aspergillus* и *Micromycetes*) с возрастом требует внимания при оценке риска микозов у женщин после 25 лет, отсутствие значимых значений количества анаэробных бактерий свидетельствует об их минимальной роли в нормальном микробиоме кожи женщин репродуктивного возраста.

Особого внимания заслуживает противоположная динамика разных видов внутри одного рода (например, *Actinomyces spp* и *Actinomyces viscosus*), что свидетельствует о сложных механизмах возрастной перестройки микробиоты. Полное отсутствие *Bacillus cereus* у молодых женщин при его значительном содержании в старшей группе может отражать важные возрастные изменения условий кожной среды.

Проведённое исследование позволило выявить следующие ключевые тенденции возрастной динамики микробиоты глубоких слоёв кожи.

Таксоны, преобладающие в молодом возрасте (18-24 года): *Actinomyces spp.*, *Bacillus megaterium*, *Corineform CDC-group XX*, *Nocardia asteroides*,

недифференцированные *Propionibacterium spp.*, *Pseudonocardia spp.*, *Rhodococcus spp.*, *Ruminococcus spp.*, *Clostridium difficile*, а также вирус простого герпеса. Высокий уровень этих микроорганизмов, вероятно, отражает особенности гормонального фона, активные процессы обновления эпидермиса и иммунный статус, характерные для данного возраста.

Таксоны, накапливающиеся с возрастом (25-45 лет): *Clostridium tetani*, *Clostridium ramosum*, *Alcaligenes spp.*, *Eggerthella lenta*, *Bacillus cereus*, *Bifidobacterium spp.*, *Propionibacterium acnes*, *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus mutans*, *Eubacterium spp.*, *Aspergillus spp.* и микромицеты (ситостерол). Рост этих микроорганизмов может быть связан с возрастными изменениями кожи (снижение увлажнённости, сдвиг pH, накопление «микробного опыта»), а также с особенностями питания, образа жизни и иммунной регуляции.

На Рисунке 4.2 представлена обобщённая диаграмма, иллюстрирующая основные различия в составе микробиоты глубоких слоёв кожи между возрастными группами.

Выявленные возраст-ассоциированные различия обосновывают необходимость стратификации нормативных показателей микробиоты кожи по возрасту при интерпретации диагностических данных. Результаты могут служить основой для разработки возраст-адаптированных средств ухода за кожей и персонализированных подходов к профилактике кожных заболеваний, ассоциированных с дисбиозом (акне, атопический дерматит, грибковые инфекции). Отсутствие значимых количеств строгих анаэробов в глубоких слоях кожи здоровых женщин может рассматриваться как один из критериев нормы. Обнаружение *Propionibacterium acnes* у женщин старшей группы требует внимания в контексте профилактики поздних акне, несмотря на отсутствие клинических проявлений у здоровых лиц.

Особого внимания заслуживает противоположная динамика разных видов внутри одного рода, что подчёркивает необходимость идентификации микроорганизмов как минимум до уровня вида для корректной интерпретации возрастных изменений микробиоты.

Отсутствие во всех образцах здоровых женщин таких микроорганизмов, как *Helicobacter pylori*, *Bacteroides fragilis*, *Campylobacter mucosalis* и ряда других, подтверждает, что данные таксоны не входят в состав нормального глубокого микробиома кожи и может служить дополнительным критерием микробиологической нормы.

Увеличение с возрастом обилия плесневых грибов и микромицетов требует учёта этого фактора при диагностике микозов у женщин старше 25 лет. Снижение уровня вируса простого герпеса, вероятно, отражает возрастные изменения в противовирусном иммунитете и нуждается в дальнейшем изучении.

Таким образом, микробиота глубоких слоёв кожи претерпевает закономерные изменения на протяжении репродуктивного периода, что необходимо учитывать как в научных исследованиях, так и в клинической практике. Дальнейшие исследования должны быть направлены на изучение механизмов, определяющих возрастную динамику микробиоты, и её роли в поддержании гомеостаза кожи.

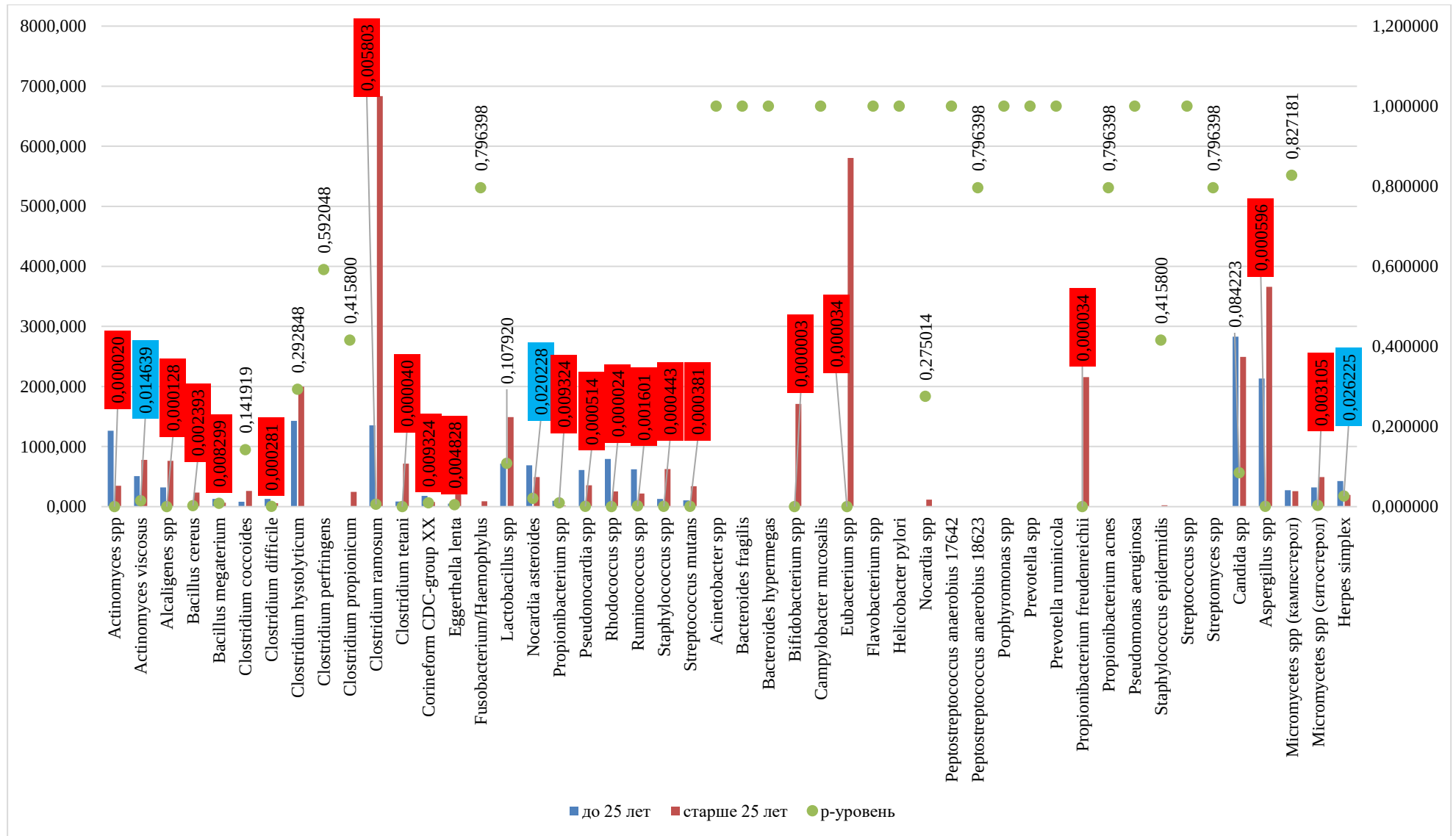


Рисунок 4.2 – Сравнительный анализ состава микробиоты более глубоких слоев эпидермиса, дермы и сально-волосного аппарата кожи (панч-биопсия) у здоровых женщин в зависимости от возрастной группы (18-24 лет и 25-45 лет)

4.3 Сравнительный анализ микробиоты глубоких слоев кожи у женщин с вульгарными (18-24 года) и поздними (25-45 лет) акне

В данном разделе представлены результаты сравнительного анализа количественного состава микробиоты глубоких слоёв кожи (дермы и сально-волосяного аппарата) у пациенток репродуктивного возраста с папуло-пустулезной формой акне средней степени тяжести. Анализ проведён в двух возрастных группах: 18–24 года (вульгарные акне, n=26) и 25–45 лет (поздние акне, n=25) с целью выявления возраст-ассоциированных особенностей микробиоты.

Сравнительный анализ микробиоты кожи для представителей актиномицетов и родственных грамположительных бактерий у пациенток 18–24 акне зафиксировал статистически значимо более высокую концентрацию *Actinomyces spp.* и *Rhodococcus spp.*, чем у женщин 25–45 лет. У последних, в свою очередь, отмечена тенденция к обнаружению *Nocardia spp.* и *Streptomyces spp.*, которые в младшей группе практически не выявлялись (Таблица 4.8). Полученные различия могут указывать на возраст-ассоциированные изменения состава микробиоты при акне, однако их патогенетическое значение требует дальнейшего изучения.

Таблица 4.8 – Сравнительный анализ актиномицетов и родственных грамположительных бактерий у женщин с акне в зависимости от возрастной группы, (M±SD), кл/г *10⁵

Микроорганизмы	18-24 лет	25-45 лет	p
<i>Actinomyces spp</i>	632±346	400±224	0,007*
<i>Actinomyces viscosus</i>	319±225	210±199	0,078
<i>Nocardia asteroides</i>	642±815	594±558	0,811
<i>Nocardia spp</i>	0±0	94±219	0,051
<i>Pseudonocardia spp</i>	470±441	555±447	0,495
<i>Rhodococcus spp</i>	795±422	586±261	0,042*

Продолжение Таблицы 4.8

<i>Streptomyces spp</i>	0±0	12±27	0,052
<i>Streptomyces farmamarensis</i>	0±0	0±0	-
Примечание: *различия статистически значимы при $p<0,05$.			

Были обнаружены статистически значимые и выраженные возрастные различия для спорообразующих палочек в микробиоте кожи женщин с акне в составе данной бактериальной группы. Концентрация *Bacillus cereus* и *Bacillus megaterium* в глубоких слоях кожи была значимо выше у пациенток 18-24 лет (Таблица 4.9). Наиболее выраженные различия зарегистрированы для *B. megaterium*: у молодых женщин его уровень многократно превышал показатели старшей группы. Выявленная ассоциация позволяет предположить возможную роль данных микроорганизмов в поддержании воспалительного процесса именно при вульгарных акне, однако для подтверждения этой гипотезы необходимы дополнительные исследования.

Таблица 4.9 – Сравнительный анализ микроорганизмов кожи группы «Бациллы (спорообразующие палочки)» у женщин с акне в зависимости от возрастной группы, ($M\pm SD$), кл/г * 10^5 [59]

Показатели	18-24 лет	25-45 лет	p
<i>Bacillus cereus</i>	102±107	43±71	0,028*
<i>Bacillus megaterium</i>	77±101	2±6	<0,001*
Примечание: *различия статистически значимы при $p<0,05$.			

Анализ облигатных анаэробов группы клостридий, представленный в Таблице 4.10, выявил выраженные и статистически значимые возрастные различия в микробиоте глубоких слоев кожи женщин с акне. У пациенток 25–45 лет обнаружены статистически значимо более высокие концентрации *Clostridium*

difficile и *Clostridium ramosum* по сравнению с группой 18–24 лет (Таблица 4.14). Эти различия могут свидетельствовать о возраст-ассоциированной перестройке анаэробного компонента микробиоты и её возможной связи с особенностями течения поздних акне.

Таблица 4.10 – Сравнительный анализ микроорганизмов кожи группы «Клостридии (облигатные анаэробы)» у женщин с акне в зависимости от возрастной группы, (M±SD), кл/г *10⁵

Микроорганизмы	18-24 лет	25-45 лет	p
<i>Clostridium coccoides</i>	70±58	147±303	0,205
<i>Clostridium difficile</i>	348±476	948±1237	0,024*
<i>Clostridium hystolyticum</i>	639±779	471±902	0,479
<i>Clostridium perfringens</i>	81±153	141±169	0,190
<i>Clostridium propionicum</i>	289±461	133±524	0,264
<i>Clostridium ramosum</i>	3595±4923	9086±7094	0,002*
<i>Clostridium tetani</i>	393±638	1933±5299	0,140
Примечание: *различия статистически значимы при p<0,05.			

Представленный в Таблице 4.11 сравнительный анализ грибкового компонента микробиоты выявил статистически значимое возрастное различие у женщин с акне. Концентрация микромицетов, идентифицируемых по маркеру ситостерол, была достоверно выше у пациенток старшей возрастной группы 25-45 лет (284±308*10⁵ кл/г) по сравнению с молодыми женщинами 18-24 лет (135±141*10⁵ кл/г) при p=0,028 согласно критерию Манна-Уитни. В то же время, показатели по другим представителям, включая *Candida spp* (1700±1717 кл/г *10⁵ против 1492±1179 кл/г *10⁵) и *Aspergillus spp* (1885±1325 кл/г *10⁵ против 1759±706*10⁵ кл/г), а также микромицеты по маркеру кампестерол (104±159*10⁵ кл/г против 192±244*10⁵ кл/г), не показали существенных различий между

возрастными группами. Полученные данные указывают на то, что с возрастом при акне происходит специфическое изменение грибкового компонента микробиоты, характеризующееся избирательным увеличением обилия определенных групп микромицетов. Это позволяет предположить, что грибковая флора, в частности микромицеты, ассоциированные с ситостеролом, может играть более значимую роль в патогенезе и поддержании воспалительного процесса у женщин зрелого возраста по сравнению с молодыми пациентками.

Таблица 4.11 – Сравнительный анализ микроорганизмов кожи группы «Грибы (Микромицеты и дрожжи)» у женщин с акне в зависимости от возрастной группы, ($M \pm SD$), кл/г $\cdot 10^5$

Микроорганизмы	18-24 лет	25-45 лет	p
<i>Candida spp</i>	1700 $\pm$ 1717	1492 $\pm$ 1179	0,621
<i>Aspergillus spp</i>	1885 $\pm$ 1325	1759 $\pm$ 706	0,678
<i>Micromycetes spp</i> (кампестерол)	104 $\pm$ 159	192 $\pm$ 244	0,132
<i>Micromycetes spp</i> (ситостерол)	135 $\pm$ 141	284 $\pm$ 308	0,028*
Примечание: *различия статистически значимы при $p < 0,05$.			

Анализ вирусной нагрузки у женщин с акне выявил тенденцию к возрастным различиям, наиболее выраженным в отношении вируса простого герпеса. Полученные данные описаны в Таблице 4.12. У пациенток старшей возрастной группы 25-45 лет средний уровень вируса простого герпеса составил $824 \pm 1812 \cdot 10^5$ кл/г, что более чем в 4,5 раза превышает показатель у молодых женщин 18-24 лет ($170 \pm 440 \cdot 10^5$ кл/г), однако эта разница не достигла строгой статистической значимости ($p = 0,075$ согласно критерию Манна-Уитни). Показатели по вирусу Эпштейна-Барр и цитомегаловирусу также были выше в группе 25-45 лет, но различия не были статистически значимыми. Полученные данные не позволяют сделать однозначных выводов но могут рассматриваться как предпосылка для дальнейших исследований.

Таблица 4.12 – Сравнительный анализ вирусов у женщин с акне в зависимости от возрастной группы, (M±SD), кл/г *10⁵

Микроорганизмы	18-24 лет	25-45 лет	p
<i>Herpes simplex</i>	170±440	824±1812	0,075
Вирус Эпштейна-Барр	35±181	21±104	0,748
Цитомегаловирус	12±63	343±1680	0,321
<i>Chlamidia trachomatis</i>	-	-	-
Примечание: *различия статистически значимы при p<0,05.			

Анализ пробиотических групп микроорганизмов (Таблица 4.13) выявил важные тенденции в возрастных различиях микробиоты глубоких слоев кожи у женщин с акне. У пациенток старшей возрастной группы 25-45 лет наблюдается выраженная, хотя и не достигшая строгой статистической значимости, тенденция к более высокому содержанию бифидобактерий ($496 \pm 1042 \cdot 10^5$ кл/г против $115 \pm 194 \cdot 10^5$ кл/г у молодых женщин, $p=0,068$) и лактобактерий (563 ± 1297 против $332 \pm 647 \cdot 10^5$ кл/г, $p=0,417$). В противоположность этому, у молодых пациенток 18-24 лет отмечается обратная тенденция: более чем в три раза высокая концентрация пропионовокислых бактерий *Propionibacterium spp* ($155 \pm 185 \cdot 10^5$ кл/г против $45 \pm 199 \cdot 10^5$ кл/г, $p=0,053$), что приближается к порогу статистической значимости. Полученные данные указывают на существование двух различных микробиологических профилей, ассоциированных с акне: у молодых женщин потенциальную роль в патогенезе, могут играть *Propionibacterium spp*, тогда как у пациенток зрелого возраста состояние кожи может в большей степени коррелировать с содержанием бифидо- и лактобактерий. Эти наблюдения указывают на возможную возрастную динамику пробиотической флоры, но не являются статистически подтверждёнными.

Таблица 4.13 – Сравнительный анализ молочнокислых и пропионовокислых бактерий (пробиотические группы) у женщин с акне в зависимости от возрастной группы, (M±SD), кл/г *10⁵

Показатели	18-24 лет	25-45 лет	p
<i>Lactobacillus spp</i>	332±647	563±1297	0,417
<i>Bifidobacterium spp</i>	115±194	496±1042	0,068
<i>Propionibacterium spp</i>	155±185	45±199	0,053
<i>Propionibacterium freudenreichii</i>	321±640	1490±4304	0,169
Примечание: *различия статистически значимы при p<0,05.			

Был проведён сравнительный анализ стафилококков и стрептококков (Таблица 4.14), который выявил статистически значимые и контрастные различия в микробиоте глубоких слоев кожи женщин с акне в зависимости от возраста. У пациенток старшей группы 25-45 лет общая обсемененность *Staphylococcus spp* была статистически значимо выше ($1029 \pm 390 \cdot 10^5$ кл/г), чем у молодых женщин 18-24 лет ($447 \pm 608 \cdot 10^5$ кл/г) при $p < 0,001$ согласно критерию Манна-Уитни. При этом наблюдается обратная, не менее выраженная закономерность для *Staphylococcus epidermidis*, концентрация которого была значимо выше у молодых пациенток (74 ± 68 против $7 \pm 19 \cdot 10^5$ кл/г, $p < 0,001$ согласно критерию Манна-Уитни). Показатели стрептококков, включая *Streptococcus mutans* ($236 \pm 323 \cdot 10^5$ кл/г против $393 \pm 354 \cdot 10^5$ кл/г), не показали статистически значимых различий [54]. Таким образом, при поздних акне наблюдается дисбаланс стафилококковой микробиоты, характеризующийся снижением доли протективного вида на фоне увеличения общей численности стафилококков.

Таблица 4.14 – Сравнительный анализ микроорганизмов кожи группы «Стафилококки» и «Стрептококки» у женщин с акне в зависимости от возрастной группы, (M±SD), кл/г *10⁵

Микроорганизмы	18-24 лет	25-45 лет	p
<i>Staphylococcus spp</i>	447±608	1029±390	<0,001*
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	74±68	7±19	<0,001*
<i>Streptococcus spp</i>	2±7	9±43	0,416
<i>Streptococcus mutans</i>	236±323	393±354	0,105
Примечание: *различия статистически значимы при p<0,05.			

Анализ концентрации грамотрицательных бактерий (Таблица 4.15) выявил статистически значимые возрастные различия в микробиоме кожи женщин с акне. У пациенток старшей возрастной группы 25-45 лет обнаружена статистически значимо более высокая обсемененность представителями анаэробной флоры: комплексом *Fusobacterium/Haemophilus* ($3\pm4\cdot10^5$ кл/г против 0 у молодых женщин, $p=0,008$ согласно критерию Манна-Уитни) и бактериями рода *Prevotella spp* ($17\pm19\cdot10^5$ кл/г против $5\pm14\cdot10^5$ кл/г, $p=0,024$ согласно критерию Манна-Уитни). В то же время, по большинству других грамотрицательных микроорганизмов, включая *Alcaligenes spp* ($239\pm126\cdot10^5$ кл/г против $276\pm264\cdot10^5$ кл/г), *Helicobacter pylori* ($2\pm7\cdot10^5$ кл/г против $6\pm11\cdot10^5$ кл/г) и представителей семейства *Enterobacteriaceae* (0 против $410\pm1834\cdot10^5$ кл/г), несмотря на заметные количественные различия, статистически значимой разницы выявлено не было. Полученные данные позволяют предположить, что при поздних акне в глубоких слоях кожи формируются условия, благоприятные для колонизации грамотрицательными анаэробами, обладающими провоспалительным потенциалом.

Таблица 4.15 – Сравнительный анализ концентрации грамотрицательных бактерий у женщин с акне в зависимости от возрастной группы, ($M \pm SD$), кл/г $\cdot 10^5$

Показатели	18-24 лет	25-45 лет	p
<i>Alcaligenes spp</i>	239 $\pm$ 126	276 $\pm$ 264	0,534
<i>Bacteroides fragilis</i>	0	1 $\pm$ 5	0,220
<i>Bacteroides hypermegas</i>	0	0	0,351
<i>Campylobacter mucosalis</i>	0	0	-
<i>Fusobacterium/Haemophilus</i>	0	3 $\pm$ 4	0,008*
<i>Helicobacter pylori</i>	2 $\pm$ 7	6 $\pm$ 11	0,153
<i>Porphyromonas spp</i>	0 $\pm$ 0	2 $\pm$ 7	0,283
<i>Prevotella spp</i>	5 $\pm$ 14	17 $\pm$ 19	0,024*
<i>Prevotella ruminicola</i>	0	0	-
сем. <i>Enterobacteriaceae</i> (<i>E.coli</i> и пр.)	0	410 $\pm$ 1834	0,259
Примечание: *различия статистически значимы при $p < 0,05$.			

Также анализ микробиоты кожи выявил ключевые возрастные различия у женщин с акне, наиболее значимым из которых является снижение концентрации коринеформных бактерий *CDC-group XX* у пациенток старшей возрастной группы 25-45 лет ($31 \pm 77 \cdot 10^5$ кл/г) по сравнению с молодыми женщинами 18-24 лет ($125 \pm 159 \cdot 10^5$ кл/г) при $p = 0,010$ согласно критерию Манна-Уитни. Параллельно у более взрослых женщин наблюдается выраженная тенденция к увеличению средней концентрации пропионобактерий *Propionibacterium acnes* ($36 \pm 65 \cdot 10^5$ кл/г против $14 \pm 21 \cdot 10^5$ кл/г, $p = 0,099$ согласно критерию Манна-Уитни), руминококков *Ruminococcus spp* ($358 \pm 317 \cdot 10^5$ кл/г против $213 \pm 257 \cdot 10^5$ кл/г, $p = 0,078$ согласно критерию Манна-Уитни) и эубактерий *Eubacterium spp* ($870 \pm 1814 \cdot 10^5$ кл/г против $209 \pm 425 \cdot 10^5$ кл/г, $p = 0,072$ согласно критерию Манна-Уитни), хотя эти различия не достигли строгой статистической значимости. Это может указывать на возраст-

ассоциированное снижение данной группы микроорганизмов, однако их функциональная роль в норме и при акне требует уточнения.

Таблица 4.16 – Сравнительный анализ концентрации облигатно-анаэробных бактерий рода *Clostridium* у женщин с акне в зависимости от возрастной группы, (M±SD), кл/г 10^5

Микроорганизмы	18-24 лет	25-45 лет	p
<i>Clostridium coccoides</i>	70±58	147±303	0,205
<i>Clostridium difficile</i>	348±476	948±1237	0,024*
<i>Clostridium hystolyticum</i>	639±779	471±902	0,479
<i>Clostridium perfringens</i>	81±153	141±169	0,190
<i>Clostridium propionicum</i>	289±461	133±524	0,264
<i>Clostridium ramosum</i>	3595±4923	9086±7094	0,002*
<i>Clostridium tetani</i>	393±638	1933±5299	0,140
Примечание: *различия статистически значимы при $p<0,05$.			

Анализ концентраций облигатно-анаэробных бактерий рода *Clostridium* у женщин с акне в зависимости от возрастной группы выявил статистически значимые различия по двум показателям.

Статистически значимо более высокие концентрации *Clostridium difficile* были зафиксированы в группе женщин 25-45 лет по сравнению с группой 18-24 лет (948±1237 против 348±476* 10^5 кл/г, $p=0,024$). Аналогичная статистически значимая разница между возрастными группами наблюдалась для *Clostridium ramosum*, показатели которой составили 9086±7094* 10^5 кл/г в группе 25-45 лет против 3595±4923* 10^5 кл/г в группе 18-24 лет ($p=0,002$) [59].

По остальным представителям рода *Clostridium* - *Clostridium coccoides*, *Clostridium hystolyticum*, *Clostridium perfringens*, *Clostridium propionicum* и *Clostridium tetani* – статистически значимых различий между возрастными

группами выявлено не было ($p>0,05$), хотя для некоторых видов отмечались выраженные вариации в абсолютных значениях концентраций между группами [59].

Сравнительный анализ концентрации коринеформных бактерий выявил статистически значимые различия между возрастными группами женщин с акне. У пациенток в возрасте 18-24 лет показатель *Corineform CDC-group XX* был достоверно выше и составлял $125 \pm 159 \cdot 10^5$ кл/г, тогда как в группе 25-45 лет его концентрация снижалась до $31 \pm 77 \cdot 10^5$ кл/г ($p=0,010$). Полученные данные свидетельствуют о возраст-ассоциированном снижении обилия данной группы микроорганизмов в составе микробиоты кожи у женщин, страдающих акне.

Таким образом, у пациенток с поздними акне (25-45 лет), по сравнению с пациентками с вульгарными акне (18-24 года), в микробиоте глубоких слоёв кожи выявлен ряд статистически значимых различий: более высокие концентрации *Clostridium difficile*, *C. ramosum*, *Staphylococcus spp.*, *Fusobacterium/Haemophilus*, *Prevotella spp.*, а также тенденция к повышению уровня микромицетов (ситостерол) и вируса простого герпеса; более низкие уровни *Actinomyces spp.*, *Rhodococcus spp.*, *Bacillus spp.*, *S. epidermidis* и коринеформных бактерий *CDC-group XX*. Выявленные различия отражают возраст-ассоциированную перестройку микробного сообщества, связанную с особенностями течения акне.

4.4 Сравнительный анализ микробиоты глубоких слоев кожи у здоровых женщин и пациенток с акне

Для сравнительной оценки микробиоты глубоких слоев кожи, ассоциированной с акне, методом панч-биопсии были обследованы две группы: контрольная, включавшая 31 здоровую женщину (средний возраст $32,7 \pm 10,7$ лет), и основная, состоявшая из 51 пациентки со среднетяжелыми акне (средний возраст $29,4 \pm 7,4$ лет). Статистически значимых различий по возрасту между контрольной группой и группой женщин с акне не было, $p>0,05$ согласно критерию Манна-Уитни.

Количественный состав микробиоты глубоких слоёв кожи в исследуемых группах представлен в Таблице 4.17.

Таблица 4.17 – Сравнительный анализ количественного состава микробиоты глубоких слоев кожи у здоровых женщин и пациенток со среднетяжелыми акне

Микроорганизмы	Группа		p
	Контроль	Женщины с акне	
<i>Actinomyces spp</i>	761±585	523±314	0,043*
<i>Actinomyces viscosus</i>	657±327	269±218	< 0,001*
<i>Alcaligenes spp</i>	562±335	256±200	< 0,001*
<i>Bacillus cereus</i>	129±453	74±96	0,404
<i>Bacillus megaterium</i>	94±182	42±83	0,083
<i>Clostridium coccoides</i>	182±320	106±213	0,202
<i>Clostridium difficile</i>	91±160	624±948	< 0,001*
<i>Clostridium hystolyticum</i>	1738±2626	560±835	0,004*
<i>Clostridium perfringens</i>	1±4	110±162	< 0,001*
<i>Clostridium propionicum</i>	135±727	215±493	0,553
<i>Clostridium ramosum</i>	4359±6392	6179±6589	0,224
<i>Clostridium tetani</i>	432±697	1118±3705	0,312
<i>Corineform CDC-group XX</i>	123±172	81±135	0,213
<i>Eggerthella lenta</i>	133±129	149±138	0,611
<i>Fusobacterium/Haemophilus</i>	49±272	1±3	0,213
<i>Lactobacillus spp</i>	1140±1021	440±1003	0,003*
<i>Nocardia asteroides</i>	580±305	619±700	0,768
<i>Propionibacterium spp</i>	55±75	106±197	0,171
<i>Pseudonocardia spp</i>	470±645	510±442	0,742
<i>Rhodococcus spp</i>	497±358	697±368	0,018*
<i>Ruminococcus spp</i>	401±364	281±293	0,126
<i>Staphylococcus spp</i>	401±417	698±596	0,019*

Продолжение Таблицы 4.17

<i>Streptococcus mutans</i>	234±207	310±344	0,266
<i>Acinetobacter spp</i>	0±0	0±2	0,439
<i>Bacteroides fragilis</i>	0±0	1±4	0,312
<i>Bacteroides hypermegas</i>	0±0	0±0	0,439
<i>Bifidobacterium spp</i>	938±1018	294±745	0,004*
<i>Campylobacter mucosalis</i>	0±0	0±0	nan
<i>Eubacterium spp</i>	3183±3820	520±1311	< 0,001*
<i>Flavobacterium spp</i>	0±0	0±0	nan
<i>Helicobacter pylori</i>	0±0	4±9	0,008*
<i>Nocardia spp</i>	65±249	43±154	0,634
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i> 17642	0±0	16±80	0,276
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i> 18623	2±11	21±99	0,304
<i>Porphyromonas spp</i>	0±0	1±5	0,435
<i>Prevotella spp</i>	0±0	11±17	< 0,001*
<i>Prevotella ruminicola</i>	0±0	0±0	nan
<i>Propionibacterium freudenreichii</i>	1182±1429	871±3013	0,592
<i>Propionibacterium acnes</i>	0±1	24±48	< 0,001*
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0±0	0±0	nan
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	11±51	43±62	0,015*
<i>Streptococcus spp</i>	0±0	5±30	0,341
<i>Streptomyces spp</i>	5±27	5±19	0,909
<i>Candida spp</i>	2645±879	1602±1478	< 0,001*
<i>Aspergillus spp</i>	2970±1380	1826±1071	< 0,001*
<i>Micromycetes spp</i> (кампестерол)	265±132	146±207	0,005*
<i>Micromycetes spp</i> (ситостерол)	414±166	205±244	< 0,001*
<i>Herpes simplex</i>	298±252	478±1311	0,454

Продолжение Таблицы 4.17

<i>Вирус Эпштейна-Барр</i>	0±0	28±149	0,291
<i>Цитомегаловирус</i>	0±0	171±1164	0,417
<i>Chlamidia trachomatis</i>	0±0	0±0	nan
<i>Enterococcus spp</i>	0±0	0±0	nan
<i>Kingella spp</i>	0±0	0±0	nan
<i>Mycobacterium spp</i>	0±0	1±4	0,270
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	0±0	0±0	nan
<i>Streptomyces farmamarensis</i>	0±0	0±0	nan
сем. <i>Enterobacteriaceae</i> (<i>E.coli</i> и <i>np</i>)	0±0	178±1209	0,447
Примечание: *различия статистически значимы при $p<0,05$.			

Среди бактерий, статистически значимо преобладавших в группе здоровых женщин, были *Actinomyces spp* ($p=0,043$), *Actinomyces viscosus* ($p<0,001$), *Alcaligenes spp* ($p<0,001$), *Lactobacillus spp* ($p=0,003$), *Bifidobacterium spp* ($p=0,004$) и *Eubacterium spp* ($p<0,001$). Также у здоровых лиц были достоверно выше показатели по видам *Clostridium hystolyticum* ($p=0,004$) [59].

В группе женщин с акне статистически значимо преобладали потенциально патогенные и условно-патогенные микроорганизмы. К ним относятся *Clostridium difficile* ($p<0,001$), *Clostridium perfringens* ($p<0,001$), *Staphylococcus spp* ($p=0,019$), *Staphylococcus epidermidis* ($p=0,015$), *Rhodococcus spp* ($p=0,018$), *Helicobacter pylori* ($p=0,008$), *Prevotella spp* ($p<0,001$) и *Propionibacterium acnes* ($p<0,001$).

Грибковый компонент микробиоты, представленный родами *Candida* ($p<0,001$) и *Aspergillus* ($p<0,001$), а также микромицетами по маркерам кампестерола ($p=0,005$) и ситостерола ($p<0,001$), был значимо более выражен в группе здоровых женщин.

Что касается вирусной нагрузки, статистически значимых различий по вирусу простого герпеса, вирусу Эпштейна-Барр и цитомегаловирусу между группами выявлено не было ($p > 0,05$).

Таким образом, у пациенток со среднетяжелыми акне, по сравнению со здоровыми женщинами сопоставимого возраста, в микробиоте глубоких слоёв кожи выявлен комплекс дисбиотических изменений, характеризующийся дефицитом защитных комменсалов – снижением численности *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Eubacterium*, *Actinomyces viscosus* и других таксонов, участвующих в поддержании микробного гомеостаза и барьерной функции кожи; избыточным ростом условно-патогенной и патогенной флоры – увеличением концентрации *Staphylococcus spp.*, *Clostridium difficile*, *C. perfringens*, *Propionibacterium acnes*, *Prevotella spp.*, *Rhodococcus spp.*, что создаёт предпосылки для персистирующего воспаления; подавлением грибкового компонента – снижением обилия *Candida* и *Aspergillus*, что может отражать глубокую перестройку всей микробной экосистемы, выходящую за пределы бактериального сообщества.

Полученные данные свидетельствуют о том, что патогенез среднетяжелых форм акне у женщин ассоциирован не только с избыточной колонизацией *C. acnes*, но и с глобальным дисбиозом глубоких слоёв кожи, затрагивающим различные таксономические группы микроорганизмов.

Проведённое в главе 4 исследование позволило решить задачи 2 и 3 диссертационной работы.

Впервые на репрезентативной выборке здоровых женщин репродуктивного возраста с использованием парных образцов (тампон – панч-биопсия) и метода ГХ-МС охарактеризованы качественные и количественные различия поверхностной и глубокой микробиоты кожи. Установлено, что глубокие слои кожи (эпидермис, дерма, сально-волосяной аппарат) колонизированы стабильным, видоспецифичным сообществом, принципиально отличающимся от поверхностного. Показано наличие возраст-ассоциированных изменений микробиоты у здоровых женщин, что обосновывает необходимость стратификации нормативных показателей.

У пациенток с вульгарными и поздними акне выявлены специфические возраст-ассоциированные профили дисбиоза глубоких слоёв кожи: при вульгарных акне (18–24 года) – доминирование аутохтонной грамположительной флоры (*Actinomyces*, *Rhodococcus*) на фоне относительной сохранности *S. epidermidis*; при поздних акне (25–45 лет) – глубокий структурный дисбиоз с преобладанием анаэробной условно-патогенной флоры (*C. difficile*, *Staphylococcus spp.*), снижением протективных комменсалов (*Bifidobacterium*, *Eubacterium*).

Сравнение с контрольной группой здоровых женщин (сопоставимых по возрасту) подтвердило, что акне ассоциировано с устойчивым дисбиотическим состоянием, характеризующимся дефицитом защитных микроорганизмов и избытком провоспалительных таксонов.

Полученные результаты послужили микробиологическим обоснованием для разработки комбинированного метода терапии (патент РФ № 2796315), направленного не только на подавление патогенов, но и на восстановление микробного баланса и барьерных свойств кожи. Оценка клинико-микробиологической эффективности предложенного подхода представлена в Главе 5.

ГЛАВА 5. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ И МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ СТАНДАРТНОЙ И КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ СРЕДНЕТЯЖЕЛЫХ АКНЕ

Глава 5 данной диссертационной работы представляет результаты сравнительного анализа клинической эффективности стандартной топической терапии (адапален 0,1% + бензоил пероксид 2,5%) и разработанного автором комбинированного метода, дополненного курсом процедур широкополосного импульсного света (IPL), у женщин репродуктивного возраста со среднетяжелыми формами вульгарных и поздних акне. По полученным результатам был получен патент на изобретение (Способ лечения вульгарных акне. Патент № 2796315 РФ), представленный на Рисунке 5.1 [47].



Рисунок 5.1 – Патент на изобретение

Оценка терапии проводилась динамически через 12 и 24 недели лечения по комплексу объективных и субъективных критериев, включая динамику воспалительных элементов, глобальную оценку тяжести, инструментальные параметры кожи, а также показатели, отражающие качество жизни и переносимость терапии.

5.1 Оценка клинической эффективности терапии

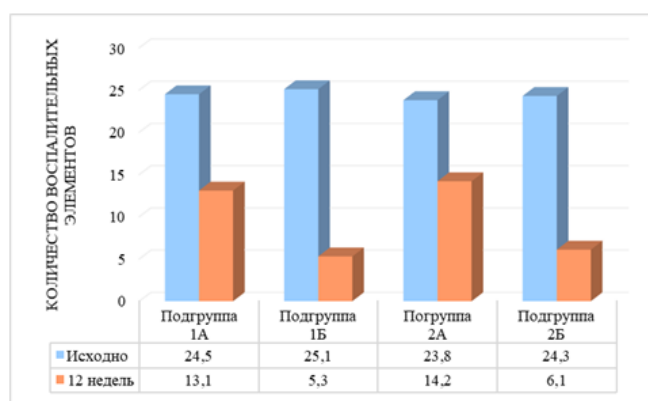
Для объективной оценки эффективности терапии использовалась динамика подсчета воспалительных элементов (папул, пустул) и оценка по шкале Investigator's Global Assessment (IGA). Полученные данные представлены в Таблице 5.1.

Таблица 5.1 – Динамика клинических показателей в исследуемых группах терапии через 12 недель лечения ($M \pm SD$)

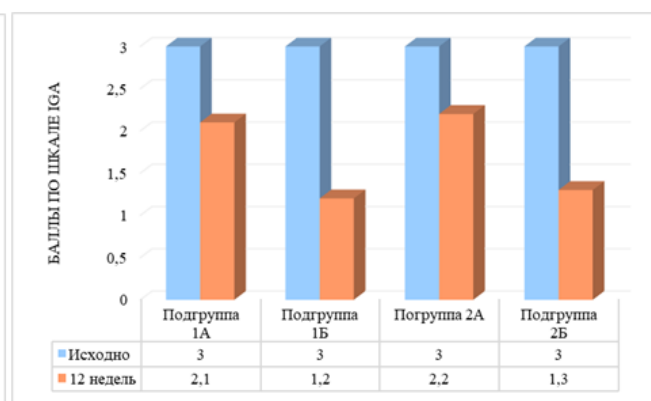
Группа / Показатель	Исходно	12 недель	Δ (абс.)	Δ (%)	p (внутри группы)
Вульгарные акне (18-24 лет)					
Подгруппа 1А					
Количество воспалит. элементов	24,5 $\pm$ 3,1	13,1 $\pm$ 4,2	-11,4	-46,5%	<0,001*
Балл по шкале IGA	3,0	2,1 $\pm$ 0,6	-0,9	-	<0,001*
Подгруппа 1Б					
Количество воспалит. элементов	25,1 $\pm$ 2,8	5,3 $\pm$ 2,1	-19,8	-78,9%	<0,001*

Продолжение Таблицы 5.1

Балл по шкале IGA	3,0	1,2±0,4	-1,8	-	<0,001*
p (между 1А и 1Б)	0,864	<0,001*	<0,001*	<0,001*	
Поздние акне (25-45 лет)					
Подгруппа 2А					
Количество воспалит, элементов	23,8±3,5	14,2±3,9	-9,6	-40,3%	<0,001*
Балл по шкале IGA	3,0	2,2±0,5	-0,9	-	<0,001*
Подгруппа 2Б					
Количество воспалит, элементов	24,3±3,0	6,1±2,5	-18,2	-74,9%	<0,001*
Балл по шкале IGA	3,0	1,3±0,5	-1,7	-	<0,001*
p (между 2А и 2Б)	0,384	<0,001*	<0,001*	<0,001*	
Примечание: * различия статистически значимы при p<0,05; Δ – изменение показателя (абсолютное и относительное).					



А



Б

Рисунок 5.2 – Динамика клинических показателей в исследуемых группах терапии через 12 недель лечения: количество воспалительных элементов (А) и баллы по шкале IGA (Б)

Как видно из данных Таблицы 5.1, во всех группах наблюдается статистически значимая положительная динамика клинических показателей к 12-й неделе терапии ($p < 0,001$ во всех случаях). Однако темпы и выраженность регресса воспалительных элементов были статистически значимо выше в подгруппах, получавших комбинированную терапию, а именно в подгруппах 1Б и 2Б).

В подгруппе 1Б достигнуто снижение количества воспалительных элементов на 78,9%, что почти в 1,7 раза превышает эффективность стандартной монотерапии (46,5%). Аналогичная, статистически значимая ($p < 0,001$) разница наблюдалась и в когорте пациенток с поздними акне (подгруппа 2Б).

Динамика по шкале IGA также подтвердила значительное преимущество комбинированного подхода. В подгруппах 1Б и 2Б улучшение на 2 и более балла было достигнуто у 95% и 90% пациенток соответственно, в то время как в группах стандартной терапии (1А, 2А) этот показатель составил лишь 50% и 42,9%.

Для объективизации изменений функционального состояния кожи использовалась комплексная оценка на системе мультиспектрального анализа кожи и Aramo ASL до и после лечения. Критерием положительной динамики считалось улучшение показателя на 25% и более от исходного уровня, полученные данные представлены в Таблице 5.2 и на Рисунке 5.3.

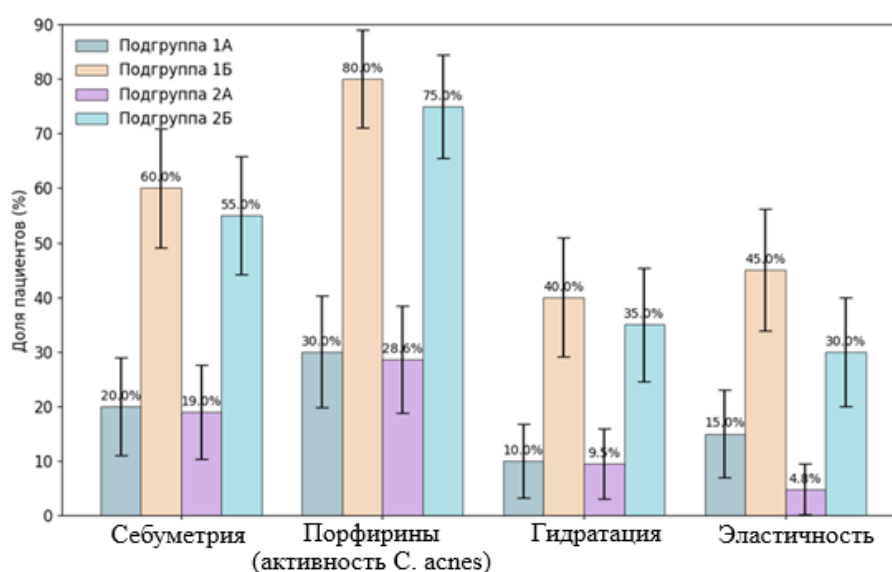


Рисунок 5.3 – Доля пациенток с улучшением инструментальных показателей на 25% и более через 12 недель терапии

Таблица 5.2 – Доля пациенток с улучшением инструментальных показателей на 25% и более через 12 недель терапии

[illegible]

Данные инструментального контроля полностью коррелируют с клиническими наблюдениями и демонстрируют многокомпонентное положительное влияние комбинированной терапии на состояние кожи.

Наиболее выраженный эффект в группах 1Б и 2Б зарегистрирован в отношении показателей жирности и уровня порфиринов. Это патогенетически обосновано сочетанным действием: бензоил пероксид и адапален нормализуют кератинизацию и обладают антимикробным действием, а IPL, за счет селективного фототермолиза и теплового воздействия, напрямую подавляет активность сальных желез и приводит к деструкции порфиринов *C. acnes*.

Важно отметить, что комбинированный метод оказал статистически значимое положительное влияние на гидратацию и эластичность кожи, особенно в группе пациенток с поздними акне (2Б), у которых исходно был выявлен дегенеративно-гиперсекреторный синдром. Это свидетельствует не только о противовоспалительном, но и о ремоделирующем, омолаживающем эффекте разработанного метода, который может быть опосредован стимуляцией неоколлагенеза под влиянием IPL.

Для оценки субъективного восприятия результатов лечения и его переносимости использовались опросники ДИКЖ и ДИШС, а также фиксация нежелательных явлений.

Дерматологический индекс качества жизни (ДИКЖ): средний балл ДИКЖ в подгруппах комбинированной терапии (1Б, 2Б) снизился с $12,5 \pm 2,1$ до $3,2 \pm 1,4$ баллов (абсолютная разница более чем 5 баллов у 95% и 90% пациенток соответственно). В группах стандартной терапии (1А, 2А) снижение было менее выраженным: с $12,8 \pm 1,9$ до $6,8 \pm 2,1$ баллов (абсолютная разница более чем 5 баллов у 45% и 38%).

Дерматологический индекс шкалы симптомов (ДИШС): снижение балла ДИШС на $\geq 30\%$ было достигнуто у 90% пациенток в подгруппе 1Б и 85% в подгруппе 2Б, против 35% и 33% в группах 1А и 2А соответственно ($p < 0,001$ для всех сравнений).

Переносимость и безопасность: в группах стандартной терапии (1А, 2А) транзиторные явления раздражения (сухость, эритема, шелушение) легкой и средней степени отмечались у 65% пациенток в первые 2-4 недели. В группах комбинированной терапии (1Б, 2Б) частота и выраженность этих явлений были сопоставимы (60%), однако на фоне IPL-процедур отмечалось их более быстрое купирование. Серьезных нежелательных явлений, потребовавших отмены лечения, не зарегистрировано ни в одной из групп.

Полученные данные представлены на Рисунке 5.4.

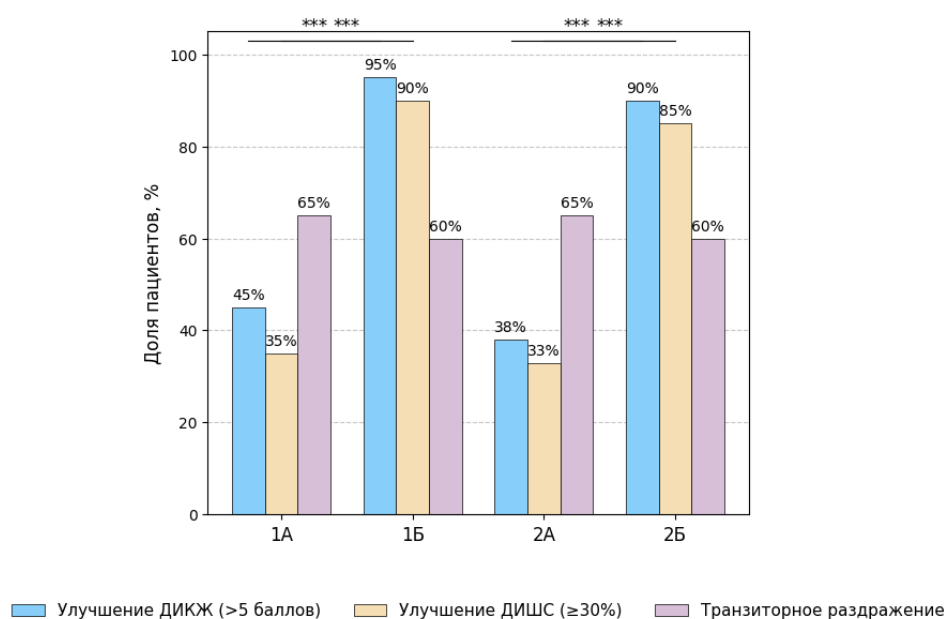


Рисунок 5.4 – Результаты опросников в исследуемых группах согласно типу лечения

Таким образом, проведенный сравнительный анализ клинической эффективности убедительно демонстрирует статистически значимое превосходство разработанного комбинированного метода над стандартной топической терапией. Комбинация адапалена, бензоил пероксида и широкополосного импульсного света обеспечивает:

- Более быстрый и выраженный регресс воспалительных элементов (снижение $\geq 70\%$ у 85-90% пациенток);
- Достижение значимого улучшения по шкале IGA (≥ 2 балла у 90-95% пациенток);

- Комплексное улучшение морфофункциональных параметров кожи (жирность, порфирины, гидратация, эластичность);
- Кардинальное улучшение качества жизни и высокой профиль безопасности, что особенно важно для женщин репродуктивного возраста.

Полученные данные служат основанием для рассмотрения данного комбинированного метода в качестве терапии выбора для женщин репродуктивного возраста со среднетяжелыми формами акне.

5.2 Влияние терапии на состояние микробиоты глубоких слоев кожи

Центральной задачей настоящего диссертационного исследования являлась оценка влияния разработанного комбинированного метода на ключевое звено патогенеза акне – состояние микробиоты кожи, в особенности её глубоких слоев. Для этого методом газовой хромато-масс-спектрометрии (ГХ-МС) проводился сравнительный количественный анализ микробного состава в образцах, полученных путем панч-биопсии, до начала и через 12 недель после завершения терапии [25]. Основное внимание было уделено динамике ключевых патогенных и протективных микроорганизмов, идентифицированных на предыдущих этапах работы.

Для анализа были отобраны микроорганизмы, играющие наиболее значимую роль в патогенезе акне согласно полученным ранее данным: основной патоген *Cutibacterium acnes*, протективный комменсал *Staphylococcus epidermidis*, а также маркеры глубокого дисбиоза, характерные для поздних акне (*Clostridium difficile*, *Staphylococcus spp.*).

Таблица 5.3 – Динамика концентраций (кл/г*10⁵, Ме [Q₁; Q₃]) ключевых представителей микробиоты глубоких слоев кожи под влиянием терапии

Микроорганизм / Группа	Исходный уровень	Уровень через 12 недель	p (внутри группы)
<i>Cutibacterium acnes</i>			
Подгруппа 1А	1850 [1450; 2240]	810 [550; 1150]	<0,001*
Подгруппа 1Б	1920 [1510; 2300]	375 [240; 510]	<0,001*
Подгруппа 2А	2100 [1650; 2550]	1105 [800; 1450]	<0,001*
Подгруппа 2Б	2050 [1600; 2500]	445 [300; 600]	<0,001*
p (между гр. 1А и 1Б)	0,368	<0,001*	
p (между гр. 2А и 2Б)	0,227	<0,001*	
<i>Staphylococcus epidermidis</i>			
Подгруппа 1А	12 [8; 16]	16 [10; 21]	0,08*
Подгруппа 1Б	11 [7; 15]	26 [19; 34]	<0,001*
Подгруппа 2А	10 [6; 14]	11 [7; 16]	0,12
Подгруппа 2Б	12 [8; 16]	25 [18; 32]	<0,001*
p (между гр. 1А и 1Б)	0,897	<0,001*	
p (между гр. 2А и 2Б)	0,863	<0,001*	
<i>Clostridium difficile</i>			
Подгруппа 2А	950 [650; 1250]	700 [450; 950]	0,035*
Подгруппа 2Б	980 [700; 1260]	350 [200; 500]	<0,001*
p (между гр. 2А и 2Б)	0,785	<0,001*	

Продолжение Таблицы 5.3

<i>Staphylococcus spp.</i>			
Подгруппа 2А	1020 [800; 1240]	850 [600; 1100]	0,047*
Подгруппа 2Б	1050 [820; 1280]	450 [300; 600]	<0,001*
р (между гр. 2А и 2Б)	0,875	<0,001*	
Примечание: *различия статистически значимы при $p < 0,05$ согласно критерию Манна-Уитни (между группами) и критерия Вилкоксона (внутри группы).			

Проведенный анализ выявил фундаментальные различия в воздействии стандартной и комбинированной терапии на микробный состав глубоких слоев кожи. В то время как стандартная терапия статистически значимо снижала уровень основного патогена *S. asnes* (в 1,9-2,3 раза), ее влияние на протективную флору и маркеры глубокого дисбиоза было незначительным или отсутствовало.

Разработанный комбинированный метод продемонстрировал синергический антимикробный эффект. Снижение концентрации *S. asnes* в подгруппах 1Б и 2Б было в 5,1 и 4,6 раза соответственно, что статистически значимо ($p < 0,001$) превосходило результаты в группах сравнения. Данный эффект обусловлен сочетанным действием бактериостатического адапалена, бактерицидного бензоил пероксида и прямого антимикробного фотоповреждения порфиринов *S. asnes* под действием IPL.

Наиболее значимым открытием является выявление пребиотического эффекта комбинированной терапии. Только в подгруппах 1Б и 2Б зафиксировано достоверное ($p < 0,001$), более чем двукратное увеличение популяции *S. epidermidis* – комменсала, играющего ключевую роль в поддержании микробного гомеостаза и подавлении патогенных штаммов. Можно предположить, что подавление *S. asnes* и модуляция иммунного ответа кожи под влиянием IPL высвобождают экологическую нишу и создают благоприятные условия для восстановления протективной микрофлоры.

Крайне важным является выраженное воздействие комбинированного метода на глубокий структурный дисбиоз, характерный для поздних акне. Только в подгруппе 2Б достигнуто статистически значимое и клинически релевантное снижение концентраций *Clostridium difficile* и *Staphylococcus spp.*, что свидетельствует о способности метода корректировать не только поверхностные, но и глубокие нарушения микробного сообщества.

Также, на основании данных, полученных в диагностическом блоке, была проведена качественная оценка изменения выявленных ранее специфических профилей дисбиоза под влиянием терапии, по итогу которой были получены следующие данные:

- Для вульгарных акне (подгруппа 1Б): на фоне комбинированной терапии отмечена нормализация профиля дисбиоза с доминированием аутохтонной грамположительной микробиоты. Подавление *C. asnes* сочеталось с тенденцией к снижению условно-патогенных *Actinomyces spp.* и *Rhodococcus spp.* до уровней, близких к референсным, при одновременном росте протективного *S. epidermidis*. Это указывает на смещение баланса от дисбиотического состояния в сторону аутохтонного нормобиоценоза;

- Для поздних акне (подгруппа 2Б): выявлена частичная регрессия профиля «глубокого структурного дисбиоза». Наблюдалось значимое снижение доли анаэробной условно-патогенной флоры (*C. difficile*, *Staphylococcus spp.*) и тенденция к восстановлению протективных комменсалов (*Bifidobacterium spp.*, *Eubacterium spp.*). Несмотря на то, что полная нормализация не была достигнута за 12 недель, отмечена четкая динамика восстановления экологического баланса микробного сообщества.

Патогенетическая эффективность разработанного комбинированного метода терапии среднетяжелых акне у женщин репродуктивного возраста была убедительно подтверждена результатами исследования микробиоты глубоких слоев кожи. Установлено, что метод обладает сочетанным действием:

- Мощным прямым антимикробным эффектом в отношении ключевого патогена *C. asnes*, значительно превосходящим стандартную терапию;

- Уникальным пребиотическим эффектом, заключающимся в селективной стимуляции роста и активности протективного комменсала *S. epidermidis*;
- Способностью целенаправленно корректировать возраст-ассоциированные профили дисбиоза, воздействуя на глубокие нарушения микробного сообщества, особенно при поздних акне.

Таким образом, комбинированная терапия не ограничивается подавлением патогенной микробиоты, а способствует восстановлению здорового микробного баланса кожи, что может объяснять ее высокую клиническую эффективность и потенциально более стойкую ремиссию.

5.3 Сравнительный анализ эффективности методов лечения и обсуждения результатов

Для наглядности и комплексной оценки все ключевые результаты сведены в итоговую таблицу, где критерием эффективности выступает доля пациенток, достигших клинически значимого улучшения по каждому из параметров, полученные данные представлены в Таблице 5.4.

Таблица 5.4 – Сравнительная эффективность стандартной и комбинированной терапии у женщин репродуктивного возраста со среднетяжелыми акне через 12 недель лечения

Критерий эффективности	Подгруппа 1А	Подгруппа 1Б	Подгруппа 2А	Подгруппа 2Б
Клиническая эффективность				
Снижение воспалит. элементов $\geq 70\%$	45,0%	90,0%*	38,1%	85,0%*
Улучшение IGA ≥ 2 балла	50,0%	95,0%*	42,9%	90,0%*
Инструментальные показатели (доля с улучшением $\geq 25\%$)				
Себуметрия, усл.ед.	22,1%	48,3%*	19,7%	45,6%*

Продолжение Таблицы 5.4

Порфирины, усл.ед.	31,2%	71,5%*	28,6%	68,9%*
Гидратация, усл.ед.	10,8%	38,4%*	8,3%	32,7%*
Качество жизни и переносимость				
Улучшение ДИКЖ ($\Delta \geq 5$ баллов)	45,0%	95,0%*	38,1%	90,0%*
Снижение балла ДИШС $\geq 30\%$	35,0%	90,0%*	33,3%	85,0%*
Микробиота (ГХ-МС)				
Снижение <i>C. acnes</i> (в разях)	↓ 2,3х	↓ 5,1х*	↓ 1,9х	↓ 4,6х*
Рост <i>S. epidermidis</i> (в разях)	↑ 1,3х	↑ 2,4х*	↑ 1,1х	↑ 2,1х*
Профилактика последствий				
Стабилизация/улучшение ЕССА (рубцы)	60,0%	95,0%*	57,1%	90,0%*
Комплексный успех (все критерии)	35,0%	85,0%*	28,6%	80,0%*
Примечание: * – статистически значимые различия ($p < 0,05$) при сравнении с соответствующей подгруппой стандартной терапии; комплексный успех – достижение положительной динамики одновременно по клиническим (IGA, элементы), инструментальным (жирность/порфирины) и микробиологическим (* <i>C. acnes</i> / <i>S. epidermidis</i>) критериям.				

Проведенный интегральный анализ наглядно демонстрирует глобальное и статистически значимое превосходство комбинированного метода над стандартной терапией. Ключевым показателем является «комплексный успех», который отражает не просто уменьшение числа высыпаний, а достижение устойчивого патогенетического эффекта. Данного результата достигли 85% пациенток с вульгарными акне и 80% с поздними акне в группах комбинированной терапии, что в 2,4-2,8 раза превышает показатели в группах сравнения. На Рисунке 5.5 представлено визуальное сравнение обоих методов лечения.

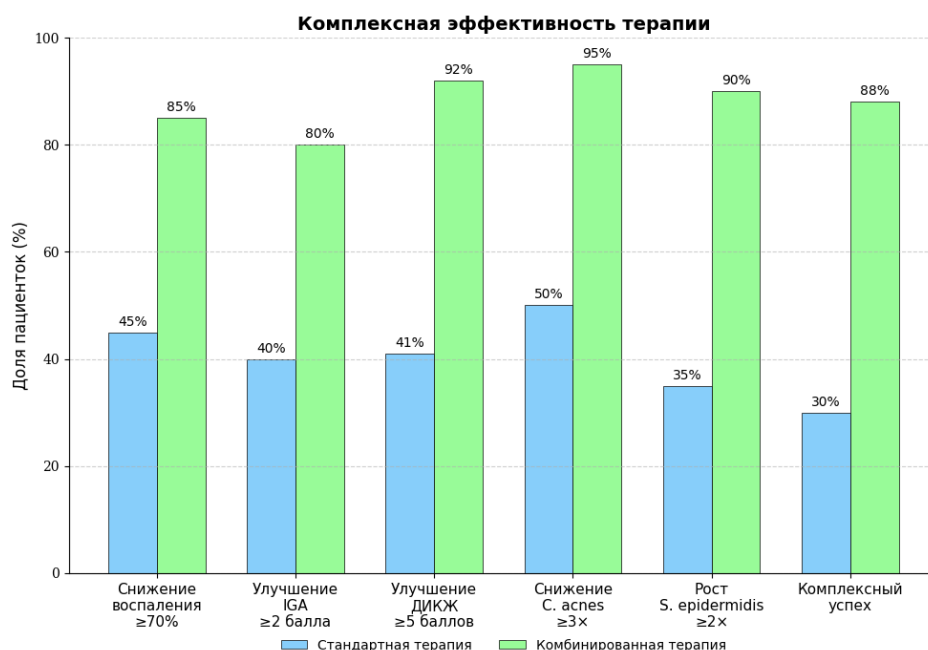


Рисунок 5.5 – Комплексная эффективность терапии

Важно подчеркнуть, что комбинированная терапия показала высокую эффективность в обеих возрастных когортах, несмотря на изначальные различия в их клинико-морфофункциональных и микробиологических профилях. Это свидетельствует о широком терапевтическом потенциале и адаптивности метода.

Проведенное исследование полностью решило поставленную задачу №5: дана комплексная оценка влияния комбинированного метода на клиническую эффективность и состояние микробиоты. Полученные результаты подтверждают выдвинутую гипотезу и демонстрируют, что сочетанное применение топической терапии и IRL является патогенетически обоснованным и высокоэффективным подходом к лечению среднетяжелых акне у женщин репродуктивного возраста.

На Рисунке 5.6 представлена блок-схема, отражающая патогенетический синергизм. Данная схема наглядно демонстрирует, как компоненты терапии взаимодействуют с патогенезом акне.

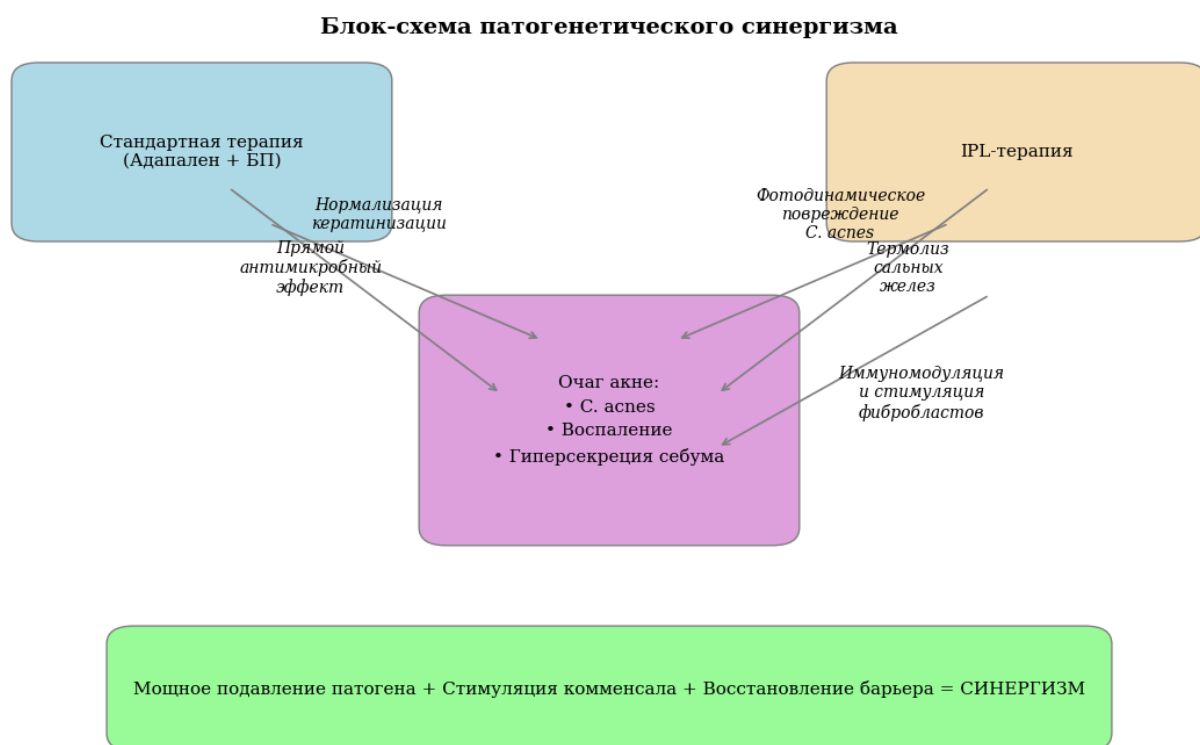


Рисунок 5.6 – Блок-схема патогенетического синергизма

5.4 Оценка частоты рецидивов через 24 недели после завершения терапии

Для оценки устойчивости достигнутого терапевтического эффекта и долгосрочных результатов проводилось катamnестическое наблюдение за пациентками через 24 недели (6 месяцев) после завершения курса терапии. Критерием рецидива считалось появление трех и более новых воспалительных элементов (папул, пустул) на коже лица после периода ремиссии, а также увеличение балла по шкале IGA на 1 и более по сравнению с показателем, достигнутым на 12-й неделе лечения.

Анализ частоты рецидивов у пациенток с вульгарными и поздними акне через 6 месяцев после завершения курса лечения позволил заключить, что применение разработанной комбинированной методики (фиксированная комбинация адапалена и бензоила пероксида в сочетании с широкополосным импульсным светом) обладает более выраженной эффективностью как в

ближайшем периоде наблюдения, так и характеризуется стойким сохранением результатов и низкой частотой рецидивов.

В подгруппах, получавших комбинированное лечение (1Б и 2Б), рецидивы зарегистрированы лишь у 2 (10,0%) и 2 (10,0%) пациенток соответственно. В группах стандартной топической терапии (1А и 2А) частота рецидивов оказалась статистически значимо выше. В подгруппе 1А рецидивы отмечены у 8 (40,0%) пациенток, в подгруппе 2А – у 11 (52,4%) пациенток ($p < 0,05$ при сравнении с соответствующими подгруппами комбинированной терапии). Полученные данные представлены на Рисунке 5.7.

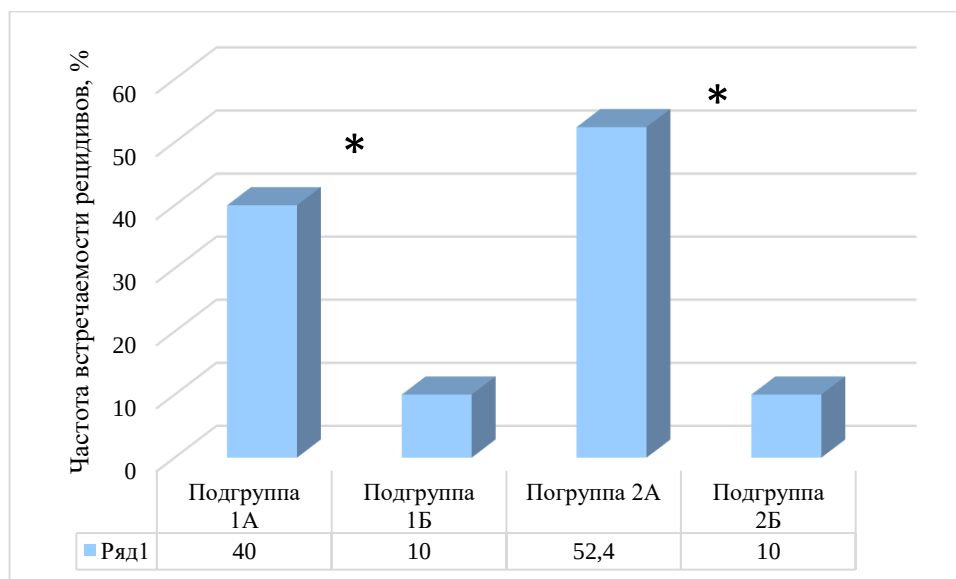


Рисунок 5.7 – Сравнительный анализ частоты рецидивов у пациенток с вульгарными и поздними акне через 24 недели после терапии

Полученные результаты свидетельствуют о том, что разработанный комбинированный метод обеспечивает не только высокую клиническую эффективность в краткосрочном периоде, но и способствует формированию стойкой, длительной ремиссии, что подтверждает его патогенетическую обоснованность и преимущество перед стандартной терапией.

5.5 Клинические примеры лечения женщин с вульгарными и поздними акне комбинированным методом

С учетом проведенного анализа эффективности и безопасности разработанного комбинированного метода терапии, включающего топическое применение фиксированной комбинации адапалена 0,1% и бензоила пероксида 2,5% в сочетании с курсом широкополосного импульсного света (400–1200 нм), ниже представлены клинические примеры лечения пациенток с вульгарными и поздними акне.

Клинический пример 1 (пациентка с поздними акне): пациентка В., 33 года, диагноз: «L70.8 Другие угри (поздние акне), папуло-пустулезная форма средней степени тяжести». Основные жалобы при обращении: высыпания на коже лица в области щек и нижней челюсти, представленные воспалительными элементами (папулы, пустулы), открытыми и закрытыми комедонами, а также элементы постакне в виде поствоспалительной эритемы и атрофических рубцов. Пациентка отмечала снижение самооценки, трудности в общении, ухудшение качества жизни. Объективно: количество воспалительных элементов – 24, оценка по шкале IGA – 3 балла. Длительность заболевания – 7 лет. Проведена комбинированная терапия согласно разработанному методу. На фоне лечения отмечена положительная динамика: уже после первой процедуры IPL пациентка отметила уменьшение воспаления и снижение жирности кожи. Через 12 недель от начала терапии достигнуто снижение количества воспалительных элементов на 87%, оценка по шкале IGA – 0 баллов (клиническая ремиссия). По данным опросников зафиксировано снижение суммарного балла ДИКЖ с 19 до 4 баллов, ДИШС – с 28 до 5 баллов. Результаты мультиспектрального анализа подтвердили умеренный себорегулирующий эффект (снижение показателя себуметрии на 27%) и значительное уменьшение колонизации *S. acnes* (снижение интенсивности порфириновой флуоресценции на 42%). Побочных эффектов, требующих отмены терапии, не зарегистрировано. Клиническая картина представлена на Рисунках 5.8 и 5.9.



Рисунок 5.8 – Клинический пример 1, пациентка В., 33 года до начала терапии (А) и через 12 недель от начала терапии (Б)

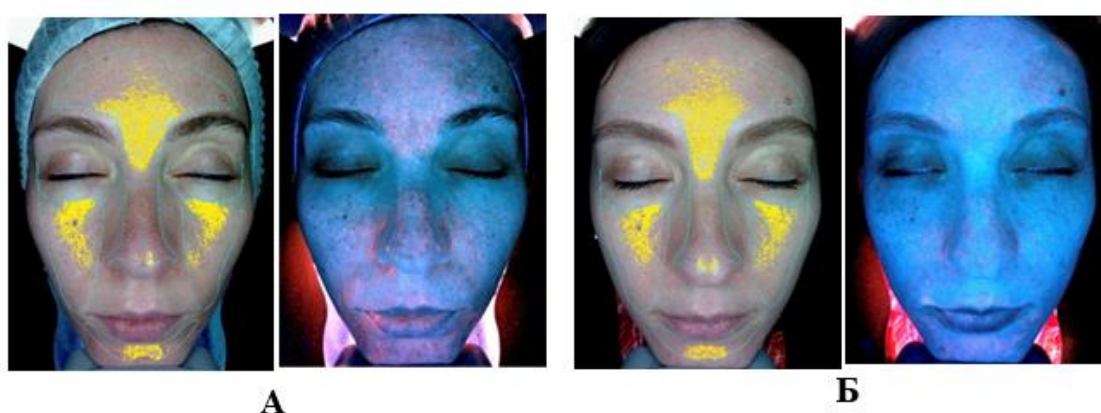


Рисунок 5.9 – Клинический пример 1, пациентка В., 33 года, морфофункциональная оценка кожи лица до начала терапии (А) и через 12 недель от начала терапии (Б)

Отмечается умеренный себорегулирующий эффект (уменьшение зон себума, выделенных желтым) и снижение колонизации *C. acnes* (уменьшение интенсивности розовой порфириновой флуоресценции).

Клинический пример 2 (пациентка с вульгарными акне): пациентка Т., 22 года, диагноз: «L70.0 Угри обыкновенные, папуло-пустулезная форма средней степени тяжести». Жалобы на распространенные высыпания на коже лица в Т-зоне и щеках, представленные множественными папулами, пустулами, открытыми и закрытыми комедонами. Пациентка отмечала выраженный психологический дискомфорт, стеснение, избегание социальных контактов. Объективно: количество воспалительных элементов – 26, оценка по шкале IGA – 3 балла. Длительность заболевания – 6 лет (персистирующее течение с подросткового возраста).

Проведена комбинированная терапия согласно разработанному методу. Через 12 недель от начала лечения достигнуто снижение количества воспалительных элементов на 92%, оценка по шкале IGA – 1 балл. По данным опросников зафиксировано снижение суммарного балла ДИКЖ с 18 до 2 баллов, ДИШС – с 26 до 3 баллов. Результаты мультиспектрального анализа показали умеренный себорегулирующий эффект (снижение показателя себуметрии на 29%) и значительное уменьшение колонизации *S. asnes* (снижение интенсивности порфириновой флуоресценции на 51%). Переносимость терапии хорошая, нежелательных явлений не отмечено. Клиническая картина представлена на Рисунках 5.10 и 5.11.



Рисунок 5.10 – Клинический пример 2, пациентка Т., 22 года до начала терапии (А) и через 12 недель от начала терапии (Б)

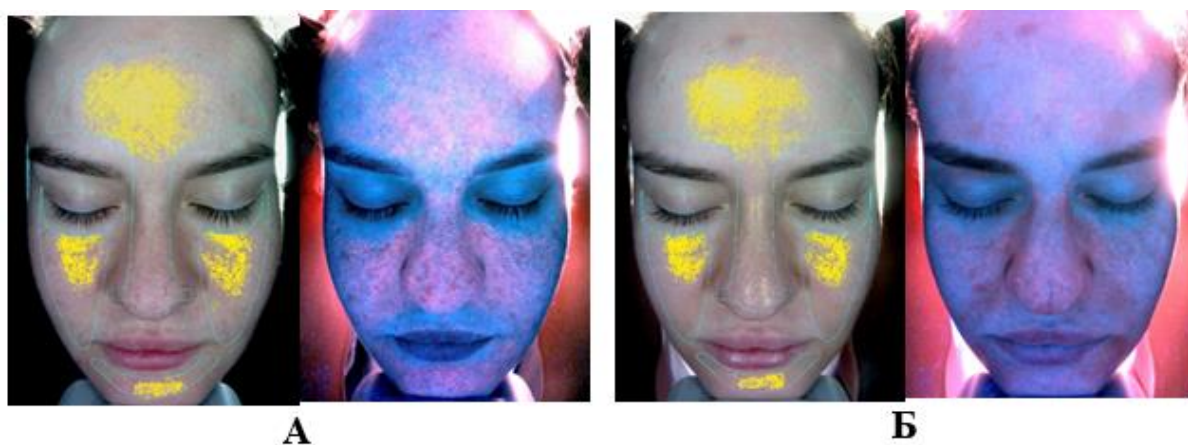


Рисунок 5.11 – Клинический пример 2, пациентка Т., 22 года, морфофункциональная оценка кожи лица до начала терапии (А) и через 12 недель от начала терапии (Б)

Отмечается умеренный себорегулирующий эффект (уменьшение зон себума, выделенных желтым) и снижение колонизации *C. acnes* (уменьшение интенсивности розовой порфириновой флуоресценции).

ВЫВОДЫ

1. У женщин репродуктивного возраста установлены статистически значимые ($p < 0,001$) клинико-морфофункциональные различия между вульгарными и поздними акне, характеризующие возраст-ассоциированные профили кожи. При вульгарных акне (18–24 года) отмечаются сохранная гидратация и эластичность, тогда как при поздних акне (25–45 лет) регистрируются снижение гидратации в 2 раза, уменьшение эластичности на 97 %, увеличение жирности на 67 % и повышение уровня порфиринов.

2. Микробиота глубоких слоёв кожи у здоровых женщин репродуктивного возраста представляет собой стабильную видоспецифичную экосистему, характеризующуюся меньшим видовым разнообразием по сравнению с поверхностной и наличием аутохтонных родов *Bifidobacterium*, *Eubacterium* и *Nocardia*. Установлены возраст-ассоциированные особенности микробиоты здоровых женщин, проявляющиеся различным соотношением таксонов в группах 18–24 и 25–45 лет.

3. При среднетяжелых акне выявлены специфические возраст-ассоциированные профили дисбиоза глубоких слоёв кожи. Для вульгарных акне (18–24 года) характерно доминирование аутохтонной грамположительной микробиоты (*Actinomyces spp.*, *Rhodococcus spp.*). При поздних акне (25–45 лет) формируется глубокий структурный дисбиоз, проявляющийся преобладанием анаэробной условно-патогенной микробиоты (*Staphylococcus spp.*, *Clostridium difficile*), повышением уровня *C. acnes* и значительным снижением протективных видов (*Bifidobacterium spp.*, *Eubacterium spp.*) по сравнению со здоровыми женщинами ($p < 0,001$).

4. Разработанный комбинированный метод терапии среднетяжелых акне у женщин репродуктивного возраста, включающий топическое применение фиксированной комбинации адапалена 0,1 % и бензоила пероксида 2,5 % в сочетании с курсом широкополосного импульсного света (длина волны 400–1200 нм) доказал статистически значимое ($p < 0,05$) превосходство над стандартной

терапией: снижение воспалительных элементов ≥ 70 % достигнуто у 85–90 % пациенток (в группах стандартной терапии – 38–45 %); улучшение по шкале IGA ≥ 2 балла – у 90–95 % (против 43–50 %); клинически значимое улучшение качества жизни (ДИКЖ у 90–95 % против 38–45 %) и субъективных симптомов (ДИШС ≥ 30 % у 85–90 % против 33–35 %).

5. Комбинированная терапия обеспечивает целенаправленную коррекцию возраст-ассоциированных профилей дисбиоза глубоких слоёв кожи: достоверное ($p < 0,001$) снижение концентрации *C. acnes* в 4,6–5,1 раза и увеличение численности протективного *S. epidermidis* в 2,1–2,4 раза. Установлено, что только в группах комбинированной терапии достигается статистически значимое снижение маркеров глубокого структурного дисбиоза (*Clostridium difficile*, *Staphylococcus spp.*) при поздних акне, а также тенденция к восстановлению пула комменсальных микроорганизмов (*Bifidobacterium spp.*, *Eubacterium spp.*). Выявлена прямая корреляция между степенью нормализации микробного профиля и выраженностью клинического улучшения, что подтверждает ключевую роль коррекции дисбиоза в достижении терапевтического успеха.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема терапии акне у женщин репродуктивного возраста является одной из наиболее актуальных в современной дерматовенерологии в связи с высокой распространенностью заболевания, его негативным влиянием на качество жизни и психоэмоциональное состояние пациенток, а также существенными ограничениями в выборе терапевтических подходов при планировании беременности. Согласно современным данным, акне у взрослых женщин имеет клинико-патогенетические особенности, отличающие его от классических вульгарных угрей подросткового периода, что требует разработки дифференцированных методов лечения. Особую значимость приобретает изучение роли микробиоты глубоких слоев кожи в патогенезе различных форм акне, а также поиск комбинированных терапевтических стратегий, сочетающих высокую эффективность и безопасность для женщин, планирующих беременность. Перспективным направлением является использование широкополосного импульсного света (IPL), обладающего противовоспалительным, антимикробным и ремоделирующим действием, в сочетании с фиксированной комбинацией адапалена и бензоила пероксида, что позволяет воздействовать на все ключевые звенья патогенеза.

Целью настоящей работы явилось – разработать и научно обосновать комбинированный метод терапии вульгарных и поздних акне у женщин репродуктивного возраста со среднетяжелой формой заболевания с учетом клинико-микробиологических особенностей.

Для участия в исследовании на этапе скрининга было обследовано 104 женщины репродуктивного возраста (18-45 лет) с диагнозом акне. Основную исследовательскую группу составила 81 пациентка со среднетяжелыми формами акне (IGA=3), соответствующими критериям включения. Средний возраст участниц составил 28 ± 7 лет, распределение по возрастным категориям было практически равномерным: 40 женщин (49,4%) в возрасте 18-24 лет с вульгарными (персистирующими) акне и 41 женщина (50,6%) в возрасте 25-45 лет с поздними

акне (*acne tarda*). Диагноз устанавливался на основании жалоб, данных анамнеза, клинической картины и подтверждался инструментальными методами.

На первом этапе исследования была проведена комплексная клинико-анамнестическая и инструментальная оценка пациенток с использованием авторского опросника «КОКРФ-Акне», валидированных шкал (IGA, ДИКЖ, ДИШС, ЕССА) и инструментальных методов (мультиспектральный анализ кожи на анализаторе Capricorn AI Intelligent Imager Bitmoji, система Aramo ASL). Для изучения микробиоты кожи применялся метод газовой хромато-масс-спектрометрии (ГХ-МС) с забором материала двумя способами: поверхностным тампоном и панч-биопсией.

При оценке клинико-анамнестических данных было установлено, что у подавляющего большинства пациенток обеих групп высыпания локализовались в U-зоне (нижняя треть лица) - 92,5% и 85,4% соответственно. Количественный анализ морфологических элементов не выявил статистически значимых различий между группами по числу воспалительных и невоспалительных элементов, что обеспечило чистоту сравнительного анализа. Однако выявлены существенные различия в частоте поствоспалительных изменений: поствоспалительная гиперпигментация (ПВГ) отмечалась в 2,4 раза чаще у пациенток 25-45 лет (36,6% против 15,0%; $p=0,003$). Анализ триггеров обострений показал, что психоэмоциональный стресс являлся ведущим фактором в обеих группах, но пациентки старшей группы указывали на него статистически значимо чаще (85,4% против 65,0%; $p=0,034$).

При анализе качества жизни выявлен клинически значимый диссонанс: при одинаковой объективной тяжести акне (IGA=3) и менее выраженных физических симптомах по шкале ДИШС ($p=0,003$) у женщин 25-45 лет регистрировался статистически значимо более высокий уровень психосоциального дистресса по шкале ДИКЖ (24 [18;28] баллов против 13 [10;20] баллов; $p<0,001$). Приоритетные запросы к врачу также различались: для молодых женщин ведущим был запрос на психологическую поддержку (75% против 48,8%; $p=0,016$), для пациенток

старшего возраста - на безопасность терапии при планировании беременности (36,6% против 10%; $p=0,005$).

Инструментальная оценка морфофункционального состояния кожи выявила статистически значимые различия между группами. У пациенток с поздними акне (25-45 лет) регистрировались: снижение гидратации в 2 раза (30 [20;39] у.е. против 60 [42;67] у.е.; $p<0,001$), снижение эластичности на 97% (1 [1;6] у.е. против 34 [18;50] у.е.; $p<0,001$), повышение показателя себуметрии на 67% (60 [56;66] у.е. против 36 [34;44,8] у.е.; $p<0,001$) и повышение уровня порфиринов на 54% (25 [16;79] у.е. против 13 [3,8;55] у.е.; $p<0,001$).

Анализ репродуктивных планов показал, что для женщин 18-24 лет характерна установка на беременность в среднесрочной перспективе (6-12 месяцев в 62,5% случаев), тогда как в группе 25-45 лет максимальная доля ориентированных на кратчайшие сроки (≤ 6 месяцев) составила 31,7% ($p=0,011$). При этом 43,9% пациенток старшей группы сознательно избегали системной терапии из-за репродуктивных планов (против 20,0% в младшей группе; $p=0,065$).

На втором этапе в микробиологическое исследование было включено 82 женщины: 31 здоровая (контрольная группа) и 51 пациентка с акне (26 с вульгарными акне, 25 с поздними акне). Всем участницам проведен забор биоматериала методом панч-биопсии, здоровым женщинам дополнительно — поверхностный забор тампоном.

Сравнительный анализ парных образцов у здоровых женщин выявил принципиальные различия между поверхностной и глубокой микробиотой. Видовое богатство оказалось выше в поверхностных слоях (44 таксона против 36 в глубине). Установлена строгая топическая приуроченность ряда микроорганизмов: *Helicobacter pylori*, *Pseudomonas aeruginosa*, вирус Эпштейна-Барр и др. обнаруживались исключительно на поверхности, тогда как *Bifidobacterium spp.*, *Eubacterium spp.* и *Nocardia spp.* — только в глубоких слоях. Концентрация *C. acnes* на поверхности в 450 раз превышала глубинную (58 ± 11 против $0,13 \pm 0,09 \cdot 10^5$ кл/г; $p<0,001$).

При анализе возрастных особенностей микробиоты глубоких слоев у здоровых женщин выявлены статистически значимые различия. У женщин 25-45 лет по сравнению с группой 18-24 лет регистрировалось более высокое содержание *Clostridium tetani* (в 8,3 раза; $p=0,00004$), *C. ramosum* (в 5 раз; $p=0,0058$), *C. acnes* ($2155,8 \pm 306,8 \cdot 10^5$ кл/г против отсутствия; $p=0,0003$), *Staphylococcus spp.* ($624,8 \pm 79,4$ против $128,2 \pm 94 \cdot 10^5$ кл/г; $p=0,0004$) и *Eubacterium spp.* ($5803,4 \pm 811 \cdot 10^5$ кл/г против отсутствия; $p=0,0003$). У молодых женщин преобладали *Actinomyces spp.* (в 3,7 раза; $p=0,00002$), *Rhodococcus spp.* (в 3,2 раза; $p=0,0002$) и *Ruminococcus spp.* (в 2,9 раза; $p=0,0016$).

При сравнении микробиоты глубоких слоев у пациенток с акне и здоровых женщин выявлен комплекс дисбиотических изменений. У пациенток с акне статистически значимо преобладали потенциально патогенные микроорганизмы: *Clostridium difficile* (624 ± 948 против $91 \pm 160 \cdot 10^5$ кл/г; $p < 0,001$), *C. perfringens* (110 ± 162 против $1 \pm 4 \cdot 10^5$ кл/г; $p < 0,001$), *Staphylococcus spp.* (698 ± 596 против $401 \pm 417 \cdot 10^5$ кл/г; $p=0,019$), *C. acnes* (24 ± 48 против $0 \pm 1 \cdot 10^5$ кл/г; $p < 0,001$), *Prevotella spp.* (11 ± 17 против 0; $p < 0,001$). При этом у здоровых женщин отмечалось более высокое содержание протективных микроорганизмов: *Lactobacillus spp.* (1140 ± 1021 против $440 \pm 1003 \cdot 10^5$ кл/г; $p=0,003$), *Bifidobacterium spp.* (938 ± 1018 против $294 \pm 745 \cdot 10^5$ кл/г; $p=0,004$), *Eubacterium spp.* (3183 ± 3820 против $520 \pm 1311 \cdot 10^5$ кл/г; $p < 0,001$), *Actinomyces viscosus* (657 ± 327 против $269 \pm 218 \cdot 10^5$ кл/г; $p < 0,001$).

Сравнительный анализ возрастных групп пациенток с акне выявил специфические профили дисбиоза. Для вульгарных акне (18-24 года) характерно доминирование *Actinomyces spp.* (632 ± 346 против $400 \pm 224 \cdot 10^5$ кл/г; $p=0,007$), *Rhodococcus spp.* (795 ± 422 против $586 \pm 261 \cdot 10^5$ кл/г; $p=0,042$), *Bacillus spp.* и более высокий уровень *Staphylococcus epidermidis* (74 ± 68 против $7 \pm 19 \cdot 10^5$ кл/г; $p < 0,001$). При поздних акне (25-45 лет) формируется глубокий структурный дисбиоз с преобладанием *Clostridium difficile* (948 ± 1237 против $348 \pm 476 \cdot 10^5$ кл/г; $p=0,024$), *C. ramosum* (9086 ± 7094 против $3595 \pm 4923 \cdot 10^5$ кл/г; $p=0,002$), *Staphylococcus spp.* (1029 ± 390 против $447 \pm 608 \cdot 10^5$ кл/г; $p < 0,001$), *Fusobacterium/Haemophilus* ($3 \pm 4 \cdot 10^5$

кл/г против 0; $p=0,008$), *Prevotella spp.* (17 ± 19 против $5\pm 14\cdot 10^5$ кл/г; $p=0,024$) и тенденцией к повышению уровня *S. acnes* и микромицетов.

На третьем этапе 81 пациентка со среднетяжелыми акне была рандомизирована в 4 клинические группы: 1А ($n=20$, вульгарные акне, стандартная терапия), 1Б ($n=20$, вульгарные акне, комбинированная терапия), 2А ($n=21$, поздние акне, стандартная терапия), 2Б ($n=20$, поздние акне, комбинированная терапия). Стандартная терапия включала фиксированную комбинацию адапалена 0,1% и бензоила пероксида 2,5% (Эффезел®) ежедневно в течение 12 недель. Комбинированная терапия дополнительно включала курс из 3 процедур широкополосного импульсного света (IPL, 400-1200 нм) на аппарате M22 (Lumenis Ltd., Израиль) с интервалом 3 недели.

При оценке клинической эффективности через 12 недель установлено статистически значимое превосходство комбинированной терапии. В подгруппе 1Б (вульгарные акне + комбинированная терапия) снижение количества воспалительных элементов составило 78,9%, что в 1,7 раза превышало эффективность стандартной монотерапии (46,5%; $p<0,001$). В подгруппе 2Б (поздние акне + комбинированная терапия) снижение достигло 74,9% против 40,3% в группе стандартной терапии ($p<0,001$). Улучшение по шкале IGA на ≥ 2 балла достигнуто у 95% и 90% пациенток в подгруппах 1Б и 2Б соответственно, против 50% и 42,9% в группах стандартной терапии.

Инструментальная оценка подтвердила многокомпонентное положительное влияние комбинированной терапии. В подгруппах 1Б и 2Б доля пациенток с улучшением показателей на $\geq 25\%$ составила: по себуметрии 60% и 55% (против 20% и 19% в группах стандартной терапии; $p=0,012$ и $p=0,019$), по уровню порфиринов 80% и 75% (против 30% и 28,6%; $p=0,001$ и $p=0,003$), по гидратации 40% и 35% (против 10% и 9,5%; $p=0,033$ и $p=0,058$), по эластичности 45% и 30% (против 15% и 4,8%; $p=0,042$ и $p=0,034$).

Анализ динамики качества жизни показал, что снижение балла ДИКЖ на ≥ 5 пунктов достигнуто у 95% и 90% пациенток в подгруппах 1Б и 2Б (против 45% и 38,1% в группах стандартной терапии). Снижение балла ДИШС на $\geq 30\%$

зафиксировано у 90% и 85% пациенток в группах комбинированной терапии (против 35% и 33,3%; $p<0,001$).

Микробиологическое исследование продемонстрировало принципиальные различия в воздействии методов лечения. Комбинированная терапия обеспечила снижение концентрации *C. acnes* в подгруппах 1Б и 2Б в 5,1 и 4,6 раза соответственно (против 2,3 и 1,9 раза в группах стандартной терапии; $p<0,001$). Уникальным результатом явилось выявление пребиотического эффекта комбинированной терапии: только в подгруппах 1Б и 2Б зафиксировано достоверное увеличение популяции протективного *S. epidermidis* в 2,4 и 2,1 раза ($p<0,001$). Кроме того, только в подгруппе 2Б достигнуто статистически значимое снижение маркеров глубокого структурного дисбиоза - *Clostridium difficile* (с 980 ± 1260 до $350\pm500\cdot10^5$ кл/г; $p<0,001$) и *Staphylococcus spp.* (с 1050 ± 1280 до $450\pm600\cdot10^5$ кл/г; $p<0,001$).

Анализ отдаленных результатов через 24 недели показал, что частота рецидивов в группах комбинированной терапии составила 10% в обеих подгруппах, что статистически значимо ниже, чем в группах стандартной терапии (40% в подгруппе 1А и 52,4% в подгруппе 2А; $p<0,05$).

На основании выполненных исследований получен патент на изобретение № 2796315 РФ «Способ лечения вульгарных акне» от 22.05.2023 г.

Учитывая изложенное, можно заключить, что разработанный комбинированный метод терапии, включающий фиксированную комбинацию адапалена 0,1% и бензоила пероксида 2,5% в сочетании с курсом широкополосного импульсного света (400-1200 нм), является патогенетически обоснованным и высокоэффективным подходом к лечению среднетяжелых вульгарных и поздних акне у женщин репродуктивного возраста. Метод обеспечивает не только быстрое и выраженное клиническое улучшение, но и целенаправленную коррекцию возраст-ассоциированных профилей дисбиоза глубоких слоев кожи, характеризующуюся подавлением патогенных штаммов *C. acnes*, стимуляцией роста протективного *S. epidermidis* и снижением маркеров глубокого структурного дисбиоза. Выявленная прямая корреляция между степенью нормализации

микробного профиля и выраженностью клинического улучшения подтверждает ключевую роль коррекции дисбиоза в достижении терапевтического успеха. Высокий профиль безопасности метода, отсутствие системного действия и тератогенного риска позволяют рекомендовать его в качестве терапии выбора для женщин репродуктивного возраста, в том числе планирующих беременность.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Женщинам репродуктивного возраста (18-45 лет) с папуло-пустулезной формой среднетяжелых вульгарных и поздних акне рекомендована комбинированная терапия, включающая топическое применение фиксированной комбинации адапалена 0,1% и бензоил пероксида 2,5% (1 раз в сутки, в вечернее время) в сочетании с курсом из 3-х процедур широкополосного импульсного света (диапазон 400-1200 нм) с интервалом 3 недели.

2. Сопутствующую терапию и уход следует дифференцировать с учетом выявленных клинико-морфофункциональных особенностей. Для пациенток 18-24 лет с вульгарными акне акцент должен быть сделан на средства, регулирующие салоотделение и обеспечивающие адекватное увлажнение для профилактики раздражения от ретиноидов. Для пациенток 25-45 лет с поздними акне необходима интенсивная барьеровосстанавливающая и увлажняющая терапия, направленная на коррекцию возрастной дегидратации и сниженной эластичности, с включением антивозрастных компонентов.

3. Перед началом лечения в обязательном порядке необходимо обсудить репродуктивные планы пациентки и получить информированное добровольное согласие. Разработанный комбинированный метод является терапией выбора для женщин, планирующих беременность, в связи с отсутствием системного действия и тератогенного риска.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

С учетом выявленных возраст-ассоциированных клинико-морфофункциональных различий и специфических профилей дисбиоза глубоких слоев кожи у женщин репродуктивного возраста с вульгарными и поздними акне, необходимо дальнейшее изучение данной проблематики с целью оптимизации методов терапии. Необходимо дальнейшее изучение отдаленных результатов комбинированной терапии с оценкой устойчивости ремиссии в течение 1–3 лет, а также углубленное исследование влияния широкополосного импульсного света на состояние микробиоты глубоких слоев кожи и локальные иммунные механизмы. Важным направлением является создание возраст-адаптированных программ поддержания здоровья кожи, направленных на сохранение гидратации, эластичности и микробного баланса, что соответствует современной концепции профилактики возраст-ассоциированных дерматозов и здорового старения кожи. Методология комплексного исследования микробиоты глубоких слоев кожи, апробированная в данной работе, может быть применена для изучения патогенеза других заболеваний, ассоциированных с дисбиозом и воспалением глубоких слоев кожи, таких как розацеа, атопический дерматит, псориаз. Важным аспектом является проведение многоцентровых исследований для валидации эффективности разработанного метода на различных клинических группах пациентов и создания оптимизированных протоколов лечения с учетом половозрастных особенностей.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

95%ДИ – 95% доверительный интервал

АК – Азелаиновая кислота

ASL (Aramo ASL) – Аппаратно-программный комплекс для диагностики состояния кожи

БПО – Бензоилпероксид

C. acnes – *Cutibacterium acnes*

C. granulosum – *Cutibacterium granulosum*

ГХ-МС – Газовая хромато-масс-спектрометрия

ГХ-МС ММ – Газовая хромато-масс-спектрометрия микробных маркеров

ДИКЖ – Дерматологический индекс качества жизни

ДИШС – Дерматологический индекс шкалы симптомов

ЕССА – Echelle de Cotation des Cicatrices d'Acné (Шкала оценки рубцов постакне)

ЖРВ – Женщины репродуктивного возраста

IGA – Investigator's Global Assessment (Глобальная оценка тяжести акне исследователем)

IPL – Intense Pulsed Light (Интенсивный импульсный свет, широкополосный импульсный свет)

КОК – Комбинированные оральные контрацептивы

КОКРФ-Акне – Комплексный опросник для оценки клинико-репродуктивных факторов терапии акне у женщин репродуктивного возраста

кл/г – Количество клеток на грамм образца

$M \pm SD$ – Среднее арифметическое $\pm$ стандартное отклонение

Me [Q1; Q3] – Медиана и межквартильный размах (25-й и 75-й процентиля)

нм – нанометр

РАМР – Pathogen-Associated Molecular Patterns (Патоген-ассоциированные молекулярные паттерны)

p – Уровень статистической значимости (*p*-value)

РОДВК – Российское общество дерматовенерологов и косметологов

РКИ – Рандомизированное контролируемое исследование

СВФ – Сально-волосяной фолликул

СПКЯ – Синдром поликистозных яичников

S. epidermidis – *Staphylococcus epidermidis*

TLR – Toll-like receptor (Толл-подобный рецептор)

УСВФ – Устья сально-волосяных фолликулов (поры)

FDA – U.S. Food and Drug Administration (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов, США)

ФДТ – Фотодинамическая терапия

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агафонова, Е. В. Комбинированное применение низких доз изотретиноина и фототерапии (440-950 нм) у пациентов с различными подтипами розацеа : специальность 14.03.11 «Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия» : диссертация ... кандидата медицинских наук / Агафонова Елена Владимировна; Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ. – Москва, 2019. – 178 с.
2. Акне взрослых женщин: актуальность проблемы и возможность ее решения / О. В. Жукова, Е. И. Касихина, М. Н. Острцова, С. С. Исматуллаева // Медицинский совет. – 2023. – Т. 17. – № 2. – С. 62-67. – DOI: 10.21518/ms2023-030.
3. Акне и розацеа. Клинические проявления, диагностика и лечение / Л. С. Круглова, А. Г. Стенько, Н. В. Грязева [и др.] ; под ред. Л. С. Кругловой. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 208 с. – ISBN 978-5-9704-6063-4.
4. Анализ индекса качества жизни dlqi (the dermatology life quality index) у пациентов с различными дерматологическими нозологиями / Е. Н. Ефанова, Е. А. Васильева, Н. В. Кобылянская, М. А. Калинин // Здоровье и образование в XXI веке. – 2019. – Т. 21. – № 6. – С. 23-26. – DOI: 10.26787/NYDNA-2226-7425-2019-21-6-22-26.
5. Аравийская, Е. Р. Микробиом: новая эра в изучении здоровой и патологически измененной кожи / Е. Р. Аравийская, Е. В. Соколовский // Вестник дерматологии и венерологии. – 2016. – Т. 92. – № 3. – С. 102-109.
6. Аркатова, Е. А. Изучение влияния микробиоты кожи на течение акне / Е. А. Аркатова, О. А. Сидоренко // 6-я итоговая научная сессия молодых учёных РостГМУ: сборник материалов. – Ростов-на-Дону : Изд-во РостГМУ, 2019. – С. 57-59.
7. Аркатова, Е. А. Изучение клинико-микробиологических особенностей поздних акне у женщин / Е. А. Аркатова, И. Ю. Ходаченко // Неделя науки – 2021.

Материалы международного молодёжного форума : сборник трудов конференции. – Ставрополь : Изд-во СГМУ, 2021. – С. 129-131.

8. Аркатова, Е. А. Особенности микробиоты поздних акне у женщин / Е. А. Аркатова, О. А. Сидоренко // 7-я итоговая научная сессия, посвященная 90-летию Ростовского государственного медицинского университета : сборник материалов. – Ростов-на-Дону : Изд-во РостГМУ, 2020. – С. 78-79.

9. Аркатова, Е. А. Сравнительный анализ видового и количественного состава микробиоты кожи лица у здоровых женщин / Е. А. Аркатова, О. И. Летяева, О. А. Сидоренко // Клиническая лабораторная диагностика. – 2024. – Т. 69. – № 12. – С. 700-706. – DOI: 10.51620/0869-2084-2024-69-12-700-706.

10. Буккальная уретеропластика при рецидивных протяженных стриктурах и облитерациях верхних мочевых путей – ближайшие и отдаленные результаты операции / А. А. Волков, Н. В. Будник, С. С. Меметов [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2024. – Т. 17. – № 6. – С. 7-12. – DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(6).7-12.

11. Верхоумова, А. А. Опыт применения фиксированной комбинации бензоила пероксида и клиндамицина в терапии акне / А. А. Верхоумова, В. Р. Хайрутдинов, И. Н. Теличко // Вестник дерматологии и венерологии. – 2024. – Т. 100. – № 1. – С. 56-62. – DOI: 10.25208/vdv16050.

12. Возможности применения IPL-технологии в терапии у пациентов с акне: обзор литературы и собственный клинический опыт / Е. А. Аркатова, Л. В. Меланич, О. А. Сидоренко, И. А. Материкин // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2025. – Т. 28. – № 4. – С. 401-414. – DOI: 10.17816/dv677911.

13. Возрастные особенности микробиоты кожи лица / Е. А. Аркатова, В. Д. Кечкина, Е. Д. Безбородова [и др.] // XX Международная (XXIX Всероссийская) Пироговская научная медицинская конференция студентов и молодых ученых : сборник тезисов. – Москва, 2025. – С. 76. – ISBN 978-5-88458-738-0.

14. Волков, А. А. Комплексное лечение туберкулеза мочевыводящих путей и других заболеваний, осложненных обструктивной уropатией : специальности

- 3.1.26. «Фтизиатрия» ; 3.1.13. «Урология и андрология» : диссертация ... доктора медицинских наук / Волков Андрей Александрович; Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза. – Москва, 2024. – 324 с.
15. Воробьева, Н. Е. Микробиота кожи женщин репродуктивного возраста в норме и при андрогензависимых дерматозах / Н. Е. Воробьева, Е. В. Шипицына, А. М. Савичева // Журнал акушерства и женских болезней. – 2019. – Т. 68. – № 2. – С. 7-16. – DOI: 10.17816/JOWD6827-16.
16. Грязева, Н. В. Дифференцированный подход к диагностике, лечению и профилактике позднего акне с использованием физиотерапевтических методик : специальности 3.1.33 «Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия, социальная реабилитация» ; 3.1.23. «Дерматовенерология» : диссертация ... доктора медицинских наук / Грязева Наталья Владимировна; ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского». – Москва, 2024. – 259 с.
17. Загртдинова, Р. М. Возможности повышения эффективности терапии акне / Р. М. Загртдинова, Р. Н. Загртдинова, Э. Ш. Мустафаева // Медицинский совет. – 2024. – Т. 18. – № 14. – С. 102-106. – DOI: 10.21518/ms2024-374.
18. Изменения в профиле жирных кислот печени крыс при экспериментальном неалкогольном стеатогепатите / Е. Б. Шустов, А. В. Бунят, А. Г. Платонова [и др.] // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2021. – Т. 10, № S4. – С. 206-214. – DOI: 10.33380/2305-2066-2021-10-4(1)-206-214.
19. Изменения микробиома кожи при акне: современные исследования и перспективы применения в терапии акнеподобных дерматозов / А. М. Оспанова, А. У. Кудабай, Ф. А. Сапаева [и др.] // Клиническая медицина и фармакология (Туркестан, Казахстан). – 2024. – Т. 254. – № 3. – С. 127-134. – DOI: 10.53511/pharmkaz.2024.73.65.014.
20. Каиль-Горячкина, М. В. Синдром чувствительной кожи в практике врача-дерматолога / М. В. Каиль-Горячкина, Т. А. Белоусова // Consilium Medicum. – 2016. – № 1. – Прил. Дерматология. – С. 22-26.

21. Катханова, О. А. Возможности использования топических ретиноидов и азелаиновой кислоты в терапии акне / О. А. Катханова, Г. Н. Бурцева, А. В. Соловьева // Вестник дерматологии и венерологии. – 2024. – Т. 100. – № 1. – С. 63-72. – DOI: 10.25208/vdv11661.
22. Катханова, О. А. Новые топические комбинации в терапии акне / О. А. Катханова // Медицинский совет. – 2024. – Т. 18. – № 14. – С. 82-92. – DOI: 10.21518/ms2024-362.
23. Ковалёв, С. А. Оптимизация хирургических подходов и комплексных программ послеоперационной реабилитации у больных со сложными формами хронического парапроктита : специальность 3.1.33. «Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия, медико-социальная реабилитация» ; 3.1.9. «Хирургия» : диссертация ... доктора медицинских наук / Ковалёв Сергей Александрович; ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского». – Москва, 2025. – 361 с.
24. Колодий, А. А. Оценка эффективности комбинации некогерентного широкополосного света (IPL) и низких доз системного изотретиноина по сравнению с монотерапией стандартными дозами изотретиноина у пациентов с акне / А. А. Колодий, Н. В. Грязева, М. С. Круглова // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2021. – Т. 20. – № 4. – С. 289-296. – DOI: 10.17816/gjpbr108253.
25. Колодий, А. А. Сравнение эффективности лечения и влияния на состав микробиоты у пациентов с акне при использовании монотерапии изотретиноином и комбинации его с фототерапией широкополосным некогерентным светом / А. А. Колодий, Л. С. Круглова, Н. В. Грязева // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2020. – Т. 19. – № 6. – С. 371-379. – DOI: 10.17816/1681-3456-2020-19-6-4.
26. Колчева, П. А. Комплексная терапия акне и постакне с применением RF-микроигл и низких доз изотретиноина : специальность 14.03.11 «Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия» : диссертация ... кандидата медицинских наук / Колчева Полина Александровна; ФГБУ ДПО «Центральная государственная

медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации. – Москва, 2019. – 172 с.

27. Круглова, Л. С. Комбинированное применение лекарственной терапии и IPL-технологии у пациентов с розацеа и акне / Л. С. Круглова, Ю. И. Матушевская, А. С. Бридан-Ростовская // Медицинский алфавит. – 2023. – № 5. – С. 16-21. – DOI: 10.33667/2078-5631-2023-5-16-21.

28. Круглова, Л. С. Микробиом кожи при акне и роль дерматокосметики в комплексном лечении (обзор литературы) / Л. С. Круглова, Н. В. Грязева, Е. Д. Вербовая // Медицинский алфавит. – 2023. – № 24. – С. 56-60. – DOI: 10.33667/2078-5631-2023-24-56-60.

29. Круглова, Л. С. Психические расстройства, социальная дезадаптация и качество жизни больных с акне и симптомами постакне / Л. С. Круглова, М. А. Самушия, А. М. Талыбова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2018. – Т. 118. – № 12. – С. 4-10. – DOI: 10.17116/jnevro20181181214.

30. Круглова, Л. С. Системное лечение среднетяжелых форм акне: патогенетически обоснованный выбор терапии / Л. С. Круглова, Н. В. Грязева, А. В. Тамразова // Медицинский алфавит. – 2022. – № 8. – С. 29-33. – DOI: 10.33667/2078-5631-2022-8-29-33.

31. Круглова, Л. С. Современные подходы к терапии акне: обзор клинических рекомендаций и разбор клинических случаев / Л. С. Круглова, Н. В. Грязева // Медицинский алфавит. – 2024. – № 9. – С. 61-65. – DOI: 10.33667/2078-5631-2024-9-61-65.

32. Круглова, Л. С. Фиксированная комбинация адапалена 0,1% и бензоила пероксида 2,5% в терапии акне / Л. С. Круглова, Н. В. Грязева, А. Р. Назаренко // Медицинский алфавит. – 2019. – Т. 2. – № 26. – С. 79-84. – DOI: 10.33667/2078-5631-2019-2-26(401)-79-84.

33. Кубанова, А. А. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных акне / А. А. Кубанова, А. В. Самцов, В. В. Забненкова. – Москва : РОДВК, 2020. – 24 с.

34. Летяева, О. И. Микробиота кожи с точки зрения фундаментальной медицины / О. И. Летяева // Эффективная фармакотерапия. – 2020. – Т. 16. – № 27. – С. 22-27. – DOI: 10.33978/2307-3586-2020-16-27-22-27.
35. Матушевская, Е. В. Применение комбинированного препарата с адапаленом/метронидазолом при акне / Е. В. Матушевская, Е. В. Владимирова, Ю. И. Матушевская // Медицинский совет. – 2023. – Т. 17. – № 14. – С. 17-22. – DOI: 10.21518/ms2023-249.
36. Методика масс-спектрометрии микробных маркеров как способ оценки пристеночной кишечной микробиоты при заболеваниях органов пищеварения : учебно-методология пособие / Г. А. Осипов, Н. Б. Бойко, В. П. Новикова [и др.]. – Санкт-Петербург, 2013. – 83 с.
37. Назаренко, А. Р. Влияние широкополосного импульсного света на состав микробиоты кожи у пациентов с акне / А. Р. Назаренко // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2023. – № 3. – С. 73-77.
38. Назаренко, А. Р. Применение широкополосного импульсного света и противовоспалительных доз антибиотикотерапии у больных акне : специальности 3.1.33 «Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия, социальная реабилитация» ; 3.1.23. «Дерматовенерология» : диссертация ... кандидата медицинских наук / Назаренко Алина Руслановна; Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского. – Москва, 2024. – 138 с.
39. Нелюбова, О. И. Микробиом кожи и его роль в норме и патологии / О. И. Нелюбова, Е. Е. Тальникова, А. В. Моррисон // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2016. – Т. 19. – № 2. – С. 97.
40. Никонов, Е. Л. Микробиота различных локусов организма / Е. Л. Никонов, К. Г. Гуревич. – Москва : Российская Академия наук, 2017. – 38 с. – ISBN 978-5-906906-62-5.
41. Новые данные о микробиоме здоровой кожи и его значении в развитии дерматозов (обзор) / В. В. Гладько, С. А. Масюкова, С. С. Землякова, И. В. Ильина // Дерматология. – 2017. – № 4. – Прил. к журн. Consilium Medicum. – С. 17-24.

42. Олисова, О. Ю. Комбинированная терапия акне / О. Ю. Олисова, Е. Ю. Вертиева // Дерматология. – 2013. – № 4. – Прил. к журн. Consilium Medicum. – С. 22-25.
43. Олисова, О. Ю. Микробиом кожи больных акне средней степени тяжести при лечении с использованием фиксированной комбинации «бензоила пероксид 5% + клиндамицин 1%» в сочетании с фотодинамической терапией / О. Ю. Олисова, А. В. Шепелева, М. В. Каиль // Медицинский алфавит. – 2025. – № 8. – С. 61-68. – DOI: 10.33667/2078-5631-2025-8-61-68.
44. Осипов, Г. А. Количественное определение микроорганизмов в биологических образцах методом газовой хроматографии-масс-спектрометрии микробных маркеров / Г. А. Осипов, Н. Ф. Демина // Клиническая лабораторная диагностика. – 2012. – № 8. – С. 42-46.
45. Особенности микробиоты субгингивальной биопленки у подростков с сахарным диабетом типа / М. М. Щербакова, Т. Ю. Бочкалова, А. Ф. Аллахвердиева [и др.] // Врач. – 2025. – Т. 36. – № 1. – С. 62-65. – DOI: 10.29296/25877305-2025-01-12.
46. Особенности микробного пейзажа кожи у пациентов с акне на фоне приема системного изотретиноина / Е. А. Аркатова, О. А. Сидоренко, Е. Е. Сидоренко, В. В. Старостенко // Клиническая дерматология и венерология. – 2021. – Т. 20. – № 5. – С. 109-119. – DOI: 10.17116/klinderma202120051109.
47. Патент на изобретение № 2796315 С1 Российская Федерация, МПК G06T 11/00, G06F 3/14. Способ лечения вульгарных акне : № 2023103269 : заявл. 13.02.2023 : опубл. 22.05.2023 / Аркатова Е. А., Сидоренко О. А., Бюл. № 15. – 12 с. – URL: <https://patents.google.com/patent/RU2796315C1/ru>.
48. Поддерживающая терапия акне – предпосылки и возможности / И. О. Смирнова, Я. Г. Петунова, Н. В. Шин [и др.] // Эффективная фармакотерапия. – 2025. – Т. 21. – № 3. – С. 10-16. – DOI: 10.33978/2307-3586-2025-21-3-10-16.
49. Притуло, О. А. Эффективность фиксированной комбинации адапалена и бензоила пероксида в терапии вульгарных акне / О. А. Притуло, Д. В. Бородавкин,

- М. Я. Н. Мараках // Таврический медико-биологический вестник. – 2023. – Т. 26. – № 1. – С. 47-53. – DOI: 10.29039/2070-8092-2023-26-1-47-53.
50. Проблема терапии акне и розацеа у женщин репродуктивного возраста / Д. Р. Мильдзихова, Л. Р. Сакания, Н. Г. Церикидзе, И. М. Корсунская // Медицинский Совет. – 2024. – № 2. – С. 54-58. – DOI: 10.21518/ms2024-016.
51. Результаты наружной терапии акне легкой и средней степени тяжести комбинированными препаратами / И. М. Хисматулина, Е. В. Файзуллина, Е. С. Гусарова, Р. Р. Набиева // Клиническая дерматология и венерология. – 2022. – Т. 21. – № 4. – С. 487-492. – DOI: 10.17116/klinderma202221041487.
52. Самцов, А. В. Акне и розацеа : монография / А. В. Самцов, Е. Р. Аравийская. – Москва : Фармтек, 2021. – 399 с. – ISBN 978-5-8493-0483-0.
53. Самцов, А. В. Клинические особенности течения акне у женщин / А. В. Самцов // Вестник дерматологии и венерологии. – 2012. – Т. 88. – № 6. – С. 60-62. – DOI: 10.25208/vdv756.
54. Сидоренко, Е. Е. Применение низких доз изотретиноина и полихроматического поляризованного некогерентного излучения у пациентов с акне среднетяжелого течения, сопровождающегося зудом : специальность 3.1.33. «Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия, медико-социальная реабилитация» : диссертация ... кандидата медицинских наук / Сидоренко Елизавета Евгеньевна; Центральная государственная медицинская академия. – Москва, 2024. – 191 с.
55. Сидоренко, О. А. Изучение микробиоты кожи у пациенток с поздними акне при лечении препаратом азелаиновой кислоты / О. А. Сидоренко, Е. А. Аркатова, Л. А. Анисимова // Клиническая дерматология и венерология. – 2019. – Т. 18. – № 5. – С. 599-607. – DOI: 10.17116/klinderma201918051599.
56. Современное представление о структуре микробиоты кожи при различных дерматозах / Е. В. Орлова, А. С. Зыбарева, Л. М. Смирнова [и др.] // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2019. – Т. 22. – № 3-4. – С. 97-103.

57. Состав микробиома кожи и ключевые аспекты его барьерной функции / Н. Н. Мурашкин, Е. С. Павлова, Р. В. Епишев [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2023. – Т. 22. – № 5. – С. 387-392. – DOI: 10.15690/vsp.v22i5.2624.
58. Сравнительный анализ микробиоты секрета предстательной железы у больных хроническим бактериальным и абактериальным простатитом категории IIIA методом масс-спектрометрического исследования микробных маркеров / З. А. Кадыров, Ш. В. Рамишвили, В. С. Степано [и др.] // Лабораторная и клиническая медицина. Фармация. – 2024. – Т. 4. – № 3. – С. 11-23. – DOI: 10.14489/lcmp.2024.03.pp.011-023.
59. Таютина, Т. В. Клинико-патогенетическое значение фенотипов хронической обструктивной болезни легких в реализации персонифицированного подхода к оказанию помощи на амбулаторном этапе : специальность 3.1.18. «Внутренние болезни» : диссертация ... доктора медицинских наук / Таютина Татьяна Владимировна ; ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Ростов-на-Дону, 2025. – 378 с.
60. 420-nm intense continuous light therapy for acne / T. Omi, P. Bjerring, S. Sato [et al.] // J Cosmet Laser Ther. – 2004. – Vol. 6 (3). – P. 156-162. – DOI: 10.1080/14764170410023785.
61. A call to limit antibiotic use in acne / D. Thiboutot, B. Dreno, F. I. Gollnick [et al.] // J Drugs Dermatol. – 2013. – Vol. 12 (12). – P. 1331-1332.
62. A combination benzoyl peroxide and clindamycin topical gel compared with benzoyl peroxide, clindamycin phosphate, and vehicle in the treatment of acne vulgaris / E. H. Tschen, H. I. Katz, T. M. Jones [et al.] // Cutis. – 2001. – Vol. 67 (2). – P. 165-169.
63. A framework for human microbiome research / Human Microbiome Project Consortium // Nature. – 2012. – Vol. 486 (7402). – P. 215-221. – DOI: 10.1038/nature11209.
64. A new phylogenetic group of *Propionibacterium acnes* / A. McDowell, A. L. Perry, P. A. Lambert, S. Patrick // J Med Microbiol. – 2008. – Vol. 57 (Pt 2). – P. 218-224. – DOI: 10.1099/jmm.0.47489-0.

65. A precision microbiome approach using sucrose for selective augmentation of staphylococcus epidermidis fermentation against propionibacterium acnes / Y. Wang, M. S. Kao, J. Yu [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2016. – Vol. 17 (11). – P. 1870. – DOI: 10.3390/ijms17111870.
66. A prospective study examining trigger factors and hormonal abnormalities in adult female acne / P. Bansal, K. Sardana, G. Vats [et al.] // *Indian Dermatol Online J.* – 2020. – Vol. 11 (4). – P. 544-550. – DOI: 10.4103/idoj.IDOJ_500_19.
67. A randomized, controlled trial of intense pulsed light in combination with minocycline hydrochloride for the treatment of inflammatory acne vulgaris / H. Qu, Y. Wang, F. Yang [et al.] // *J Cosmet Dermatol.* – 2022. – Vol. 21 (8). – P. 3386-3392. – DOI: 10.1111/jocd.15046.
68. A review of the topical management of acne and its associated sequelae in the Asia-Pacific region with a spotlight on trifarotene / J-A. See, R. Chavda, K. M. Kon [et al.] // *Int J Dermatol.* – 2024. – Vol. 63 (6). – P. 704-713. – DOI: 10.1111/ijd.17141.
69. Acne, microbiome, and probiotics: The gut-skin axis / P. Sánchez-Pellicer, L. Navarro-Moratalla, E. Núñez-Delegido [et al.] // *Microorganisms.* – 2022. – Vol. 10. – № 7. – P. 1303.
70. Acne microbiome: From phyla to phylotypes / B. Dreno, I. Dekio, H. Baldwin [et al.] // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2024. – Vol. 38 (4). – P. 657-664. – DOI: 10.1111/jdv.19540.
71. Acne phototherapy with a high-intensity, enhanced, narrow-band, blue light source: an open study and in vitro investigation / A. Kawada, Y. Aragane, H. Kameyama [et al.] // *J Dermatol Sci.* – 2002. – Vol. 30 (2). – P.129-135. – DOI: 10.1016/s0923-1811(02)00068-3.
72. Acne scars: pathogenesis, classification and treatment / G. Fabbrocini, M. C. Annunziata, V. D'Arco [et al.] // *Dermatol Res Pract.* – 2010. – Vol. 2010. – P. 893080. – DOI: 10.1155/2010/893080.
73. Acne vulgaris and risk of depression and anxiety: A meta-analytic review / D. V. Samuels, R. Rosenthal, R. Lin [et al.] // *J Am Acad Dermatol.* – 2020. – Vol. 83 (2). – P. 532-541. – DOI: 10.1016/j.jaad.2020.02.040.

74. ACOG Practice Bulletin No. 206: Use of hormonal contraception in women with coexisting medical conditions / American College of Obstetricians and Gynecologists // *Obstet Gynecol.* – 2019. – Vol. 133 (2). – P. e128-e150. – DOI: 10.1097/AOG.0000000000003072.
75. Activation of toll-like receptor 2 in acne triggers inflammatory cytokine responses / J. Kim, M. T. Ochoa, S. R. Krutzik [et al.] // *J Immunol.* – 2002. – Vol. 169 (3). – P. 1535-1541. – DOI: 10.4049/jimmunol.169.3.1535.
76. Adapalene/benzoyl peroxide gel 0.3%/2.5% for acne vulgaris / B. Dréno, A. M. Layton, P. Troielli [et al.] // *Eur J Dermatol.* – 2022. – Vol. 32 (4). – P. 445-450. – DOI: 10.1684/ejd.2022.4275.
77. Adult female acne: a guide to clinical practice / E. Bagatin, T. H. P. de Freitas, M. C. Rivitti-Machado [et al.] // *An Bras Dermatol.* – 2019. – Vol. 94 (1). – P. 62-75. – DOI: 10.1590/abd1806-4841.20198203.
78. Adult female acne: a new paradigm / B. Dréno, A. Lauton, C. C. Zouboulis [et al.] // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2013. – Vol. 27 (9). – P. 1063-1070. – DOI: 10.1111/jdv.12061.
79. Adult female acne: Clinical and therapeutic particularities / D. E. Branisteanu, M. P. Toader, E. A. Porumb [et al.] // *Exp Ther Med.* – 2022. – Vol. 23 (2). – P. 151. – DOI: 10.3892/etm.2021.11074.
80. Adult female acne: recent advances in pathophysiology and therapeutic approaches / A. Amuzescu, M. Tampa, C. Matei, S. R. Georgescu // *Cosmetics.* – 2024. – Vol. 11 (3). – P. 74. – DOI: 10.3390/cosmetics11030074.
81. Ali, M. M. Intense pulsed light enhances transforming growth factor beta1/Smad3 signaling in acne-prone skin / M. M. Ali, R. M. Porter, M. L. Gonzalez // *J Cosmet Dermatol.* – 2013. – Vol. 12 (3). – P. 195-203. – DOI: 10.1111/jocd.12045.
82. An increased incidence of *Propionibacterium acnes* biofilms in acne vulgaris: a case-control study / A. C. Jahns, B. Lundskog, R. Ganceviciene [et al.] // *Br J Dermatol.* – 2012. – Vol. 167 (1). – P. 50-58. – DOI: 10.1111/j.1365-2133.2012.10897.x.

83. Antibiotic stewardship in dermatology: limiting antibiotic use in acne / B. Dreno, D. Thiboutot, F. I. Gollnick [et al.] // *Eur J Dermatol.* – 2014. – Vol. 24 (3). – P. 330-334. – DOI: 10.1684/ejd.2014.2309.
84. Assessment of serum androgen levels in women with acne vulgaris in Southeastern Nigeria: a cross-sectional study / C. C. Anaje, C. L. Onyekonwu, G. A. Ozoh, O. I. Ezejiofor // *Pan Afr Med J.* – 2022. – Vol. 41. – P. 227. – DOI:10.11604/pamj.2022.41.227.32892.
85. Augmentation of gene expression and production of Promatrix metalloproteinase 2 by *Propionibacterium acnes* derived factors in hamster sebocytes and dermal fibroblasts: a possible mechanism for acne scarring / T. Sato, H. Kurihara, N. Akimoto [et al.] // *Biol Pharm Bull.* – 2011. – Vol. 34 (2). – P. 295-299. – DOI: 10.1248/bpb.34.295.
86. Bayerl, C. Aknetherapie in der Schwangerschaft / C. Bayerl // *Hautarzt.* – 2013. – Vol. 64 (4). – P. 269-273. – DOI: 10.1007/s00105-012-2456-2.
87. Bek-Thomsen, M. Acne is not associated with yet-uncultured bacteria / M. Bek-Thomsen, H. B. Lomholt, M. Kilian // *J Clin Microbiol.* – 2008. – Vol. 46 (10). – P. 3355-3360. – DOI: 10.1128/JCM.00799-08.
88. Belkaid, Y. Dialogue between skin microbiota and immunity / Y. Belkaid, J. A. Segre // *Science.* – 2014. – Vol. 346 (6212). – P. 954-959. – DOI: 10.1126/science.1260144.
89. Beyond acne: Current aspects of sebaceous gland biology and function / C. C. Zouboulis, M. Picardo, Q. Ju [et al.] // *Rev Endocr Metab Disord.* – 2016. – Vol. 17 (3). – P. 319-334. – DOI: 10.1007/s11154-016-9389-5.
90. Bitter, P. H. Noninvasive rejuvenation of photodamaged skin using serial, full-face intense pulsed light treatments / P. H. Bitter // *Dermatol Surg.* – 2000. – Vol. 26 (9). – P. 835-843. – DOI: 10.1046/j.1524-4725.2000.00085.x.
91. Børing, P. The relationship between firm productivity, wage level and employees' age: a sectoral perspective / P. Børing // *De Economist.* – 2021. – Vol. 169. – № 3. – P. 367-404.

92. Byrd, A. L. The human skin microbiome / A. L. Byrd, Y. Belkaid, J. A. Segre // *Nat Rev Microbiol.* – 2018. – Vol. 16 (3). – P. 143-155. – DOI: 10.1038/nrmicro.2017.157.
93. Can sebum reduction predict acne outcome? / N. Janiczek-Dolphin, J. Cook, D. Thiboutot [et al.] // *Br J Dermatol.* – 2010. – Vol. 163 (4). – P. 683-688. – DOI: 10.1111/j.1365-2133.2010.09878.x.
94. Chang, Y. S. Role of Demodex mite infestation in rosacea: A systematic review and meta-analysis / Y. S. Chang, Y. C. Huang // *J Am Acad Dermatol.* – 2017. – Vol. 77 (3). – P. 441-447. – DOI: 10.1016/j.jaad.2017.03.040.
95. Characterizing Clinical and Hormonal Profiles of Acne in North African Women with Polycystic Ovary Syndrome / F. Ben Abdesslem, N. Ach, N. G. Fetoui [et al.] // *Arch Dermatol Res.* – 2024. – Vol. 316 (10). – P. 711. – DOI: 10.1007/s00403-024-03466-3.
96. Chen, W. Hormones and the pilosebaceous unit / W. Chen, C. C. Zouboulis // *Dermatoendocrinol.* – 2009. – Vol. 1 (2). – P. 81-86. – DOI: 10.4161/derm.1.2.8354.
97. Chen, W. The Prevalence of Self-Declared Sensitive Skin: A Systematic Review and Meta-Analysis / W. Chen, R. Dai, L. Li // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2020. – Vol. 34 (8). – P. 1779-1788. – DOI: 10.1111/jdv.16166.
98. Chen, Y. E. Skin microbiota-host interactions / Y. E. Chen, M. A. Fischbach, Y. Belkaid // *Nature.* – 2018. – Vol. 553 (7689). – P. 427-436. – DOI: 10.1038/nature25177.
99. Christensen, G. J. Bacterial skin commensals and their role as host guardians / G. J. Christensen, H. Brüggemann // *Benef Microbes.* – 2014. – Vol. 5 (2). – P. 201-215. – DOI: 10.3920/BM2012.0062.
100. Cogen, A. L. Skin microbiota: a source of disease or defence? / A. L. Cogen, V. Nizet, R. L. Gallo // *Br J Dermatol.* – 2008. – Vol. 158 (3). – P. 442-455. – DOI: 10.1111/j.1365-2133.2008.08437.x.
101. Comparison of hormonal screening for polycystic ovary syndrome in adolescents and adults / T. H. Schmidt, K. Khanijow, M. I. Cedars [et al.] // *JAMA Dermatol.* – 2016. – Vol. 152 (4). – P. 391-398. – DOI: 10.1001/jamadermatol.2015.4498.

102. Comparison of the epidemiology of acne vulgaris among Caucasian, Asian, Continental Indian and African American women / A. C. Perkins, C. E. Cheng, G. G. Hillebrand [et al.] // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2011. – Vol. 25 (9). – P. 1054-1060. – DOI: 10.1111/j.1468-3083.2011.04013.x.
103. Contassot, E. New insights into acne pathogenesis: *Propionibacterium acnes* activates the inflammasome / E. Contassot, L. E. French // *J Invest Dermatol.* – 2014. – Vol. 134 (2). – P. 310-313. – DOI: 10.1038/jid.2013.505.
104. Coping with acne: beliefs and perceptions in a sample of secondary school greek pupils / D. Rigopoulos, S. Gregoriou, A. Ifandi [et al.] // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2007. – Vol. 21 (6). – P. 806-810. – DOI: 10.1111/j.14683083.2006.02091.x.
105. Cruz, S. Targeting Inflammation in Acne: Current Treatments and Future Prospects / S. Cruz, N. Vecerek, N. Elbuluk // *Am J Clin Dermatol.* – 2023. – Vol. 4 (5). – P. 681-694. – DOI: 10.1007/s40257-023-00789-1.
106. Current Concepts in Acne Pathogenesis / J. K. L. Tan, L. F. Stein Gold, A. F. Alexis, J. C. Harper // *Semin Cutan Med Surg.* – 2018. – Vol. 37 (3S). – P. S60-S62. – DOI: 10.12788/j.sder.2018.024.
107. *Cutibacterium acnes* (*Propionibacterium acnes*) and acne vulgaris: a brief look at the latest updates / B. Dreno, S. Pecastaings, S. Corvec [et al.] // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2018. – Vol. 32 (2). – P. 5-14. – DOI: 10.1111/jdv.15043.
108. Decrease in diversity of *Propionibacterium acnes* phylotypes in patients with severe acne on the back / M. A. Dagnelie, S. Corvec, M. Saint-Jean [et al.] // *Acta Derm Venereol.* – 2018. – Vol. 98. – P. 262-267. – DOI: 10.2340/00015555-2847.
109. Del Rosso, J. Emerging topical antimicrobial options for mild-to-moderate acne: a review of the clinical evidence / J. Del Rosso // *J Drugs Dermatol.* – 2008. – Vol. 7 (2). – P. 2-7.
110. Del Rosso, J. Q. Skin 101: Understanding the Fundamentals of Skin Barrier Physiology-Why is This Important for Clinicians? / J. Q. Del Rosso, L. Kircik // *J Clin Aesthet Dermatol.* – 2025. – Vol. 18 (2). – P. 7-15.
111. Del Rosso, J. Q. The sequence of inflammation, relevant biomarkers, and the pathogenesis of acne vulgaris: what does recent research show and what does it mean to

the clinician? / J. Q. Del Rosso, L. H. Kircik // *J Drugs Dermatol.* – 2013. – Vol. 12 (8). – P. 109-115.

112. Development and evaluation of a Global Acne Severity Scale (GEA Scale) suitable for France and Europe / B. Dréno, F. Poli, H. Pawin [et al.] // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2011. – Vol. 25 (1). – P. 43-48. – DOI: 10.1111/j.1468-3083.2010.03685.x.

113. Dinarello, C. A. Interleukin-1 in the pathogenesis and treatment of inflammatory diseases / C. A. Dinarello // *Blood.* – 2011. – Vol. 117 (4). – P. 3720-3732. – DOI: 10.1182/blood-2010-07-273417.

114. DiPietro Mager, N. A. Utility of reproductive life plans in identification of potentially teratogenic medication use / N. A. DiPietro Mager, C. Mills, A. Snelling // *Birth.* – 2018. – Vol. 45 (1). – P. 50-54. – DOI: 10.1111/birt.12318.

115. Dissecting the taxonomic heterogeneity within *Propionibacterium acnes*: proposal for *Propionibacterium acnes* subsp. *acnes* subsp. nov. and *Propionibacterium acnes* subsp. *elongatum* subsp. nov / I. Dekio, R. Culak, R. Misra [et al.] // *Int J Syst Evol Microbiol.* – 2015. – Vol. 65 (12). – P. 4776-4787. – DOI: 10.1099/ijsem.0.000648.

116. Effective intense pulsed light protocol in the treatment of moderate to severe acne vulgaris / D. Piccolo, D. Kostaki, G. Crisman [et al.] // *Front Med.* – 2022. – Vol. 9. – P. 946405. – DOI: 10.3389/fmed.2022.946405.

117. Effectiveness of conventional, low-dose and intermittent oral isotretinoin in the treatment of acne / J. W. Lee, K. H. Yoo, K. Y. Park [et al.] // *Br J Dermatol.* – 2011. – Vol. 164 (6). – P. 1369-1375. – DOI: 10.1111/j.1365-2133.2010.10152.x.

118. Efficacy and safety of intense pulsed light in the treatment of inflammatory acne vulgaris with a novel filter / S. Chen, Y. Wang, J. Ren [et al.] // *J Cosmet Laser Ther.* – 2019. – Vol. 21 (6). – P. 323-327. – DOI: 10.1080/14764172.2019.1605450.

119. Efficacy of alpha hydroxy acid combined with intense pulsed light in the treatment of acne vulgaris: a meta-analysis / Q. Huang, D. Chen, S. Pan [et al.] // *J Cosmet Dermatol.* – 2022. – Vol. 21 (11). – P. 5642-5650. – DOI: 10.1111/jocd.15186.

120. Efficacy of photodynamic therapy for inflammatory acne vulgaris / X. Tang, C. Li, S. Ge [et al.] // *J Cosmet Dermatol.* – 2020. – Vol. 19 (1). – P. 10-21. – DOI: 10.1111/jocd.13197.

121. Emerging Issues in Adult Female Acne / J. A. Zeichner, H. E. Baldwin, F. E. Cook-Bolden [et al.] // *J Clin Aesthet Dermatol.* – 2017. – Vol. 10 (1). – P. 37-46.
122. European evidence-based (S3) guideline for the treatment of acne – update 2016 / A. Nast, B. Dréno, V. Bettoli [et al.] // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2016. – Vol. 30 (8). – P. 1261-1268. – DOI: 10.1111/jdv.13776.
123. Female gender and acne disease are jointly and independently associated with the risk of major depression and suicide: a national population-based study / Y. C. Yang, H. P. Tu, C. H. Hong [et al.] // *Biomed Res Int.* – 2014. – Vol. 2014. – P. 504279. – DOI: 10.1155/2014/504279.
124. Female type of adult acne: Physiological and psychological considerations and management / B. Dréno, E. Bagatin, U. Blume-Peytavi [et al.] // *J Deutsch Dermatol Ges.* – 2018. – Vol. 16 (10). – P. 1185-1194. – DOI: 10.1111/ddg.13666.
125. Fermentation of *Propionibacterium acnes*, a commensal bacterium in the human skin microbiome, as skin probiotics against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* / M. Shu, Y. Wang, J. Yu [et al.] // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8 (2). – P. e55380. – DOI: 10.1371/journal.pone.0055380.
126. Finlay, A. Y. Dermatology Life Quality Index (DLQI) – a simple practical measure for routine clinical use / A. Y. Finlay, G. K. Khan // *Clin Exp Dermatol.* – 1994. – Vol. 19 (3). – P. 210-216. – DOI: 10.1111/j.1365-2230.1994.tb01167.x.
127. Folch, J. A simple method for the isolation and purification of total lipides from animal tissues / J. Folch, M. Lees, G. H. Sloane Stanley // *J Biol Chem.* – 1957. – Vol. 226 (1). – P. 497-509.
128. Gieler, U. Acne and quality of life - impact and management / U. Gieler, T. Gieler, J. P. Kupfer // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2015. – Vol. 29. – Suppl. 4. – P. 12-14. – DOI: 10.1111/jdv.13191.
129. Gollnick, H. P. From new findings in acne pathogenesis to new approaches in treatment / H. P. Gollnick // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2015. – Vol. 29 (5). – P. 1-7. – DOI: 10.1111/jdv.13186.

130. Goodman, G. J. Postacne scarring: a qualitative global scarring grading system / G. J. Goodman, J. A. Baron // *Dermatologic Surgery*. – 2006. – Vol. 32 (12). – P. 1458-1466. – DOI: 10.1111/j.1524-4725.2006.32354.x.
131. Goulden, V. Prevalence of facial acne in adults / V. Goulden, G. I. Stables, W. J. Cunliffe // *J Am Acad Dermatol*. – 1999. – Vol. 41 (4). – P. 577-580. – DOI: 10.1016/s0190-9622(99)70324-8.
132. Guideline of care for the management of acne vulgaris: Emerging therapies / R. V. Reynolds, N. Yeung, F. Cook-Bolden [et al.] // *J Am Acad Dermatol*. – 2024. – Vol. 90 (6). – P. S0190-9622(24). – DOI: 10.1016/i/jaad/2023/12/017.
133. Guidelines of care for the management of acne vulgaris / A. L. Zaenglein, A. L. Pathy, B. J. Schlosser [et al.] // *J Am Acad Dermatol*. – 2016. – Vol. 74 (5). – P. 945-973.e33. – DOI: 10.1016/j.jaad.2015.12.037.
134. Guidelines of care for the management of acne vulgaris / R. V. Reynolds, H. Yeung, C. E. Cheng [et al.] // *J Am Acad Dermatol*. – 2024. – Vol. 90 (5). – P. 1006.e1-1006.e30. – DOI: 10.1016/j.jaad.2023.12.017.
135. Hazarika, N. Acne vulgaris: new evidence in pathogenesis and future modalities of treatment / N. Hazarika // *J Dermatolog Treat*. – 2021. – Vol. 32 (3). – P. 277-285. – DOI: 10.1080/09546634.2019.1654075.
136. Hazarika, N. The Psychosocial Impact of Acne Vulgaris / N. Hazarika, M. Archana // *Indian J Dermatol*. – 2016. – Vol. 61 (5). – P. 515-520. – DOI: 10.4103/0019-5154.190102.
137. Holland, D. B. The role of inflammation in the pathogenesis of acne and acne scarring / D. B. Holland, A. H. Jeremy // *Semin Cutan Med Surg*. – 2005. – Vol. 24. – P. 79-83. – DOI: 10.1016/j.sder.2005.03.004.
138. Hooper, L. V. Interactions between the microbiota and the immune system / L. V. Hooper, D. R. Littman, A. J. Macpherson // *Science*. – 2012. – Vol. 336 (6086). – P. 1268-1273. – DOI: 10.1126/science.1223490.
139. How to Evaluate Acne in Reproductive-Age Women: An Epidemiological Study in Chinese Communities / Y.-Y. Wang, S. Li, S. Luo [et al.] // *Biomed Res Int*. – 2019. – Vol. 2019. – P. 6126808. – DOI: 10.1155/2019/6126808.

140. Hugenholtz, P. Impact of culture-independent studies on the emerging phylogenetic view of bacterial diversity / P. Hugenholtz, B. M. Goebel, N. R. Pace / *J Bacteriol.* – 1998. – Vol. 180 (18). – P. 4765-4774. – DOI: 10.1128/jb.180.18.4765-4774.1998.
141. IL-1 β drives inflammatory responses to propionibacterium acnes in vitro and in vivo / M. Kistowska, S. Gehrke, D. Jankovic [et al.] // *J Invest Dermatol.* – 2014. – Vol. 134 (3). – P. 677-685. – DOI: 10.1038/jid.2013.438.
142. Impact of acne treatment on quality of life and self-esteem: A prospective cohort study from Lebanon / E. Kechichian, D. Helou, R. Haber [et al.] // *Int J Dermatol.* – 2021. – Vol. 60 (3). – P. 349-355. – DOI: 10.1111/ijd.15154.
143. Impacto hormonal nas patologias dermatológicas em mulheres / M. G. Rodrigues, A. L. Monteiro, K. L. Alves, A. Y. Oliveira // *Rev Ibero-Am Humanid Cienc Educ.* – 2024. – Vol. 10 (3). – P. 1633-1642. – DOI: 10.51891/rease.v10i3.13249.
144. Induction of toll-like receptors by Propionibacterium acnes / S. Jugeau, I. Tenaud, A. C. Knol [et al.] // *Br J Dermatol.* – 2005. – Vol. 153 (6). – P. 1105-1113. – DOI: 10.1111/j.1365-2133.2005.06933.x.
145. Inflammation in acne scarring: a comparison of the responses in lesions from patients prone and not prone to scar / D. B. Holland, A. H. Jeremy, S. G. Roberts [et al.] // *Br J Dermatol.* – 2004. – Vol. 150 (1). – P. 72-81. – DOI:10.1111/j.1365-2133.2004.05749.x.
146. Inherent bacterial DNA contamination of extraction and sequencing reagents may affect interpretation of microbiota in low bacterial biomass samples / A. Glassing, S. E. Dowd, S. Galandiuk [et al.] // *Gut Pathog.* – 2016. – Vol. 8. – P. 24. – DOI: 10.1186/s13099-016-0103-7.
147. Insulin and the sebaceous gland function / O. Okoro, E. Camera, E. Flori, M. Ottaviani // *Front Physiol.* – 2023. – Vol. 14. – P. 1252972. – DOI: 10.3389/fphys.2023.1252972.
148. Intense pulsed light therapy for acne-induced post-inflammatory erythema / M. Mathew, R. Karthik, M. Mallikarjun [et al.] // *Indian Dermatol Online J.* – 2018. – Vol. 9 (3). – P. 159-164. – DOI: 10.4103/idoj.IDOJ_306_17.

149. Investigation of the skin microbiome: swabs vs. biopsies / S. Prast-Nielsen, A. M. Tobin, K. Adamzik [et al.] // *Br J Dermatol.* – 2019. – Vol. 181 (3). – P. 572-579. – DOI: 10.1111/bjd.17691.
150. Isotretinoin plus 420 nm intense pulsed light versus isotretinoin alone for the treatment of acne vulgaris: a randomized, controlled study of efficacy, safety, and patient satisfaction in Chinese subjects / Y. Li, J. Zhu, Y. Zhang [et al.] // *Laser Med Sci.* – 2021. – Vol. 36 (3). – P. 657-665. – DOI: 10.1007/s10103-020-03113-z.
151. Jacob, C. I. Acne scarring: a classification system and review of treatment options / C. I. Jacob, J. S. Dover, M. S. Kaminer // *J Am Acad Dermatol.* – 2001. – Vol. 45. – № 1. – P. 109-117. – DOI: 10.1067/mjd.2001.113451.
152. Karan, S. A comparative study between topical adapalene (0.1%) versus a combination of topical adapalene (0.1%) and intense pulsed light therapy in the treatment of inflammatory and noninflammatory facial acne vulgaris / S. Karan, J. Vikrant, G. Anil // *Indian J Drugs Dermatol.* – 2019. – Vol. 5 (1). – P. 19-25. – DOI: 10.4103/ijdd.ijdd_28_18.
153. Kim, J. Review of the innate immune response in acne vulgaris: activation of Toll-like receptor 2 in acne triggers inflammatory cytokine responses / J. Kim // *Dermatology.* – 2005. – Vol. 211 (3). – P. 193-198. – DOI: 10.1159/000087011.
154. Kjeldsstad, B. An action spectrum for blue and near ultraviolet inactivation of *Propionibacterium acnes*; with emphasis on a possible porphyrin photosensitization / B. Kjeldsstad, A. Johnsson // *Photochem Photobiol.* – 1986. – Vol. 43 (1). – P. 67-70. – DOI: 10.1111/j.1751-1097.1986.tb05592.x.
155. Kong, H. H. Skin microbiome: genomics-based insights into the diversity and role of skin microbes / H. H. Kong // *Trends Mol Med.* – 2011. – Vol. 17 (6). – P. 320-328. – DOI: 10.1016/j.molmed.2011.01.013.
156. Kong, Y. L. Treatment of acne vulgaris during pregnancy and lactation / Y. L. Kong, H. L. Tey // *Drugs.* – 2013. – Vol. 73 (8). – P. 779-787. – DOI: 10.1007/s40265-013-0060-0.

157. Large-scale international study enhances understanding of an emerging acne population: adult females / B. Dréno, D. Thiboutot, H. Gollnick [et al.] // *J Eur Acad Dermatol Venereol*. – 2015. – Vol. 29 (6). – P. 1096-1106. – DOI: 10.1111/jdv.12757.
158. Large-scale worldwide observational study of adherence with acne therapy / B. Dréno, D. Thiboutot, H. Gollnick [et al.] // *Int J Dermatol*. – 2010. – Vol. 49 (4). – P. 448-456. – DOI: 10.1111/j.1365-4632.2010.04416.x.
159. Leyden, J. J. Understanding and Reducing the Risk of Scarring in Acne / J. J. Leyden // *Semin Cutan Med Surg*. – 2015. – Vol. 34 (5). – P. S89-S91. – DOI: 10.12788/j.sder.2015.0164.
160. Leyden, J. Why Topical Retinoids Are Mainstay of Therapy for Acne / J. Leyden, L. Stein-Gold, J. Weiss // *Dermatol Ther (Heidelb)*. – 2017. – Vol. 7 (3). – P. 293-304. – DOI: 10.1007/s13555-017-0185-2.
161. Light therapies for acne: abridged Cochrane systematic review / J. Barbaric, R. Abbott, P. Posadzki [et al.] // *Br J Dermatol*. – 2018. – Vol. 178 (1). – P. 61-75. – DOI: 10.1111/bjd.15495.
162. Lomholt, H. B. Population genetic analysis of *Propionibacterium acnes* identifies a subpopulation and epidemic clones associated with acne / H. B. Lomholt, M. Kilian // *PLoS One*. – 2010. – Vol. 5 (8). – P. e12277. – DOI: 10.1371/journal.pone.0012277.
163. Low-Energy Delicate Pulsed Light Therapy for Sensitive Skin: A Retrospective Study / Y. Fu, Y. Quan, W. Zhao [et al.] // *J Cosmet Dermatol*. – 2025. – Vol. 24. – P. e16781. – DOI: 10.1111/jocd.16781.
164. Lu, L. Efficacy of IPL therapy for the treatment of acne vulgaris: A metaanalysis / L. Lu, M. Shi, Z. Chen // *J Cosmet Dermatol*. – 2020. – Vol. 19 (10). – P. 2596-2605. – DOI: 10.1111/jocd.13586.
165. Management of acne: a report from a Global Alliance to Improve Outcomes in Acne / H. Gollnick, W. Cunliffe, D. Berson [et al.] // *J Am Acad Dermatol*. – 2003. – Vol. 49 (1). – P. S1-S37. – DOI: 10.1067/mjd.2003.618.
166. Marson, J. W. An Overview of Acne Therapy, Part 1: Topical therapy, Oral Antibiotics, Laser and Light Therapy, and Dietary Interventions / J. W. Marson, H. E.

- Baldwin // *Dermatol Clin.* – 2019. – Vol. 37 (2). – P. 183-193. – DOI: 10.1016/j.det.2018.12.001.
167. Melnik, B. C. FoxO1 – the key for the pathogenesis and therapy of acne? / B. C. Melnik // *J Dtsch Dermatol Ges.* – 2010. – Vol. 8 (2). – P. 105-114. – DOI: 10.1111/j.1610-0387.2010.07344.x.
168. Melnik, B. C. Linking diet to acne metabolomics, inflammation, and comedogenesis: an update / B. C. Melnik // *Clin Cosmet Investig Dermatol.* – 2015. – Vol. 8. – P. 371-388. – DOI: 10.2147/CCID.S69135.
169. Metatranscriptomic approach to analyze the functional human gut microbiota / M. J. Gosalbes, A. Durbán, M. Pignatelli [et al.] // *PLoS One.* – 2011. – Vol. 6 (3). – e17447. – DOI: 10.1371/journal.pone.0017447.
170. Metformin use in women with polycystic ovary syndrome (PCOS): Opportunities, benefits, and clinical challenges / S. Saadati, T. Mason, R. Godini [et al.] // *Diabetes Obes Metab.* – 2025. – Vol. 27 (3). – P. 45-62. – DOI: 10.1111/dom.16422.
171. Microbiome in healthy skin, update for dermatologists / B. Dréno, E. Araviiskaia, E. Berardesca [et al.] // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2016. – Vol. 30 (12). – P. 2038-2047. – DOI: 10.1111/jdv.13965.
172. Misery, L. Sensitive skin / L. Misery, K. Loser, S. Ständer // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2016. – Vol. 30 (1). – P. 2-8. – DOI: 10.1111/jdv.13532.
173. Monib, K. M. E. Nd: YAG laser vs IPL in inflammatory and noninflammatory acne lesion treatment / K. M. E. Monib, M. S. Hussein // *J Cosmet Dermatol.* – 2020. – Vol. 19 (9). – P. 2325-2332. – DOI:10.1111/jocd.13278.
174. Murase, J. E. Safety of dermatologic medications in pregnancy and lactation: Part I. Pregnancy / J. E. Murase, M. M. Heller, D. C. Butler // *J Am Acad Dermatol.* – 2014. – Vol. 70 (3). – P. 401.e1-14. – DOI: 10.1016/j.jaad.2013.09.010.
175. Pace, L. E. Balancing act: safe and evidence-based prescribing for women of reproductive age / L. E. Pace, E. B. Schwarz // *Womens Health (Lond).* – 2012. – Vol. 8 (4). – P. 415-425. – DOI: 10.2217/whe.12.25.
176. Patidar, M. V. Efficacy of Intense Pulsed Light Therapy in the Treatment of Facial Acne Vulgaris: Comparison of Two Different Fluences / M. V. Patidar, A. R. Deshmukh,

- M. Y. Khedkar // Indian J Dermatol. – 2016. – Vol. 61 (5). – P. 545-549. – DOI: 10.4103/0019-5154.190115.
177. Perception of acne by women with acne compared to others: results of a survey in France / M. A. Dagnelie, S. Corvec, M. Saint-Jean [et al.] // J Eur Acad Dermatol Venereol. – 2020. – Vol. 34 (5). – P. 1049-1055. – DOI: 10.1111/jdv.16126.
178. Perimenstrual flare of adult acne / L. Geller, J. Rosen, A. Frankel, G. Goldenberg // J Clin Aesthet Dermatol. – 2014. – Vol. 7 (8). – P. 30-34.
179. Phenotype and antimicrobial activity of Th17 cells induced by Propionibacterium acnes strains associated with healthy and acne skin / G. W. Agak, S. Kao, K. Ouyang [et al.] // J Invest Dermatol. – 2018. – Vol. 138 (2). – P. 316-324. – DOI: 10.1016/j.jid.2017.07.842.
180. Poli, F. An epidemiological study of acne in female adults: results of a survey conducted in France / F. Poli, B. Dreno, M. Verschoore // J Eur Acad Dermatol Venereol. – 2001. – Vol. 15 (6). – P. 541-545. – DOI: 10.1046/j.1468-3083.2001.00357.x.
181. Practical management of acne for clinicians: An international consensus from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne / D. M. Thiboutot, B. Dréno, A. Abanmi [et al.] // J Am Acad Dermatol. – 2018. – Vol. 78 (2 Suppl 1). – P. S1-S23.e1. – DOI: 10.1016/j.jaad.2017.09.078.
182. Preneau, S. Female acne – a different subtype of teenager acne? / S. Preneau, B. Dreno // J Eur Acad Dermatol Venereol. – 2012. – Vol. 26 (3). – P. 277-282. – DOI: 10.1111/j.1468-3083.2011.04214.x.
183. 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 Dermatol Alergol. – 2022. – Vol. 39 (6). – P. 1035-1039. – DOI: 10.5114/ada.2021.112765.
184. Prevention and Reduction of Atrophic Acne Scars with Adapalene 0.3%/Benzoyl Peroxide 2.5% Gel in Patients with Moderate or Severe Facial Acne: Results of a 6-Month Randomized, Vehicle-Controlled Trial Using a Within-Individual Comparison / B. Dréno, R. Bissonnette, A. Gagné-Henley [et al.] // Am J Clinl Dermatol. – 2018. – Vol. 19 (2). – P. 275-286. – DOI: 10.1007/s40257-018-0352-y.

185. *Propionibacterium acnes* activates the NLRP3 inflammasome in human sebocytes / Z. J. Li, D. K. Choi, K. C. Sohn [et al.] // *J Invest Dermatol.* – 2014. – Vol. 134 (11). – P. 2747-2756. – DOI: 10.1038/jid.2014.221.
186. *Propionibacterium acnes*: from commensal to opportunistic biofilm-associated implant pathogen / Y. Achermann, E. J. Goldstein, T. Coenye, M. E. Shirtliff // *Clin Microbiol Rev.* – 2014. – Vol. 27 (3). – P. 419-440. – DOI: 10.1128/CMR.00092-13.
187. *Propionibacterium acnes* strain populations in the human skin microbiome associated with acne / S. Fitz-Gibbon, S. Tomida, B. H. Chiu [et al.] // *J Invest Dermatol.* – 2013. – Vol. 133 (9). – P. 2152-2160. – DOI: 10.1038/jid.2013.21.
188. *Propionibacterium* levels in patients with and without acne vulgaris / J. J. Leyden, K. J. McGinley, O. H. Mills, A. M. Kligman // *J Invest Dermatol.* – 1975. – Vol. 65 (4). – P. 382-384. – DOI: 10.1111/1523-1747.ep12607634.
189. Quality of life and depression among young patients suffering from acne / M. Z. Haroon, A. Alam, I. Ullah [et al.] // *J Ayub Med Coll Abbottabad.* – 2019. – Vol. 31(3). – P. 436-440.
190. Quantitative microbiome profiling links gut community variation to microbial load / D. Vandeputte, G. Kathagen, K. D'Hoe [et al.] // *Nature.* – 2017. – Vol. 551 (7681). – P. 507-511. – DOI: 10.1038/nature24460.
191. Racial differences in clinical characteristics, perceptions and behaviors, and psychosocial impact of adult female acne / V. D. Callender, A. F. Alexis, S. R. Daniels [et al.] // *J Clin Aesthet Dermatol.* – 2014. – Vol. 7 (7). – P. 19-31.
192. Reagent and laboratory contamination can critically impact sequence-based microbiome analyses / S. J. Salter, M. J. Cox, E. M. Turek [et al.] // *BMC Biol.* – 2014. – Vol. 12. – P. 87. – DOI: 10.1186/s12915-014-0087-z.
193. Real-world fetal exposure to acne treatments in the united states: a retrospective analysis from 2006 to 2015 / Y. Albogami, Y. Alharbi, A. Sarayani, A. G. Winterstein // *Drug Saf.* – 2021. – Vol. 44 (4). – P. 447-454. – DOI: 10.1007/s40264-021-01053-3.
194. Relic DNA is abundant in soil and obscures estimates of soil microbial diversity / P. Carini, P. J. Marsden, J. W. Leff [et al.] // *Nat Microbiol.* – 2016. – Vol. 2. – P. 16242. – DOI: 10.1038/nmicrobiol.2016.242.

195. Rivera, R. Management of acne in women over 25 years of age / R. Rivera, A. Guerra // *Actas Dermosifiliogr.* – 2009. – Vol. 100 (1). – P. 33-37.
196. Sadick, N. S. Laser Treatment for Facial Acne Scars: A Review / N. S. Sadick, A. Cardona // *J Cosmet Laser Ther.* – 2018. – Vol. 20 (7-8). – P. 424-435. – DOI: 10.1080/14764172.2018.1461230.
197. Sakamoto, F. H. Photodynamic therapy for acne vulgaris: a critical review from basics to clinical practice: Part I. Acne vulgaris: when and why consider photodynamic therapy? / F. H. Sakamoto, J. D. Lopes, R. R. Anderson // *J Am Acad Dermatol.* – 2010. – Vol. 63 (2). – P. 183-193. – DOI: 10.1016/j.jaad.2009.09.056.
198. Salvucci, E. Microbiome, holobiont and the net of life / E. Salvucci // *Crit Rev Microbiol.* – 2016. – Vol. 42 (3). – P. 485-494. – DOI: 10.3109/1040841X.2014.962478.
199. Sanford, J. A. Functions of the skin microbiota in health and disease / J. A. Sanford, R. L. Gallo // *Semin Immunol.* – 2013. – Vol. 25 (5). – P. 370-377. – DOI: 10.1016/j.smim.2013.09.005.
200. Saunte, D. M. L. Malassezia-associated skin diseases, the use of diagnostics and treatment / D. M. L. Saunte, G. Gaitanis, R. J. Hay // *Front Cell Infect Microbiol.* – 2020. – Vol. 10. – P. 112. – DOI: 10.3389/fcimb.2020.00112.
201. Sawaya, M. E. Different levels of 5 α -reductase type I and II, aromatase, and androgen receptor in hair follicles of women and men with androgenetic alopecia / M. E. Sawaya, V. H. Price // *J Invest Dermatol.* – 1997. – Vol. 109 (3). – P. 296-300. – DOI: 10.1111/1523-1747.ep12335779.
202. Self-esteem and body satisfaction among late adolescents with acne: results from a population survey / F. Dalgard, U. Gielser, J. Ø. Holm [et al.] // *J Am Acad Dermatol.* – 2008. – Vol. 59 (5). – P. 746-751. – DOI: 10.1016/j.jaad.2008.07.013.
203. Serum levels of testosterone and dehydroepiandrosterone sulfate in females with acne and/or female pattern hair loss / R. B. Venkatta, S. A. Simon, K. A. Samad, A. E. George // *J Skin Sex Transm Dis.* – 2020. – Vol. 3 (1). – P. 1-6. – DOI: 10.25259/JSSTD_44_2020.
204. Significant reduction of inflammation and sebaceous glands size in acne vulgaris lesions after intense pulsed light treatment / M. T. Barakat, N. H. Moftah, M. A. El

- Khayyat, Z. A. Abdelhakim // *Dermatol Ther.* – 2017. – Vol. 30 (1). – DOI: 10.1111/dth.12418.
205. *Staphylococcus epidermidis* Esp inhibits *Staphylococcus aureus* biofilm formation and nasal colonization / T. Iwase, Y. Uehara, H. Shinji [et al.] // *Nature.* – 2010. – Vol. 465 (7296). – P. 346-349. – DOI: 10.1038/nature09074.
206. Systematic review of low-dose isotretinoin for treatment of acne vulgaris / A. Sadeghzadeh-Bazargan, M. Ghassemi, A. Goodarzi [et al.] // *Dermatol Ther.* – 2021. – Vol. 34 (1). – P. e14438. – DOI: 10.1111/dth.14438.
207. Tan, A. U. A review of diagnosis and treatment of acne in adult female patients / A. U. Tan, B. J. Schlosser, A. S. Paller // *Int J Womens Dermatol.* – 2017. – Vol. 4 (2). – P. 56-71. – DOI: 10.1016/j.ijwd.2017.10.006.
208. Taylor, M. Intense pulsed light may improve inflammatory acne through TNF- α down-regulation / M. Taylor, R. Porter, M. Gonzalez // *J Cosm Laser Ther.* – Vol. 2014. – P. 16 (2). – P. 96-103. – DOI: 10.3109/14764172.2013.864198.
209. The balance of metagenomic elements shapes the skin microbiome in acne and health / E. Barnard, B. Shi, D. Kang [et al.] // *Sci Rep.* – 2016. – Vol. 6. – P. 39491. – DOI: 10.1038/srep39491.
210. The effect of intense pulsed light on the skin microbiota and epidermal barrier in patients with mild to moderate acne vulgaris / J. Liu, L. Liu, L. Zhou [et al.] // *Lasers Surg Med.* – 2021. – Vol. 53 (10). – P. 1348-1355. – DOI: 10.1002/lsm.23426.
211. The effectiveness of adapalene 0.1% with intense pulsed light versus benzoyl peroxide 5% with intense pulsed light in acne vulgaris / F. Mokhtari, A. Shajari, F. Iraj [et al.] // *J Res Med Sci.* – 2019. – Vol. 24. – P. 101. – DOI: 10.4103/jrms.JRMS_398_19.
212. The efficacy of intense pulse light among patients with skin type III-IV in acute facial acne: The Malaysian experience / H. I. Adibah, S. C. Chin, L.T. Ng [et al.] // *Med J Malaysia.* – 2021. – Vol. 76 (3). – P. 369-374.
213. The influence of exposome on acne / B. Dréno, V. Bettoli, E. Araviiskaia [et al.] // *Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2018. – Vol. 32 (5). – P. 812-819. – DOI: 10.1111/jdv.14820.

214. The potential role of insulin-like growth factor 1 in acne vulgaris and its correlation with the clinical response before and after treatment with metformin / W. Albalat, H. Darwish, W. H. Abd-Elaal [et al.] // *J Cosmet Dermatol.* – 2022. – Vol. 21 (11). – P. 6209-6214. – DOI: 10.1111/jocd.15210.
215. The prevalence of acne vulgaris in adolescence / J. Burton, W. Cunliffe, I. Stafford, S. Shuster // *Br J Dermatol.* – 1971. – Vol. 85 (2). – P. 119-126. – DOI: 10.1111/j.1365-2133.1971.tb07195.x.
216. The role of topical retinoids in prevention and treatment of atrophic acne scars: understanding the importance of early effective treatment / J. Tang, E. Tanghetti, H. Baldwin [et al.] // *J Drugs Dermatol.* – 2019. – Vol. 18 (3). – P. 255-260.
217. The skin microbiome: impact of modern environments on skin ecology, barrier integrity, and systemic immune programming / S. L. Prescott, D. L. Larcombe, A. C. Logan [et al.] // *World Allergy Organ J.* – 2017. – Vol. 10 (1). – P. 29. – DOI: 10.1186/s40413-017-0160-5.
218. The Tolerability Profile of Clindamycin 1%/Benzoyl Peroxide 5% Gel vs. Adapalene 0.1% / Benzoyl Peroxide 2.5% Gel for Facial Acne: Results of Two Randomized, Single-Blind, Split-Face Studies / L. Green, M. Cirigliano, J. A. Gwazdauskas, P. Gonzalez // *J Clin Aesthet Dermatol.* – 2012. – Vol. 5 (5). – P. 16-24.
219. The use of light in the treatment of acne vulgaris: a review / J. Zdrada, A. Stolecka-Warzecha, W. Odrzywolski [et al.] // *J Cosmet Derm.* – 2021. – Vol. 20 (12). – P. 3788-3792. – DOI: 10.1111/jocd.14506.
220. Thiboutot, D. M. Inflammasome activation by *Propionibacterium acnes*: The story of IL-1 in acne continues to unfold / D. M. Thiboutot // *J Invest Dermatol.* – 2014. – Vol. 134 (3). – P. 595-597. – DOI: 10.1038/jid.2013.528.
221. Tirmikcioglu, Z. Face-to-face: isotretinoin use and pregnancy outcome / Z. Tirmikcioglu, A. Tatliparmak // *Int J Dermatol.* – 2024. – Vol. 63 (2). – P. 232-238. – DOI: 10.1111/ijd.16953.
222. Topical 5-aminolevulinic photodynamic therapy vs intense pulsed light for acne vulgaris: A split phase, randomized, prospective study / L. Zhang, Y. Wu, Y. Zhang [et

- al.] / *Dermatoendocrinol.* – 2017. – Vol. 9 (1). – P. e1375634. – DOI: 10.1080/19381980.2017.1375634.
223. Topographical and temporal diversity of the human skin microbiome / E. A. Grice, H. H. Kong, S. Conlan [et al.] // *Science*. – 2009. – Vol. 324 (5931). – P. 1190-1192. – DOI: 10.1126/science.1171700.
224. Treatment of Acne Vulgaris During Pregnancy and Lactation: A Narrative Review / S. Ly, K. Kamal, P. Manjaly [et al.] // *Dermatol Ther (Heidelb)*. – 2023. – Vol. 13 (1). – P. 115-130. – DOI: 10.1007/s13555-022-00854-3.
225. Understanding the burden of adult female acne / E. A. Tanghetti, A. K. Kawata, S. R. Daniels [et al.] // *J Clin Aesthet Dermatol.* – 2014. – Vol. 7 (2). – P. 22-30.
226. Universal dermal microbiome in human skin / L. Bay, C. J. Barnes, B. G. Fritz [et al.] // *mBio*. – 2020. – Vol. 11 (1). – P. e02945-19. – DOI: 10.1128/mBio.02945-19.
227. Urinary tetracycline antibiotics exposure during pregnancy and maternal thyroid hormone parameters: A repeated measures study / M. Geng, H. Gao, B. Wang [et al.] // *Sci Total Environ.* – 2022. – Vol. 838 (2). – P. 156146. – DOI: 10.1016/j.scitotenv.2022.156146.
228. US food and drug administration reports of pregnancy and pregnancy-related adverse events associated with isotretinoin / E. Tkachenko, S. Singer, P. Sharma [et al.] // *JAMA Dermatology*. – 2019. – Vol. 155 (10). – P. 1175-1179. – DOI: 10.1001/jamadermatol.2019.1388.
229. Williams, C. Persistent acne in women: implications for the patient and for therapy / C. Williams, A. M. Layton // *Am J Clin Dermatol.* – 2006. – Vol. 7 (5). – P. 281-290. – DOI: 10.2165/00128071-200607050-00002.
230. Zouboulis, C. C. Endocrinology and immunology of acne: Two sides of the same coin / C. C. Zouboulis // *Exp Dermatol.* – 2020. – Vol. 29 (9). – P. 840-859. – DOI: 10.1111/exd.14172.
231. Zouboulis, C. C. Neuroendocrine regulation of sebocytes -- a pathogenetic link between stress and acne / C. C. Zouboulis, M. Böhm // *Exp Dermatol.* – 2004. – Vol. 13 (4). – P. 31-35. – DOI: 10.1111/j.1600-0625.2004.00254.x.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Дерматологический индекс качества жизни (ДИКЖ)

Для оценки влияния акне на качество жизни пациентов применялся валидированный опросник — Дерматологический индекс качества жизни (ДИКЖ), разработанный A.Y. Finlay (1992) и адаптированный на русский язык Н.Г. Кочергиным (2001). Методика включает 6 вопросов, охватывающих ключевые аспекты жизнедеятельности: симптомы и самочувствие, повседневную активность, досуг, профессиональную и учебную деятельность, личные отношения, а также восприятие лечения. Пациенты оценивали выраженность каждого параметра за последнюю неделю, выбирая один из четырех вариантов ответа: «очень сильно», «сильно», «незначительно» или «совсем нет». Ответы кодировались в баллах от 0 до 3. Итоговый показатель рассчитывался как сумма баллов по всем пунктам и варьировался в диапазоне от 0 до 30. Интерпретация результатов основана на прямолинейной зависимости: более высокое суммарное значение индекса отражает более значительное негативное воздействие заболевания на качество жизни.

Таблица А.1 – Адаптированный дерматологический индекс качества жизни (ДИКЖ)

1	Насколько сильно Вас беспокоили зуд, чувствительность, болезненность или покалывание кожи за последнюю неделю?	Очень сильно Сильно Немного Совсем нет	Не имеет значения
2	Насколько Вы испытывали смущение и застенчивость из-за проблем с кожей за последнюю неделю?	Очень сильно Сильно Немного Совсем нет	Не имеет значения

Продолжение Таблицы А.1

3	Насколько проблемы с кожей мешали Вашим ходить по магазинам, ухаживать за домом или садом за последнюю неделю?	Очень сильно Сильно Немного Совсем нет	Не имеет значения
4	Насколько сильно проблемы с кожей повлияли на выбор одежды за последнюю неделю?	Очень сильно Сильно Немного Совсем нет	Не имеет значения
5	Насколько сильно проблемы с кожей повлияли на Вашу социальную активность или досуг за последнюю неделю?	Очень сильно Сильно Немного Совсем нет	Не имеет значения
6	Насколько сильно состояние Вашей кожи затрудняло занятия спортом за последнюю неделю?	Очень сильно Сильно Немного Совсем нет	Не имеет значения
7	Мешали ли Вам проблемы с кожей в работе или учебе за последнюю неделю?	Да Нет	Не имеет значения
	Если "нет", насколько сильно состояние Вашей кожи являлось проблемой на работе или учебе за последнюю неделю?	Сильно Немного Совсем нет	
8	Насколько сильно состояние Вашей кожи затрудняло общение с партнером, близким другом или родственниками за последнюю неделю?	Очень сильно Сильно Немного Совсем нет	Не имеет значения
9	Насколько сильно состояние Вашей кожи было причиной Ваших сексуальных проблем за последнюю неделю?	Очень сильно Сильно Немного Совсем нет	Не имеет значения
10	Насколько сильно лечение Вашего кожного заболевания создавало Вам трудности, например, создавало беспорядок в доме или отнимало время за последнюю неделю?	Очень сильно Сильно Немного Совсем нет	Не имеет значения

Интерпретация результатов индекса ДИКЖ:

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

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

Модифицированная шкала Investigator's Global Assessment (IGA) для оценки тяжести акне

Инструкция по применению: Исследователь проводит визуальную оценку состояния кожи лица пациента и присваивает степень тяжести акне в соответствии с приведенной ниже классификацией.

Балл	Степень тяжести	Клиническая характеристика
0	Отсутствие акне	Кожа чистая, отсутствуют какие-либо комедоны, папулы, пустулы или узлы.
1	Практически чистая кожа	Наличие единичных, невоспаленных открытых или закрытых комедонов. Единичные папулы.
2	Легкая степень	Отчетливо видимые комедоны (открытые и закрытые). Небольшое количество папул и пустул (менее 10), но без выраженного воспалительного компонента.
3	Средняя степень	Множественные папулы и пустулы (от 10 до 40 воспалительных элементов). Наличие единичных узловатых элементов (до 5). Выраженные комедоны. Воспалительный компонент умеренный.
4	Тяжелая степень	Многочисленные папулы и пустулы (более 40 воспалительных элементов). Множественные узловатые элементы (более 5). Выраженное воспаление, возможна гиперемия кожи.

ПРИЛОЖЕНИЕ В**Комплексный Опросник для Оценки Клинико-Репродуктивных Факторов
Терапии Акне у Женщин Репродуктивного Возраста (КОКРФ-Акне)**

ФИО _____

Возраст _____

I. ОБЩАЯ ИНФОРМАЦИЯ

1. Ваш возраст:

☐ 18-24 | ☐ 25-30 | ☐ 31-35 | ☐ 36-40 | ☐ 41-45

2. Место проживания:

☐ Город >1 млн | ☐ Город <1 млн | ☐ Сельская местность

3. Образование:

☐ Среднее | ☐ Среднее спец. | ☐ Высшее | ☐ Неоконченное высшее | ☐ Ученая степень

4. Род занятий:

☐ Офисная работа | ☐ Медицина/косметология | ☐ Физический труд | ☐ Учеба |
☐ Другое (указать): _____

5. Были ли акне у родителей/родственников?

☐ Да | ☐ Нет | ☐ Не знаю
_____**II. ХАРАКТЕРИСТИКА АКНЕ**

6. Когда впервые появились высыпания?

☐ В подростковом возрасте (до 18 лет) | ☐ В молодости (19-25 лет), сохраняются сейчас | ☐ После 25 лет | ☐ Волнообразно (обострения и ремиссии) | ☐ Не помню

7. Где преимущественно локализуются? (отметить галочками все локализации)

Лицо: Тело:

☐ Лоб/нос/подбородок ☐ Спина☐ Щеки/челюсть ☐ Грудь☐ Все лицо ☐ Плечи☐ Точечно ☐ Другое: _____

8. Как бы вы САМИ оценили тяжесть?

- ☐ Легкая (единичные высыпания) | ☐ Средняя (множественные красные прыщи) |
☐ Тяжелая (глубокие болезненные шишки) | ☐ Затрудняюсь

9. Какие высыпания преобладают?

- ☐ Комедоны (черные/белые точки) | ☐ Папулы/пустулы (красные прыщики/гнойнички) | ☐ Узлы/кисты (глубокие болезненные элементы) |
☐ Не могу определить

10. Есть ли последствия после высыпаний?

- ☐ Рубцы | ☐ Темные пятна | ☐ Красные пятна | ☐ Нет

11. Что чаще всего у Вас провоцирует обострение? (выберите 2 главных пункта)

- ☐ Менструации | ☐ Стресс | ☐ Сладости/выпечка | ☐ Молочные прод |
☐ Смена погоды | ☐ Гормональные сдвиги | ☐ Курение | ☐ Косметика |
☐ Спортивное питание | ☐ Не связано | ☐ Другое (указать): _____

III. ЛЕЧЕНИЕ

12. Проходили ли вы лечение акне?

- ☐ Да → перейти к вопросу 13 | ☐ Нет → перейти к вопросу 15

13. Оцените применяемые методы:

(Отметьте ✓ все, что использовали; для каждого укажите эффективность ★ и причину отмены, ★ Шкала: 1 — без эффекта, 5 — полное очищение)

Категория	Препараты/методы	Эффективность (1-5★)	Причина отмены (если применимо)
-----------	------------------	-------------------------	---------------------------------

МЕСТНАЯ ТЕРАПИЯ

Ретиноиды ☐ Адапален 0.1% (Клензит, Дифферин), Трифаротен 0.005%
 (Акнефрин, Акклиф), Третиноин (Ретин-А, Айрол) ☐ ☐ ☐ ☐ ☐

☐ Раздражение

☐ Сухость/шелушение

☐ Недостаточный эффект

Антибиотики ☐ Клиндамицин 1% (Далацин, Клиндовит), Эритромицин
 (Зинерит) ☐ ☐ ☐ ☐ ☐

☐ Раздражение

☐ Сухость/шелушение

☐ Недостаточный эффект

Комбинированные ☐ Эффезел (адапален+БПО), Клензит С
(адапален+克林дамицин) ○ ○ ○ ○ ○

[] Раздражение

[] Сухость/шелушение

[] Недостаточный эффект

Азелаиновая к-та ☐ Скинорен (крем/гель), Азелик (гель) ○ ○ ○ ○ ○

[] Жжение/покалывание

[] Недостаточный эффект

Лечебная косметика ☐ Ля Рош Позе. Биодерма, Виши и др. ○ ○ ○ ○ ○

[] Непереносимость

[] Недостаточный эффект

[] Дороговизна

СИСТЕМНАЯ ТЕРАПИЯ

Антибиотики ☐ Доксициклин (Юнидокс Солютаб) Миноциклин
(Минолексин) ○ ○ ○ ○ ○

[] Желудочные расстройства

[] Фотосенсибилизация

[] Недостаточный эффект

Антиандрогены ☐ Спиронолактон (Верошпирон) ○ ○ ○ ○ ○

[] Головокружение

[] Нарушение цикла

[] Недостаточный эффект

☐ КОК (Джес, Жанин, Ярина) ○ ○ ○ ○ ○

[] Головные боли

[] Набор веса

[] Недостаточный эффект

Изотретиноин ☐ Роаккутан, Акнекутан, Сотрет ○ ○ ○ ○ ○

[] Побочные эффекты

[] Раздражение

[] Дороговизна

НЕМЕДИКАМЕНТОЗНЫЕ МЕТОДЫ

Лазер/фото ☐ Nd:YAG лазер, IPL (фототерапия) ○ ○ ○ ○ ○

[] Болезненность

[] Недостаточный эффект

[] Раздражение

Химические пилинги ☐ Салициловый, пировиноградный, ретиноевый и др
 ○ ○ ○ ○ ○

- ☐ Сильное шелушение
- ☐ Длительное восстановление
- ☐ Недостаточный эффект

Другие ☐ Криотерапия, мезотерапия ○ ○ ○ ○ ○

- ☐ Болезненность
- ☐ Недостаточный эффект
- ☐ Дороговизна

14. Длительность последнего курса лечения:

- <1 мес | ○ 1-3 мес | ○ 3-6 мес | ○ >6 мес

15. Если не лечились, почему?

- Симптомы легкие | ○ Не верю в результат | ○ Финансы | ○ Боюсь побочных эффектов | ○ Другое (указать): _____

IV. РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ

16. Диагностированные заболевания (диагноз установлен врачом):

- Проблемы ЖКТ | ○ Диабет/гипотиреоз | ○ СПКЯ/эндометриоз |
- Повышение андрогенов | ○ Ожирение/инсулинорезистентность |
- Подозреваю, но не подтверждено: _____ | ○ Нет

17. Беременности:

- Не было | ○ Были: кол-во ____ Роды ____ Выкид./аборты ____

18. Кормление грудью:

- Сейчас | ○ Ранее (после родов) | ○ Не было

19. Планируете ли Вы беременность?

- Да (ближайшие 6 месяцев) → перейти к вопросу 20
- Да (ближайшие 6-12 месяцев) → перейти к вопросу 20
- Да (ближайшие 12-18 месяцев) → перейти к вопросу 20
- Да (ближайшие 18-24 месяца) → перейти к вопросу 20
- Да (после 2-х лет) → перейти к вопросу 20
- Нет → перейти к вопросу 22
- Не решила → перейти к вопросу 22

20. Если вы планируете беременность в ближайшие 2 года, как лечение акне может повлиять на ваши планы?

- ☐ Готова отложить беременность на время лечения (если это необходимо)
- ☐ Выберу терапию, совместимую с беременностью
- ☐ Лечение не повлияет на сроки
- ☐ Затрудняюсь ответить

21. Влияет ли акне на Ваши репродуктивные планы?

- ☐ да, выбираю КОК с антиандрогенным эффектом
- ☐ да, избегаю системной терапии
- ☐ да, откладываю беременность
- ☐ Не влияет
- ☐ Другое: _____

V. ВОСПРИЯТИЕ БОЛЕЗНИ

22. Оцените влияние акне на жизнь (1-5): (1 – совсем не мешает, 5 – сильно мешает)

Аспект	1	2	3	4	5
Уверенность в себе	☐	☐	☐	☐	☐
Интимные отношения	☐	☐	☐	☐	☐
Общение с людьми	☐	☐	☐	☐	☐
Работа/карьера	☐	☐	☐	☐	☐

23. Контрольный вопрос (отметьте цифру 3 для проверки внимательности):

- ☐ 1 | ☐ 2 | ☐ 3 | ☐ 4 | ☐ 5
-

VI. ДОПОЛНИТЕЛЬНО

24. Интересует ли Вас консультация по:

- ☐ Безопасному лечению при планировании беременности
- ☐ Подбору контрацепции ☐ Психологической поддержке
- ☐ Устранению рубцов/пятен ☐ Не требуется

25. Согласие на использование данных:

- ☐ ДА, разрешаю:
 - Анонимную обработку
 - Сопоставление с анализами под кодом (пример: АС-25)
 - Публикацию обезличенных результатов
 - Хранение до 2035 г.
- ☐ Нет

Подпись _____

ПРИЛОЖЕНИЕ Г

Дерматологический индекс шкалы симптомов (ДИШС)

Инструкция для пациента: пожалуйста, оцените, насколько каждый из перечисленных ниже симптомов беспокоил Вас за последние 7 дней. Поставьте отметку на линии между «0» (полное отсутствие симптома) и «10» (максимально возможная выраженность симптома).

1. Зуд

Ощущение желания почесать кожу.

0 -----|----- 10

(Отсутствует) (Нестерпимый)

2. Жжение

Ощущение тепла, «пожара» на коже.

0 -----|----- 10

(Отсутствует) (Сильное жжение)

3. Болезненность

Чувство боли, саднения, болезненные ощущения при прикосновении к коже.

0 -----|----- 10

(Отсутствует) (Резкая болезненность)

4. Чувство стягивания / Сухость

Ощущение «стянутости» кожи, особенно после умывания, ощущение сухости, шелушения.

0 -----|----- 10

(Отсутствует) (Сильная стянутость/сухость)

Расчет общего балла ДИШС:

Общий балл = (Балл за Зуд) + (Балл за Жжение) + (Балл за Болезненность) + (Балл за Стягивание/Сухость)

Максимально возможный балл — 40.

ПРИЛОЖЕНИЕ Д

Шкала оценки клинических рубцов постакне ЕССА (Échelle d'évaluation clinique des cicatrices d'acné)

Инструкция по применению: Проведите визуальную и пальпаторную оценку рубцов постакне на лице пациента. Оцените каждый тип рубцов по представленной шкале, поставьте балл в соответствующую графу и рассчитайте итоговый score.

Атрофические рубцы:

- 0 баллов: Отсутствуют
- 1 балл: Менее 5 V-образных (игольчатых) рубцов на половине лица
- 2 балла: От 5 до 20 V-образных рубцов на половине лица
- 3 балла: Более 20 V-образных рубцов на половине лица
- 4 балла: М-образные (зазубренные) рубцы на половине лица
- 5 баллов: U-образные (закругленные) рубцы диаметром <3 мм на половине лица
- 6 баллов: U-образные рубцы диаметром 3-5 мм на половине лица
- 7 баллов: U-образные рубцы диаметром >5 мм на половине лица
- Умножить на 15: (_____ баллов) x 15 = _____

Гипертрофические рубцы:

- 0 баллов: Отсутствуют
- 1 балл: Единичные, не сливающиеся рубцы
- 2 балла: Множественные, не сливающиеся рубцы
- 3 балла: Слившиеся рубцы, образующие бляшки
- Умножить на 10: (_____ баллов) x 10 = _____

ИТОГОВЫЙ SCORE ЕССА: (_____) + (_____) = _____
 (Сумма баллов за атрофические и гипертрофические рубцы)