

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи



Ма Цзююань

**Наружные антимикробные пептиды в комбинированной терапии
вульгарных угрей**

14.01.10 – Кожные и венерические болезни

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Кочергин Николай Георгиевич

Москва – 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	15
1.1. Основные компоненты патогенеза вульгарных угрей	15
1.1.1. Увеличение продукции кожного сала и андрогены	15
1.1.2. Рецепторы, активирующие пролиферацию пероксисом	17
1.1.3. Фолликулярный гиперкератоз при акне	17
1.1.4. Обсемененность <i>Cutibacterium acnes</i>	18
1.1.5. Воспаление при акне	19
1.1.6. Генетические факторы	20
1.1.7. Психологические факторы	20
1.1.8. Диетические факторы.....	21
1.2. Современные методы лечения акне в зависимости от тяжести	25
1.2.1. Наружная терапия.....	27
1.2.2. Системная терапия	31
1.2.3. Дополнительная терапия.....	33
1.2.4. Косметические процедуры	34
1.3. Наружные антимикробные пептиды в терапии акне	34
1.4. Системный изотретиноин в терапии акне	39
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	42
2.1. Общая характеристика обследованных пациентов	42
2.2. Дизайн исследования	43
2.3. Клинические методы исследования.....	45
2.4. Оценка тяжести акне методом ДИА и IGA.....	45
2.5. Оценка качества жизни пациентов с акне методом ДИКЖ	47
2.6. Методы лабораторных и инструментальных исследований	51
2.7. Методы статистической обработки данных	54
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	55
3.1. Результат MALDI TOF MS исследования у пилотной группы.....	55

3.2. Результаты основного клинического исследования.....	57
3.2.1. Клиническая характеристика больных.....	57
3.2.2. Результат и оценки терапии.....	61
3.2.3. Оценка результатов поздних сроков.....	65
3.3. Клинические примеры	66
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ	71
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	83
ВЫВОДЫ	89
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	91
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	92
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	94

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Вульгарные угри (*acne vulgaris*, акне)-хроническое мультифакториальное воспалительное заболевание кожи, с преимущественным поражением сально-волосяных фолликулов, характеризующееся глобальным характером распространения. Вульгарными угрями (ВУ) страдают 85% лиц в возрасте от 12 до 24 лет, и возраст дебюта заболевания имеет тенденцию распространяться от детей и до среднего возраста [136].

На сегодняшний день ВУ являются одним из наиболее распространённых дерматозов с поражением видимых участков кожных покровов, что оказывает негативно влияние на психоэмоциональную сферу, социальный статус и общественную адаптацию больных, существенно снижающие качество жизни [14, 16]. Лечение акне представляет актуальную врачебно-медицинскую задачу. Несвоевременная и неадекватная терапия приводит к развитию осложнений, тяжело поддающихся купированию и коррекции. Это ещё дополнительно усугубляет психоэмоциональное состояние пациентов.

Патогенез ВУ весьма сложен и связан с генетическими и эпигенетическими, эндокринными, инфекционными, климатическими влияниями, психическими, диетическими и многими другими факторами. Основной патофизиологический механизм развития угрей заключается в увеличении продукции кожного сала, в избыточном фолликулярном гиперкератозе, возрастании патогенности бактерий, особенно *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*). Колонизация *C. acnes* становится триггером воспаления посредством активации Toll-подобных и протеазных рецепторов на клетки врожденного иммунитета, что индуцирует синтез антимикробных пептидов и провоспалительных интерлейкинов. Инфекция вызывает миграцию в сальную железу клетки иммунной системы, которые

продуцируют ряд цитокинов (ИЛ-8, ИЛ-12). Воспалительный процесс в сально-волосяном аппарате клинически проявляется в виде папул, пустул, узлов и кист. Таким образом, чтобы уменьшить воспаления при ВУ, необходимо подавить популяционный рост микробы кожи, в первую очередь *S. acnes*.

В целом лечение больных ВУ проводится в зависимости от степени тяжести заболевания у конкретного больного и состоит из системных и наружных средств. Широко используются антибиотики в клинической практике при лечении ВУ. Тем не менее, длительное бесконтрольное применение в лечении ВУ антибиотиков неминуемо приводит к развитию резистентных штаммов *S. acnes*. В условиях стремительно нарастающей резистентности *S. acnes* к антибиотикам важным становятся поиски новых препаратов, подавляющие бактерии, чтобы заместить традиционные антибиотики при лечении ВУ.

В последнее время несколько исследований предоставили информацию с доказательством того, что антимикробные пептиды (АМП) играют неотъемлемую роль в системе иммунной защиты кожи за счет прямой микробной токсичности, а также путем модулирования компонентов врожденной и адаптивной иммунной системы [79, 108]. АМП также являются антивирусными и антипротозойными, они могут даже подавлять рост опухолевых клеток, не убивая нормальные клетки. Таким образом, АМП могут быть отнесены к одним из самых известных пептидных антибиотиков в настоящее время.

Системная терапия акне включает в себя не только антибиотики, но также гормональные препараты и системные ретиноиды. По последним данным, системные ретиноиды являются ключевыми терапевтическими средствами для лечения ВУ тяжелой степени. При этом, согласно последним рекомендациям (European Dermatology forum, 2016 г., Клинические рекомендации РФ, 2015), среди системных ретиноидов изотретиноин признан наиболее эффективным средством терапии тяжелых форм акне [22, 109]. Однако доза изотретиноина, используемая при лечении тяжелых форм акне, вызывает у пациента ряд побочного эффекта, так как хейлит, сухость кожи, шелушение и т. д.

Исходя из эпидемиологии акне, увеличения числа пациентов и изменения возрастного состава, лечение акне становится все более значимым. Общий прогресс в развитии терапевтических технологий приводит и к большему числу методов, использующихся для лечения угрей, особенно при разработке различных видов физиотерапии и новых средств. Во время лечения существует необходимость всесторонней оценки индивидуального состояния пациента, определения показаний и противопоказаний к лечению, а также выбора эффективного, сбалансированного и безопасного лечения. Таким образом, крайнюю необходимость приобретает разработка эффективной комбинированной терапии, обладающей одновременно бактериостатическим, противовоспалительным и увлажняющим действиями и имеющей незначительные побочные эффекты при вульгарных угрях.

Степень разработанности темы

Больному средней степени ВУ назначается наружная терапия в сочетании с системной терапией, что соответствует международным и федеральным клиническим рекомендациям [22,109]. В настоящее время в клинической практике постоянно применяют множество новых препаратов и разнообразных методов лечения, однако во многих случаях заболевание по-прежнему отличается длительным течением и частыми рецидивами. Проблема лечения акне не должна ограничиваться только использованием стандартных методов лечения, таких как назначение антибиотиков в составе наружной терапии, хотя они признаны золотым стандартом и успокаивающих или дезинфицирующих мазей или кремов. В условиях постоянно нарастающей резистентности микроорганизмов, в том числе *S. acnes* к антибиотикам важным становятся поиски других антимикробных средств, примером которых служат антимикробные пептиды. К настоящему времени уже подтверждено, что различные антимикробные пептиды потенциально могут применяться против *S. acnes* в лечении акне взамен антибиотиков [66, 88, 98, 112].

Были изучены различные другие дозы системного изотретиноина при лечении ВУ, в каждом из указанных исследований доказана эффективность терапии [12, 16, 18, 28, 39, 116, 118, 135]. Однако, изотретиноин обладает известными побочными эффектами, включая хейлит, дерматит, конъюнктивит, ксероз и сухость слизистой оболочки носа с возможным носовым кровотечением. Эти побочные эффекты ограничивают их назначения на практике, и снижают приверженность пациентов. При средней степени тяжести акне наружные гранулизин-производные синтетические антимикробные пептиды комбинируются с системным изотретиноином, делая его более эффективным в малых дозах, что позволяет, значительно уменьшить риск свойственных ретиноидам побочных эффектов и повышать приверженность пациентов. Кроме того, до настоящего времени отсутствуют большие исследования комбинированного применения при лечении ВУ наружных АМП с системной терапией.

Несмотря на прогресс в изучении причин и механизмов развития вульгарных угрей, эффективное лечение заболевания по-прежнему представляет определенные сложности. Принимая во внимание тот факт, что количество больных ВУ с годами не уменьшается, а существующие лекарственные схемы не всегда помогают становится необходимым разработка эффективной комбинированной терапии при вульгарных угрях, обладающей одновременно бактериостатическим, противовоспалительным и увлажняющим действиями и имеющей незначительные побочные эффекты.

Цель исследования

Разработать эффективную терапевтическую комбинацию с применением наружных антимикробных пептидов и низких доз системного изотретиноина для больных вульгарными угрями средней степени тяжести.

Задачи исследования

1. Изучить микробиологическую активность антимикробных пептидов (АМП GDP-20) у больных вульгарными угрями методом лазерной спектрометрии MALDI TOF MS.

2. Провести изучение клинической эффективности комбинации наружных антимикробных пептидов с системным изотретиноином в низких дозах в сравнении с монотерапией изотретиноином у больных вульгарными угрями средней степени тяжести.

3. Оценить сравнительные результаты комбинированного применения наружных антимикробных пептидов и системных ретиноидов при вульгарных угрях с помощью Дерматологического Индекса Акне (ДИА), IGA, ДИКЖ и комплекса объективных неинвазивных методов контроля состояния пораженной кожи.

4. Проследить результаты в поздние сроки после применения разработанной комбинации из наружных антимикробных пептидов и низких доз системного изотретиноина и оценить возможности поддерживающей терапии.

Научная новизна

Впервые проведено микробиологическое изучение антимикробной активности АМП GDP-20 в отношении *S. acnes* у больных вульгарными угрями с помощью MALDI TOF MS технологии.

Впервые проведено комплексное сравнительное изучение эффективности терапевтической комбинации из наружных антимикробных пептидов и низких доз системных ретиноидов у больных вульгарными угрями средней степени тяжести.

Впервые на основании доказанной антимикробной активности GDP-20 в отношении *S. acnes* и сравнительного клинического исследования показана высокая терапевтическая эффективность комбинации антимикробных пептидов и

низких доз изотретиноина у больных вульгарными угрями средней степени тяжести.

Впервые на основании оценки результатов в поздние сроки после применения разработанной комбинации показана ее клиническая эффективность, безопасность и хорошая переносимость у больных вульгарными угрями.

Теоретическая и практическая значимость

Вульгарные угри, как правило, имеет упорное рецидивирующее течение, что приводит к значительному снижению качества жизни. Теоретическая значимость работы заключается в попытке найти новую эффективную медикаментозную комбинация для пациентов с акне средней степени тяжести, резистентных к другим методам лечения. Разработанная терапия обладает устойчивой клинической эффективностью, безопасностью и хорошей переносимостью, которые предотвращают рубцевание, насколько это возможно, ограничивают продолжительность заболевания и дополняют действие друг друга, избегая их соответствующих недостатков и предлагая новую терапевтический вариант.

Разработанная в исследовании с оценкой клинической эффективности методика комбинированного применения антимикробных пептидов GDP-20 в форме AC Control Acno Gel и Oil Free Cream в сочетании с системным изотретиноном в малых дозах (0,1–0,2 мг/кг/сутки) может быть применена у больных вульгарными угрями средней степени тяжести. Основным показанием к назначению этой комбинации являются резистентные к наружным антибиотическим средствам случаи папуло-пустулезных угрей, характеризующиеся длительным вялотекущим течением со стойким снижением качества жизни больных. При достижении значительного клинического эффекта поддерживающая терапия может быть продолжена в виде монотерапии с наружным применением АМП GDP-20.

Методология и методы исследования

Проведенное исследование относилось к проспективному, сравнительному, рандомизированному. В исследовании было отобрано 60 пациентов с акне средней степени тяжести, резистентных к другим методам лечения. Их случайным образом разделили на две группы по 30 пациентов с оценкой терапевтического эффекта.

Протокол проведения научного исследования был одобрен локальным этическим комитетом федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), выписка от 25.11.2020 г., протокол № 33-20.

Полученные данные диссертационной работы базируются на результатах собственных исследований с использованием клинического (ДИА, IGA-определение исходной степени тяжести акне до и в результате терапии, ДИКЖ - опросников для определения качества жизни больных), инструментального (неинвазивные методики оценки состояния пораженной кожи - себометрия, корнеометрия), лабораторного методов и диспансерного наблюдения пациентов. Обработка результатов исследования осуществлялась с помощью современных методов статистического анализа. Результаты исследования могут войти в основу создания алгоритма диагностики резистентных акне для определения тактики пациент-ориентированной терапии.

Положения, выносимые на защиту

1. По результатам MALDI TOF MS исследования антимикробная активность АМП GDP-20 в отношении *S. acnes* у больных вульгарными угрями снижает обсемененность обработанных препаратом участков кожи лица, что выражается 5–

100 кратным уменьшением количества КОЕ на кв.см. по сравнению с исходными показателями.

2. Терапевтическая комбинация из наружных антимикробных пептидов GDP-20 и низких доз системного изотретиноина (0,1–0,2 мг/кг/сутки) у больных вульгарными угрями средней степени тяжести обладает высокой клинической эффективностью, приводя к IGA 0–1 и редукции ДИА на 82%.

3. Терапевтическая комбинация из наружных антимикробных пептидов GDP-20 и низких доз системного изотретиноина к концу 16-й неделе лечения приводит к более, чем 4-х кратному улучшению показателей ДИКЖ у больных вульгарными угрями средней степени тяжести.

4. Результаты наблюдения в поздние сроки после применения разработанной комбинации АМП GDP-20 и низких доз изотретиноина демонстрируют ее стойкую клиническую эффективность, безопасность и хорошую переносимость у больных вульгарными угрями, упорными к другим видам терапии.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует шифру научной специальности 14.01.10 – Кожные и венерические болезни, изучающая кожный покров и видимые слизистые оболочки в норме и патологии. Основное внимание уделяется этиологии, эпидемиологии, патогенезу, диагностике, лечению и профилактике дерматозов и инфекций, передаваемых половым путем.

Внедрение полученных результатов исследования в практику

Результаты проведенного исследования по разработке и изучению эффективности наружного применения АМП GDP-20 в комбинации с изотретиноином при ВУ средней степени тяжести как оптимизированной терапевтической альтернативы в случаях неэффективности стандартных методов

первой линии терапии внедрены в лечебную практику клиники кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова и используются в преподавании дерматовенерологии на одноименной кафедре ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Степень достоверности и апробация результатов

Степень достоверности диссертационного исследования, основанная на отображенных результатах апробированного научно - методического подхода, подвергается аналитическим методам обработки полученных результатов, точным расчетам, статистическому анализу и интерпретации полученных результатов.

Материалы диссертации доложены и обсуждены на ежегодных научно-практических конференциях с международным участием «Рахмановские чтения» 2020 и 2021 годов, на региональной конференции дерматовенерологов РОДВК, Москва, 20 сентября 2020, на международной конференции «Scientific research of the SCO countries: synergy and integration», Пекин, 30 декабря 2020, на 1142-е заседание Московского общества дерматовенерологов и косметологов имени А.И.Поспелова (Москва, 2021г.), на международной конференции «Proceedings of the International Conference Process Management and Scientific Developments», Бирмингем, 09 июня 2021г.

Апробация диссертационной работы проведена на научно-практической конференции кафедры кожных и венерических болезней имени В. А. Рахманова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) 24 июня 2021 года.

Личный вклад автора

Лично автором на основании тщательного анализа современных литературных источников по исследуемому вопросу сформулированы цель и задачи работы, определены направление, объем и методы лабораторного и клинического исследований. Автором организованы и выполнены необходимые исследования по разработанным разделам диссертационного исследования: отбору больных ВУ по критериям включения, всестороннему клиническому обследованию, назначению им лечения и проведению наблюдения за больными в динамике, оценке клинической эффективности в группах сравнения и переносимости лечения, а также проведению забора биологического материалов для запланированного лабораторного исследования. Автор самостоятельно провел статистическую обработку цифровых данных исследования и на основании анализа полученных результатов сформулировал основные научные положения, выводы и предложил практические рекомендации для повышения эффективности лечения больных ВУ.

Публикации

По результатам исследования автором опубликовано 8 работ, в том числе научных статей в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук – 3; статей в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus – 1. Публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций – 4.

Структура и объем диссертации

Диссертация работа изложена на 111 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследований, результатов собственных исследований и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций и список литературы. Работа иллюстрирована 6 таблицами и 15 рисунками. Список литературы состоит из 159 источника, в том числе 136 – на иностранных языках.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Основные компоненты патогенеза вульгарных угрей

Вульгарные угри (*acne vulgaris*, акне) являются одним из наиболее распространённых дерматозов характеризующийся хроническим воспалительным поражением сально-волосяных фолликулов. Патогенез акне весьма сложен и связан со многими факторами. Несмотря на то, что в клинической практике постоянно применяют множество новых препаратов и разнообразных методов лечения, заболевания по-прежнему отличается длительным течением и частыми рецидивами. Вульгарные угри (ВУ) локализуются преимущественно на коже лица, верхней части груди и спины и проявляются папулами, пустулами и, реже, узлами, в особенности, в пубертатном периоде. Сами по себе ВУ не жизнеугрожающее заболевание, однако, поражая видимые участки кожных покровов они могут оказывать значительное психологическое воздействие на больных и резко ухудшать их качество жизни [14, 16] вплоть до развития тяжелой депрессии, тревоги и аутизма, особенно среди подростков, что является факторами риска суицида. По данным Всемирной организации здравоохранения, число больных ВУ в мире составляет 9,4% от численности всего населения, насчитывая в среднем около 650 млн человек [60]. Таким образом, вопросы научного изучения акне являются весьма актуальными.

1.1.1. Увеличение продукции кожного сала и андрогены

Сальные железы — это микроскопические экзокринные железы, обнаруживаемые во всех участках кожи кроме ладоней и подошв; в наибольшем количестве они встречаются в коже лица, груди и спины, где и локализуются

обычно акне. Наиболее очевидной функцией сальной железы является секреция кожного сала. Увеличение продукции кожного сала происходит под воздействием либо чрезмерной стимуляции железы высокими уровнями андрогенов, либо повышенной чувствительности к нормальным уровням андрогенов [33, 141], таких как тестостерон, дегидроэпиандростерон-сульфат (ДЭАС), дигидротестостерон (ДГТ) и т.п. Свободный тестостерон обладает сильной биологической активностью, но тестостерон после попадания в ткани может превращаться в более активный ДГТ и влиять на гены, ответственные за развитие сальной железы и выработку кожного сала. Таким образом, андрогены участвуют в развитии акне. Известно, что сам сально-волосяной фолликул участвует в продукции андрогенов. В нем имеются стероидные метаболизирующие ферменты, которые преобразуют ДЭАС в тестостерон [157], который в свою очередь с помощью фермента 5 α -редуктазы [133, 157] превращается в более сильный андроген ДГТ. В последние годы исследователи показали, что рецепторов андрогена в сальной железе у больных акне больше, чем у здоровых людей, или их чувствительность выше, что может приводить к увеличению синтеза ДГТ в тканях кожи и развитию акне, чем может быть частично объяснено, что уровень андрогенов в сыворотке крови у пациентов с угревой сыпью не слишком высок [82].

Сальные железы выделяют маслянистое жировое вещество, называемое кожным салом. Кожное сало состоит из триглицеридов, восковых эфиров, жирных кислот и сквалена [143]. Проведенные исследования показали, что свободные жирные кислоты являются характерными липидами при акне, которые приводят к кератинизации и воспалению сальных протоков, в то время как линолевая кислота поддерживает эпидермальный барьер и тормозит производство и фагоцитоз нейтрофилов свободных радикалов кислорода. Было обнаружено, что содержание линолевой кислоты в эпидермисе у пациентов с угревой сыпью было значительно ниже, чем у здоровых людей [159]. Дальнейшие исследования показали, что уменьшение количества линолевой кислоты может вызвать нарушение функции эпидермиса, появление медиаторов воспаления и образование угрей.

1.1.2. Рецепторы, активирующие пролиферацию пероксисом

Другим отличительным признаком кожного сала у больных акне является наличие липопероксидов, в основном за счет перекисного окисления сквалена. Липопероксиды способны вызывать гиперплазию эпителиальных клеток в устье волосяных фолликулов с формированием гиперкератоза и образованием комедонов. Так как пероксиды способны индуцировать выработку провоспалительных цитокинов и активацию рецепторы, активирующие пролиферацию пероксисом (РАПП), липиды сала, по крайней мере, частично регулируются РАПП и белками, связывающими стероиды. РАПП действуют совместно с ретиноидными X-рецепторами для регуляции роста и дифференцировки эпидермоцитов и метаболизма липидов [133, 139]. Продукция липидов увеличивается в себоцитах, обработанных агонистами РАПП, которые являются факторами транскрипции, участвующими в регуляции липогенных генов [141, 148].

Исследования показали, что у пациентов, страдающих ВУ, содержание перекиси липидов в сале после лечения, особенно за счет снижения перекиси сквалена, значительно уменьшилось. Таким образом признано, что увеличение свободных жирных кислот в коже и уменьшение количества линолевой кислоты, а также увеличение перекиси сквалена являются характерными изменениями в составе кожного сала у пациентов с ВУ [114].

1.1.3. Фолликулярный гиперкератоз при акне

У пациентов с ВУ процесс кератинизации в устье фолликула нарушен, происходит скопление эпителиальных клеток и кожного сала в устье волосяного фолликула, кератиноциты перемешаны с жировыми включениями. Все это приводит к образованию микрокомедона, микроскопического предшественника всех последующих поражений при акне [156]. В настоящее время считается, что

это является результатом комбинированного действия андрогенов, липидов, микроорганизмов и воспаления. Признана также роль 5α -редуктазы в нижнем сегменте сального мешка, что увеличивает выработку андрогена с последующим фолликулярным гиперкератозом [141]. Тестостерон легко превращается в ДГТ, а изменение липидного состава повышает температуру плавления кожного сала и блокирует его экскрецию, что приводит к аномальному ороговению в области сального протока волосяного фолликула.

1.1.4. Обсемененность *Cutibacterium acnes*

Угри являются результатом комбинированного действия бактерий и воспалительных факторов в сальной железе волосяного фолликула. При нормальных обстоятельствах кожа может противостоять влиянию внешних факторов в том, что многие микробы колонизируют поверхность кожи, обеспечивая защитный барьер для кожи. Множество микроорганизмов колонизируют сальную железу, и ведущая роль в части патогенеза ВУ принадлежит *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*). Эта бактерия относится к факультативным грамположительным анаэробам *Corynebacterium brevis*, которые могут выживать в бедной кислородом среде и присутствуют как в нормальной коже, так и при угревых поражениях, особенно в областях богатых сальными железами. Среди них штамм *C. acne* IA играет основную роль в патогенезе угрей особенно средней и тяжелой степени, и находится в конкурентных отношениях с типами II и III. Преобладающая флора будет определять, разовьется ли патогенез угрей. В силу своих уникальных физических и химических свойств, *C. acnes*, обладая низкой токсичностью, может вызывать не только угри, но и приводить к распространенным послеоперационным инфекциям и даже вызывать различные другие и поздно диагностируемые заболевания, например сердечно-сосудистой, пищеварительной или нервной системы [81]. В исследовательском отчете

указывалось, что *C. acnes* также является основной загрязняющей бактерией в продуктах крови [130].

C. acnes высвобождает многие ферменты, такие как протеиназы, липазы и гиалуронидазы, которые расщепляют кожное сало до свободных жирных кислот и пептидов. Бактерия продуцирует также хемотаксические факторы, которые являются неотъемлемой частью воспалительного каскада. Эти факторы способствуют воспалительному характеру угрей, побуждая моноциты секретировать провоспалительные цитокины, такие как фактор некроза опухоли-альфа (TNF- α), ИЛ-1 β и ИЛ-8 [19]. Воспалительный ответ на бактерии и продукты их метаболизма закупоривают протоки кожного сала, тем самым способствуя размножению других бактерий, таких как Золотистый стафилококк, что приводит к образованию папул, пустул и узлов [145].

1.1.5. Воспаление при акне

Клеточные продукты *C. acnes* стимулируют рекрутирование CD4 лимфоцитов и нейтрофилов. Эти воспалительные клетки проникают в стенку фолликула, вызывая разрушение барьера фолликула. Это приводит к высвобождению липидов кератиноцитами и *C. acnes* в окружающую дерму, вызывая дальнейший каскад воспалительных цитокинов и нейропептидов включая субстанцию P (SP) [156].

Последняя представляет собой пептидное вещество с высокой биологической активностью, которое существует в коже, центральной и периферической нервной системе, может вызывать пролиферацию T-клеток и усиливать активность и функцию фагоцитов с образованием реактивного кислорода. Активные формы кислорода и высвобождение лизосомальных ферментов, опосредуют воспаление. Исследования *in vitro* показали, что SP участвует в развитии акне, способствуя производству липидов и значительно увеличивая объем и количество клеток сальных желез [146]. SP вызывает очень сильную иммунную реакцию в ответ на

формирование акне [147]. Кроме того, она может также участвовать в кожных иммунных и воспалительных реакциях, индуцируя экспрессию провоспалительных факторов в фагоцитах и кератиноцитах.

1.1.6. Генетические факторы

Многочисленными исследованиями показано, что заболеваемость и прогноз ВУ имеют определенную связь с генетическими факторами. Большое исследование, основанное на 458 парах монозиготных близнецов и 1099 парах дизиготных близнецов, показало, что повышенный риск появления угрей имеет значительную отягощенность семейным анамнезом. Люди с семейным анамнезом угревой сыпи имеют в 2,5 раза больший риск возникновения ВУ по сравнению с группой с отрицательным анамнезом, а вероятность развития угрей у гомозиготных близнецов достигает 80% [31]. Как было показано в более раннем исследовании на примере 204 человек в возрасте 25 лет и старше угри у взрослых развиваются на фоне генетической (семейной) отягощенности. Исследователи показали, что наследственность играет роль в способности фолликулов становиться устойчивыми к появлению угрей в зрелом возрасте. Наличии угрей взрослых у родственников первой степени (родителей или сибсов) ведет к высокому риску развития угрей взрослых у последующих родственников [62] и является также предиктором развития подростковых акне [29]. Хотя генетический механизм наследования ВУ не до конца ясен, широко известны генетические факторы, влияющие на раннее начало, тяжесть и упорство к лечению. Поиск потенциальных генов может способствовать появлению новых методов лечения.

1.1.7. Психологические факторы

Вульгарные угри обычно появляются на лице, спине, или даже шее. По некоторым данным 85% людей в мире так или иначе страдают ВУ [44]. Несмотря

на то, что акне это удел подросткового возраста, заболевание может появиться и в более старшем возрасте. Несмотря на то, что акне не вызывают серьезных осложнений и тем более инвалидности, их психологическое воздействие и социальные последствия весьма значительны и постепенно становятся биопсихосоциальной моделью. Акне имеют длительный хронический характер течения и долгосрочные воспалительные процессы могут в итоге привести к косметическим дефектам. Исследования показали, что среди молодых людей, серьезные психологические последствия, связанные с рубцеванием акне достигают 20% [151]. Исследования показывают, что психологический стресс влияет на продукцию кожного сала у подростков с акне, что предполагает значительную связь между стрессом и тяжестью папуло-пустулезных угрей. Тяжелая степень угрей, связанная со стрессом, может быть вызвана факторами, независимыми от количества кожного сала [152]. Во время болезни на пациентов будут влиять различные психологические эффекты, однако, сам по себе стресс не может вызвать угри. Тем не менее, исследования показали, что при наличии ВУ стресс утяжеляет их клиническую картину [44]. Было обнаружено, что у больных, находящихся в состоянии стресса, скорость заживления ран, в том числе и акне, значительно снижается и это удлиняет течение заболевания, делает его более тяжелым и приводит к снижению терапевтического ответа [74].

1.1.8. Диетические факторы

Начало акне нередко связано с ежедневными жизненными привычками. Диетические факторы могут вызывать или усугубить акне, в основном за счет регулирования инсулина и инсулиноподобного фактора роста (IGF) через сигнальный путь PI3K-Akt-mTORC1 [101]. Инсулин может стимулировать свободный синтез андрогенов, а также стимулировать печень к секреции IGF-1. Помимо стимуляции синтеза андрогенов, IGF-1 также может влиять на сигнальную трансдукцию рецепторов андрогенов, увеличивать ДГТ и стимулировать

пролиферацию клеток сальных желез. Способствует синтезу липидов и выработка воспалительных факторов [99].

В настоящее время считается, что диеты с высоким содержанием сахара, углеводов и большого количества молочных продуктов могут содействовать повышению секреции инсулина и IGF-1, и в результате развития толерантности к инсулину и возникает акне. Прием пищи с высоким содержанием сахара и высоким содержанием жиров повышает уровень сахара в крови, а увеличение секреции инсулина приводит к гиперинсулинемии и резистентности к инсулину и увеличивает секрецию IGF-1 и андрогенов, вызывая или усугубляя акне. Гиперинсулинемия снижает уровни инсулиноподобного фактора роста, связывающего белок 3, стимулирует повышенную секрецию свободного IGF-1, а свободный IGF-1 является мощным митогеном, воздействующим на сальные протоки волосяного фолликула и через гиперкератоз способствует появлению угревой сыпи. Диета с низким содержанием сахара может повысить чувствительность к инсулину, что может улучшить состояние акне [99, 101]. Исследование показало [25], что уровни IGF-1 и mTOR (mammalian target of rapamycin) в сыворотке пациентов с угрями были значительно выше, чем в нормальной группе, а FoxO1 (forkhead box protein O1) у пациентов с угрями был больше экспрессирован в цитоплазме, в то время как в нормальной группе эта экспрессия была более выражена в ядре, а при диете с высоким содержанием сахара и в цитоплазме. Молоко является одним из факторов высокого риска развития акне. Многие исследования показали, что обезжиренное молоко является более комедоногенным, чем цельное молоко. Считается, что при производстве обезжиренного молока происходят изменения биологически активных молекул, таких как глюкокортикоиды и трансформирующий фактор роста β , гормоны, сходные с тиреотропином и опиатами, и происходят изменения в их взаимодействиях со связывающими белками. Существует также вероятность того, что гормональный баланс обезжиренного молока может быть нарушен, в результате чего потребление обезжиренного молока может привести к усилению

комедогенеза [24]. Более того, для поддержания надлежащей консистенции производители обезжиренного молока добавляют к нему сывороточные белки, такие как α -лактоальбумин, который может стимулировать секрецию инсулина, а также казеин, который может стимулировать секрецию IGF-1. Таким образом потребление молока может увеличить соотношение IGF-1 / IGFBP-3 за счет увеличения свободного IGF-1, что приводит к усугублению акне [101]. Кроме того, молоко содержит активные IGF-1 и IGF-2, а эстрогены, прогестерон, предшественники андрогенов и стероиды 5α редуктазы также могут вызывать угревую сыпь. Потребление молока приводит к подавлению экспрессию гена фактора транскрипции гена-хранителя белка P53 и экспрессию гена ДНК-метилтрансферазы 1 (DNMT1), влияя на активность транскрипции, выживание клеток и апоптоз. МикроРНК(MiRNAs) в молоке, особенно miRNA-125b, непосредственно нацелены на ген TP53 и его зависимые генные регуляторные сети, влияя на экспрессию ключевых генов в клеточном гомеостазе, таких как FoxO1, PTEN, SESN1, SESN2, IGF1R, рецептор андрогена, BIRC5 и т.д. MiR-NA-148a в молоке и молочном жире таргетно воздействует на DNMT1, а сниженная экспрессия DNMT1 дополнительно снижает активность гистондеацетилазы 1, участвующей в регуляции структуры хроматина и доступе транскрипции. Примером опосредованного молоком пути с участием miRNA-p53-DNMT1 является промоторная регуляция сурвивина (BIRC5), которая по-новому объясняет связь между потреблением молока и обыкновенными угрями. Исследования показывают, что постоянное употребление молока может подавлять полученные из молока miRNA, входящую в сигнальные пути p53- и DNMT1, становясь, таким образом, неучтенным фактором риска для вульгарных угрей [100]. В 2012 году Исмаил и др. провели исследование 44 пациентов с ВУ, где была выявлена положительная корреляция между появлением прыщей и злоупотребление молоком и мороженым [71].

Цинк является микроэлементом, который необходим для развития и функционирования кожи человека. Было показано, что он обладает

бактериостатическим действием против *S. acne*, ингибирует хемотаксис и снижает выработку провоспалительного цитокина - TNF- α [38]. Исследования подтвердили, что у пациентов с акне часто наблюдается дефицит цинка [27], и его пероральные добавки положительно влияют на лечение воспалительные акне [49, 50, 102].

Соотношение омега-6 и омега-3 жирных кислот в результате диеты является одним из факторов, который модулируют воспалительный механизм. Большое потребление омега-3 жирных кислот может ингибировать продукцию провоспалительных цитокинов, обладая терапевтическим эффектом при акне [37]. Лейкотриен В4 (LTB4) широко известен как вещество, которое регулирует выработку кожного сала. Омега-3 жирные кислоты, и, в частности, эйкозопентаеновая кислота (EPA), полученная из рыбьего жира и γ -линоленовой кислоты, которая входит в состав масла бурачника, препятствуют превращению арахидоновой кислоты в LTB4. Все сальные железы обладают способностью вырабатывать провоспалительные субстанции включая LTB4, используя для этого структуры, образующиеся в результате расщепления жиров, полученных из рациона. Рыбий жир, особенно EPA, может ингибировать выработку LTB4 и предотвращать воспалительные процессы [121]. Омега-3 жирные кислоты обладают способностью снижать уровни IGF-1, что также говорит о том, что они могут оказывать благоприятное воздействие при лечении угрей [37].

Влияние диеты и пищевых добавок на течение обыкновенных угрей все еще является очень спорным вопросом, и не должно быть оставлено без внимания. Контроль уровня сахара в крови, ограничение или отказ от молочного и сывороточного белка, а также следование диете на основе цельных продуктов, богатой питательными веществами, являются одними из лучших способов естественного лечения акне.

Помимо следования здоровой, насыщенной питательными веществами диете и экспериментов с добавками, изменения других факторов образа жизни может помочь контролировать акне. Курение в значительной степени связано с угрями

помимо развития многих других проблем со здоровьем, включая рак легких и болезни сердца. Поэтому так важно бросить курить - не только, чтобы уменьшить симптомы угрей, но и улучшить общее состояние здоровья [41]. Воздействие солнца и высокая температура окружающей среды также увеличивают повреждение кожи от угрей. По мере повышения температуры тела человека секреция сальных желез будет увеличиваться. Если температура поднимется на 1 градус, объем секреции сала увеличивается на 10%, что приводит к обострению акне. Солнечный свет также может вызывать определенные виды угрей, которые возникают, когда лучи Ультрафиолет А взаимодействуют с химическими веществами в определенных средствах по уходу за кожей и солнцезащитными средствами и вызывают аллергические реакции. В современной жизни многим людям часто приходится пользоваться косметикой. Неправильное использование косметики и длительное применение косметических средств со специями, тяжелыми маслами и жидкими основами будут раздражать угревые высыпания, приводя к дальнейшему ухудшению состояния [72]. Эти факторы не следует недооценивать при развитии заболевания.

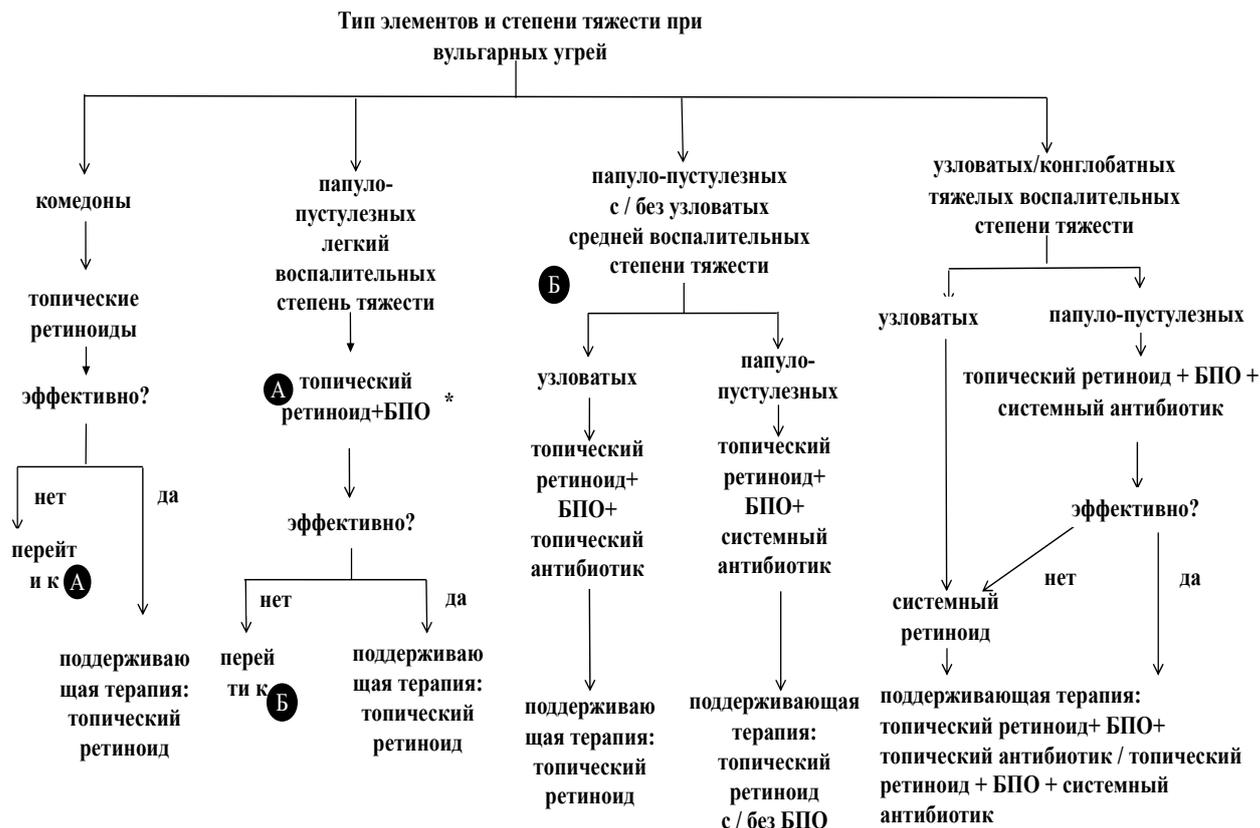
Угревая болезнь вызывается многими факторами и уровнем экспрессии множества генов. Генетика и окружающая среда играют важную роль в патогенезе акне. В настоящее время генетика признана ведущим звеном в предрасположенности к ВУ, реализующейся под влиянием факторов окружающей среды при наличии этнических различий. Дальнейшее углубленное изучение акне, будет способствовать лучшему пониманию патогенеза ВУ, как общего заболевания кожи, а также обеспечит теоретическое и практическое руководство для ранней диагностики, индивидуального лечения и профилактики акне.

1.2. Современные методы лечения акне в зависимости от тяжести

Цели лечения угревой сыпи состоят в том, чтобы вызвать очищение поражений кожи, сохранить ремиссию и предотвратить рецидив, а также

физические и психологические осложнения. Лечение вульгарные угри проводится в зависимости от степени тяжести и преобладающего элемента угревой сыпи (Рисунок 1). Исходную степень тяжести и результаты терапии оценивали с помощью Дерматологического индекса акне (ДИА), рассчитываемого по количеству комедонов, папул, пустых и узлов с индексацией по специальной формуле от 1 до 15. В этом интервале по значению ДИА выделяется три степени тяжести угревой сыпи: ДИА от 1 до 5 -- легкая, от 6 до 10 средняя и от 11 до 15 – тяжелая степень [5]. Лечение угрей может быть медикаментозным и немедикаментозным. Поскольку акне являются хроническим заболеванием, медикаментозное лечение можно разделить на две фазы: индукционная терапия и поддерживающая терапия. Немедикаментозное лечение включает физиотерапию, такую как лазеротерапия, фототерапия, химический пилинг и удаление комедонов. Тем не менее, они не являются основой лечения акне.

Фаза индукционной терапии направлена на то, чтобы вызвать ремиссию акне, которая может быть достигнута с применением наружной или системной терапии.



Примечание: * — поочередно, бензоил пероксид наружно может использоваться с наружными антибиотиками при акне легкой степени; тем не менее, комбинирование с ретиноидами предпочтительнее

Рисунок 1 – Алгоритм лечение больных вульгарными угрями в зависимости от степени тяжести [144]

Комбинированные оральные контрацептивы и спиронолактон могут быть рассмотрены для лечения угрей у женщин, которые не реагируют или не переносят последнюю терапию, при ассоциации обострений акне с менструациями или для женщин с признаками или симптомами гиперандрогении (акне, гирсутизм, олигоменорея).

1.2.1. Наружная терапия

Наружные методы лечения являются основными при угрях легкой степени. Они также допустимы при акне средней степени тяжести. Местные средства играют важную роль и в фазе ремиссии и поддерживающего лечения. Сегодня есть

много доступных наружных препаратов. Обычно используют: топические ретиноиды, бензоила пероксид (БПО) и антибиотики. Доступными являются и фиксированные комбинированные препараты.

Топические ретиноиды

Как производное витамина А, ретиноиды доказали свою эффективность в качестве первой линии терапии не воспалительных акне и большинства воспалительных угрей, независимо от степени тяжести. Ретиноиды эффективны против образования микрокомедонов и комедонов и обладают противовоспалительным действием [142]. Ретиноиды показаны в качестве монотерапии при угрях средней степени тяжести в сочетании с другими наружными или оральными средствами для лечения угрей средней и тяжелой степени, а также в качестве поддерживающей терапии после достижения целей лечения и прекращения приема пероральных препаратов [19, 155]. Обычно используемые препараты для наружного применения ретиноиды представлены в виде третиноина, адапалена и тазаротена. Третиноин был первым топическим ретиноидом со множеством компонентов ретинойной кислоты разной активности, которые в процессе дальнейших разработок становились более эффективными и с меньшими побочными эффектами [137,138, 142]. Адапален является наиболее широко применяемым в клинической практике наружным лекарственным средством из ретиноидов третьего поколения. Базовая молекулярная структура полиароматического кольца заменяет нестабильную двойную связь в производных ретиноидов и обладает уникальной химической стабильностью. Адапален также играет роль в нормализации эпидермальной кератинизации и процесса дифференцировки, воздействуя, таким образом, на механизмы обыкновенных угрей. Адапален уменьшает образование угрей, нормализуя эпителиальные клетки волосяного фолликула, и подавляет воспалительную реакцию, опосредованную клеточным ответом. Лечение топическими ретиноидами нередко сопровождается некоторыми побочными эффектами, наиболее распространенными из которых являются зуд, эритема, сухость, жжение и светочувствительность [155]. Результаты

открытого рандомизированного клинического исследования показали, что адапален и изотретиноин оказываются значительно эффективными при лечении угрей, а адапален гель обладает меньшими побочными эффектами и лучшей переносимостью. Это клиническое лечение угрей. Помимо терапевтической эффективности при обострениях угревой сыпи эти препараты являются еще и идеальными наружными средствами для профилактики после улучшения кожных высыпаний [57]. Тазаротен более эффективен, чем третиноин или адапален, хотя адапален менее раздражающий, чем тазаротен. Тазаротен и третиноин не рекомендуются к применению во время беременности [155].

Бензоил пероксид

БПО является специфическим бактериостатическим агентом, который путем высвобождения кислорода при воздействии на цистеин в клетке, подавляет, таким образом, рост *S. acne* [106]. Он обладает смягчающим и кератолитическим действиями, способствуя нормализации функции кератина и разрешению угрей [15, 77]. БПО особенно эффективен при воспалительных угрях, которые характеризуются гнойными пустулами, папулами, кистами и узлами. В высоких концентрациях БПО вызывает умеренную сухость, эритему и шелушение. В целом существуют различные концентрации и типы фармацевтических препаратов для лечения ВУ на выбор [104]. Для повышения эффективности их можно использовать как в монотерапии, так и в сочетании с другими наружными лекарственными средствами лечения вульгарных акне [15].

Салициловая кислота

Салициловая кислота 2–3% концентрации является кератолитическим средством, обладающим как комедолитическими, так и антимикробными свойствами в терапии ВУ. Было показано, что она эффективно уменьшает как воспалительные, так и невоспалительные акне и хорошо переносится [34]. Тем не менее, клинические испытания, демонстрирующие эффективность салициловой кислоты при акне ограничены [129].

Наружные антибиотики

Наружные антибиотики обычно полезны при лечении воспалительных угрей легкой и средней степени тяжести. Наружные формы клиндамицина и эритромицина являются наиболее широко назначаемыми антибиотиками, которые могут ингибировать эстеразу и ее активность, и оказывают не только прямое бактерицидное, но также и противовоспалительное действия. Обнаружено, что антибактериальные свойства этих антибиотиков ингибируют колонизацию сальных желез *S. acne* и имеют небольшой антикомедогенный эффект [4]. Поскольку применение наружных антибиотиков в качестве монотерапии следует избегать, чтобы предотвратить развитие резистентности, их, как правило, используется в комбинированных формах [109]. Эритромицин и клиндамицин доступны в комбинациях с бензоил пероксид, а клиндамицин - в сочетании с ретиноидами, благодаря чему снижается риск развития резистентности и повышается эффективность [19, 128].

Азелаиновая кислота

Азелаиновая кислота является дикарбоновой кислотой природного происхождения, обладающая комедолитическим, антимикробным и противовоспалительным свойствами [155]. Азелаиновая кислота при наружном применении так же эффективна, как БПО и адапален, в подавлении как воспалительных, так и невоспалительных угрей [134]. Преимущества азелаиновой кислоты включают потенциал для безопасного использования во время беременности и ее эффективность в лечении поствоспалительной диспигментации. Несмотря на то, что, как правило, она хорошо переносится, азелаиновая кислота может, однако, вызывать жжение, покалывание, и гипопигментацию [20].

Фиксированная комбинированная терапия

Фиксированная комбинированная терапия – относительно новое направление в лечении ВУ. Комбинированные наружные препараты с БПО, ретиноидами или антибиотиками являются более эффективными, чем любой

отдельно используемый компонент. Клиндамицин и БПО или адапален и БПО, могут использоваться в качестве вариантов лечения акне легкой и средней степени тяжести [61, 140].

1.2.2. Системная терапия

При среднем и тяжелом течение угревой болезни, как правило, назначается системная терапия.

Пероральные антибиотики

Пероральные антибиотики широко используются при средних и тяжелых ВУ. Антибиотики способны ингибировать колонизацию *S. acnes* сально-волосяных структур и предотвращать дальнейшее воспаление. Выбор антибиотиков в целом основан на патогенезе акне и индивидуальных состояниях пациентов. При выборе антибиотиков для лечения ВУ, в первую очередь следует учитывать более ранние клинически доступные тетрациклиновые антибиотики. Однако, из-за больших побочных эффектов тетрациклина первого поколения, он перестал быть популярным. В настоящее время первым выбором пероральных антибиотиков для лечения папуло-пустулезных воспалительных акне являются препараты тетрациклина второго поколения, такие как доксициклин и миноциклин. Новый пероральный антибиотик Сарециклин, представляет собой тетрациклин узкого спектра действия, который используется для не узелковых ВУ у пациентов с тяжелой и среднетяжелой степени с 9-летнего возраста и старше. Сарециклин значительно уменьшал количество воспалительных элементов акне по сравнению с плацебо в двух крупных многоцентровых рандомизированных двойных слепых исследованиях [105]. Тетрациклиновые антибиотики, также было показано, оказывают прямое противовоспалительное действие путем ингибирования хемотаксиса и матричных металлопротеиназ. Применение препаратов тетрациклина может привести к желудочно-кишечным заболеваниям; доксициклин может быть связан с фоточувствительностью, а миноциклин - с пигментацией

кожи, слизистых оболочек и зубов [84]. Тем не менее, лекарственная абсорбция миноциклина относительно высокая, и следует внимательно наблюдать за побочными реакциями в процессе лечения. Если препараты тетрациклина малоэффективны или наблюдается резистентность к ним, выбор падает на макролиды, такие как эритромицин, азитромицин и кларитромицин, хотя к эритромицину может развиваться резистентность и он используется редко. Поскольку макролидные антибиотики в основном применяются клинически при системных инфекционных заболеваниях, их не следует использовать в качестве препаратов первого ряда при лечении угрей, чтобы избежать влияния на эффект лечения из-за проблемы бактериальной резистентности, вызванной лечением системных инфекционных заболеваний. Во избежание появления лекарственной устойчивости при выборе антибиотиков для лечения угрей следует иметь в виду, что доза и курс лечения должны быть достаточными, и препарат нельзя принимать и прекращать случайным образом. Необходимо избегать увеличения дозы и продления курса лечения произвольно, а также длительного применения в качестве лекарственного средства для предотвращения рецидива. По завершении системной антибактериальной терапии для поддержания ремиссии следует использовать наружные ретиноиды [142].

Системные ретиноиды

Изотретиноин, введенный в виде пероральной капсульной формы, особенно эффективен при лечении акне среднетяжелого и тяжелого течения. Опыт применения изотретиноина более трех десятилетий позволяет более четко определить характеристики эффективности и безопасности [6, 7, 113].

Гормональная терапия

Гормональная терапия является альтернативным методом лечения акне у женщин. Этот вариант может быть особенно ценным для тех, кто нуждается в контрацепции или с признаками гиперандрогении. Эстроген может быть использован для снижения выработки кожного сала. Кроме того, он снижает

выработку андрогенов в яичниках путем подавления выброса гонадотропинов [139]. Пероральные контрацептивы также увеличивают печеночный синтез связывающего половые гормоны глобулина, что приводит к общему снижению циркулирующего свободного тестостерона. Комбинированные оральные контрацептивы, будучи антиандрогенными, эффективны при лечении воспалительных и комедональных угрей у женщин с менархальными последствиями [80]. Спиринолактон, как антиандроген и антагонист альдостерона, связывается с рецептором андрогенов и подавляет продукцию андрогенов. Существуют единичные исследования, демонстрирующие эффективность спинолактона при угревой сыпи, хотя есть и некоторые доказательства его эффективности при лечении гирсутизма [55]. Побочные эффекты спинолактона включают головокружение, болезненность молочных желез и дисменорею [139]. Флутамид, мощный нестероидный антиандроген, обычно назначают при раке предстательной железы, также эффективен для женщин с идиопатическим гирсутизмом и синдромом поликистозных яичников. Низкие дозы флутамида и ципротерона ацетата были эффективны при лечении угрей [42]. Тем не менее, флутамид следует использовать с осторожностью, так как он может вызвать печеночную недостаточность. Преднизон показан для лечения и профилактики фульминантных угрей, у пациентов принимающих изотретиноин при тяжелых узловато-конглобатных акне беременности в конце первого триместра, а также у пациентов с надпочечниковой гиперандрогенией [43].

1.2.3. Дополнительная терапия

Ограничение употребления богатых углеводами продуктов, молочных продуктов или обезжиренного молока, кофе, спиртных напитков, острых приправ и специй, диета с низким гликемическим профилем, лекарственные травы, масло чайного дерева, очищенный пчелиный яд и оральный глюконат цинка, рассматриваются в качестве дополнений при лечении акне. Несмотря на

доказательности эти рекомендации влияют на уменьшение высыпаний при вульгарных угрях [40, 50, 102].

1.2.4. Косметические процедуры

Косметические процедуры могут быть использованы в качестве дополнения или альтернативного лечения акне. Тем не менее, они не относятся к широко доступным. Существует ограниченное количество доказательств в поддержку комедоэкстракции для лечения угревой сыпи [73, 90]. Химический пилинг с гликолевой или салициловой кислотами может быть использован в качестве средства для лечения невоспалительных акне [20, 64], однако, недолгосрочность результатов требует их многократного применения. Некоторые лазерные и фото технологии могут быть полезны для лечения акне, к ним относятся импульсный лазер на красителе, калий-титанилфосфатный лазер, фракционные и нефракционированные инфракрасные лазеры, интенсивный импульсный свет, фотодинамическая терапия (PDT) и источники видимого света широкого спектра с непрерывной волной, такие как синий и сине-красный свет [30, 65]. Из всех лазерных и фототехнологий наиболее убедительно доказана эффективность наличие PDT в лечении акне [2, 3, 92]. Порфирины, которые могут продуцироваться *C. acnes*, могут поглощать свет с образованием синглетных кислородных радикалов, которые убивают бактерии и тем самым редуцируют сальные железы и уменьшают обсемененность *C. acnes*.

1.3. Наружные антимикробные пептиды в терапии акне

C. acnes, будучи причиной воспалительных эффектов вульгарных угрей являются ключевой терапевтической целью. В настоящее время в клинической практике при ВУ наиболее часто используются антибиотики. Несмотря на то, что сегодня существует много различных антибиотических препаратов для лечения

угревой сыпи, остаются проблемы плохой переносимости и лекарственной резистентности [85]. В последнее время результаты некоторых исследований продемонстрировали доказательства того, что АМП играют существенную роль в системе иммунной защиты кожи за счет непосредственно микробной токсичности, а также путем модулирования компонентов врожденной и адаптивной иммунной системы [79, 108]. Антимикробные пептиды, первоначально называемые антибактериальными пептидами, являются ключевыми факторами естественной защиты организма от патогенов. Антимикробные пептиды имеют относительно низкую молекулярную массу, характеризуются термостабильностью, широким антимикробным спектром, низкой минимальной ингибирующей концентрацией, низким уровнем развития лекарственной устойчивости и хорошей ингибирующей эффективностью в отношении грибов, грамотрицательных и грамположительных бактерий [32]. АМП также являются антивирусными и антипротозойными, они могут даже подавлять опухолевые клетки, не убивая нормальные клетки. Антимикробные пептиды часто используются в качестве первой линии защиты от патогенов [26].

Самые внешние части бактериальных мембран богаты кислыми фосфолипидами. Эти головные группы фосфолипидов сильно заряжены отрицательно. Напротив, внешняя часть мембран растений и млекопитающих в основном состоит из липидов без каких-либо сетевых зарядов, поскольку большинство липидов с отрицательно заряженными головными группами в основном изолированы во внутреннем листке плазматических мембран. Селективности антимикробного пептида, как видно на Рисунке 2, структура клеточных мембран млекопитающих и микроорганизмов отличается присутствием холестерина между клеточными мембранами [158]. Так как нет холестерина между клеточными мембранами микроорганизмов, и по принципу сильного электростатического и гидрофобного взаимодействия пептид легко действует на микроорганизмы по принципу селективности. Таким образом, антимикробный пептид не прицепляется к обычным клеткам млекопитающих, а универсально,

работая по принципу селективности, легко прицепляются к стенкам клеточной мембраны *S. acnes*. Пептид образует поры в мембранах микробной клетки за счет электропорации, реакция с мембраной происходит через взаимодействие положительно заряженных остатков пептида и отрицательно заряженных фосфолипидов мембраны мишени. Последующие конформационные изменения позволяют двум половинкам молекулы как ножницами разрезать мембрану, нарушая целостность клеточной стенки, что, в итоге, приводит к осмотическому лизису клетки.

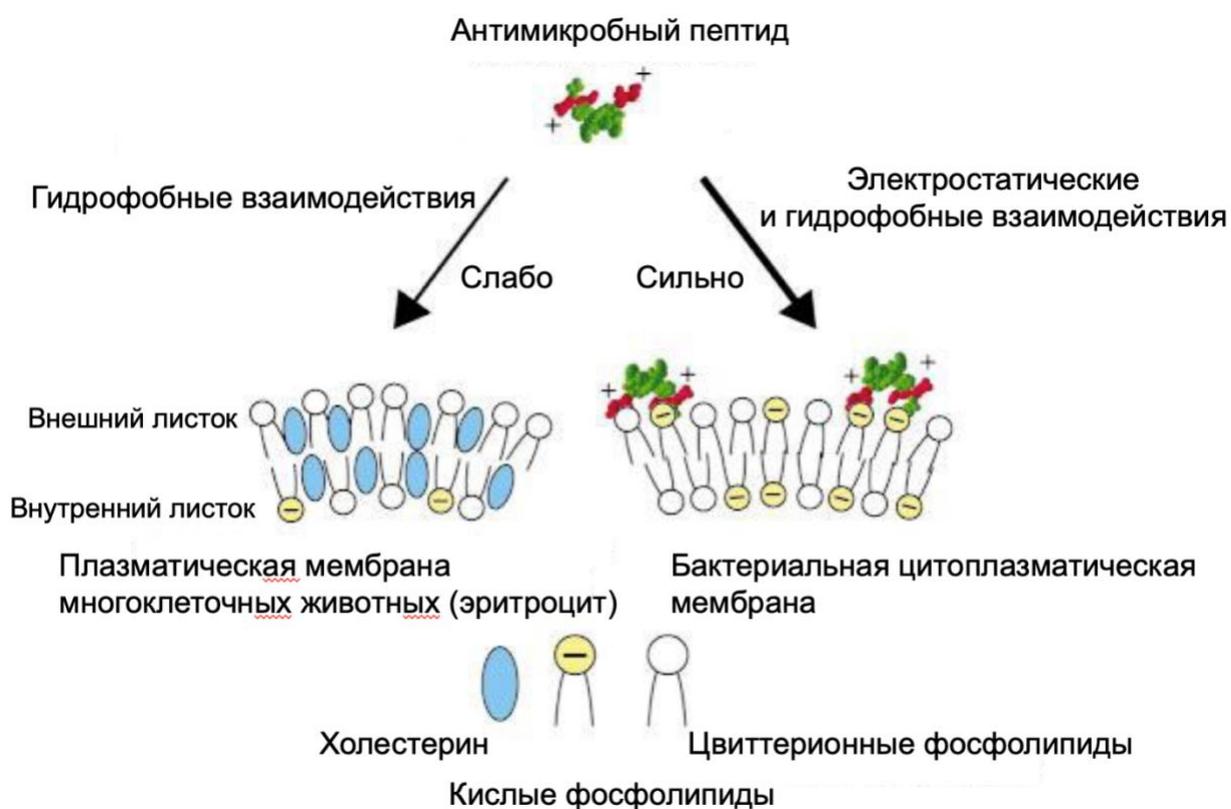


Рисунок 2 – Молекулярные основы клеточной селективности антимикробных пептидов [158]

Преимущество антимикробных пептидов состоит в том, что они, как правило, нацелены на мембраны микробных клеток и клеточные стенки, что затрудняет развитие у микробов полной устойчивости к ним [107]. Таким образом, антибактериальные пептиды представляют интерес для исследователей по причине

их целевой специфичности, быстрого времени начала действия, и отсутствия риска развития резистентности. Сегодня уже доказано, что различные антибактериальные пептиды могут быть использованы против *S. acnes* и обладают терапевтическим потенциалом при ВУ [98, 112, 157, 158].

Гранулизин — это цитолитическая и провоспалительная молекула, которая продуцируется активированными цитотоксическими Т-лимфоцитами человека и натуральными киллерами. Гранулизиновые пептиды являются бактерицидными, демонстрируя преимущество перед стандартными бактериостатическими антибиотиками в борьбе с *S. acnes*. Гранулизин и синтетические пептиды, полученные из гранулизина, имеют пять α -спиральных доменов и обладают способностью гранулизина убивать *S. acnes* [98]. Клиническое исследование эффективности GDPs для оценки их потенциального использования как наружного средства, содержащего GDP-20, в лечении обыкновенных угрей показало достоверную значимость при 2-недельном ($p = 0,007$) и 4-недельном ($p = 0,018$) применении [88]. GDPs обладает значительным уменьшением количества наблюдаемых пустул и обладает терапевтическим потенциалом для улучшения воспалительных вульгарных угрей благодаря его антимикробной активности [88, 153–156, 159]. Этот полипептид представляется альтернативой для лечения акне, его бактерицидная активность заключается в способности молекулы быть токсичной в присутствии *S. acnes*, ингибируя ее рост и пролиферацию.

Антимикробный пептид CEN1HC-Br, который был выделен из зеленых морских ежей, обладает двойной функцией. В качестве антимикробного пептида он выступает против трех распространенных бактериальных штаммов кожи, включая *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus* и *Cutibacterium acnes*. Контролируемое исследование с использованием минимальной ингибирующей концентрации показало, что CEN1HC-Br обладает более высокой активностью, чем клиндамицин, против 15 клинически изолированных штаммов *S. acnes*. В то же время CEN1HC-Br может играть противовоспалительную роль, подавляя Толл-подобный рецептор 2, вызывая врожденный иммунный ответ и подавляя

воспалительный ответ и стимулируя пролиферацию макрофагов, нейтрофилов, эозинофилов и Т-лимфоцитов [66, 75].

Широко признано, что катионные антимикробные пептиды обладают мощными микробицидными свойствами [53, 58, 98, 158]. MX-594AN — это антибактериальный катионный пептид для наружного лечения легких и умеренных вульгарных угрей, при которых активность катионных антимикробных пептидов может быть обусловлена их антимикробной активностью, способностью нейтрализовать провоспалительные бактериальные факторы, такие как липотейхоевая кислота и прямым противовоспалительным действием на клетки хозяина. MX-594AN завершил пять клинических испытаний - три исследования фазы I и два исследования фазы II. Результаты Фазы II продемонстрировали эффективность средства против всех типов акне. Примечательно, что они ингибировали продукцию провоспалительных цитокинов в относительно низких концентрациях. Например, концентрации MX-594AN, которые приводили к 50% ингибированию высвобождения ИЛ-12 и TNF- α , составляли 50 и 26 мкг / мл соответственно [57].

Исследование другого пептида, названного Cathelicidin-BF, который идентифицирован из ядов змей *Bungarus flaviatus*, показало, что он обладает очень сильной активностью против *S. acnes*. Это было подтверждено на модели акне мышинных ушей, где наружное применение антимикробного пептидного геля с очевидностью ингибировало воспалительную реакцию [150]. Было продемонстрировано, что несколько антимикробных пептидов, включая пентагидрохлорид омиганана MBI-226, липогексапептид HB1345 и пептиды кожи лягушки и др. воздействуя на внутриклеточные молекулярные мишени, подавляли рост *S. acnes*, тем самым клинически улучшая угревую сыпь [115, 123, 126].

В последние годы, углубленное изучения АМП, при различных кожных заболеваниях, как известно, показало важную роль АМП в патогенезе акне, что имеет большое значение для совершенствования лечения акне в будущем. Перспективы продолжения более углубленных исследований по терапевтическому

потенциалу антимикробных пептидов при ВУ весьма обнадеживающи, как открывающие новые возможности для лечения акне.

1.4. Системный изотретиноин в терапии акне

Системные ретиноидные препараты, обычно используемые в клинике для орального лечения ВУ, представляют собой группу ретиноидов первого поколения, включающую третиноин, изотретиноин и ретинол. Одним из них является изотретиноин, его часто назначают при рефрактерности и склонности к рецидивам угрей, включая молниеносные угри. В целом лечение больных ВУ проводится в зависимости от степени тяжести заболевания у конкретного больного и состоит из системных и наружных средств. Системная терапия акне включает в себя антибактериальные, гормональные препараты, а также системные ретиноиды. По последним данным, системные ретиноиды являются ключевыми терапевтическими средствами для лечения акне.

ВУ с тяжелыми поражениями, узловатые и конглобатные акне [139]. Он также может быть использован в качестве препарата первого выбора для пациентов, которые нечувствительны к антибиотикам и с лекарственной устойчивостью, а также у больных с серьезными психологическими последствиями в связи с заболеванием ВУ [109]. На сегодняшний день изотретиноин наиболее эффективно применяется для лечения обыкновенных угрей, восстанавливает все основные патогенные факторы и в наибольшей степени предотвращает образование рубцов на угрях [109].

Изотретиноин является липофильным препаратом и оптимально всасывается при приеме с пищей, особенно с высоким содержанием жиров, высококалорийной едой [46]. Вопросы выбора правильной дозировки системного изотретиноина всегда были проблемой клинической практики, и ее следует всесторонне оценивать, исходя из веса пациента, степени тяжести угрей, эффективности других противоугревых препаратов и их неблагоприятного воздействия.

Рандомизированный двойной слепой протокол, по оценке эффективности изотретиноина при ВУ по сравнению с плацебо, продемонстрировал уменьшение числа узлов и кист на 17% через один месяц ($p < 0,001$) и 32% через два месяца наблюдения ($p < 0,008$). Средняя максимальная полученная доза при этом составила 1,2 мг / кг / сутки. Среднее время полного клиренса за один курс терапии составило шесть месяцев. Те, кто полностью очистился, находились в стадии ремиссии в среднем в течение 38 месяцев. Биопсия кожи и количественное измерение выработки кожного сала во время терапии показали значительное уменьшение размера и снижение функции сальных желез [113].

Были изучены различные другие дозы перорального изотретиноина при лечении конглобатных и кистозных угрей, как это видно из исследования, сравнивающего три разных дозы: 0,1, 0,5 и 1 мг / кг / день, которые продемонстрировали значительный клинический ответ на лечение всеми дозами без существенной разницы между ними. Однако частота рецидивов была выше в группах с более низкой дозой (0,1 и 0,5 мг / кг / день). При дозе 0,5 мг / кг / сутки у 20% больных возникла необходимость повторного лечения, тогда как при дозе 0,1 мг / кг / сутки в 42% случаев было проведено повторное лечение в течение трехмесячного периода наблюдения [135].

Согласно российским рекомендациям начинать прием изотретинона следует с дозы 0,5 мг на кг массы тела и увеличивать до допустимого, пока не будет достигнута кумулятивная доза от 120 мг до 150 мг на кг массы тела. Длительность терапии при этом должна составлять от 16 до 24 недель [18]. Было рекомендовано кумулятивное дозирование изотретиноина, которое должно сбалансировать эффективность и риск побочных эффектов [22, 48]. Поскольку побочные эффекты связаны с дозой, успешно применяется терапия низкими дозами изотретиноина у пациентов с папуло-пустулезными угрями легкой и средней степени тяжести [35].

Побочные эффекты в зависимости от дозы, в основном ограничиваются кожей и слизистыми оболочками, хорошо переносятся и обратимы. Обычные побочные эффекты включают хейлит, дерматит, конъюнктивит, ксероз и сухость

слизистой оболочки носа с возможным носовым кровотечением. Другими редкими побочными эффектами являются артралгия, снижение аппетита и усталость. Отклонения лабораторных показателей ограничиваются повышением уровня аспартата в сыворотке, аланиновых трансаминаз и гипертриглицеридов, которые все возвращаются в норму после прекращения терапии [21, 113, 135]. Пока нет единого мнения по поводу депрессии и суицида от применения перорального изотретиноина, тем не менее, пациентам с депрессией и перепадом настроения рекомендуется соблюдать осторожность [132].

Поскольку изотретиноины тератогенны, они абсолютно противопоказаны у беременных женщин, планирующих беременность, во время грудного вскармливания и у пациентов с серьезной аллергической реакцией на лекарственные средства. Лицам, принимающим изотретиноин, не разрешается сдавать кровь вовремя и по крайней мере в течение одного месяца после прекращения терапии из-за риска тератогенности [45].

Хотя упомянутые побочные эффекты изотретиноина встречаются часто, большинство из них имеют незначительные клинические проявления и являются обратимыми, развитие же тяжелых состояний встречается редко. Таким образом, рекомендации для раннего применения системного изотретиноина для пациентов, которые соответствуют критериям лечения, являются высоко целесообразными. Изотретиноин демонстрирует очень высокую эффективность при угревой сыпи, приводящей к рубцам или дистрессам, или рефрактерным к другим видам лечения и способствует достижению удовлетворительного качества жизни пациентов с вульгарными угрями.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика обследованных пациентов

В исследовании участвовали больные, обращавшиеся и наблюдавшиеся в Клинике кожных и венерических болезней Сеченовского университета общим числом 60 пациентов, из них 25 мужчин и 35 женщин в возрасте от 18 до 34 лет ($23,43 \pm 4,41$ лет) с диагнозом «Вульгарные угри средней степени тяжести». Давность заболевания составила от 1 года до 8 лет, из них 47 больных (78,3%) продолжительность болезни составляла от 3 до 6 лет. Многие больные ранее применяли разные методы лечения многократными курсами: системные и наружные антибиотики, метронидазол, антиандрогены, наружные средства, плазмолифтинг, чистки, пилинги, мезотерапию, физиотерапевтические процедуры и др., в результате чего не было достигнуто значимого и стойкого клинического эффекта.

Скрининг и критерии отбора пациентов

Из общего числа в 110 амбулаторных больных, подвергнутых первичному скринингу, было отобрано 12 больных акне для пилотного исследования и 60 пациентов для основного в соответствии с разработанными критериями включения / невключения, и которые подписали информированное согласие.

Критерии включения пациентов в исследование:

1. Мужчины и женщины старше 18 лет;
2. Установленный диагноз "Угри обыкновенные" средней степени тяжести;
3. Отсутствие приема антибактериальной или любой другой системной терапии не менее чем за 30 дней до начала исследования;
4. Отсутствие соматической или психической патологии;
5. Больные, подписавшие информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии не включения пациентов в исследование:

1. Дети до 18 лет;
2. Женщины, планирующие беременность, беременные и кормящие;
3. Прием антибактериальной или любой другой системной терапии, менее чем за 30 дней до начала исследования;
4. Пациенты, не желающие отменять другие топические средства;
5. Наличие соматической или психической патологии.

Критерии исключения пациентов из исследования:

1. Отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании;
2. Наступившая беременность;
3. Несоблюдение правил применения препаратов, предписанных врачом.

2.2. Дизайн исследования

Для решения первой задачи, перед основным исследованием, было проведено MALDI TOF MS тестирование на пилотной группе из 12 больных акне для оценки уровня антимикробной активности АМП GDP-20 в отношении в первую очередь *S. acnes*.

В основное исследование было отобрано 60 пациентов со средней степенью тяжести вульгарных угрей. Исследование являлось проспективным сравнительным с оценкой терапевтического эффекта в двух группах сравнения по 30 больных каждая. Первая группа пациентов, получающих антимикробных пептидов, содержащие GDP-20 для наружного применения два раза в день на пораженную кожу после умывания и системный изотретиноин (Роаккутан) в фиксированной низкой дозе 0,1–0,2 мг / кг / день; вторая группа пациентов, получающих монотерапию изотретиноином в тех же дозах с наружными индифферентными средствами в течение 16 недель.

Первый визит (0 неделя) – осмотр больного с подсчетом высыпных элементов и оценкой тяжести с помощью Дерматологического Индекса Акне (ДИА) и

международного критерия IGA, исследование функции сальных желез (себометрия), исследование влажности кожи (корнеометрия), мониторинг функции печени (АЛТ, АСТ, триглицериды, общий холестерин, креатинин), определение дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ), фотографирование (при согласии пациента).

Второй визит (16 неделя) - осмотр больного с подсчетом высыпных элементов, определения ДИА, IGA и ДИКЖ, исследование функции сальных желез (себометрия), исследование влажности кожи (корнеометрия), мониторинг функции печени (АЛТ, АСТ, триглицериды, общий холестерин, креатинин), оценка переносимости препаратов, фотографирование (при согласии пациента).

Для оценки состояния больных в более отдаленные сроки спустя еще 16 недель после второго визита больным в on-line формате была предложена анкета с готовыми ответами: без высыпаний, значительно лучше, незначительно лучше, и хуже, чем до исследования.

В целом дизайн исследования представлен на Рисунке 3.



Рисунок 3 – Схема дизайна исследования

2.3. Клинические методы исследования

Проведенное исследование относится к проспективным, сравнительным, рандомизированным с оценкой терапевтического эффекта в двух группах сравнения по 30 больных.

Первая группа пациентов (основная), получала антимикробные пептиды, содержащие GDP-20 для наружного применения два раза в день на пораженную кожу лица после умывания и системный изотретиноин в фиксированной низкой дозе 0,1–0,2 мг / кг / день; вторая группа пациентов (группа сравнения), получала лечение в виде монотерапии изотретиноином с наружным использованием индифферентных средств ухода за кожей лица. Наблюдение за больными продолжалось на протяжении 16 недель. Пациентам рекомендовалось принимать системный изотретиноин во время еды, при этом избегать обезжиренной диеты и воздерживаться от чрезмерного употребления жирной пищи.

Пациенты обеих групп получали лечение в течение 16 недель. Для оценки состояния больных и результатов терапии в поздние сроки через 16 недель после окончания лечения их снова обследовали, и их улучшение было определено и сравнено.

Побочные эффекты изотретиноина изучались и фиксировались при каждом посещении дерматолога.

2.4. Оценка тяжести акне методом ДИА и IGA

Индексация клинических проявлений дерматозов до, в процессе и после курса терапии является инструментом объективизации оценки клинического состояния и динамики симптомов. В рамках исследования всем больным проводилось лав в виде электронного калькулятора (Рисунок 4), совмещённого с базой данных [5].

ДИА представляет собой сумму баллов количественной выраженности каждого из основных клинических симптомов акне (комедоны, папулы, пустулы, узлы), которая рассчитывается по формуле: $ДИА = A + B + C + D$, где коэффициент A отражает число комедонов, B – папул, C – пустул и D – узлов. Минимальный возможный ДИА составляет 0, что означает отсутствие признаков ВУ, а максимальный –15, что соответствует наиболее тяжёлой степени акне. В этом интервале по значению ДИА выделяется три степени тяжести угревой сыпи: ДИА от 1 до 5 – лёгкая, от 6 до 10 средняя и от 11 до 15 – тяжёлая степень. Числовые значения коэффициентов представлены в Таблице 1.

Таблица 1 – Коэффициенты ДИА

	A	B	C	D
Отсутствуют	0	0	0	0
Единичные (< 5)	1	1	2	3
Умеренные (6-15)	2	2	3	4
Много (> 15)	3	3	4	5

Дерматологический Индекс Акне (ДИА)

	Комедоны	Папулы	Пустулы	Узлы
Отсутствуют	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Единичные < 5	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Умеренно 6-15	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Много > 15	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Рисунок 4 – Интерфейс электронного калькулятора ДИА при введении показателей клинической симптоматики конкретного больного

Кроме того, по доминированию того или иного элемента можно выделить комедональную, папулёзную, пустулёзную и/или узловатую формы. Наконец при заполнении этого интерфейса производился подсчет высыпных элементов акне для последующей оценки эффективности терапии исходя из динамики их регресса.

Параллельно с ДИА степень тяжести у каждого больного оценивали по международному критерию IGA (Investigator's global assessment), имеющему пятиступенчатую градацию тяжести: 0 – Чисто, может присутствовать остаточная гиперпигментация и эритема; 1 – Почти чисто, немного разрозненных комедонов и единичных небольших папул ; 2 – Легкая степень, несколько комедонов и несколько папул и пустул. Нет узлов; 3 – Средняя степень, много комедонов, папул и пустул, может присутствовать единичный узел; 4 – Тяжелая степень, лицо покрыто комедонами, множество папул и пустул, может присутствовать небольшое количество узлов и кист; 5 – Очень тяжелая степень, лицо покрыто сильно воспаленными акне-элементами при наличии узлов и кист [67].

2.5. Оценка качества жизни пациентов с акне методом ДИКЖ

Во всех двух группа больных, прошедших отбор в клиническое исследование, определялось качество жизни по дерматологическому индексу качества жизни двукратно — до и после лечения, который позволяет выявить степени отрицательного влияния заболевания на различные аспекты жизни больного профессиональный, бытовой, сексуальный, социальный, личностный. В исследовании была использована русифицированная версия индекса F.Y.Finlay (1994) [56], которая апробирована на валидность Н.Г.Кочергиным (2001) и внедрена для применения в практических и научных целях в российском социуме. ДИКЖ представляет собой анкету опросник из 10 вопросов, каждый из которого сопровождается четырьмя на выбор ответами, индексируемыми баллами: очень сильно (3 балла), сильно (2 балла), не сильно (1 балл) и не влияет (0 баллов) суммарный индекс, получаемый в результате ответов на все вопросы и представляет собой ДИКЖ. Максимальная сумма баллов может равняться 30, при этом качество жизни пациента обратно пропорционально сумме баллов: чем выше индекс - тем сильнее болезнь влияет на (ухудшает) качество жизни больного. ДИКЖ может быть использован как один из критериев оценки эффективности

терапии кожного заболевания у конкретного больного до и после лечения. Ниже представлена анкета-опросник ДИКЖ:

Дерматологический Индекс Качества Жизни (ДИКЖ)

Клиника:

Ф.И.О. больного:

Возраст:

Пол: М Ж

Диагноз:

Адрес / телефон

Дата:

Цель этого вопросника - определить степень влияния кожного заболевания на Ваш образ жизни на ПРОТЯЖЕНИИ ПОСЛЕДНЕЙ НЕДЕЛИ. Пожалуйста, выберите лишь один ответ по силе выраженности на каждый вопрос (0-1-2-3).

1. Насколько сильно **чесалась, ныла, болела** или **“горела”** Ваша кожа в последнее время ?
2. Насколько **застенчивы, подавлены или замкнуты** Вы были из-за Вашего кожного заболевания?
3. Как сильно в последнее время Ваши кожные проблемы мешали **ходить по магазинам** или **убираться по дому** или **в саду?**
4. Насколько **Ваш выбор одежды** зависел от состояния кожи?
5. Как сильно повлияло состояние кожи на **Вашу социальную активность и отдых?**
6. Насколько сильно состояние кожи в последнее время затрудняло Ваши **занятия какими-либо видами спорта?**
7. Вынуждены ли Вы были на прошлой неделе не ходить **на работу** или **учебу** из-за состояния кожи?

Если “Нет”, насколько сильно Ваша кожа создавала Вам проблемы **на работе** или **учебе?**

8. Как часто у Вас возникали проблемы общения с партнерами или с кем-либо из близких друзей или родственников?

9. Насколько сильно состояние Вашей кожи в последнее время создавало Вам сексуальные трудности?

10. Насколько большими были проблемы, связанные лечением кожи (беспорядок в доме, нехватка времени на другое и т. п.)?

Проверьте, пожалуйста, ответили ли Вы на каждый вопрос.

Спасибо.

ВАШ ДИКЖ: _____

Опросник ДИКЖ является достаточно субъективным инструментом, поскольку на вопросы отвечает сам больной, ответы которого могут зависеть от настроения человека, времени суток и других факторов. Однако, при сравнительных оценках, например, между показателями до и после лечения или, между средними групповыми показателями результаты оценок объективно отражают реальные явления. Отвечает больной на вопросы через посредство специальной компьютерной программы-калькулятора, которая после ответов на все вопросы сама вычисляет результат. На Рисунках 5,6,7 представлены титульный интерфейс, пример первого вопроса и экран с результатом.

Дерматологический Индекс Качества Жизни (ДИКЖ)

Дерматологический Индекс Качества Жизни (ДИКЖ). Специальное анамнестическое анкетное средство, разработанное A.Finlay (Уэльский университет, Великобритания). Применяется дерматологами для оценки степени негативного влияния кожного заболевания на различные аспекты жизни больного, характеризующие в целом его качество жизни. ДИКЖ может быть использован как критерий оценки тяжести состояния больного с одной стороны и как критерий эффективности проводимой терапии с другой.

Вопросы специальной анкеты ДИКЖ адресованы самому больному, следовательно выбирать ответы должен сам больной.

Цифровой индекс, получаемый в результате ответов на все вопросы анкеты, отражает степень негативного влияния симптомов болезни на качество жизни больного: чем выше индекс - тем сильнее болезнь "ухудшает" качество жизни. Максимальный индекс равен 30

Выход

Далее

Рисунок 5 – Титульный интерфейс

Дерматологический Индекс Качества Жизни (ДИКЖ)

1. Насколько сильно чесалась, ныла, болела или "горела" Ваша кожа в последнее время ?

Очень сильно

Сильно

Немного

Совсем нет

Выход

Назад

Далее

Рисунок 6 – Пример первого вопроса



Рисунок 7 – Экран с результатом

2.6. Методы лабораторных и инструментальных исследований

Инструментальные методы исследования

Себометрия, Корнеометрия

До начала исследования и после окончания лечения проводилось исследование функции сальных желез и состояния кожи. Корнеометрия — это эффективный инструмент для определения уровня увлажненности кожи. Себометрия — измерения жирность кожи, её результат демонстрирует активности сальных желез.

Для объективного изучения эффективности терапии применялась комплексная оценка функциональных параметров кожи с помощью аппарата Cutometer® dual MPA 580 C+K electronic (Германия), которая позволяет проводить корнеометрию и себометрию. Принцип измерения Cutometer® MPA 580 SK electronic основан на методе всасывания участок кожи, при котором отрицательное давление механически деформирует кожу. Давление создается в устройстве и

втягивает кожу в отверстие датчика, глубина проникновения определяется бесконтактной оптической измерительной системой через определенное время, датчик выполняет измерения, затем снова отпускает кожу.

Лабораторные методы исследования

Общий и биохимические анализ крови

Перед началом терапии, ежемесячно во время лечения и после окончания терапии проводилось биохимическое исследование венозной крови для определения сохранности дезинтоксикационной функции печени и липидного профиля на фоне проводимой терапии. Контролируемые биохимические показатели крови: аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), триглицериды, общий холестерин, креатинин.

Микробиологический метод MALDI TOF MS

Идентификация бактерий с поверхности кожи проводилась с помощью MALDI TOF MS (Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization Mass Spectrometry). Для решения одной из поставленных задач этот метод был использован в отдельной тестовой группе больных вульгарными угрями для оценка противомикробной активности АМП GDP-20 прежде всего в отношении *S. acnes*. Вначале у больных брали мазки с необработанной ничем поверхности кожи лица, получали суточную культуру и проводили MALDI TOF MS исследование. Затем больные ежедневно наносили наружный продукт, содержащий антимикробный пептид GDP-20 в форме геля или крема дважды в день на протяжении 2-х недель, в конце которых повторно проводили MALDI TOF MS.

Для идентификации бактерий брали свежую суточную культуру, и использовали масс-спектрометр MALDI TOF фирмы Bruker. Это новейший масс-спектрометр, который в настоящее время является одним из лучших приборов для идентификации микроорганизмов. Использование этого прибора позволило существенно расширить спектр выделяемых микроорганизмов, исключить из повседневной работы ряд трудоемких манипуляций.

Масс-спектрометрия – это метод исследования веществ, основанный на определении отношения массы к заряду ионов, образующихся при ионизации компонентов пробы.

Перед началом работы аппарат откалибровывают с помощью раствора бактериального тестового стандарта, содержащего штамм кишечной палочки. Стандартная культура поставляется в лиофилизированном виде. Сухой калибратор растворяют в стоковом растворе, который готовят по схеме: на 475 мкм суперчистой воды берут 25 мкл 100% трифторуксусной кислоты и 500 мл ацетонитрила. Стоковый раствор, используемый как органический растворитель, добавляют в пробирку со стандартом в количестве 50 мкл. Растворение контрольной культуры проводят с помощью пипетирования не менее 40 раз.

Для исследования берут свежую суточную культуру. Материал забирают петлей из изолированной колонии и равномерно распределяют по ячейкам специальной металлической мишени.

После полного высыхания исследуемых проб на них наслаивается специальная матрица. Затем мишень аккуратно загружается в приемник и далее – в камеру, заполненную вакуумом. Глубокий вакуум обеспечивает беспрепятственное движение ионов внутри масс-спектрометра.

Ионы с помощью электрического поля сортируются в анализаторе по отношению массы к заряду и регистрируются детектором. Управление прибором осуществляется с помощью компьютера. Курсором на мишени выбирается ячейка с калибратором. Сначала снимается контрольный спектр, а затем тестируются рабочие ячейки.

Пробу центрифугируют 2 минуты при 13000 об/мин, после чего удаляют надосадочную жидкость. Затем к осадку добавляют 50 мкл муравьиной кислоты и столько же ацетонитрила. Пробу вновь центрифугируют и при помощи супернатанта наносят на мишень в количестве 1 мкл.

В завершение пробу высушивают на воздухе и наносят сверху матричный раствор. После высыхания пробу можно исследовать в приборе.

Масс-спектр вещества является его характеристикой. Степень характеристики такова, что она позволяет различать любые химические соединения в составе клеточной стенки бактерии.

Кривая, отображающая спектр масс, выводится на монитор управляющего компьютера, в который заложена библиотека масс-спектрограмм, позволяющая идентифицировать полученный спектр и соответственно идентифицировать бактерии.

Тест на беременность

Чтобы предотвратить возможные осложнения в ходе лечения, в частности при применении изотретиноина, женщины репродуктивного возраста до включения в исследование тестировались на беременность стандартным методом Frautest на основе определения в моче хорионического гонадотропина человека. Женщин включали в исследование, если результаты были отрицательными. Затем тест повторялся при каждом визите и в конце терапии.

2.7. Методы статистической обработки данных

Статистический анализ получаемых данных осуществляли с помощью прикладной программы MaxStat Lite, включающую описательную статистику, проверку гипотез (t-тесты, хи-квадрат, апостериторные непараметрические тесты) Результаты выражались в виде среднего арифметического или «медианы» для групповых показателей. При сравнении результатов показателей до лечения и после лечения внутри групп использовался непараметрический, парный, двусторонний тест Вилкоксона и двусторонний тест Манна-Уитни. Различия в средних показателях принималось достоверным при уровне значимости $<0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Результат MALDI TOF MS исследования у пилотной группы

Для решения первой задачи, поставленной в исследовании, было проведено MALDI TOF MS исследование для оценки антимикробной активности АМП GDP-20 в отношении в первую очередь *S. acnes*.

Для этого была создана пилотная группа больных вульгарными угрями средней степени тяжести в количестве 12 человек, подписавших информированное согласие и по возрасту соответствующая основным группам больных. Вначале у каждого больного брали мазки с предварительно ничем не обработанной кожи щек на MALDI TOF MS исследование. Затем больной на протяжении 2 недель наносил средство, содержащее GDP-20 (крем или гель) на кожу лица, преимущественно щек. В заключении больным повторяли исследование MALDI TOF MS и одновременно оценивали динамику клинических проявлений акне визуальным методом [94, 95].

У 5 из 12 больных изначальная обсемененность *S. acnes* по данным MALDI TOF MS была особенно выраженной, поэтому именно у них была проведена оценка обсемененности после двухнедельной обработки кожи лица АМП GDP-20 [95]. Результаты этого сравнительного анализа, выраженного в КОЕ/кв.см представлены на Рисунок 8.

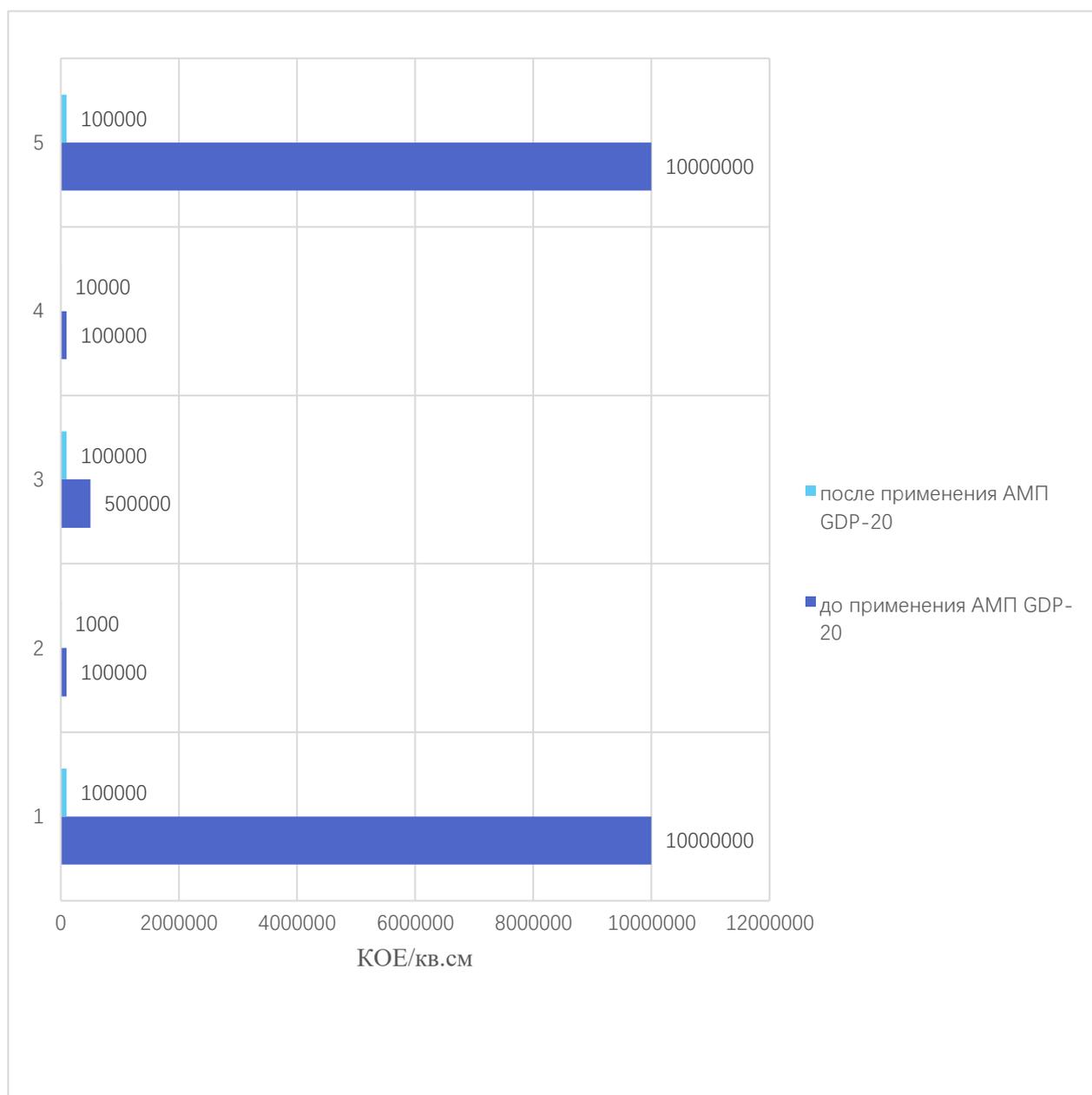


Рисунок 8 – Динамика обсемененности *S. acnes* до и после двухнедельного применения АМП GDP-20

Как видно из Рисунка 8 результаты этого пилотного исследования убедительно демонстрируют выраженную антимикробную активность GDP-20 в отношении *S. acnes*, приводящую к 5–100 кратному уменьшению количества колонии образующих клеток на кв.см.

При клинической оценке динамики выраженности проявлений акне оказалось, что у 5 из 12 больных (41.7%) наблюдалось заметное улучшение

процесса, у 4 (33.3%) – умеренное улучшение и 3 (25%) – без эффекта, что представлено на Рисунке 9. Уже на этапе пилотного исследования наружные antimicrobные пептиды GDP-20 на 75% обеспечивают первичную клиническую эффективность [94, 95].

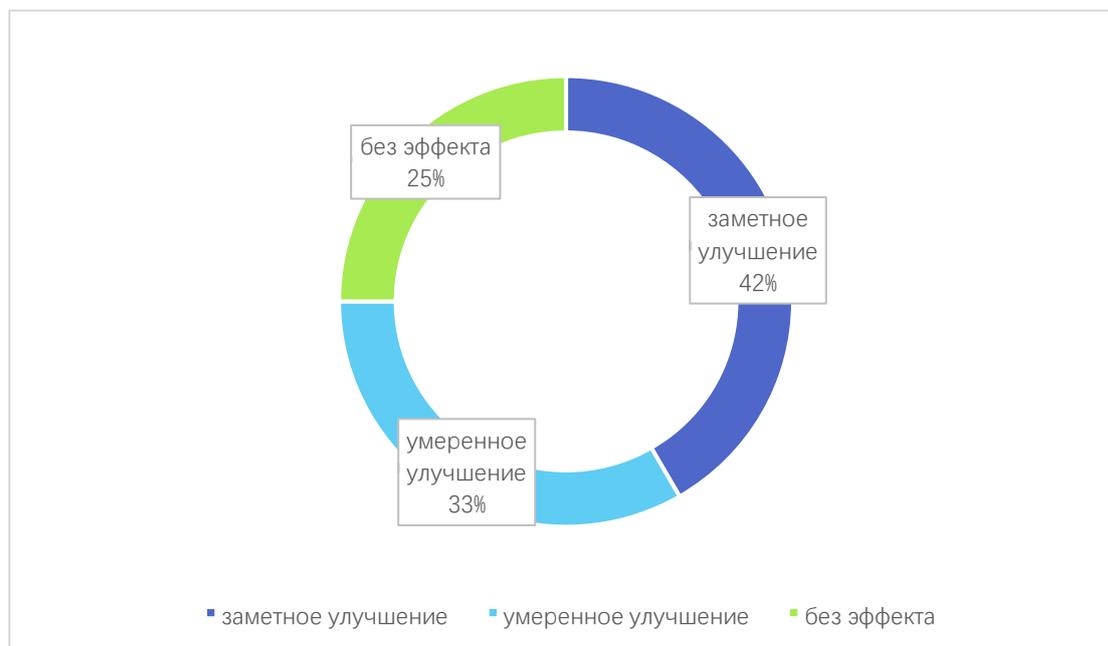


Рисунок 9 – Клинический результат пилотного исследования

3.2. Результаты основного клинического исследования

3.2.1. Клиническая характеристика больных

Для решения других, поставленных в исследовании задач, были проанализированы данные в двух сравниваемых группах больных ВУ по 30 человек в каждой. В общей группе 60 человек, отобранных согласно критериям включения, было 25 мужчин и 35 женщин в возрасте от 18 до 34 лет ($23,43 \pm 4,41$). В первой (основной) группе, получавшей комбинированную терапию наружными средствами, содержащими GDP-20 и системный изотретиноин было 13 мужчин и 17 женщин. Во второй группе (сравнения), получавшей только изотретиноин и

индифферентное наружное средство из разряда смягчающих, было 12 мужчин и 18 женщин. Таким образом, по гендерному и возрастному составу обе группы были идентичны.

При анализе анамнестических данных давность заболевания вульгарными угрями в обеих группах варьировала от 1 года до 8 лет. Распределение больных по давности заболевания представлено в Таблице 2.

Таблица 2 – Давность заболевания ВУ в группах сравнения

Годы	1	2	3	4	5	6	7	8	Всего
1 группа	0	2	4	10	7	4	2	1	30
2 группа	1	3	5	8	5	4	3	1	30

Как видно из таблицы основная масса больных (47 человек или 78,3%) страдали ВУ на протяжении от 3 до 6 лет, что в средних цифрах демонстрирует отсутствие различий между группами по давности заболевания. Подавляющее большинство наблюдаемых больных систематическому врачебному лечению по поводу угрей по разным причинам не подвергались, во многих случаях пользуясь лишь услугами косметологов.

Перед началом проведения запланированного исследования все включенные в него больные прошли общемедицинское лабораторное обследование (общий анализ крови, печеночные пробы) на предмет возможной скрытой патологии со стороны внутренних органов и систем. По результатам этого лабораторного контроля каких-либо существенных отклонений от нормальных возрастных показателей выявлено не было. Все женщины, включенные в исследование, прошли тест на беременность с отрицательным результатом.

Влияние наличия кожного заболевания ВУ с локализацией на коже лица существенным образом отражалось на социально-психологическом поведении наблюдаемых больных, что демонстрируют результаты анкетирования больных с применением ДИКЖ. Данные ДИКЖ до лечения в обеих группах, несмотря на

значительные колебания индивидуальных показателей, в средних величинах были достаточно велики (выше среднего показателя шкалы ДИКЖ в 15 ед) и составили $19,4 \pm 6,1$ и $17,9 \pm 5,8$ соответственно, что отражает сильное негативное влияние кожного заболевания на качество жизни больного. Средне групповые показатели ДИКЖ в основной и контрольной группах до лечения существенно не отличались друг от друга, и эти показатели вновь демонстрируют исходную сопоставимость групп сравнения.

Что касается оценки степени тяжести клинических проявлений акне в основной и контрольной группах до лечения, то по данным ДИА подавляющее большинство больных отнесены к средней степени тяжести, что в средних групповых баллах выражается в $7,5 \pm 2,4$ и $7,9 \pm 1,8$ соответственно. По данным IGA оценки тяжесть клинических проявлений в обеих группах до лечения находилась на уровне IGA 2–3.

Помимо оценки тяжести заболевания по индексам ДИА, IGA и ДИКЖ, особенности клинических проявлений ВУ в обеих группах до лечения были определены путем подсчета высыпных элементов (открытых и закрытых комедонов, папул и пустул) на коже лица больных. Результаты этого анализа представлены в Таблице 3.

Таблица 3 – Количество элементов сыпи в группах сравнения до лечения (средне групповые показатели)

	Открыт. комедон	Закрыт. комедон	Папуло – пустулы
1 группа	$21,4 \pm 6,1$	$7,6 \pm 3,5$	$16,1 \pm 1,03$
2 группа	$24,3 \pm 5,2$	$6,6 \pm 3,3$	$21,5 \pm 6,4$

Как видно из таблицы, различия между группами имелись лишь в отношении папуло-пустулезных элементов, которых у больных второй группы по среднему показателю было лишь в 1,3 раза больше.

Корнеометрические показатели, полученные в обеих группах больных до лечения, варьировали в широких пределах и в среднем отражали состояние

повышенной сухости кожи у подавляющего большинства больных. При норме в 46 у.е. средне групповой показатель гидратации кожи в 1-ой и во 2-ой группах составил $40,5 \pm 3,8$ и $41,2 \pm 2,9$ соответственно.

Что касается себометрических показателей, то они в целом отражали значительно повышенную сальность кожи лица наблюдаемых больных, в 1,5–2 раза превышая условно нормальный показатель в 45 ед. Данные себометрии по отдельным участкам кожи лица представлены в Таблице 4.

Таблица 4 – Себометрические показатели до лечения

	Лоб	Щеки	Подбородок
1-ая группа	$84,1 \pm 3,2$	$61,5 \pm 4,0$	$77,9 \pm 5,1$
2-я группа	$82,2 \pm 4,1$	$75,7 \pm 3,9$	$79,5 \pm 4,8$

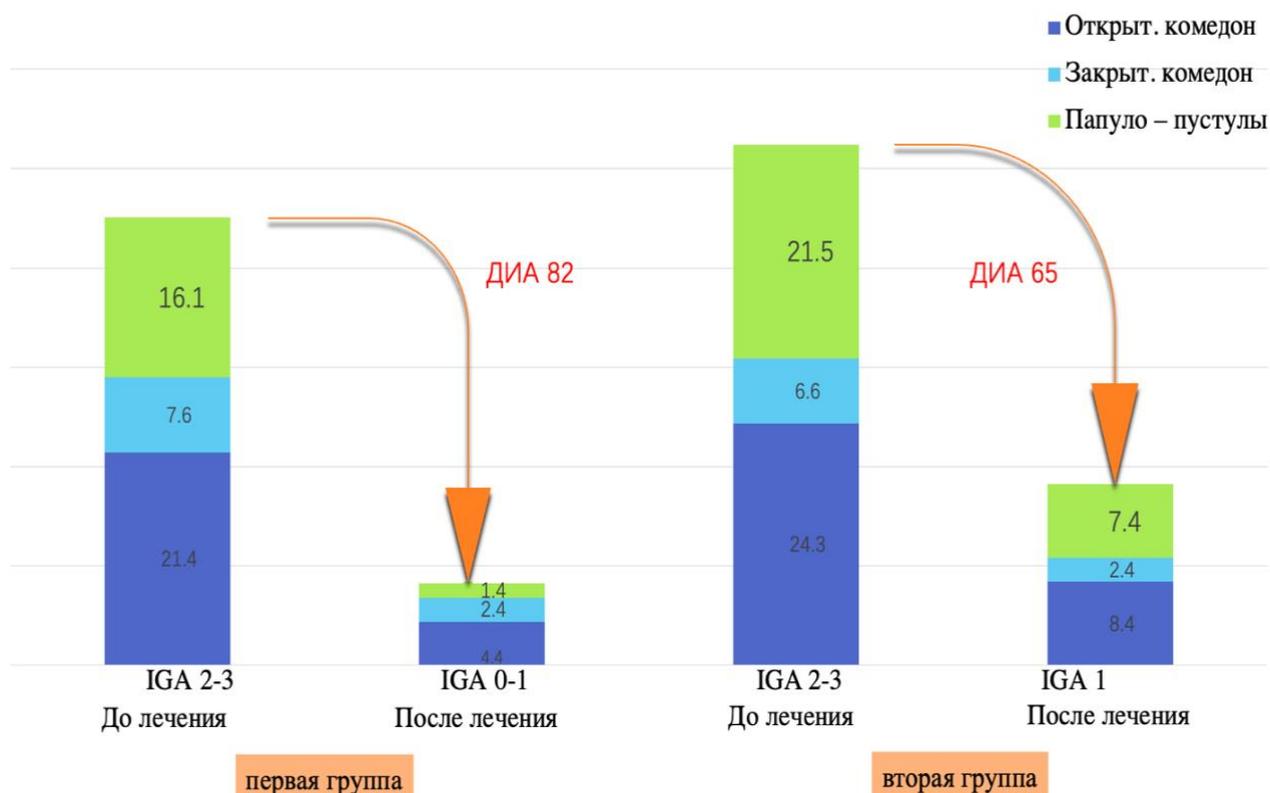
Таким образом, обследование больных ВУ, включенных в исследование согласно критериям включения показывает, что деление их на две группы сравнения: первая, основная, получающая комбинированную терапию изотретиноином и наружным препаратом на основе антимикробного пептида GDP-20 и вторая группа, получающая монотерапию системным изотретиноином, соответствуют критериям сопоставимости по возрастному, гендерному, степени тяжести, давности заболевания и бремени заболевания по ДИКЖ. В обеих группах выявлена также тенденция к трансэпидермальной потере воды, что выражается умеренной сухостью кожи лица и повышенным себообразованием, подтвержденным методом себометрии.

3.2.2. Результат и оценки терапии

В ходе решения задачи сравнительного изучения эффективности и переносимости терапии между первой и второй группами были получены следующие результаты.

Оценка состояния больных по динамике ДИА к концу 16 неделе терапии продемонстрировала более выраженную клиническую эффективность комбинированной терапии в первой группе, выразившуюся в 82% редукции индекса ДИА по сравнению с исходным показателем, что соответствует IGA 0–1. В то время, как во второй группе, получавшей монотерапию, редукция ДИА составила 65% при IGA 1. Динамика этих показателе представлена на Рисунке 10.

Рисунок 10 – Динамика ДИА и IGA в группах сравнения в процессе лечения



Аналогичную тенденцию демонстрируют результаты подсчета количества элементов сыпи в конце 16-недельной терапии в обеих группах, что представлено на Рисунке 11.

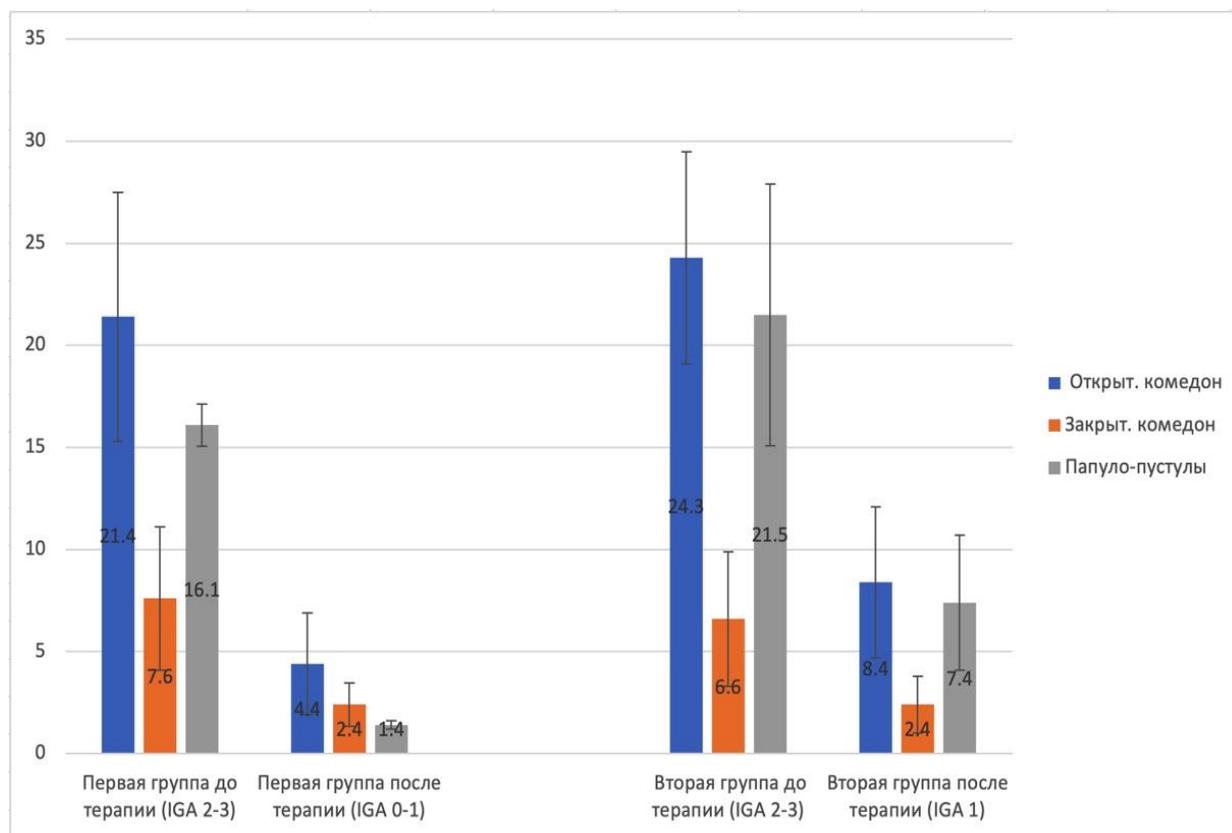


Рисунок 11 – Редукция средних показателей элементов сыпи в процессе терапии

Как видно из представленных сравнительных результатов на Рисунках 10 и 11 эффективность комбинированной терапии в основной группе была значительно выше монотерапии в группе сравнения.

Средние групповые корнеометрические показатели, отражающие степень гидратации кожи, в результате терапии существенно не изменились, проявляя лишь тенденцию к нормализации (норма 46 у.е.), что представлено в Таблице 5.

Таблица 5 – Динамика корнеометрических данных к концу терапии

	0 день	16 недель
1-ая группа	40,5±3,8	42,3±3,1
2-ая группа	41,2±2,9	42,5±3,5

Слабую тенденцию к повышению гидратации кожи в обеих группах можно объяснить действием изотретиноина, который получали больные в группах. И наоборот, статистически значимое снижение себометрических показателей после лечения (Таблицу 6) указывает на подавление функции сальных желез под воздействием системного ретиноида.

Таблица 6 – Результаты себометрических измерений до и после лечения(до/после)

	Лоб	Щеки	Подбородок
1-ая группа	84,1±3,2/56,1±4,5	61,5±4,0/48,3±5,2	77,9±5,1/58,0±6,1
2-я группа	82,2±4,1/50,9±7,3	75,7±3,9/49,9±4,8	79,5±4,8/47,7±5,9

Для всех сравнений $P \leq 0,001$

Достаточно выраженный клинический эффект от проводимой терапии, подтверждаемый улучшением индексов ДИА, IGA и положительными результатами подсчета элементов угревой сыпи, неминуемо сказалось и на улучшении показателей качества жизни наблюдаемых больных. Сравнительные результаты динамики среднегрупповых индексов ДИКЖ представлены на Рисунке 12.

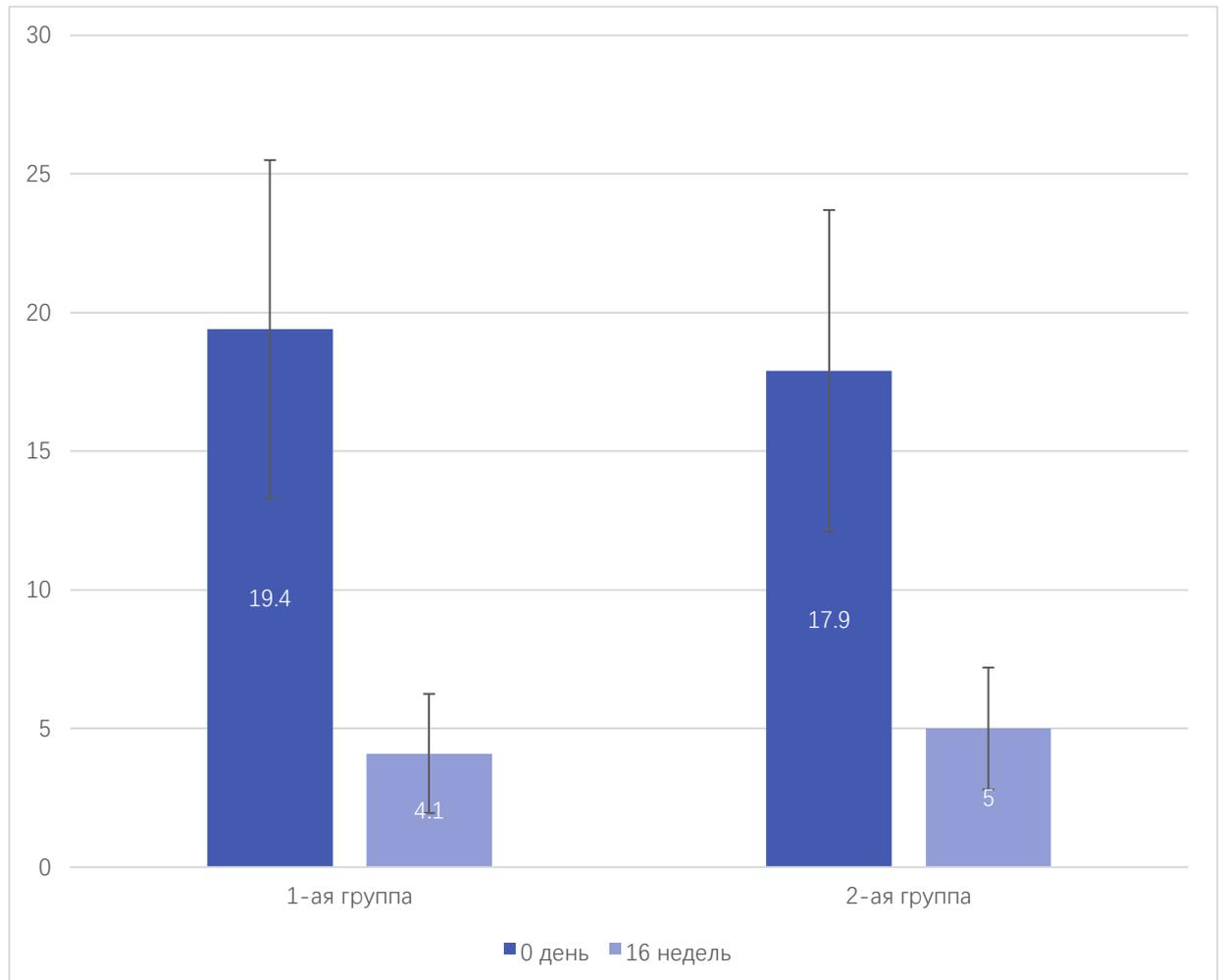


Рисунок 12 – Сравнительные показатели ДИКЖ до и после лечения

Как видно из Рисунка 12 показатели качества жизни больных в результате проводимого лечения к концу 16 недель наблюдения улучшились в 3,5–4,7 раза, а при сравнении конечных результатов наблюдается тенденцией к более значимому улучшению качества жизни больных основной группы, получавших комбинированную терапию.

Наиболее частыми побочными эффектами были легкий хейлит и легкий ксероз у 61,7 % и 8,3% соответственно. Умеренное временное повышение уровня ферментов печени менее чем в два раза выше верхней границы нормы было обнаружено у двух пациентов (3,3%), а небольшое повышение уровня липидов сыворотки крови менее чем на 20% было замечено у одного пациента (1,7%). У всех пациентов, кроме двух, сухость губ была умеренной, и ее удалось устранить с

помощью местных смягчающих средств / бальзамов для губ. В большинстве случаев сухость длилась всего несколько дней. Ни один из пациентов не был прерван из-за отклонений в лабораторных показателях.

В ходе наблюдения за больными в процессе лечения было зарегистрировано 7 человек, выбывших из исследования. Среди них самостоятельно прекратили участие в исследовании 5 человек на 8 неделе по причине полного излечения (IGA 0); 2 человека также самостоятельно прекратили участие из-за выраженной сухости губ и слизистой оболочки полости рта. Беременностей не было, у пациенток не развивалась депрессия или другие психологические побочные эффекты.

3.2.3. Оценка результатов поздних сроков

По завершении 16 недельного курса лечения больные обеих групп прекратили прием изотретиноина и им было рекомендовано в качестве поддерживающей терапии профилактически продолжать применение наружных препаратов, содержащих GDP-20, в режиме «по требованию» (2 раза в день, или 1 раз в день или 1 раз через день).

По прошествии еще 16 недель после окончания курса была проведена оценка результатов поздних сроков наблюдения путем рассылки по адресам всех больных, завершивших исследование, специальной простой анкеты с единственным вопросом: «каково состояние Вашей кожи лица на сегодняшний день?». Ответы поступили от 27 больных: без высыпаний – 10 человек, значительно лучше, чем до исследования – 12, незначительно лучше, чем до исследований – 5 и хуже, чем до исследования – 0 человек. Несмотря на небольшое число ответивших на анкету оценка результатов поздних сроков можно оценить как вполне удовлетворительные, оцениваемые по IGA 0–1 в более, чем 80% наблюдений.

3.3. Клинические примеры

Случай №1. Больной А. из группы скрининга для MALDI TOF MS исследования



Рисунок 13 – Больной А. до и спустя 2 недели после наружного GDP-20

Случай №2. Больная С., 26 лет

Жалобы: на высыпания на коже лица.

Анамнез жизни: сопутствующие заболевания отрицает. Аллергологический и семейный анамнезы не отягощены. Вредные привычки отрицает.

Анамнез заболевания: считает себя больной около 4 лет, когда впервые возникли высыпания на коже лба. Связывает с приемом в пищу сладкого, молока. Посещала у косметолога (пилинг, чистка) - без особого эффекта. Наружно самостоятельно применял Клензит-С- с временным эффектом.

Объективные данные: Вес 70 кг, рост 182 см. Общее состояние удовлетворительное. АД 120/80 мм.рт.ст. Дыхание ровное, везикулярное, хрипов нет. Живот мягкий безболезненный. По другим органам и системам без патологии.

Локальный статус: высыпания на коже лица представлены воспалительными и не воспалительными элементами, расположенными на различной глубине. Не воспалительные элементы представлены открытыми и закрытыми комедонами. Множественные папуло-пустулезные элементы расположены на фоне жирного блеска кожи. Поры лица расширены. Волосы и ногтевые пластинки кистей и стоп не изменены. Периферические лимфатические узлы безболезненны и не увеличены при пальпации. Субъективные ощущения не выражены. ДИА- 10, IGA- 3, ДИКЖ- 23.

Диагноз: Вульгарные угри легко-средней степени тяжести
Диагноз по МКБ: L70.0
Угри обыкновенные

План обследования: Общий анализ крови, биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, триглицериды, общий холестерин, креатинин). Консультация гинеколога-эндокринолога. Корнеометрия, себометрия. Результаты проведенного обследования без патологии. Больная включена в основную группу исследования.

Рекомендации:

Внутри: Роаккутан 20 мг один раз в сутки во время еды в течение 16 недель под контролем лабораторных показателей крови и под контролем врача дерматовенеролога.

Наружно: нанесение геля AC Control Acno Gel (Jeu Demeure) после умывания лица

2 раза в день в течение 16 недель.

Через 16 недель терапии отмечалось значительное клиническое улучшение: выраженная положительная динамика значительного регресса папуло-пустулезных элементов.

ДИА до начала лечения - 10 баллов, через 16 недель терапии – 2 балла (редукция ДИА на 80%); IGA до лечения – 3 балла, через 16 недель терапии – 1 балл (почти чисто), ДИКЖ до начала лечения – 23 балла, через 16 недель терапии – 5 баллов (улучшились в 4,6 раза).

Лечение пациент легко переносил, отметил небольшую сухость губ при применении Роаккутана. Эти нежелательные явления легко купировались губными стиками.

После 16 недель терапии пациентку рекомендована поддерживающая терапия гелем AC Control Acno Gel (Jeu Demeure) после умывании лица раз в день или реже. Через 4 месяца пациент не отмечал ухудшения состояния кожи лица или появления новых высыпаний.



Рисунок 14 – Больная С., 26 лет, до лечения и после 16 недель терапии

Случай №3. Больная Ч., 21 лет

Жалобы: на высыпания на коже лица, без субъективных ощущений.

Анамнез жизни: без особенностей, аллергологический и семейный анамнезы не отягощены, сопутствующие заболевания - хронический тонзиллит (ремиссия).

Анамнез заболевания: считает себя больной с раннего подросткового возраста, когда отмечала появление единичных высыпаний на коже лица. Самостоятельно применяла пилинги с АНА-кислотами, Зиннерит - без значительного эффекта.

Объективные данные: Вес 57 кг, рост 168 см. Общее состояние удовлетворительное. АД 120/80 мм.рт.ст. Дыхание ровное, везикулярное, хрипов нет. Живот мягкий, безболезненный. По другим органам без патологии.

Локальный статус: Поражение кожи хронического воспалительного характера. Высыпания многочисленные, с локализацией воспалительных и не воспалительных элементов на коже лба, щек и подбородка. В области скул имеются фолликулярные папулы ярко-красного цвета, диаметром до 2 мм, с гладкой поверхностью, полушаровидной формы, плотноватой консистенции, в центре некоторых из них пустулы, на коже подбородка и лба отмечаются множественные папуло-пустулезные высыпания. Не воспалительные элементы представлены открытыми и закрытыми комедонами. Поры лица расширены. Кожа вне очагов поражения бледно-розовой окраски. Тургор и эластичность соответствуют возрасту. Дермографизм розовый стойкий. Волосы жирные. Ногтевые пластинки кистей и стоп и лимфатические узлы без патологии. Субъективно: небольшой зуд в местах высыпаний, болезненность при пальпации. ДИА- 10, IGA- 3, ДИКЖ- 12.

Диагноз: Вульгарные угри легко-средней степени тяжести. Диагноз по МКБ: L70.0 Угри обыкновенные.

План обследования: Общий анализ крови, биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, триглицериды, общий холестерин, креатинин). Консультация гинеколога-эндокринолога. Корнеометрия, себометрия. Тест на беременности. Результаты проведенного обследования в пределах нормы. Больная включена в контрольную группу исследования.

Рекомендации:

Внутри: Роаккутан 10 мг один раз в сутки во время еды в течение 16 недель под контролем лабораторных показателей крови и под контролем врача дерматовенеролога.

Наружно: увлажнение кожи лица Урьяж гид 2 раза в день в течение 16 недель.

Через 16 недель терапии отмечалось значительное клиническое улучшение: выраженная положительная динамика значительного регресса папуло-пустулезных элементов. сохранились лишь единичные папулезные воспалительные элементы ДИА до начала лечения - 10 баллов, через 16 недель терапии – 3 балла (редукция ДИА на 70%); IGA до лечения – 3 балла, через 16 недель терапии – 1 балл (почти чисто), ДИКЖ до начало лечения – 12 балла, через 16 недель терапии – 3 балла (улучшение в 4 раза).

Лечение пациентка перенесла очень хорошо, не отмечала никаких побочных или нежелательных явлений при применении Роаккутана.

После 16 недель терапии, пациентке рекомендована поддерживающая терапия: гель AC Control Acno Gel (Jeu Demeure) после умывании лица 1–2 раз в день. Через 4 месяца пациентка отмечала значительно лучше, чем до исследования.



Рисунок 15 – Больная Ч., 21 лет, до лечения и после 16 недель терапии

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ

Вульгарные угри - широко распространенное воспалительное заболевание кожи с ведущим участием сальных фолликулов. По данным ВОЗ, число больных ВУ в мире составляет 9,4% от численности всего населения, насчитывая в среднем около 650 млн человек, достигая распространённости в пубертатном периоде до 85%. Реже дети и взрослые могут страдать как до, так и после периода полового созревания [60, 136]. Хотя спонтанное разрешение акне происходит до 50% больных после полового созревания, заболевание может сохраняться в возрасте старше 25 лет, и в редких случаях даже до 40 лет [131].

Как правило, процесс ограничивается кожей лица, реже с вовлечением груди и спины, с проявлением в виде эритематозных, папуло-пустулёзных высыпаний в активной стадии, часто оставляя после себя рубцы и пигментацию.

Поражая видимые участки кожных покровов, ВУ негативно влияют на психосоциальный статус больного, способствуют формированию тревожных состояний и депрессии, что приводит к значительному снижению качества жизни.

Хотя патогенез акне остается не до конца ясным, основной патогенетический механизм развития ВУ заключается в увеличении продукции кожного сала, избыточном фолликулярном гиперкератозе, возрастании обсеменённости и повышении патогенности микробов, особенно *Cutibacterium acnes*, являющихся основным микроорганизмом и нормальным анаэробным резидентом сально-волосного аппарата, в котором развивается акне и запускается воспаление.

Совершенствование лечения ВУ как хронического мультифакториального дерматоза остаётся важной современной проблемой.

Антибиотики по-прежнему являются наиболее широко назначаемыми при вульгарных угрях. За последние 50 лет эритромицин, тетрациклин, клиндамицин и миноциклин были широко использованы в лечении папуло-пустулёзных акне. Возникновение и распространение устойчивых к антибиотикам штаммам микробов

в результате длительного многократного их использования стало основным вызовом современной общей медицины и дерматологии в частности.

Наружные антибиотики подавляют рост *S. acnes* и обладают противовоспалительным эффектом. Пероральные антибиотики лучше всего подходят для лечения акне среднетяжелой степени, особенно для пациентов, которые не реагирует на наружные препараты или плохо переносят их.

J. Leyden сообщил о двух исследованиях устойчивости *S. acnes* к антибиотикам, временной интервал между ними составлял 35 лет. Первое исследование в 1976 году показало, что не выявлено ни одного случая антибиотико-резистентных штаммов *S. acnes* из 1000 пациентов с акне. Результаты второго исследования показывают, что *S. acnes* развила разную степень устойчивости к антибиотикам, включая эритромицин и клиндамицин [86].

После того, как в 1979 году было опубликовано исследование по идентификации резистентных *S. acnes* [119], оказалось, что во всем мире год за годом появляется все больше и больше статей об устойчивости *S. acnes* к антибиотикам, от монорезистентности до полирезистентности. Клиническая эффективность местного эритромицина снизилась с 1970-х по 2002 год, что связано с устойчивостью к антибиотикам [149]. Комбинированная резистентность *S. acnes* к эритромицину и клиндамицину в 1995г составила 72,5%. Многие страны сообщили, что более 50% штаммов *S. acnes* устойчивы, особенно к наружного макролидам [51, 91, 120, 125]. Резистентные *S. acnes* могут появляться быстро - например, наружная монотерапия клиндамицином приводит к увеличению числа резистентных *S. acnes* более, чем на 1600% от исходных значений к 16 неделе [47].

Распространенность антибиотико-резистентных *S. acnes* во всем мире растет, причем показатели варьируются в разных регионах мира. Причина различий в моделях резистентности *S. acnes* к антибиотикам в разных странах не ясна, хотя это может быть связано с разными местными привычками назначения антибиотиков. Данные из европейских стран по исследованию 664 пациентов с акне, посещающих центры в Великобритании, Испании, Италии, Греции, Швеции

и Венгрии показывают, что распространенность резистентности колеблется от 51% до 94%. Комбинированная резистентность к клиндамицину и эритромицину была гораздо более распространенной (самая высокая распространенность 91% в Испании), а резистентность к тетрациклинам (самая высокая распространенность 26,4% в Великобритании). При этом не обнаружено штаммов, устойчивых к тетрациклину в Венгрии и Италии [120].

Исследование, проведенное среди 111 больных акне в Гонконге, показало, что штаммы *S. acne* были выделены из 86 пациентов. Было обнаружено [91], что 54,8% штаммов устойчивы к одному или нескольким антибиотикам, в частности штаммы устойчивы к клиндамицину, эритромицину, тетрациклину, доксициклину и миноциклину, соответственно 53,5%, 20,9%, 16,3%, 16,3% и 16,3% соответственно. А перекрестная резистентность к нескольким антибиотикам, таким как эритромицин с клиндамицином, является распространенным феноменом. Данное исследование, кроме того, показало, что имеется зависимость между развитием устойчивых к антибиотикам *S. acne* и увеличением продолжительности акне и увеличением длительности лечения [91].

Механизмы устойчивости, ответственные за макролиды в бактериальных патогенах, могут включать генетические мутации и модификации 23S рРНК, системы оттока макролидов и инактивацию макролидов фосфотрансферазами и эстеразами. В отношении устойчивости к линкозамидам, таким как клиндамицин, существуют генетические мутации с участием рибосомных белков, включая аминокислотный обмен, делецию и вставку, а также модификацию рРНК метилтрансферазами рРНК, кодируемыми генами эритромицин-рибосомной метилазы. У макролидов и линкозамидов имеются общие мишени соединения - 50S субъединицы рибосомы бактерии, которые изменяют свою структуру в результате мутации. Это факт является причиной развития перекрестной резистентности в отношении антибиотиков этих групп [59].

Возможные негативные последствия использования антибиотиков для лечения акне многочисленны. Резистентность *S. acne* к антибиотикам может

проявляться в виде пониженного ответа на терапию, отсутствия ответа на терапию или рецидив акне [103, 111]. После прекращения лечения антибиотиками резистентность может сохраняться [149].

Использование антибиотиков при лечении акне также может повредить нормальную микробиоту кожи и слизистых оболочек и вызвать местные или системные условно-патогенные инфекции. В ретроспективном когортном исследовании более 100000 пациентов с угревой сыпью обнаружено, что у пациентов, получавших местные и / или пероральные антибиотики в течение как минимум 6 недель, вероятность развития инфекций верхних дыхательных путей в течение 1 года наблюдения была выше, чем у пациентов, которые не получали антибиотики [97].

Члены Глобального альянса считают, что использование антибиотиков при акне должно быть ограничено. Кроме того, они рекомендуют передовые методы лечения акне с использованием комбинированной терапии, включающей наружный ретиноид с противомикробными препаратами и ограничивать продолжительность терапии антибиотиками [139].

Следует отметить, что проблема лечения акне не должна ограничиваться только использованием стандартных методов лечения, таких как назначение антибиотиков в составе наружной терапии, хотя они признаны золотым стандартом и успокаивающих или дезинфицирующих мазей или кремов. В условиях стремительно нарастающей резистентности микроорганизмов, в том числе *S. acnes* к антибиотикам важным становятся поиски других антимикробных средств, примером которых служат антимикробные пептиды. К настоящему времени уже подтверждено, что различные антимикробные пептиды потенциально могут применяться против *S. acnes* в лечении акне [66, 88, 98, 112].

GDP-20 – один из гранулизин-подобных киллер пептидов. Гранулизин - антимикробный пептид сапозиноподобного семейства, выделяемый натуральными киллерами и цитотоксичными Т-клетками, который действует на селективные

мембраны бактериальных клеток и вызывает осмотический лизис и гибель микроорганизма.

Орицательный заряд поверхности бактериальных клеток значительно выше, чем эукариотических, что и определяет значительно более эффективное связывание катионных антимикробных пептидов с анионными мембранами бактерий, также обеспечивает селективность и безопасность действия антимикробных пептидов. В эксперименте, ориентированном на переносимость GDP-20, 25 добровольцев не имели кожных побочных реакций после патч теста в течение 48 часов [88].

GDP-20 в сравнительно минимальной концентрации пептидов в препарате показал высокую противомикробную активность [88]. Исследование продемонстрировало преимущество гранулизина перед тетрациклином и клиндамицином в борьбе с *S. acnes* [98]. Наружные средства с GDP-20 поддерживают антимикробную активность в богатой липидами среде волосяного покрова [88, 122, 123]. Следовательно, предпочтение отдается АМП GDP-20 вследствие их относительной специфичности в антибактериальном действии, быстрого начала и низкой способности развивать толерантность.

Исходя из вышеизложенного, GDP-20 отвечает требованиям для разработки новых методов лечения и вводится в качестве антимикробного пептида в исследовании. Используя MALDI-TOF для оценки его антибактериальных свойств в отношении в первую очередь *S. acnes* в пилотной группе, установлено, что после 2 недель использования местного антимикробного пептида GDP-20 обсемененность *S. acnes* на поверхности кожи снизилась 5–100 раз [94, 95]. Однако у пациентов не наблюдалось кожных побочных реакций во время эксперимента. Подтверждена антибактериальная эффективность и хорошая переносимость антибактериальных пептидов.

Принципы терапии ВУ прежде всего основываются на оценке степени тяжести акне, что соответствует Федеральным клиническим рекомендациям для лечения ВУ. При средней степени назначается наружная терапия в сочетании с

системной терапией. План лечения пациентов со средней степенью тяжести ВУ, разработанный в этом исследовании, соответствует руководящим принципам рекомендаций.

От выбора пациентов до оценки клинических эффектов и даже сравнения эффектов двух планов лечения - правильный выбор стандарта классификации ВУ, подходящего для этого исследования, проходит на протяжении всего исследования. В настоящее время существует множество стандартов классификации ВУ на основе их тяжести, таких как классификация Американской кожной ассоциации, Международная классификация ВУ, Международная классификация IGA, классификация по шкале ДИА (Оценка тяжести акне методом ДИА) и так далее. Результат ДИА делит характеристики поражения кожи пациента на три уровня после взвешенного подсчета (лёгкий - 1–5, средний - 6–10, тяжелый - 11-15). Поскольку лечение акне в этом исследовании разделено на две группы с использованием разных планов лечения, требуемый стандарт оценки степени тяжести акне не только должен качественно отражать клинический эффект, но также должен иметь возможность количественно отражать разницу в лечебном эффекте между двумя программами лечения. Поэтому взвешенный показатель ДИА используется в качестве стандарта оценки степени тяжести ВУ.

Несмотря на все традиционные и современные методы лечения, ретиноиды являются ключевыми компонентами в лечении акне. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) зарегистрировало изотретиноин в 1982 г. в виде капсулы для перорального применения при акне. Изотретиноин представляет собой системный ретиноид, который произвел революцию в лечении тяжелых формах вульгарных угрей, вызывая длительную ремиссию или значительное улучшение у многих пациентов [113].

Изотретиноин, также известный как 13-цис-ретиноевая кислота. Наибольшая концентрация в плазме может быть достигнута через 1–4 часа перорального приема, а через месяц после прекращения приема препарата она может снизиться до

нормального уровня. Он является производным витамина А и наиболее эффективным в терапии акне средней и тяжелой степени и восстанавливает все основные патогенетические факторы, из-за которых развивается акне. Изотретиноин может значительно подавлять функцию сальных желез, регулировать кератинизацию сальных желез волосяных фолликулов, влиять на комедоногенез. Несмотря на то, что изотретиноин не обладает прямым антимикробным эффектом, он резко снижает скорость выведения кожного сала и скорость производства свободных жирных кислот. После снижения выработки кожного сала и скорости производства свободных жирных кислот количество микробов значительно уменьшалось, включая *Cutibacterium acnes* [76]. Как следствие, значительно стихало воспаление кожи [54].

В европейских рекомендациях 2016 года утверждается, что пероральный изотретиноин может быстро устранить воспаление акне, в максимальной степени предотвратить образование рубцов от угревой сыпи, значительно улучшить качество жизни пациентов и снизить риск депрессии, поэтому настоятельно рекомендуется при лечении тяжелых папуло-пустулезных / узловатых угрей средней степени тяжести, а также при лечении тяжелых узловых / конглобатных угрей [109].

Стандартная доза изотретиноина при лечении тяжелой степени акне в дозе 0,5–1 мг / кг в сутки. На курс лечения 120–150 мг / кг в течение 16–24 недель. Большинство случаев угревой сыпи тяжелой степени нуждаются в однократном терапевтическом курсе, 85% пациентов практически полностью избавляются от ВУ к 16 неделе [141]. Некоторым пациентам требуется только один курс перорального приема изотретиноина для полной ремиссии акне. Исследование показало, что у 38% пациентов не было угрей в течение 3-летнего периода последующего наблюдения.

Изотретиноин также приводит к ряду побочных эффектов при лечении тяжелых форм акне. Его ретиноидная структура накапливается в крови, поэтому основные побочные эффекты аналогичны побочным эффектам гипервитаминоза А. Основными проявлениями побочных эффектов являются сухость губ, шелушение

кожи и т. п., которые также оказывают определенное влияние на содержание жира в крови и функцию печени. Поскольку изотретинон может вызывать преждевременную остановку роста эпифизарной пластинки, он не рекомендуется для приема в предпубертатном периоде [52]. Изотретиноин обладает также тератогенным действием; так подсчитано, что воздействие изотретиноина во время эмбриогенеза имеет общий риск врожденных дефектов до 30% [154].

Еще одним недостатком высоких доз изотретиноина является хорошо известное обострение акне после 3–6 недель лечения. Это может относиться к степени апоптоза сальных клеток. Чем больше доза изотретиноина, тем сильнее апоптоз себоцитов и тем выше нагрузка антигена, вызывающая аутоиммунный ответ. В дозе 1,0 мг / кг в день, 98% пациентов сообщают о побочных эффектах, таких как экзема, импетиго и светочувствительность. Недавние исследования показали, что низкие дозы перорального изотретиноина ниже 0,5 мг / кг / день не оказывают значительного влияния на метаболические процессы [28]. При дозах ниже 0,2 мг / кг в день 50% пациентов сообщают о кожно-слизистых побочных эффектах, которые обычно значительно меньше, чем при высоких дозах.

Побочные эффекты изотретиноина встречаются часто, но их выраженность является дозозависимой, управляемой и преходящей, уменьшаясь и / или исчезая со снижением дозы и / или прекращением терапии. Поэтому необходимо лучше титровать суточную дозу изотретиноина, чтобы сбалансировать реакцию пациента и развитие побочных эффектов.

Одно исследование, проведенное в рамках простого слепого рандомизированного исследования, предназначено для оценки клинической эффективности и переносимости схем приема низких доз и прерывистых режимов изотретиноина и для прямого сравнения их с традиционным лечением изотретиноином. В этом исследовании 60 пациентов с акне средней степени тяжести лечились одним из трех режимов изотретиноина в дозах от 0,5 до 0,7 мг / кг / день в течение 24 недель, от 0,25 до 0,4 мг / кг / день в течение 24 недель или от 0,5 до 0,7 мг / кг. ежедневно в течение одной недели из каждых четырех недель

(прерывистый режим), общий период приема препарата составлял 6 недель. Все три курса лечения привели к клинически значимому улучшению. Не было существенной разницы между режимами более низких и более высоких доз. Эти результаты позволяют предположить, что традиционные схемы и схемы с низкими дозами обладают одинаковой эффективностью. Однако побочных эффектов в группе с более низкой дозой было зарегистрировано во время лечения заметно меньше. У пациентов, которые получали периодическое лечение, констатирован меньший эффект, чем при обычном лечении или лечении низкими дозами [39].

Другое ретроспективное несравнительное исследование, которое представляет собой фиксированную дозу изотретиноина 20 мг / день при ВУ средней степени тяжести со склонностью к рубцам, в течение 10–22 месяцев показало, что в конце курса лечения было продемонстрировано полное исчезновение угрей у 96,4% пациентов. За пятилетний период наблюдения рецидив наступил лишь у 7,9% пациентов. Наиболее частыми побочными эффектами были хейлит у 66,4%, ксероз у 8,5%, носовое кровотечение у 2,8% и артралгия у 4,2% пациентов соответственно [118]. Режимы с низкими дозами могут быть эффективными при срединных формах акне, которые уменьшают частоту и тяжесть кожно-слизистых побочных эффектов и повышают приверженность пациентов.

Другие исследования показали, что изотретиноин в дозах 0,1 мг / кг в сутки так же эффективен, как и дозы 1 мг / кг в сутки с точки зрения избавления от акне [28, 116]. Исследование продемонстрировало, что у пациентов, принимавших изотретиноин в дозе 20 мг в день в течение шести месяцев, уровень очищения от акне составлял от 92,6 до 94,8% [28]. Это сопоставимо со скоростью выведения, достигаемой при традиционной схеме приема 0,5–1,0 мг / кг в сутки.

С одной стороны, клинический эффект изотретиноина доказывает, что он по-прежнему имеет особое место в лечении акне. С другой стороны, очевидные побочные эффекты также ограничивают их назначения на практике, и снижают приверженность пациентов. Таким образом, существует тенденция к

использованию низких доз изотретиноина в сочетании с другими методами лечения акне, в том числе низкие дозы изотретиноина в сочетании с наружным клиндамицином [124], низкие дозы изотретиноина с фотодинамической терапией [89], комбинированная низкая доза изотретиноина 0,25 мг / кг / день с импульсным лазером на красителях при лечении воспалительных акне [68].

В нашем исследовании контрольная группа использовала перорально низкие дозы изотретиноина, и количество различных кожных элементов было уменьшено в разной степени. После исследования показатели ДИА и ДИКЖ были значительно лучше, чем до лечения. Результаты показывают, что применение изотретиноина 0,1–0,2 мг / кг / д у пациентов с акне средней степени тяжести имеет заметные клинические эффекты. Это не противоречит клиническим эффектам, полученным другими авторами при использовании низких доз изотретиноина.

Данное исследование представляет собой проспективное рандомизированное контролируемое исследование, в котором по определенным критериям было отобрано 60 пациентов с акне средней степени тяжести. Их случайным образом разделили на две группы: в экспериментальной основной группе использовались низкие дозы изотретиноина перорально (0,1–0,2 мг / кг / сут) в сочетании с гелем для наружного применения, содержащим антимикробный пептид GDP-20. В данной группе было 30 пациентов. В контрольной группе тоже было 30 пациентов, получавших такую же дозу системного изотретиноина в сочетании с наружным увлажняющим гелем. Во время 16-недельного лечения и после лечения клиническая ценность комбинированной терапии была подтверждена путем анализа полученных результатов.

В нашем исследовании мы стремились найти терапевтический вариант наружных антимикробных пептидов GDP-20 в сочетании с низкими дозами системного изотретиноина для пациентов с акне средней степени тяжести, резистентных к другим методам лечения. Целью этого исследования является определение эффективности и переносимости комбинированной терапии по сравнению с монотерапией изотретиноином для предотвращения рубцевания,

насколько это возможно, ограничения продолжительности заболевания и влияния на качество жизни пациента с вульгарными угрями.

Исследование также направлено на изучение возможности применения антимикробных пептидов для лечения акне. Действие GDP-20 на бактерии акне было подтверждено путем уменьшения количества *C. acnes* в 5–100 раз [94, 95]. В контрольной группе использование низких доз перорального изотретиноина для лечения акне средней степени тяжести также дало определённые положительные клинические эффекты, что аналогично выводам, полученным в других исследованиях [28, 110, 117]. Комбинация антимикробных пептидов и изотретиноина объединила преимущества этих двух препаратов при лечении акне, что сделало состояние кожи значительно лучше и позволило избежать серьёзных побочных реакций.

Наши положительные результаты в этом исследовании можно объяснить тем фактом, что пациенты, участвовавшие в нашем исследовании, страдали только средней степенью тяжести акне. Классическая более высокая дозировка фактически применяется у пациентов с более тяжёлыми формами акне. Однако режим низких доз делает лечение более приемлемым для пациентов с акне средней степени тяжести при более низкой стоимости, чем классические более высокие дозы.

Приверженность пациента также очень важна для лечения акне. В этом исследовании пациенту необходимо наносить гель, содержащий антимикробные пептиды, два раза в день. Время нанесения геля после ежедневного умывания снижает вероятность забывчивости пациента и повышает его приверженность к лечению.

Наружные антимикробные пептиды могут оказывать ограниченное бактерицидное действие на *C. acnes*, расположенные в дерме. Молекулярная масса GDP-20 составляет 1754 Дальтон [88], в то время как кожный эпителий позволяет относительно свободно проходить только веществам с молекулярной массой ниже 500 Дальтон [36]. Молекулярный вес антимикробного пептида ограничивает его

способность беспрепятственно проходить через роговой слой кожи. Таким образом, теоретически бактерицидное действие антимикробного пептида на *S. acnes* в этом эксперименте может быть направлено главным образом на бактериальные колонии на поверхности кожи. Однако бактерии *S. acnes* имеют слоистое распределение на коже, и действие антибактериальных пептидов против бактерий акне в дерме теоретически слабое или степень использования антибактериальных пептидов против *S. acnes* GDP-20 в дерме теоретически невысока. Из этого можно сделать вывод, что если в будущем методы лечения попытаются увеличить проницаемость эпителия кожи для антимикробных пептидов или разработать противомикробные пептиды с меньшей молекулярной массой, клинический эффект должен быть более очевидным.

Хотя на протяжении всего исследования у наших пациентов не сообщалось о депрессии, нельзя утверждать, что низкие дозы изотретиноина обязательно уменьшат вероятность этой редко сообщаемой идиосинкразической реакции. Во время этого исследования беременностей не было. Исследование имеет некоторые ограничения, включая небольшой размер выборки, отсутствие расовых и возрастных различий и только 16-недельную продолжительность лечения. Следовательно, необходимы дальнейшие исследования для проверки долгосрочной безопасности.

Основным показанием к назначению этой комбинации являются резистентные к наружным антибиотическим средствам случаи папуло-пустулезных угрей, характеризующиеся длительным вялотекущим течением со стойким снижением качества жизни больных. При достижении значительного клинического эффекта поддерживающая терапия может быть продолжена в виде монотерапии с наружным применением АМП GDP-20, может использоваться для уменьшения побочных эффектов и достижения результатов рентабельности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С целью анализа эффекта АМП GDP-20 на *S. acnes* на лице пациентов, была создана пилотная группа больных вульгарными угрями, которой предложено использовать гель, содержащий антимикробный пептид GDP-20 в течение 2 недель. Об антибактериальном действии АМП GDP-20 судят по результатам MALDI TOF MS до и после двухнедельного применения.

Клиническое исследование представляет собой проспективное контролируемое исследование, целью которого является сравнение терапевтических эффектов низких доз изотретиноина (0,1–0,2 мг/кг/д) в сочетании с местными антимикробными пептидами GDP-20 и монотерапии изотретиноина в низких дозах (0,1–0,2 мг/кг/д) при акне средней степени тяжести в течении 16 недель. В исследование были включены 60 пациентов с акне средней степени тяжести, которые разделены на две группы по 30 человек. Перед началом всех участников обследовали, противопоказаний к применению изотретиноина не обнаружено.

Первая группа пациентов (основная), получала антимикробные пептиды, содержащие GDP-20 для наружного применения два раза в день на пораженную кожу лица после умывания и системный изотретиноин в фиксированной низкой дозе 0,1–0,2 мг / кг / день; вторая группа пациентов (группа сравнения), получала лечение в виде монотерапии изотретиноином с наружным использованием индифферентных средств ухода за кожей лица. Продолжительность лечения в двух группах составляла 16 недель. После лечения пациентам в обеих группах рекомендовалось использовать гель местного антимикробного пептида, содержащий только GDP-20, в качестве средства поддерживающего терапии.

До и после лечения проводились тесты на показатели, связанные с акне и качеством кожи, в том числе: количество кожных элементов сыпи, степени тяжести акне, оценка качества жизни пациентов, себометрия и корнеометрия. После лечения пациентам с интервалом в 16 недель проводился опрос об эффекте лечения.

Степень тяжести заболевания определяли с помощью ДИА путем подсчета элементов – закрытых и открытых комедонов, папул, пустул и узлов.

Оценка состояния кожного процесса в динамике терапии с использованием показателя IGA по степеням тяжести.

Тестирование ДИКЖ отображает влияние дерматологического заболевания на качество жизни пациента.

Для объективного изучения эффективности терапии применялась комплексная оценка функциональных параметров кожи с помощью себометрии, демонстрационных функции сальных желез, и корнеометрии – измерение влажность кожи.

Результаты, получившиеся в исследовании:

В результатах MALDI TOF MS для пилотной группы было констатировано, что гель, содержащий антимикробный пептид GDP-20, вызывал изменения в количестве *S. acnes* на лицах участников. Среди участников зарегистрированы 5 человек, которые имеют заметное изменение, из них: наибольшее изменение было в количестве *S. acnes*, уменьшенном с $1 \cdot 10^7$ до $1 \cdot 10^5$ за две недели, уменьшено до одной десятой первоначального значения. У которого было наименьшее изменение, был уменьшен с $5 \cdot 10^5$ до $1 \cdot 10^5$, то есть пятикратное уменьшение. Результаты MALDI TOF MS показывают, что антимикробный пептид GDP-20 оказывает значительное антибактериальное действие на *S. acnes* на поверхности кожи и имеет ценность для внедрения в данное исследование.

Первая группа пациентов получала комбинированную терапию местных антимикробных пептидов и изотретиноина в низких дозах перорально, и проводила подсчет различных типов кожных элементов сыпи до и после лечения. Средние значения открытых комедонов, закрытых угрей и папул до лечения составили: $21,4 \pm 6,1$, $7,6 \pm 3,5$ и $16,1 \pm 1,03$, соответствующие значения после лечения (на 16-ой неделе) составляют $4,4 \pm 2,8$, $2,4 \pm 2,05$ и $1,4 \pm 0,2$. Общее количество кожных поражений в первой группе пациентов до лечения составило 45,1, общее

количество кожных поражений после лечения - 8,2, общее количество кожных поражений уменьшилось на 82%.

Вторая группа пациентов получала монотерапию изотретиноином в низких дозах перорально. Средние значения открытых прыщей, закрытых прыщей, папул и пустул до лечения составляли: $24,3 \pm 5,2$, $6,6 \pm 3,3$, $21,5 \pm 6,4$, после лечения: $8,4 \pm 3,7$, $2,4 \pm 1,4$, $7,4 \pm 4,3$. Общее количество поражений кожи уменьшилось на 65%. Приведенные выше данные статистически различаются. ($p < 0,01$).

При сравнении количества уменьшения общего поражения кожи между двумя группами эффект терапия основной группы (первая группа) был значительно лучше, чем у группы сравнения (вторая группа) ($p < 0,01$).

На 16-й неделе воспалительные поражения кожи в основной группе уменьшились с $16,1 \pm 1,03$ до $1,4 \pm 0,2$, (на 91%), в то время как воспалительные поражения кожи во второй группе уменьшились с $21,5 \pm 6,4$ до $7,4 \pm 3,4$, (на 65%). Разницу в снижении количества воспалительных поражений кожи между этими двумя группами можно объяснить антибактериальным действием антимикробных пептидов на *S. acnes*. Данные соответствуют логическим ожиданиям и доказывают преимущества комбинированного лечения.

После лечения среднее значение открытых комедонов у первой группы снизилось на 79%, у второй группы - на 65%. А среднее число закрытых комедонов у первой группы снизилось на 68%, у второй группы уменьшилось на 63%. Снижения невоспалительных элементов у первой группы составило 76%, у второй группы - 65%. Анализируя приведенные выше результаты, по сравнению со второй группой, первая группа, использующая комбинированную терапию, имеет более очевидный эффект при подсчете открытых комедонов.

На основании количества кожных элементов сыпи ДИА использовался для оценки степени тяжести акне. До лечения у всех пациентов степени тяжести была средней, показатель IGA пациентов соответствует 3. После лечения всем пациентам был повторно определен ДИА, акне спустились до легкой степени,

оценка IGA составила 0–1 балла. Снижение степени тяжести и IGA объективно иллюстрируют положительное влияние этой терапии на ВУ средней тяжести.

До и после лечения у всех пациентов измеряли секрецию сала сальными железами в разных частях лица методом себометрии. Результаты первой группы себометрии до лечения на лбу, щеке и подбородке составили: $84,1 \pm 3,2$, $61,5 \pm 4,0$, $77,9 \pm 5,1$ (ед.), а результаты соответствующих частей лица после курса лечения: $56 \pm 4,5$, $48,3 \pm 5,2$, $58,0 \pm 6,1$ (ед.). Они снизились соответственно на 33%, 21% и 26%. Во второй группе результаты обработки лба, щек и подбородке составили: $82,2 \pm 4,1$, $75,7 \pm 3,9$, $79,5 \pm 4,8$ (ед.), после лечения: $50,9 \pm 7,3$, $49,9 \pm 4,8$, $47,7 \pm 5,9$ (ед.), что снизилось на 38%, 34% и 40% соответственно.

Из вышеизложенного видно, что, хотя значение себометрии до лечения выше, чем нормальное значение 45 (ед.), высокое значение указывает на то, что железы волосяных фолликулов у двух групп пациентов до лечения находятся в состоянии повышенной секреции, что является одной из основ развития ВУ. Показатель после лечения имеет тенденцию оставаться нормальным в обеих группах. Этот результат показывает, что лечение, разработанное в этом исследовании, улучшает повышенную секрецию кожного сала. Конечной целью подавления секреции кожных сальных желез является прямое уменьшение образования комедонов, предотвращение образования анаэробной среды, способствующей росту *S. acne*, и косвенное усиление эффекта местных антимикробных пептидов. В целом сниженные показатели себометрии положительно коррелируют со снижением воспалительных поражений кожи, что свидетельствует о том, что нормализация секреции желез волосяных фолликулов кожи является не только целью лечения, но и результатом терапии.

Уровень влажности кожи лица до и после лечения был определен корнеометрией: средний уровень в первой группе составил $40,5 \pm 3,8$ до лечения и $42,3 \pm 2,9$ после лечения. Во второй группе было $41,2 \pm 2,9$ до лечения и $42,5 \pm 3,1$ после лечения. Обе группы пациентов наблюдали небольшое увеличение влажности кожи лица в конце лечения. Нормальное значение составляло 46 ед.

Хотя влажность кожи не улучшилась значительно, учитывая, что изотретиноин использовался в качестве перорального препарата в этом исследовании, его побочные эффекты часто проявляются сухостью кожи и слизистых. Результаты корнеометрии показывают, что данная терапия в определенной степени позволяет избежать побочных эффектов изотретиноина. Хотя влажность кожи лица, на которую наносится гель, увеличивается, все еще есть пациенты, жалующиеся на симптомы, связанные с сухостью слизистой оболочки полости рта и носа в исследовании, поэтому предполагается, что увеличение влажности кожи происходит вследствие местного антимикробного пептидного геля, который сам по себе обладает увлажняющим действием, компенсирующим сухость кожи, вызванную пероральным изотретиноином.

Во время лечения были зарегистрированы побочные эффекты, связанные с применением изотретиноина, в том числе: хейлит 61,7%, легкий ксероз 8,3%, периодическое преходящее повышение ферментов печени, что не влияло на продолжение лечения. Частота побочных эффектов значительно ниже, чем сообщается в литературе. В основном это связано с коротким курсом лечения и низкой дозой изотретиноина. Можно считать, что низкие дозы изотретиноина, использованные в этом исследовании, имеют незначительные побочные эффекты. Побочных эффектов, связанных с местным применением геля, содержащего антимикробный пептид GDP-20, не обнаружено.

Учитывая степень тяжести акне у пациента, продолжительность заболевания (3-блет), а также неэффективные и нестабильные методы лечения в прошлом у больных констатировано сильное ухудшение качества жизни. Чтобы объективно оценить влияние акне на качество жизни пациентов и сравнение эффекта лечения, в этом исследовании проводился опрос ДИКЖ, его результаты варьировались от 0 до 30 баллов, чем выше оценка, тем очевиднее влияние на качества жизни пациентов от кожных заболеваний.

До начала лечения средние баллы ДИКЖ в двух группах пациентов составляли: $19,4 \pm 6,1$ (первая группа) и $17,9 \pm 5,8$ (вторая группа), что указывает

на значительное негативное влияние на качество жизни и психоэмоциональное состояние пациентов. После лечения баллы ДИКЖ в двух группах составили: $4,1 \pm 2,15$ (первая группа) и $5,0 \pm 2,2$ (вторая группа) ($p < 0,001$). За шестнадцать недель лечения качество жизни пациента улучшилось в 4,7 раза в первой группе и 3,5 раза во второй группе. Результат ДИКЖ показывает, что улучшение состояния пациента не только физическое, но также психоэмоциональное: это отражается в уменьшении коммуникативных проблем, повышении самооценки, уменьшении депрессии и прочее.

Спустя 3–4 месяца после окончания лечения 16 недель, была проведена простая анкета по состоянию кожи, на которую ответили 27 из 60 человек. Среди них у 10 пациентов высыпания отсутствовали (IGA-0), у 12 пациента было значительно лучше, чем до лечения (IGA-1), у 5 пациентов было незначительно лучше, чем до лечения, и ни у кого не было хуже, чем до лечения. Никаких побочных реакций, связанных с гелем, содержащим антимикробные пептиды GDP-20 не наблюдалось. После прекращения приема перорального изотретиноина побочные эффекты, связанные с ним, постепенно исчезли. Данные показывают, что разработанная терапия обладает устойчивой клинической эффективностью, безопасностью и хорошей переносимостью.

ВЫВОДЫ

1. По результатам MALDI TOF MS исследования в пилотной группе больных вульгарными угрями антимикробная активность GDP-20 в отношении *S. acne* у больных вульгарными угрями достоверно снижает обсемененность обработанных препаратом участков кожи лица, что выражается 5–100 кратным уменьшением количества КОЕ на кв.см. по сравнению с исходными показателями. Эти результаты являются основанием для альтернативного антибиотикам наружного применения средств, содержащих АМП GDP-20 при ВУ средней степени тяжести.

2. Терапевтическая комбинация наружных средств, содержащих антимикробные пептиды GDP-20 с низкими дозами системного изотретиноина (0,1-0,2 мг/кг/сутки) у больных вульгарными угрями средней степени тяжести обладает высокой клинической эффективностью, приводя к снижению показателя IGA до 0-1 и редукции показателя индекса ДИА на 82% по сравнению с исходным, что превосходит по эффективности результаты монотерапии изотретиноином (IGA 1-2 и ДИА 65% соответственно). Кроме того, согласно результатам динамического контроля за функциональными печеночными и другими показателями, включая степень гидратации кожи, низкие дозы изотретиноина позволяют избежать известных побочных эффектов препарата.

3. Терапевтическая комбинация из наружных антимикробных пептидов GDP-20 и низких доз системного изотретиноина к концу 16-ой неделе лечения приводит к более, чем 4-х кратному улучшению показателей ДИКЖ ($19,4 \pm 6,1$ и $4,1 \pm 2,15$ соответственно) у больных вульгарными угрями средней степени тяжести, что дополнительно демонстрирует надежную клиническую эффективность изучаемой терапевтической комбинации для больных вульгарными угрями средней степени тяжести.

4. Результаты наблюдения в поздние сроки через 16 недель после применения разработанной комбинации АМП GDP-20 и низких доз изотретиноина демонстрируют ее стойкую клиническую эффективность при поддерживающем наружном, интермиттирующем применении препаратов на основе GDP-20, хорошую переносимость и безопасность у больных вульгарными угрями, упорными к другим видам терапии, представляя собой достойную альтернативу наружным антибиотикам.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Разработанная в исследовании с оценкой клинической эффективности методика комбинированного применения антимикробных пептидов GDP-20 в форме геля и/или крема в сочетании с системным изотретиноном в малых дозах (0,1-0,2 мг/кг/сутки) рекомендуется к применению у больных вульгарными угрями средней степени тяжести. Основным показанием к назначению этой комбинации являются резистентные к наружным антибиотическим средствам случаи папулопустулезных угрей, характеризующихся длительным вялотекущим течением со стойким снижением качества жизни больных. При достижении значительного клинического эффекта поддерживающая терапия может быть продолжена в виде монотерапии с наружным применением средств, содержащих GDP-20.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВУ - Вульгарные угри

ИЛ - интерлейкин

АМП - антимикробные пептиды

GDP - гранулизин-производный пептид

MALDI TOF MS - Matrix-Assisted Lazer Desorption/Ionization Time-of-Flight Mass Spectrometry, матричноактивированная лазерная десорбционно-ионизационная времяпролетная масс-спектрометрия

ДИА - Дерматологического Индекса Акне

IGA - Investigator's Global Assessment scale, Оценочная шкала общей тяжести акне

ДИКЖ - дерматологический индекс качества жизни

КОЕ - колониеобразующие единицы

АЛТ - аланинаминотрансфераза

АСТ - аспартатаминотрансфераза

ДЭАС - дегидроэпиандростерон-сульфат

ДГТ - дигидротестостерон

РАПП - Рецепторы, активирующие пролиферацию пероксисом

TNF- α - tumour necrosis factor- α , фактор некроза опухоли альфа

SP - Substance P, Субстанция P

IGF - Insulin-like growth factor, Инсулиноподобный фактор роста

mTOR - mammalian target of rapamycin, Мишень рапамицина млекопитающих

FoxO1- forkhead box protein O1, фактор транскрипции, который у человека кодируется геном FOXO1

IGFBP-3 - Insulin-like growth factor-binding protein 3, Протеин-3, связывающий инсулиноподобный фактор роста

DNMT1- ДНК метилтрансфераза 1

MiRNA - МикроРНК

PTEN - фермент липидная фосфатаза

SESN - Сестрин

BIRC5 - Сурвивин

LTB4 - Лейкотриен В4

EPA - эйкозапентаеновая кислота

БПО - бензоила пероксид

PDT - фотодинамическая терапия

FDA - Food and Drug Administration

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аравийская Е.Р. Тяжелое течение акне: анализ ряда современных методов лечения // Фарматека. 2017.Т 1. №17. С. 38–43.
2. Бутов, Ю.С. Дерматовенерология / Ю.С. Бутов, Ю. К. Скрипкин, О. Л. Иванов // Национальное руководство. Краткое издание. - М.: ГЭОТАР- Медиа, 2013. - 896 с.
3. Владимиров, В. В., Олисова, О. Ю., Вертиева, Е. Ю., Гэрячкина, М. В., Смирнов, К. В. Фотодинамическая терапия при лечении вульгарных угрей // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2014.Т 17. №5. С. 54–58.
4. Горячкина, М.В. Клинический опыт применения 1% геля клиндамицина при папулопустулезных акне / М.В. Горячкина, Т.А.Белоусова, В.В.Владимиров, Е. Ю. Вертиева // Consilium medicum. Дерматология (Приложение). – 2014.- № 4. – С.10-14.
5. Кочергин Н. Г., Самгин М. А., Монахов С.А., Игнатъев Д. В. Дерматологический индекс акне // Эстетическая медицина. 2004.Т 3. №1. С. 62–66.
6. Круглова Л. С., Талыбова А. М., Грязева Н. В. Эффективность применения системного препарата на основе изотретиноина при различной степени тяжести акне // Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. 2018.. Т 2. № 4. С. 53–56.
7. Кубанова, А.А. Системное лечение тяжелых форм акне: опыт использования изотретиноина в Российской Федерации / А.А.Кубанова, Е.Р.Аравийская, Е.В. Соколовский // Вестник дерматологии и венерологии. - 2013. -№5. - С. 102–113.
8. Львов, А.Н. Опыт применения комбинированного геля "Изотрексин" в наружной терапии различных форм угревой болезни / А.Н.Львов, А.А.Халдин // Российский журнал кожных и венерических болезней. - 2008. -№5. С.83-85.

9. Ма Цзыюань. Антимикробные пептиды в терапии больных вульгарными угрями /Цзыюань Ма, Н. Г. Кочергин // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2019.Т. 22, № 5–6. С.185-191.
10. Ма Цзыюань. Микробиом и вульгарные угри / Цзыюань Ма, Н. Г. Кочергин // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2020.Т. 23, № 6. С.388-394.
11. Ма Цзыюань. Наружные антимикробные пептиды в комбинированной терапии вульгарных угрей / Цзыюань Ма, Н. Г. Кочергин // Сборник тезисов конференции “Рахмановские чтения: современная дерматовенерология и междисциплинарные связи XXXVII Научно-практическая конференция с международным участием. Москва; 2020: С.88–89.
12. Ма Ц. Эффективность vs неэффективность системных ретиноидов при акне / О. Ю. Олисова, Ц. Ма // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 9. С.18–22.
13. Масюкова С. А., Мордовцева В.В., Кахишвили Н.Н., Санакоева Э.Г., Круглова Л.С., Соколова Ю.П. Лечение акне низкими дозами изотретиноина // Клиническая дерматология и венерология. 2013. №6. С.7-13.
14. Монахов С.А. Дифференцированная терапия акне с учетом тяжести кожного процесса и спектра психо-эмоциональных расстройств. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / С. А. Монахов - 2005. -24с.
15. Мурашкин Н. Н. Антибиотикорезистентность P. acnes в терапии акне. Пути решения проблемы. // Вестник дерматологии и венерологии. 2013. №6. С.128-131.
16. Олисова О. Ю., ред. Кожные и венерические болезни. М.: Практическая медицина; 2015.
17. Потеекаев, Н.Н. Клиндамицин в наружной антибиотикотерапии вульгарных угрей / Н.Н. Потеекаев // Клинология дерматология и венерология. – 2011. - №2 – С.70-72.

18. Самцов.А.В., Аравийская.Е.Р.. - Федеральные клинические рекомендации по ведению больных акне. Москва; 2013. Российское Общество Дерматовенерологов и Косметологов.
19. Сергеев А. Ю., Макова Г.Н., Сергеев В. Ю., Свечникова Е. В. Открытое рандомизированное сравнительное исследование трех схем наружной комбинированной терапии угревой сыпи // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2010. № 6. С. 50–59.
20. Силина Л. В., Хардикова С. А., Колбина М. С. и др. Азелаиновая кислота и пилинги в лечении акне / Силина Л. В., Хардикова С. А., Колбина М. С. и др // Эффективная фармакотерапия. - 2017. - № 40. - С. 32–36.
21. Тлиш М.М., Шавилова М. Е. Изотретиноин в терапии акне // Вестник дерматологии и венерологии. - 2017. - Т. 93. - №4. - С. 90–96.
22. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. – М.: Деловой экспресс, 2016.- 768с.
23. Юцковская Я. А., Маркелова Е. В., Таран М. Г., Ковальчук Е. В., Рахманова С. Н. Азелаиновая кислота в наружном лечении угревой болезни легкой и средней степеней тяжести. Клиническая дерматология и венерология. 2011. Т. 9. - №5. - С. 60–69.
24. Adilson C, Thais Abdalla M. Acne and diet: truth or myth? // Anais Brasileiros de Dermatologia. 2010.Vol.85. P.346–353.
25. Agamia NF, Abdallah DM, Sorour O, Mourad B, Younan DN. Skin expression of mammalian target of rapamycin and forkhead box transcription factor O1, and serum insulin-like growth factor-1 in patients with acne vulgaris and their relationship with diet // British Journal Dermatology. 2016. Vol.174, № 6. P.1299–1307.
26. Ajesh K, Sreejith K. Peptide antibiotics: an alternative and effective antimicrobial strategy to circumvent fungal infections // Peptides. 2009. Vol.30, №5. P.999-1006.
27. Amer M, Bahgat MR, Tosson Z, Abdel Mowla MY, Amer K.Serum zinc in acne vulgaris // International Journal Dermatology. 1982.Vol.21, № 8. P.481-484.

28. Amichai B, Shemer A, Grunwald MH. Low-dose isotretinoin in the treatment of acne vulgaris // *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2006. Vol.54, № 4. P.644-646.
29. Ballanger F, Baudry P, N'Guyen JM, Khammari A, Dréno B. Heredity: a prognostic factor for acne // *Dermatology*. 2006. Vol.212, № 2. P.145-149.
30. Barbaric J, Abbott R, Posadzki P, et al. Light therapies for acne // *Cochrane Database Systematic Reviews*. 2016;9(9):CD007917.
31. Bataille V, Snieder H, MacGregor AJ, et al. The influence of genetics and environmental factors in the pathogenesis of acne: a twin study of acne in women // *Journal of Investigative Dermatology*. 2002. Vol.119, № 6. P.1317-1322.
32. Beylot C, Auffret N, Poli F, et al. Propionibacterium acnes: an update on its role in the pathogenesis of acne // *Journal of European Academy of Dermatology and Venereology*. 2014;28(3):271-278. Vol.28, № 3. P.271-278.
33. Bhambri S, Del Rosso JQ, Bhambri A. Pathogenesis of acne vulgaris: recent advances // *Journal of Drugs in Dermatology*. 2009 Jul;8(7):615-8. Vol.8, № 7. P.615-618.
34. Bissonnette R, Bolduc C, Seité S, et al. Randomized study comparing the efficacy and tolerance of a lipophilic hydroxy acid derivative of salicylic acid and 5% benzoyl peroxide in the treatment of facial acne vulgaris // *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2009. Vol.8, № 1. P.19-23.
35. Borghi A, Mantovani L, Minghetti S, Giari S, Virgili A, Bettoli V. Low-cumulative dose isotretinoin treatment in mild-to-moderate acne: efficacy in achieving stable remission // *Journal of European Academy Dermatology and Venereology*. 2011. Vol.25, № 9. P.1094-1098.
36. Bos JD, Meinardi MM. The 500 Dalton rule for the skin penetration of chemical compounds and drugs // *Experimental Dermatology*. 2000. Vol.9, № 3. P.165-169.
37. Bowe WP, Joshi SS, Shalita AR. Diet and acne // *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2010. № 63. P.124-141.
38. Bowe WP, Shalita AR. Effective over-the-counter acne treatments // *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery*. 2008. Vol.27, № 3. P.170-176.

39. Brar G, Grewal P, Korownyk C. Is less more with isotretinoin and acne? // *Canadian Family Physician*. 2016. Vol.63, № 5. P.409.
40. Cao H, Yang G, Wang Y, et al. Complementary therapies for acne vulgaris // *Cochrane Database Systematic Reviews*. 2015;1:CD009436.
41. Capitanio B, Sinagra JL, Ottaviani M, Bordignon V, Amantea A, Picardo M. Acne and smoking. *Dermato-Endocrinology*. 2009. Vol.1, № 3. P.129-135.
42. Carmina E, Lobo RA. A comparison of the relative efficacy of antiandrogens for the treatment of acne in hyperandrogenic women // *Clinical Endocrinology (Oxf)*. 2002. Vol.57, № 2. P.231-234.
43. Chien AL, Qi J, Rainer B, Sachs DL, Helfrich YR. Treatment of Acne in Pregnancy // *Journal of the American Board of Family Medicine*. 2016. Vol.29, № 2. P.254-262.
44. Chiu A, Chon SY, Kimball AB. The Response of Skin Disease to Stress: Changes in the Severity of Acne Vulgaris as Affected by Examination Stress // *Archives of Dermatology*. 2003. Vol.139, № 7. P.897-900.
45. Choi JS, Koren G, Nulman I. Pregnancy and isotretinoin therapy // *Canadian Medical Association Journal*. 2013. Vol.185, № 5. P.411-413.
46. Colburn WA, Gibson DM, Wiens RE, Hanigan JJ. Food increases the bioavailability of isotretinoin // *Journal of Clinical Pharmacology*. 1983. Vol.23, №11-12. P.534-539.
47. Cunliffe WJ, Holland KT, Bojar R, Levy SF. A randomized, double-blind comparison of a clindamycin phosphate/benzoyl peroxide gel formulation and a matching clindamycin gel with respect to microbiologic activity and clinical efficacy in the topical treatment of acne vulgaris // *Clinical Therapeutics* 2002. Vol.24, № 7. P.1117-1133
48. Cunliffe WJ, van de Kerkhof PC, Caputo R, et al. Roaccutane treatment guidelines: results of an international survey // *Dermatology*. 1997. Vol.194, № 4 P.351-357.
49. Dreno B, Amblard P, Agache P, Sirot S, Litoux P. Low doses of zinc gluconate for inflammatory acne // *Acta Dermato-Venereologica*. 1989. Vol.69, № 6. P.541-543.

50. Dreno B, Moyse D, Alirezai M, et al. Multicenter randomized comparative double-blind controlled clinical trial of the safety and efficacy of zinc gluconate versus minocycline hydrochloride in the treatment of inflammatory acne vulgaris // *Dermatology*. 2001. Vol.203, № 2. P.135-140.
51. Dreno B, Thiboutot D, Gollnick H, et al. Antibiotic stewardship in dermatology: limiting antibiotic use in acne // *European Journal of Dermatology* 2014. Vol.24, P.330-334.
52. Duvalyan A, Cha A, Goodarzian F, Arkader A, Villablanca JG, Marachelian A. Premature epiphyseal growth plate arrest after isotretinoin therapy for high-risk neuroblastoma: A case series and review of the literature // *Pediatric Blood and Cancer*. 2020 Aug;67(8):e28236.
53. Epand RM, Vogel HJ. Diversity of antimicrobial peptides and their mechanisms of action // *Biochimica et Biophysica Acta*. 1999. Vol.1462, № 1-2. P.11-28.
54. Falcon RH, Lee WL, Shalita AR, Suntharalingam K, Fikrig SM. In vitro effect of isotretinoin on monocyte chemotaxis // *Journal of Investigative Dermatology*. 1986. Vol.86, № 5. P.550-552.
55. Farquhar C, Lee O, Toomath R, Jepson R. Spironolactone versus placebo or in combination with steroids for hirsutism and/or acne // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2003;(4):CD000194.
56. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use // *Clinical and Experimental Dermatology*.1994. Vol.19, № 3. P.210-216.
57. Friedland H D, Sharp D D, Robinson J R. Double-blind, randomized, vehicle-controlled study to assess the safety and efficacy of MBI 594AN in the treatment of acne vulgaris // 61st annual meeting of American Academy of Dermatology. 2003, 61: 22.
58. Friedrich CL, Moyles D, Beveridge TJ, Hancock RE. Antibacterial action of structurally diverse cationic peptides on gram-positive bacteria // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2000. Vol.44, № 8. P.2086-2092.

59. Fyfe C, Grossman TH, Kerstein K, Sutcliffe J. Resistance to Macrolide Antibiotics in Public Health Pathogens // Cold Spring Harbor Perspectives Medicine. 2016 Oct 3;6(10):a025395.
60. GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 // Lancet. 2016. Vol.388, № 10053. P.1545-1602.
61. Gollnick HP, Draelos Z, Glenn MJ, et al. Adapalene-benzoyl peroxide, a unique fixed-dose combination topical gel for the treatment of acne vulgaris: a transatlantic, randomized, double-blind, controlled study in 1670 patients // British Journal of Dermatology. 2009. Vol.161, № 5. P.1180-1189.
62. Goulden V, McGeown CH, Cunliffe WJ. The familial risk of adult acne: a comparison between first-degree relatives of affected and unaffected individuals // British Journal of Dermatology. 1999. Vol.141, № 2. P.297-300.
63. Graham GM, Farrar MD, Cruse-Sawyer JE, Holland KT, Ingham E. Proinflammatory cytokine production by human keratinocytes stimulated with *Propionibacterium acnes* and *P. acnes* GroEL // British Journal of Dermatology. 2004. Vol.150, № 3. P.421-428.
64. Grover C, Reddu BS. The therapeutic value of glycolic acid peels in dermatology // Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology. 2003. Vol.69, № 2. P.148-150.
65. Haedersdal M, Togsverd-Bo K, Wulf HC. Evidence-based review of lasers, light sources and photodynamic therapy in the treatment of acne vulgaris // Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2008. Vol.22, № 3. P.267-278.
66. Han R, Blencke HM, Cheng H, Li C. The antimicrobial effect of CEN1HC-Br against *Propionibacterium acnes* and its therapeutic and anti-inflammatory effects on acne vulgaris // Peptides. 2018. Vol.69. P.36-43.

67. Hayashi N, Akamatsu H, Kawashima M; Acne Study Group. Establishment of grading criteria for acne severity // *The Journal of Dermatology*. 2008. Vol.35, № 5. P.255-260.
68. Ibrahim SM, Farag A, Hegazy R, Mongy M, Shalaby S, Kamel MM. Combined Low-Dose Isotretinoin and Pulsed Dye Laser Versus Standard-Dose Isotretinoin in the Treatment of Inflammatory Acne // *Lasers in Surgery and Medicine*. 2021. Vol.53, № 5. P.603-609.
69. Ilknur T, Demirtaşoğlu M, Biçak MU, Ozkan S. Glycolic acid peels versus amino fruit acid peels for acne // *Journal of Cosmetic and Laser Therapy*. 2010. Vol.12, № 5. P.242-245.
70. Ioannides D, Rigopoulos D, Katsambas A. Topical adapalene gel 0.1% vs. isotretinoin gel 0.05% in the treatment of acne vulgaris: a randomized open-label clinical trial // *British Journal of Dermatology*. 2002. Vol.147, № 3. P.523-527.
71. Ismail NH, Manaf ZA, Azizan NZ. High glycemic load diet, milk and ice cream consumption are related to acne vulgaris in Malaysian young adults: a case control study // *BMC Dermatology*. 2012; 12:13.
72. Katie R, Kathy F, George M, Timothy F. Skincare Bootcamp: The Evolving Role of Skincare // *Plastic and Reconstructive Surgery Global Open*. 2016. Vol.4, № 12. P.1152.
73. Kaya TI, Tursen U, Kokturk A, Ikizoglu G. An effective extraction technique for the treatment of closed macrocomedones // *Dermatologic Surgery*. 2003. Vol.29, № 7. P.741-744.
74. Kiecolt-Glaser JK, Marucha PT, Malarkey WB, Mercado AM, Glaser R. Slowing of wound healing by psychological stress // *Lancet*. 1995. Vol.346, № 8984. P.1194-1196.
75. Kim J. Review of the innate immune response in acne vulgaris: activation of Toll-like receptor 2 in acne triggers inflammatory cytokine responses // *Dermatology*. 2005. Vol.2005, № 211. P.193-198.

76. King K, Jones DH, Daltry DC, Cunliffe WJ. A double-blind study of the effects of 13-cis-retinoic acid on acne, sebum excretion rate and microbial population // *British Journal of Dermatology*. 1982. Vol.107, № 5. P.583-590.
77. Kircik LH. The role of benzoyl peroxide in the new treatment paradigm for acne // *Journal of Drugs in Dermatology*. 2013. Vol.12, № 6. P.73-76.
78. Kistowska M, Meier B, Proust T, et al. Propionibacterium acnes promotes Th17 and Th17/Th1 responses in acne patients // *Journal of Investigative Dermatology*. 2015. Vol.135, № 1. P.110-118.
79. Kong HH, Segre JA. Skin microbiome: looking back to move forward // *Journal of Investigative Dermatology*. 2012;132(3 Pt 2):933-939.
80. Koulianos GT. Treatment of acne with oral contraceptives: criteria for pill selection // *Cutaneous medicine for the practitioner*. Vol.66, № 4. P.281-286.
81. Kunishima S, Inoue C, Kamiya T, Ozawa K. Presence of Propionibacterium acnes in blood components // *Transfusion*. 2001. Vol.41, № 9. P.1126–1129.
82. Lai JJ, Chang P, Lai KP, Chen L, Chang C. The role of androgen and androgen receptor in skin-related disorders // *Archives of Dermatological Research*. 2012. Vol.304, № 7. P.499-510.
83. Layton AM. Disorders of the sebaceous gland. In: *Rook's Textbook of Dermatology* (8th edition). Burns DA, Breathnach SM, Cox NH et al. (Eds). Blackwell publishing, London, UK (2010).
84. Lebrun-Vignes B, Kreft-Jais C, Castot A, Chosidow O; French Network of Regional Centers of Pharmacovigilance. Comparative analysis of adverse drug reactions to tetracyclines: results of a French national survey and review of the literature // *British Journal Dermatology*. 2012. Vol.166, № 6. P.1333-1341.
85. Leccia MT, Auffret N, Poli F, Claudel JP, Corvec S, Dreno B. Topical acne treatments in Europe and the issue of antimicrobial resistance // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2015. Vol.29, № 8. P.1485–1492.

86. Leyden J.J., DelRosso J.Q., Webster G.F. Clinical considerations in the treatment of acne vulgaris and other inflammatory skin disorders: focus on antibiotic resistance // *Cutaneous medicine for the practitioner*. 2007. Vol.79, № 6. P.9-25.
87. Li ZJ, Choi DK, Sohn KC, et al. Propionibacterium acnes activates the NLRP3 inflammasome in human sebocytes // *Journal of Investigative Dermatology*. 2014. Vol.134, №11. P.2747–2756.
88. Lim HS, Chun SM, Soung MG, Kim J, Kim SJ. Antimicrobial efficacy of granulysin-derived synthetic peptides in acne vulgaris // *International Journal of Dermatology*. 2015. Vol.54, №7. P.853–862.
89. Liu L, Liu P, Wei G, Meng L, Zhang C, Zhang C. Combination of 5-Aminolevulinic acid photodynamic therapy and isotretinoin to treat moderate-to-severe acne // *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*. 2021 Jun; 34:102215
90. Lowney ED, Witkowski J, Simons HM, Zagula ZWJ. Value of Comedo Extraction in Treatment of Acne Vulgaris // *Journal of American Medical Association*. 1964. Vol.189, №13. P.1000–1002.
91. Luk NM, Hui M, Lee HC, et al. Antibiotic-resistant Propionibacterium acnes among acne patients in a regional skin centre in Hong Kong // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2013. Vol. 27, №1. P. 31–36.
92. Ma L, Xiang LH, Yu B, et al. Low-dose topical 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy in the treatment of different severity of acne vulgaris // *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*. 2013. Vol. 10, №4. P. 583–590.
93. Ma Ziyuan. An antimicrobial peptide against C. acnes and its therapeutic potential for treatment of acne vulgaris / Nikolay Georgievich Kochergin, Ziyuan Ma, Lugen Bu // *Scientific research of the SCO countries: synergy and integration*. Beijing, PRC. December 30, 2020: C.124-128.
94. Ma Ziyuan. MALDI TOF evidence of GDP20 antibacterial activity against Cutibacterium acnes / Ziyuan Ma // *Тезисы конференции Рахмановские чтения: пациент-ориентированные дерматология и косметология XXXVIII научно-практической конференции Рахмановские чтения*. Москва; 2021: С. 2.

95. Ma Ziyuan. MALDI -TOF evidence of GDP20 antibacterial activity against *Cutibacterium acnes* / Z. Ma, N. G. Kochergin // Proceedings of the International Conference Process Management and Scientific Developments. Birmingham, United Kingdom. June 9, 2021). Part 2:145-149.
96. Ma Z. Topical antimicrobial peptides in combined treatment of acne patients / Ma Z, Kochergin N, Olisova O, Snarskaya E. // Journal Cosmetic Dermatology. United Kingdom. 2022. Volume 21, Issue 4. Page1533-1538.
97. Margolis DJ, Bowe WP, Hoffstad O, Berlin JA. Antibiotic treatment of acne may be associated with upper respiratory tract infections // Archives Dermatology. 2005. Vol. 141, №9. P. 1132–1136.
98. McInturff JE, Wang SJ, Machleidt T, et al. Granulysin-derived peptides demonstrate antimicrobial and anti-inflammatory effects against *Propionibacterium acnes* // Journal of Investigative Dermatology.2005;125(2):256-263. Vol. 125, №2. P. 256–263.
99. Melnik BC. Linking diet to acne metabolomics, inflammation, and comedogenesis: an update // Clinical, Cosmetic and Investigation Dermatology. 2015. Vol. 8. P. 371–388.
100. Melnik BC. Milk disrupts p53 and DNMT1, the guardians of the genome: implications for acne vulgaris and prostate cancer // Nutrition and Metabolism. 2017; 14:55.
101. Melnik BC. Western diet-induced imbalances of FoxO1 and mTORC1 signalling promote the sebofollicular inflammasomopathy acne vulgaris // Experimental Dermatology. 2016 Vol. 25, №2. P. 103–104.
102. Meynadier J. Efficacy and safety study of two zinc gluconate regimens in the treatment of inflammatory acne // European Journal of Dermatology. 2000. Vol.10, №4. P. 269–273.
103. Mills O Jr, Thornsberry C, Cardin CW, Smiles KA, Leyden JJ. Bacterial resistance and therapeutic outcome following three months of topical acne therapy

- with 2% erythromycin gel versus its vehicle // *Acta Dermato-Venereologica*. 2002. Vol.82, №4. P. 260-265.
104. Mills OH Jr, Kligman AM, Pochi P, Comite H. Comparing 2.5%, 5%, and 10% benzoyl peroxide on inflammatory acne vulgaris // *International Journal Dermatology*. 1986. Vol.25, №10. P. 664-667.
105. Moore A, Green LJ, Bruce S, Sadick N, Tschen E, Werschler P, Cook-Bolden FE, Dhawan SS, Forsha D, Gold MH, Guenther S, Kempers SE, Kircik LH, Parish JL, Rendon MI, Rich P, Stein-Gold L, Tying SK, Weiss RA, Nasir A, Schmitz C, Boodhoo TI, Kaoukhov A, Berk DR. Once-daily oral sarecycline 1.5 mg/kg/day is effective for moderate to severe acne vulgaris: results from two identically designed, phase 3, randomized, double-blind clinical trials // *Journal of Drugs in Dermatology*. 2018. Vol.17, №9. P. 987–996.
106. Nacht S, Yeung D, Beasley JN Jr, Anjo MD, Maibach HI. Benzoyl peroxide: percutaneous penetration and metabolic disposition // *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1981. Vol.4, №1. P. 31-37.
107. Nair SS, Zolotarskaya OY, Beckwith MJ, et al. A polycation antimicrobial peptide mimic without resistance build up against propionibacterium acnes // *Macromolecular Bioscience*, 2017,17(9).
108. Nakano T, Yoshino T, Fujimura T, et al. Reduced expression of dermcidin, a peptide active against propionibacterium acnes, in sweat of patients with acne vulgaris // *Acta Dermato-Venereologica*. 2015. Vol.95, №7. P. 783-786.
109. Nast A, Dréno B, Bettoli V, et al. European evidence-based (S3) guideline for the treatment of acne – updated 2016 – short version // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2016. Vol.30, №8. P. 1261–1268.
110. Niazi S, Shehzad A. Comparison of efficacy of fixed low-dose regimens (daily vs alternate day) of oral isotretinoin in mild to moderate acne vulgaris // *Journal of Pakistan Association of Dermatologists*, 2015. Vol.25, №4. P. 291–297.
111. Ozolins M, Eady EA, Avery AJ, Cunliffe WJ, Po AI, O’Neill C, et al. Comparison of five antimicrobial regimens for treatment of mild to moderate inflammatory facial

- acne vulgaris in the community: randomized controlled trial // *Lancet* 2004. Vol.364, №9452. P. 2188-2195.
112. Pan CY, Chen JY, Lin TL, Lin CH. In vitro activities of three synthetic peptides derived from epinecidin-1 and an anti-lipopolysaccharide factor against *Propionibacterium acnes*, *Candida albicans*, and *Trichomonas vaginalis* // *Peptides*. 2009. Vol.30, №6. P. 1058-1068.
113. Peck GL, Olsen TG, Butkus D, et al. Isotretinoin versus placebo in the treatment of cystic acne. A randomized double-blind study // *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1982;6(4 Pt 2 Suppl) P.735-745.
114. Picardo M, Eichenfield LF, Tan J. Acne and Rosacea // *Dermatology and Therapy*. 2017. Vol.7, №1. P. 43-52.
115. Popovic S, Urbán E, Lukic M, Conlon JM. Peptides with antimicrobial and anti-inflammatory activities that have therapeutic potential for treatment of acne vulgaris // *Peptides*. 2012. Vol 34, №2. P. 275-282.
116. Rademaker M. Isotretinoin: Dose, duration and relapse. What does 30 years of usage tell us? // *The Australas Journal of Dermatology*. 2013. Vol 54, №3. P. 157–162.
117. Rao PK, Bhat RM, Nandakishore B, Dandakeri S, Martis J, Kamath GH. Safety and efficacy of low-dose isotretinoin in the treatment of moderate to severe acne vulgaris // *Indian Journal of Dermatology*. 2014.Vol 59, №3. P.316.
118. Rasi A, Behrangi E, Rohaninasab M, Nahad ZM. Efficacy of fixed daily 20 mg of isotretinoin in moderate to severe scar prone acne // *Advanced Biomedical Research*. 2014. Vol 3. P.103.
119. Rawford W.W., Crawford I.P., Stoughton R.B. et al. Laboratory induction and clinical occurrence of combined clindamycin and erythromycin resistance in *Corynebacterium acnes* // *Journal of Investigative Dermatology*. 1979. Vol 72, №4. P. 187—190.
120. Ross JI, Snelling AM, Carnegie E, Coates P, Cunliffe WJ, Bettoli V, Tosti G, Katsambas A, Galvan Pérez Del Pulgar JI, Rollman O, Török L, Eady EA, Cove

- JH. Antibiotic-resistant acne: lessons from Europe // *British Journal of Dermatology* 2003. Vol. 148, №3. P. 467-478.
121. Rubin MG, Kim K, Logan AC. Acne vulgaris, mental health and omega-3 fatty acids: a report of cases // *Lipids in Health and Disease*. 2008;7:36.
122. Saakyan SV, Myakoshina EB, Yurovskaya NN, Ryabina MV. Chorioidal metastatic carcinoma: two clinical cases // *Bull Ophthalmology*. 2013. Vol.129, №2. P. 56-60.
123. Sader H.S., Fedler K.A., Rennie R.P., Stevens S., Jones R.N. Omiganan pentahydrochloride (MBI 226), a topical 12-amino-acid cationic peptide: spectrum of antimicrobial activity and measurements of bactericidal activity // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2004. Vol.48, № 4. P. 3112-3118.
124. Sardana K, Garg VK, Sehgal VN, Mahajan S, Bhushan P. Efficacy of fixed low-dose isotretinoin (20 mg, alternate days) with topical clindamycin gel in moderately severe acne vulgaris // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2009. Vol.23, № 5. P. 556-560.
125. Schafer F, Fich F, Lam M, Garate C, Wozniak A, Garcia P. Antimicrobial susceptibility and genetic characteristics of *Propionibacterium acnes* isolated from patients with acne // *International Journal of Dermatology* 2013. Vol.52, № 4. P. 418-425.
126. Scheicher S, Zhang L, Harris S, Falla TJ. Lipohexapeptide HB1345: A novel anti-infective for acne // *American Academy of Dermatology Meeting; Chicago, IL*. 2008.
127. Scott MG, Hancock RE. Cationic antimicrobial peptides and their multifunctional role in the immune system // *Critical Reviews in Immunology* 2000. Vol.20, № 5. P. 407-431.
128. Seidler EM, Kimball AB. Meta-analysis comparing efficacy of benzoyl peroxide, clindamycin, benzoyl peroxide with salicylic acid, and combination benzoyl peroxide/clindamycin in acne // *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2010. Vol.63, № 1. P. 52-62.

129. Shalita AR. Treatment of mild and moderate acne vulgaris with salicylic acid in an alcohol-detergent vehicle // *Cutaneous medicine for the practitioner*. 1981. Vol.28, № 5. P. 556-561.
130. Shibata M, Katsuyama M, Onodera T, Ehama R, Hosoi J, Tagami H. Glucocorticoids enhance Toll-like receptor 2 expression in human keratinocytes stimulated with *Propionibacterium acnes* or proinflammatory cytokines // *Journal of Investigative Dermatology*. 2009;129(2):375-382. Vol.129, № 2. P. 375-382.
131. Silverberg JI, Silverberg NB. Epidemiology and extracutaneous comorbidities of severe acne in adolescence: a U.S. population based study // *British Journal of Dermatology*. 2014. Vol.170, № 5. P. 1136-1142.
132. Sinclair W, Jordaan HF, Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. Acne guideline 2005 update // *Southern African medical journal*. 95(11 Pt 2). P. 881-92.
133. Smith KR, Thiboutot DM. Thematic review series: skin lipids. Sebaceous gland lipids: friend or foe? // *Journal of Lipid Research*. 2008. Vol.49, № 2. P. 271–281.
134. Stinco G, Bragadin G, Trotter D, Pillon B, Patrone P. Relationship between sebostatic activity, tolerability and efficacy of three topical drugs to treat mild to moderate acne // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2007. Vol.21, № 3. P. 320-325.
135. Strauss JS, Rapini RP, Shalita AR, et al. Isotretinoin therapy for acne: results of a multicenter dose-response study // *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1984;10(3):490-496. Vol.10, № 3. P. 490-496.
136. Tan JK, Bhate K. A global perspective on the epidemiology of acne // *British Journal of Dermatology*. 2015. Vol.172, № 1. P.3-12.
137. Tanghetti E, Dhawan S, Green L, et al. Randomized comparison of the safety and efficacy of tazarotene 0.1% cream and adapalene 0.3% gel in the treatment of patients with at least moderate facial acne vulgaris // *Journal of Drugs in Dermatology*. 2010. Vol.9, № 5. P. 549-558.

138. Thiboutot D, Arsonnaud S, Soto P. Efficacy and tolerability of adapalene 0.3% gel compared to tazarotene 0.1% gel in the treatment of acne vulgaris // *Journal of Drugs in Dermatology*. 2008.Vol.7, № 6. P.3-10.
139. Thiboutot D, Gollnick H, Bettoli V, et al. New insights into the management of acne: an update from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne group // *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2009.Vol.60, № 5. P.1-50.
140. Thiboutot D, Zaenglein A, Weiss J, Webster G, Calvarese B, Chen D. An aqueous gel fixed combination of clindamycin phosphate 1.2% and benzoyl peroxide 2.5% for the once-daily treatment of moderate to severe acne vulgaris: assessment of efficacy and safety in 2813 patients // *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2008. Vol.59, № 5. P.792-800.
141. Thiboutot DM. Overview of acne and its treatment // *Cutaneous medicine for the practitioner*. 2008. Vol.81, № 1. P.3-7.
142. Thielitz A, Gollnick H. Topical retinoids in acne vulgaris: update on efficacy and safety // *American Journal of Clinical Dermatology*. 2008;9(6):369-381. Vol.9, № 6. P.369-381.
143. Thody AJ, Shuster S. Control and function of sebaceous glands // *Physiological Reviews*. 1989. Vol.69, № 2. P.383-416.
144. Titus S, Hodge J. Diagnosis and treatment of acne // *American Family Physician*. 2012. Vol.86, № 8. P.734-740.
145. Tom WL, Barrio VR. New insights into adolescent acne // *Current Opinion in Pediatrics*. 2008 Vol.20, № 4. P.436-440.
146. Toyoda M, Morohashi M. New aspects in acne inflammation // *Dermatology*. 2003. Vol.206, № 1. P.17-23.
147. Toyoda M, Nakamura M, Makino T, Kagoura M, Morohashi M. Sebaceous glands in acne patients express high levels of neutral endopeptidase // *Experimental Dermatology*. 2002. Vol.11, № 3. P.241-247.

148. Trivedi NR, Cong Z, Nelson AM, et al. Peroxisome proliferator-activated receptors increase human sebum production // *Journal of Investigative Dermatology*. 2006.Vol.126, № 9. P.2002-2009.
149. Walsh TR, Efthimiou J, Dreno B. Systematic review of antibiotic resistance in acne: an increasing topical and oral threat // *Lancet Infectious Diseases*. 2016. Vol.16, № 3. P.23-33.
150. Wang Y, Zhang Z, Chen L, et al. Cathelicidin-BF, a snake cathelicidin-derived antimicrobial peptide, could be an excellent therapeutic agent for acne vulgaris // *Public Library of Science One*. 2011;6(7): e22120.
151. Williams HC, Dellavalle RP, Garner S. Acne vulgaris // *Lancet*. 2012. Vol.379, № 9813. P.361-372.
152. Yosipovitch G, Tang M, Dawn AG, et al. Study of psychological stress, sebum production and acne vulgaris in adolescents // *Acta Dermato-Venereologica*. 2007. Vol.87, № 2. P.135-139.
153. Yu Y, Champer J, Agak GW, Kao S, Modlin RL, Kim J. Different *Propionibacterium acnes* Phylotypes Induce Distinct Immune Responses and Express Unique Surface and Secreted Proteomes // *Journal of Investigative Dermatology*. 2016. Vol.136, № 11. P.2221-2228.
154. Zaar O, Fougelberg J, Hermansson A, Gillstedt M, Wennberg-Larkö AM, Paoli J. Effectiveness of photodynamic therapy in Bowen's disease: a retrospective observational study in 423 lesions // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2017. Vol.31, № 8. P.1289-1294.
155. Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris // *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2016; 74(5): 945-73. e33.
156. Zaenglein AL, Thiboutot DM. Expert committee recommendations for acne management // *Pediatrics*. 2006. Vol.118, № 3. P.1188–1199.
157. Zaidi Z. Acne vulgaris--an update on pathophysiology and treatment // *Journal of Pakistan Medical Association*. 2009. Vol.59, № 9. P.635–637.

158. Zasloff M. Antimicrobial peptides of multicellular organisms // Nature. 2002. Vol.415, № 6870. P.389–395.
159. Zouboulis CC, Jourdan E, Picardo M. Acne is an inflammatory disease and alterations of sebum composition initiate acne lesions // Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2014.Vol.28, №5. P.527–532.