

САНАКОЕВА ЭЛИНА ГЕОРГИЕВНА

Многофакторный анализ особенностей течения, диагностики и лечения акне средней и тяжелой степеней тяжести как основа совершенствования качества медицинской помощи

14.01.10 – кожные и венерические болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Москва – 2019

Работа выполнена в Медицинском институте непрерывного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет пищевых производств» Министерства образования и науки Российской Федерации.

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор

Масюкова Светлана Андреевна

Официальные оппоненты:

Голоусенко Игорь Юрьевич – доктор медицинских наук, ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, кафедра кожных и венерических болезней, профессор кафедры

Хамаганова Ирина Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, факультет дополнительного профессионального образования, кафедра кожных болезней и косметологии, профессор кафедры

Матушевская Елена Владиславовна – доктор медицинских наук, профессор, Академия постдипломного образования Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», кафедра дерматовенерологии и косметологии, профессор кафедры

Ведущая организация: ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов

Защита состоится «___» _____ 2019 года в ___ часов на заседании Диссертационного совета Д 208.040.10. при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар 37/1 и на сайте <http://sechenov.ru>

Автореферат разослан «___» _____ 2019 года

Ученый секретарь диссертационного совета

кандидат медицинских наук, доцент

Чебышева Светлана Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Акне (*acne vulgaris*) – распространенное хроническое мультифакториальное заболевание сально-волосяных фолликулов с генетической предрасположенностью. Они наблюдаются у 3,9%-9,4% населения и занимают 4-е место в структуре общей заболеваемости [Augustin M. et.al., 2011; Allayali A.Z. et.al., 2017; Li D. et.al., 2017; Rocha M.A. et.al, 2018 и др.]. Особенно значимы акне для подростков, у которых частота регистрации достигает 72,3%-95% [Sharma R.K. et.al., 2017; Skroza N. et.al., 2018 и др.]. За последние десятилетия отмечается увеличение числа больных с поздними акне среди женщин среднего возраста (12%-51,4%) [Rocha M.A. et.al., 2018; Tanghetti E.A. et.al., 2014 и др.], а также пациентов со средними и тяжелыми степенями акне (20%-35%) [Альбанова с соавт., 2013; Nast A. et al., 2012 и др.]. Проблема лечения акне затрагивает интересы врачей различных специальностей (дерматологи, педиатры, гинекологи, косметологи), поэтому имеет междисциплинарное значение [Morales-Cardona C.A. et.al., 2013; Del Rosso, 2016; Олисова О.Ю., 2016; Gupta P. et.al., 2017; Vemula S. et.al., 2018]. В связи с этим актуален ретроспективный анализ частоты регистрации различных форм акне в структуре дерматологической патологии на статистически значимой выборке больных и анализ эффективности предшествующей терапии.

Существенно, что число рецидивов, длительность курса терапии и рост числа больных со средними и тяжелыми формами акне напрямую зависят от приверженности больных к терапии. Максимальный эффект от лечения достигается в том случае, если врач умеет убедить больного в необходимости терапии, а пациент выполняет все его назначения [Шакирова, 2017; Саверская Е.Н. и соавт., 2017]. В развитых странах только 50% пациентов с хроническими заболеваниями придерживаются рекомендаций врача. Формирование у больных приверженности к терапии – одно из основных условий успешного лечения [Аравийская Е.А., 2003; Кошель М.В., 2013; Шакирова, 2017]. Поэтому актуальна оценка эффективности терапии при максимальном показателе комплаенса у больных со средними и тяжелыми акне.

В соответствии с существующей классификацией акне выделяют несколько клинических форм, имеющих характерные особенности течения [Демина О.М. с соавт., 2015; Савоськина, В.А., 2015; Самцов А.В., 2014; Dreno B., 2013; Margesson L.J. et.al., 2014; Tanghetti E.A. et.al., 2014; Barlev, D., 2015; Dreno B, 2015; Rocha M.A. et.al., 2018 и др.]. Однако большинство исследований выполнено только при определенных формах акне. В связи с этим актуален сравнительный многофакторный анализ особенностей течения вульгарных папуло-пустулезных и поздних акне средней и тяжелой степеней, конглобатных и инверсных акне на статистически значимой выборке.

Факторы окружающей среды, психологический стресс, курение, гормональные дисфункции, бесконтрольное использование лекарственных препаратов и косметических средств, наследственная предрасположенность влияют на тяжесть течения акне [Голоусенко И. Ю., 2013; Layton A.M., 2009; Ghodsi S.Z. et al., 2009; Dréno B., 2010. Dréno B. et al., 2018. и др.]. Остается открытым вопрос об их участии в качестве триггерного фактора при различных клинических формах акне.

В последнее десятилетие исследования клеточных и молекулярно-генетических механизмов патогенеза акне показали, что в развитии заболевания участвует множество генов, влияющих на тяжесть дерматоза [Navarini A.A. et al., 2014; He L. et al., 2014; Zhang M. et al., 2014; Zouboulis C.C., 2014 и др.]. Наиболее достоверным генетическим маркером, определяющим эффективность лечения изотретиноином (ИТ), является липокалин-2 (LCN2) [Nelson, M. et al., 2006; Nelson, A.M. et al., 2008; Nelson, A.M. et al., 2009]. Действие LCN2 связано с «отбиранием» сайдерофорами катионов железа, необходимых для жизнедеятельности Р. акне. Установлено, что ИТ активирует экспрессию гена LCN2, который обнаруживается в области сальных желез только после приема препарата. Это явилось предпосылкой изучения взаимосвязи между частотой обнаружения мутации аллеля гена LCN2 при наличии наследственной предрасположенности к акне по данным анамнеза, а также оценке эффективности терапии больных акне средней и тяжелой степеней с учетом этих факторов.

Многочисленные исследования посвящены изучению нарушений функциональной активности эффекторов врожденного иммунитета у больных акне [Etem E.O. et al., 2014; Боровая А.С., 2013; Петренко, А.В., 2017 и др.]. Противоречивые данные этих авторов о влиянии экспрессии TLR-2, TLR-4, TLR-9 и дефенсинов на степень тяжести акне обосновывают целесообразность изучения этих показателей при различных клинических формах заболевания, а также сравнения полученных данных с результатами генетического обследования больных.

ИТ в настоящее время остается единственным эффективным препаратом в лечении средних и тяжелых форм акне с клинической ремиссией у 70-80% больных [Rademaker M. 2013]. В последнее время дерматологи во всем мире активно используют низкие дозы ИТ [Малова И.О. с соавт., 2013; Баткаев Э.А., с соавт., 2014; Абдухаликова М.Л. с соавт., 2015; Brar, G. et al., 2016; Torzecka, J.D. et al., 2017 и др.]. Однако результаты эффективности лечения противоречивы. Ретроспективный анализ более 17,3 тыс. больных с акне за 10-летний период показал, что после одного курса терапии (доза лечения не указана) рецидивы зарегистрированы в 41% случаев [Кохан М.М. соавт., 2015]. Особо значимы работы, в которых авторами дается оценка эффективности терапии ИТ при определенных клинических формах акне [Faghihi G. et al., 2017; Kurmuş G.I., 2017 и др.]. В связи с этим особую актуальность представляет

сравнительный многофакторный анализ эффективности терапии акне ИТ на статистически значимом контингенте больных с учетом клинической формы заболевания.

Все указанное выше определило выбор направления, а также цель и задачи исследования.

Цель исследования: Дать научное обоснование патогенетической роли генетических и иммунологических маркеров с учетом многофакторного анализа особенностей клиники и оценить их прогностическое значение в реализации лечебного эффекта изотретиноина при различных клинических формах акне.

Задачи исследования

1. Методом ретроспективного анализа амбулаторных карт больных дерматологического профиля за 13 лет (2003-2015 гг.) оценить встречаемость клинических форм акне с учетом гендерных характеристик пациентов.

2. Провести многофакторный анализ особенностей клиники различных форм акне средней и тяжелой степеней тяжести и оценить значимость метода дерматоскопии.

3. Определить влияние наследственной предрасположенности к акне с особенностями течения заболевания (клиническая форма, дебют, длительность и топика процесса).

4. Изучить полиморфизм гена липокалин-2 у больных акне и оценить влияние выявленных мутаций на клиническое течение дерматоза и эффективность лечения изотретиноином.

5. Изучить уровень экспрессии иммунологических маркеров (TLRs) в коже и на мононуклеарных лейкоцитах периферической крови и антимикробного пептида (α -дефенсин HNP1) в сыворотке крови при различных клинических формах заболевания.

6. Оценить эффективность лечения больных различными клиническими формами акне стандартными и низкими дозами ИТ по динамике клиники заболевания (ДИА), некоторых показателей врожденного иммунитета (TLR2,4,9 и α -дефенсин HNP1), результатам дерматоскопии, определению длительности курса терапии и частоте возникновения рецидивов.

7. Изучить приверженность больных различными формами акне к терапии изотретиноином для достоверной оценки ее эффективности.

8. Оценить качество жизни больных акне средней и тяжелой степеней до и после лечения.

Научная новизна исследования

Впервые гендерные характеристики больных и встречаемость клинических форм акне проанализированы в динамике за 13 лет (2003-2015 гг.). Ежегодно соотношение больных по полу (мужчины : женщины) было закономерным и составляло 1:1,5-1,7. В структуре клинических форм доля вульгарных акне на протяжении 12 лет статистически не отличалась –

60,3% – 68,8% ($p > 0,05$), а поздних акне из года в год увеличивалась в 1,4 (2004) – 2,5 (2014) раза ($p < 0,05$) по сравнению с 2003 г. Встречаемость инверсных акне была стабильной: 14,3% (2015) – 17,5% (2003, 2010).

Впервые на основе многофакторного анализа установлены различия в течении шести клинических форм заболевания: вульгарных папуло-пустулезных и поздних акне средней и тяжелой степеней, конглобатных и инверсных акне. Выявлены различия встречаемости этих форм по полу, дебюту, давности заболевания, предшествующей системной и наружной терапии, тяжести кожной патологии по дерматологическому индексу акне (ДИА), распространенности, топике процесса, числу пораженных анатомических областей, частоте регистрации различных видов рубцов.

Впервые показано, что различные триггерные факторы играют неоднозначную роль при обострении у больных с разными формами акне.

Впервые методом корреляционного анализа доказана взаимосвязь наследственной предрасположенности к акне с клинической формой заболевания, его дебютом, давностью и топикой процесса. При тяжелых формах акне значение наследственной предрасположенности было максимальным (87% и 77,8%), при инверсных акне – минимальным (43,2%) и только при конглобатных акне коррелировало с полом больных. При наличии наследственной предрасположенности число анатомических зон, вовлеченных в процесс, закономерно возрастало от 57,4% (1 зона) до 93,3% (5 зон); приводило к более раннему дебюту заболевания и указывало на длительное (более 5 лет) персистирование процесса у $\frac{3}{4}$ пациентов.

Впервые определена встречаемость мутантных аллелей в структуре гена LCN2 в виде замещения стоп-кодона на аминокислоту аргинин (rs113469275 T595C Stop919Arg). У ИТ-резистентных пациентов их встречаемость была достоверно в 6,6 раз (44% против 6,7%) выше в сравнении с лицами контрольной группы и в 4,2 раза выше в сравнении с ИТ-чувствительными больными (44% против 10,5%), что свидетельствует об участии данной мутации в возникновении рецидивов заболевания. При наличии мутантного аллеля rs113469275 T595C Stop919Arg у больных с акне, независимо от чувствительности и резистентности к ИТ, регистрировалась средняя степень тяжести заболевания, при поздних акне оно носило стойкий характер, наследственную предрасположенность имели 80%, рубцы не формировались, а при наличии келоидных рубцов эта мутация отсутствовала.

При акне наблюдается глубокий дисбаланс клеточного рецепторного аппарата на уровне TOLL-рецепторов (TLR2,4,9) различных типов клеток, участвующих в формировании воспаления при акне средней и тяжелой степеней, в том числе при поздних и инверсных акне. Характер изменений коррелирует с клинической разновидностью и степенью тяжести дерматоза.

Показана клиническая и диагностическая значимость выявленных нарушений в системе врожденного иммунитета при акне, что коррелирует с данными генетических исследований и во многом определяет выбор тактики лечения и прогноз заболевания.

Впервые на большой выборке больных доказана зависимость эффективности терапии больных акне от клинической формы заболевания, выбранной схемы терапии (низкие или стандартные дозы) и наследственной отягощенности. Доказана невысокая эффективность лечения больных вульгарными папуло-пустулезными и поздними акне средней степени при наличии наследственной отягощенности низкими дозами изотретиноина, что проявлялось большей частотой рецидивов и удлинением курса терапии.

Впервые сравнение качества жизни больных акне с использованием трех индексов CADI, APSEA, ДИКЖ показало их одинаковую значимость при различных клинических формах акне до лечения и после лечения. Впервые установлено влияние на качество жизни больных образование различных видов рубцов.

Практическая значимость

Сравнительный многофакторный анализ на статистически значимом контингенте больных дал возможность изучить особенности клинического течения различных клинических форм акне с учетом дебюта заболевания, длительности течения, топика поражения, триггерных факторов, выявить частоту наследственной предрасположенности, взаимосвязь длительности заболевания и числа анатомических зон, вовлеченных в процесс, на частоту формирования атрофических/гипертрофических/келоидных рубцов, обострение заболевания, приверженности к лечению и качество жизни больных до и после лечения.

Определены наиболее значимые диагностические генетические и иммунологические маркеры, показана клиническая значимость выявленных нарушений в системе показателей врожденного иммунитета у больных различными клиническими формами акне, которые могут быть использованы для оценки степени тяжести, мониторинга лечения и прогноза заболевания.

Выявлена взаимосвязь между степенью тяжести дерматоза с генетическими и иммунологическими маркерами врожденного иммунитета, что позволило определить выбор тактики лечения стандартными/низкими дозами ИТ больных со средней степенью тяжести вульгарными папуло-пустулезными и поздними акне стойкого течения, в зависимости от наследственной предрасположенности.

Для дифференциальной диагностики акне с другими акнеформными дерматозами, пиодермией, особенно в затруднительных случаях, показана дерматоскопия, способствующая повышению качества диагностики и эффективности ведения больных.

Внедрение в клиническую практику лечения больных вульгарными папуло-пустулезными и поздними акне стойкого течения средней степени при наличии наследственной

отягощенности стандартными дозами изотретиноина (курсовая доза 100-108 мг/кг) позволило снизить число рецидивов и повысить эффективность терапии данной категории больных.

Апробация работы

Материалы диссертации доложены на II Всероссийской научно-практической конференции «Современные аспекты дерматовенерологии» (Москва, 2010); XXVIII, XXIX, XXX, XXXI, XXXII, XXXV научно-практических конференциях с международным участием «Рахмановские чтения» (Москва, 2011, 2012, 2013, 2014, 2015, 2018); IV Всероссийском конгрессе дерматовенерологов и косметологов / II Континентальном конгрессе дерматологов (Санкт-Петербург, 2011); Научно-практической конференции «Акне: новое в патогенезе, диагностике и лечении» (общественная организация содействия развитию телемедицины и дистанционного образования врачей-дерматологов (Москва, 2011); II, III, IV Московских Форумах «Дерматовенерология и косметология: синтез науки и практики» (Москва, 2012, 2013, 2014); VI, VIII, IX Международном форуме дерматовенерологов и косметологов (Москва, 2013, 2015, 2016); Научно-практической конференции «Международные образовательные медицинские проекты – залог прогрессивной народной дипломатии и продвижения передовых технологий» (Москва, 2014); XXI Междисциплинарном симпозиуме «Новое в дерматовенерологии и косметологии, андрологии, акушерстве и гинекологии: наука и практика» (2014); 1109 заседании Российского общества дерматовенерологов и косметологов им А.И. Пospelова (Москва, 2016); Научно-практической конференции «Акне, розацеа и патологии сально-волосяного фолликула» (Москва, 2018).

Диссертационная работа апробирована на заседании кафедры кожных и венерических болезней с курсом косметологии МИНО ФГБОУ ВО МГУПП 03.09.2018.

Личный вклад автора

Личный вклад автора на всех этапах исследования являлся определяющим. Автором выбрано направление исследования, проведен анализ отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме, сформулированы цели и задачи, научная новизна и практическая значимость, положения, выносимые на защиту, разработан дизайн исследования, соответствующий современным требованиям доказательной медицины, написаны статьи, подготовлены доклады и презентации для выступлений на научных конференциях регионального, общероссийского и международного уровней. Автором лично осуществлен анализ амбулаторных карт пациентов дерматологического профиля и отбор больных для проведения исследований в соответствии с поставленными задачами. Проведена статистическая обработка материала и анализ полученных результатов. Сформулированы выводы.

Основные положения, выносимые на защиту

Ретроспективный анализ более 30 тыс. амбулаторных карт больных с дерматозами различного генеза за 13 летний период (2003-2015 гг.) позволил определить встречаемость акне (12,6%) и увеличение из года в год числа больных с поздними формами заболевания в 1,4 –2,5 раза, при стабильном соотношении вульгарных и инверсных акне.

Сравнительный многофакторный анализ на статистически значимом контингенте больных показал особенности клинического течения различных форм акне (вульгарных папуло-пустулезных и поздних средней и тяжелой степеней тяжести, конглобатных и инверсных акне), частоту наследственной предрасположенности, рецидивов заболевания, влияние триггерных факторов, а также взаимосвязь между клиническими проявлениями, полом, дебютом, длительностью течения, локализацией морфологических элементов кожи, их распространенностью и формированием различных видов рубцов.

Регистрация мутации гена LCN2 у больных со средней степенью тяжести акне, имеющих наследственную предрасположенность, высокие значения экспрессии TLR2, TLR4 и TLR9, снижение уровня α -дефенсина HNP1 свидетельствуют о корреляции между генетическими, иммунологическими маркерами, степенью тяжести заболевания и определяют выбор тактики лечения.

Исследования ключевых иммунологических показателей как в морфологических элементах кожи, так и на мононуклеарных лейкоцитах периферической крови у больных при различных клинических формах акне показало однонаправленность нарушений функциональной активности эффекторов врожденного иммунитета также в зависимости от степени тяжести и клинической формы заболевания.

Патогенетически обоснована схема лечения стандартными дозами изотретиноина (курсовая доза 100-108 мг/кг) больных вульгарными папуло-пустулезными и поздними акне стойкого течения средней степени при наличии наследственной предрасположенности, позволяющая повысить эффективность, снизить число рецидивов по сравнению с терапией низкими дозами в 7,5 и 2,9 раза, соответственно и восстановить дисбаланс показателей врожденного иммунитета.

Показаны различия в структуре и выраженности психологического и социального эффекта при всех клинических формах заболевания, особенно при вульгарных папуло-пустулезных акне тяжелой степени, конглобатных акне и у пациентов с рубцовыми изменениями кожи (келоидными, гипертрофическими и атрофическими рубцами), что в значительной степени оказывает влияние на качество жизни больных.

Приверженность к терапии также имела различия в зависимости от пола, тяжести заболевания, его давности и формирования рубцов, что позволило объективно проводить оценку эффективности лечения при различных клинических формах акне.

Реализация и внедрение полученных результатов исследования

Результаты исследования внедрены в научную, учебную и лечебную деятельность кафедры кожных и венерических болезней с курсом косметологии МИНО ФГБОУ ВО МГУПП, кафедры кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, кафедры дерматовенерологии ФГБОУ ВО Казанский ГМУ МЗ РФ, кафедры косметологии терапевтического факультета ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, кафедры дерматовенерологии УО «ВГМУ», клиники адаптационной терапии ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России, ФГКУ «422 ВГ» МО РФ, ГАУЗ РККВД МЗ РТ, ФГБУ «9 ЛДЦ» Минобороны России, ФГБУ «52 КДЦ» МО РФ, Клиники Эстетической и Лазерной медицины «Триактив», Института аллергологии и клинической иммунологии.

Публикации результатов исследования

По материалам диссертации опубликовано 41 работа, из них 18 в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ (из них 4 обзорные). Подготовлено учебное пособие «Ситуационные задачи по частной дерматологии» для слушателей циклов усовершенствования врачей, интернов, ординаторов, аспирантов (2012. М.:Издательский комплекс МГУПП).

Объем и структура диссертации. Диссертационная работа изложена на 267 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 109 рисунками и 36 таблицами, 5 приложениями и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, 10 глав результатов собственных исследований, заключения, выводов и списка литературы, включающего 154 источника отечественных и 276 источника зарубежных авторов, приложения.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа соответствует формуле специальности 14.01.10 – «Кожные и венерические болезни», а именно пунктам 1 (различные аспекты патогенеза кожных болезней – клинические, генетические, иммунологические, лабораторные исследования в динамике болезни); 2 (эпидемиология и статистика дерматозов); 3 (современные клинические проявления кожных болезней, их роль в комплексной диагностике, совершенствование диагностики дерматозов с использованием клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования, дифференциальный диагноз дерматозов); 4 (совершенствование лечения кожных заболеваний на основе последних исследований по их этиологии и патогенезу, новые методы и схемы лечения дерматозов современными медикаментозными средствами).

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Работа выполнена на кафедре кожных и венерических болезней с курсом косметологии МИНО ФГБОУ ВО МГУПП. Клиническими базами являлись консультативная поликлиника ГКБ №14г им. В.Г. Короленко и Институт аллергологии и клинической иммунологии. Для выполнения поставленных задач использованы следующие методы исследования:

- *Изучение заболеваемости акне методом ретроспективного анализа 30222 амбулаторных карт пациентов за 2003-2015 годы.*

- *Клинические методы исследования*

Для унификации исследования разработана «Индивидуальная карта больного акне», в которой регистрировали паспортные данные больного, возраст, социальной статус, развернутый диагноз, данные анамнеза, особенности течения заболевания, сопутствующую патологию, наследственность, триггерные факторы, ранее проводимое лечение и его эффективность, число рецидивов, данные лабораторных исследований, дерматоскопии, результаты опросников качества жизни и др.

Комплаенс оценивали по Шкале Мориски-Грина (Morisky D.E., Green L.W., Levine D.M., 1986). Больному задавали 4 вопроса, ответы — «да» – «нет». Высокий уровень комплаенса соответствовал 4 баллам; 3 балла означали, что пациенты недостаточно комплаентны и находятся в группе риска по развитию неприверженности; 2 балла и менее – пациенты не привержены к терапии. Данным методом обследовано 776 больных. Для настоящего исследования выбраны 534 пациента с комплаенсом 4 балла.

Для определения клинических форм заболевания использовали классификацию, предложенную European Evidence-based (S3) Guidelines for the Treatment of Acne (2012, EADV). Деление пациентов с поздними акне на подгруппы проводилось согласно B.Dreno et.all. (2013, EADV): стойкие акне с дебютом в подростковом возрасте и персистирующие/рецидивирующие у взрослых и акне позднего дебюта, возникающие во взрослом состоянии.

Распределение больных с учетом клинической формы акне было следующим: вульгарные папуло-пустулезные средней (N=71) и тяжелой (N=108) степени, конглобатные (N=69), инверсные (N=37), поздние средней (N=177) и тяжелой (N=72) степени.

Дерматологический индекс акне (ДИА) использовали для оценки тяжести заболевания. Проводили полный подсчет комедонов, папул, пустул и узлов/абсцессов на всех пораженных участках кожного покрова. Для их регистрации пользовались следующими критериями: отсутствуют (0), единичные (от 1 до 5), умеренное количество (6-15), большое количество (более 15). Трактовка полученных данных проводилась в баллах: лёгкая степень – от 1 до 5, средняя степень – от 6 до 10, тяжелая степень – от 11 до 15. Максимальный индекс ДИА

соответствовал 15 баллам. Клиническое выздоровление соответствовало полному разрешению акне-элементов, а клиническое улучшение – уменьшению индекса ДИА на 50% и более.

Индекс Hurley-Sartorius использован для оценки стадии и тяжести инверсных акне. Имеются 3 стадии инверсных акне: 1 стадия – единичные или множественные абсцессы, без формирования свищевых ходов или рубцов; 2 стадия – единичные или множественные изолированные рецидивирующие узлы или абсцессы, сопровождающиеся образованием свищей и рубцов; 3 стадия – диффузное поражение в виде образования множественных, связанных между собой синусовых трактов и абсцессов с формированием рубцов. Оценивали число пораженных участков, узлов, свищевых ходов. Каждая пораженная область (подмышечная, паховая, ягодичная и волосистая часть головы) оценивалась по 3 балла. Каждый узел оценивался в 2 балла, свищевой ход – в 4 балла, рубец – в 1 балл, другие повреждения (гиперпигментация, корка и т.п.) – в 1 балл. Проводилась оценка расстояния между двумя очагами: менее 5 см – 1 балл, 5-10 см – 3 балла, более 10 см – 9 баллов. Учитывалось разделение очагов поражения участками здоровой кожи в каждой области: да – 0 баллов, нет – 6 баллов. Полученные баллы по всем пунктам суммировались, чем их больше, тем тяжелее течение инверсных акне. Верхний предел шкалы открыт.

Клинический осмотр проводился при первичном обращении больного и ежемесячно на протяжении всего курса лечения. Оценивалась динамика разрешения воспалительных и невоспалительных акне-элементов.

- *Инструментальные методы.*

Дерматоскопия. Использовали цифровой USB-микроскоп «Webbers digital microscope f-2cm» с увеличением 50-200 крат, который давал возможность получать увеличенное изображение на мониторе компьютера. Это позволяло изучать структуру кожи, различать морфологические элементы сыпи и оценивать их число до и после лечения.

Фотографирование больных, давших на это согласие, осуществлялось с использованием цифровой фотокамеры «Canon powershot sx510 hs» с разрешением 12,1 мп.

- *Лабораторные методы исследования*

Общий анализ крови (эритроциты, лейкоциты, гемоглобин, нейтрофилы, сегментоядерные лейкоциты, эозинофилы, лимфоциты, моноциты, СОЭ) делали до начала лечения и ежемесячно до окончания курса. Биохимическое исследование крови до назначения ИТ и ежемесячно в процессе лечения. Определяли липидный статус (общий холестерин, триглицериды, липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), липопротеиды низкой плотности (ЛПНП)), ферменты (аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), щелочную фосфатазу, пигменты (билирубин общий, свободный, прямой), низкомолекулярные азотистые вещества (креатинин, мочевая кислота, мочевины), углеводы (глюкоза).

- *Генетические методы исследования*

Использовали метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) в «реальном времени». Опытную группу составили 63 пациента с различными клиническими формами акне, контрольную – 30 здоровых людей, не имеющих акне. Все пациенты дали письменное согласие на проведение исследований.

Выделение ДНК производили с помощью набора QIAamp DNA Blood Maxi Kit (фирма Qiagen, Германия). Концентрацию ДНК измеряли с помощью флуориметра Qubit и набора реактивов Quant-It dsDNA BR Assay Kit (фирма Invitrogen, США). ПЦР выполняли в присутствии интеркалирующего флуоресцентного красителя SYBR Green I (5-кратная готовая смесь для ПЦР qPCRmix-HS SYBR+ROX (фирма Евроген, Россия). Специфичность реакции ПЦР контролировали по кривым плавления продуктов амплификации, а также электрофорезом в агарозных гелях. Аллель-специфическую ПЦР проводили в детектирующем амплификаторе фирмы BioRad (США).

Для выбора изучаемых полиморфизмов в гене липокалина-2 (LCN2) человека (LCN2) использовали информацию о его нуклеотидных последовательностях и собственно точечных полиморфизмах в имеющихся базах данных. Первый участок гена LCN2 rs113469275, связанный с заменой нормального стоп-кодона в гене дикого типа на кодон аминокислоты аргинин, приводил к удлинению полипептидной цепи LCN2 в полтора раза, что скорее всего, нарушало его функциональную активность. Дополнительно исследовали три точечных полиморфизма (single nucleotide polymorphisms – SNPs), связанных с аминокислотными заменами в полипептидной цепи LCN2: 1. Rs11556770 – замена глутамина в 39-м положении полипептидной цепи на гистидин; 2. Rs2232627 – замена пролина в 121-м положении на серин; 3. Rs79993583 – замена треонина в 124-м положении на метионин.

- *Иммунологические методы исследования*

Проведено обследование 124 пациентов с различными формами акне. Забор крови проведен до и через 6 мес. Взятие биоптатов кожи с различных первичных морфологических элементов акне осуществлялось до начала лечения. Экспрессию эффекторов врожденного иммунитета (TLRs, α -дефенсин HNP1) определяли в периферической крови и образцах кожи. Пациенты и лица контрольной группы давали письменное согласие. У лиц контрольной группы материал забирали с внешне неизменной кожи.

Определение экспрессии TLR2, TLR4, TLR9 на моноклональных лейкоцитах периферической крови (МЛПК) и клетках кожи изучали с использованием проточного цитометра FC-500 (фирма Beckman Coulter, США) с применением моноклональных антител (фирма Caltag Laboratories, США) против соответствующих антигенов. Выделение МЛПК осуществляли по методу A.Вoуm путем центрифугирования. Определение уровней α -

дефектина HNP1 в сыворотке крови проводили с помощью твердофазной ИФА с использованием тест-систем (HNP1-3, LF, Elisa Kit, Hycult biotech, Netherlands).

- *Определение качества жизни пациентов*

Использовали Кардиффский индекс социальной дезадаптации (Cardiff Acne Disability Index – CADI), индекс оценки психологического и социального эффекта акне (Assessment of Psychological and Social Effect of Acne – APSEA) и руссифицированную версию опросника Дерматологический индекс качества жизни (ДИКЖ) (Dermatology Life Quality Index (DLQI) – Finlay, 1994). *Индекс CADI* включает 5 вопросов и вычисляется суммированием баллов за каждый вопрос (от 0 до 3). Максимальное значение – 15, минимальное – 0. *Индекс APSEA* включает 6 вопросов (четыре варианта ответа: 9(a), 6(b), 3(c), 0(d) и 9 вопросов визуально-аналоговой шкалы (от 10 до 0 баллов). Максимальное значение составляет 144, минимальное – 0. *ДИКЖ* включает 10 вопросов. Оценка качества жизни проводится по шести основным параметрам: 1 и 2 вопросы – симптомы/самочувствие, 3 и 4 – ежедневная активность, 5 и 6 – досуг, 7 – работа/учеба, 8 и 9 – личные отношения, 10 – лечение. Даны четыре варианта ответа, каждый из которых оценивается от 0 до 3. Максимальная сумма баллов – 30. Для всех индексов интерпретация однозначна – чем выше число баллов, тем негативнее влияние дерматоза на качество жизни.

- *Статистическая обработка результатов исследования*

Статистическую обработку материала проводили с использованием пакета статистических программ «Statistica 13.0» для персонального компьютера. Данные анкет шифровали в Excel. Описательная статистика количественных признаков представлена средними и среднеквадратическими отклонениями (в формате $M \pm m$). Непараметрический критерий χ^2 Пирсона использовали для проверки различий между двумя выборками парных изменений. С помощью критериев Колмогорова-Смирнова и Spearman Rank Order Correlations изучали взаимосвязи между переменными внутри групп. Гипотеза зависимости изучаемой пары переменных считалась при значимости $p < 0,05$. Непараметрический критерий U- критерий Манна-Уитни использовали для сравнения независимых выборок между собой и с контролем, достоверность различий считалась при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Встречаемость акне в структуре дерматологической патологии (ретроспективный анализ). Ретроспективный анализ 30222 амбулаторных карт свидетельствует, что доля пациентов с различными клиническими формами акне в структуре дерматологической патологии составляла 12,6% (3808 больных). Среди больных с акне женщины преобладали над мужчинами в 1,7 раза – 63,5% (2417) против 36,5% (1391). На протяжении 13 лет (2004-2015 гг.) сохранялась четкая закономерность соотношения женщин к мужчинам 1:1,5-1,7. Возраст

пациентов колебался от 14 лет до 54 лет. Дебют заболеваемости у женщин приходился на 13 лет, у мужчин – 16 лет.

Среди лиц обоего пола преобладала возрастная группа 21-30 лет – 46,4% (ж – 47%, м – 45,7%) ($p>0,05$), второе место занимала возрастная группа 14-20 лет (ж – 32,9%, м – 27%) ($p>0,05$), на третьем месте – возрастная группа 31-40 лет (ж – 17,2%, м – 23,1%) ($p<0,05$). Минимальная встречаемость акне была в возрастных группах 41-50 лет (ж – 2,4%, м – 3,2%) ($p<0,05$), и старше 50 лет (ж – 0,5%, м – 1%) ($p<0,05$). Достоверные отличия по полу с преобладанием мужчин выявлены в трех последних группах старше 30 лет ($p<0,05$).

Пациенты с вульгарными акне регистрировались чаще (65,3%). Доля поздних акне составляла 17,9%, инверсных акне, включая абсцедирующий и подрывающий фолликулит Гоффмана – 16,8%.

Дана оценка ежегодной динамики встречаемости различных клинических форм акне на протяжении 13 лет (2003-2015 гг.) (рис. 1). Встречаемости вульгарных 60,3% (2014) – 68,8% (2005) и инверсных акне 14,3% (2015) – 17,5% (2003, 2010) на протяжении 12 лет была практически одинаковой. Доля поздних акне из года в год увеличивалась в 1,4 – 1,5 – 1,7 – 1,8 – 2,0 – 2,1 – 2,2 – 2,4 – 2,4 – 2,5 – 2,4 раза ($p<0,05$).

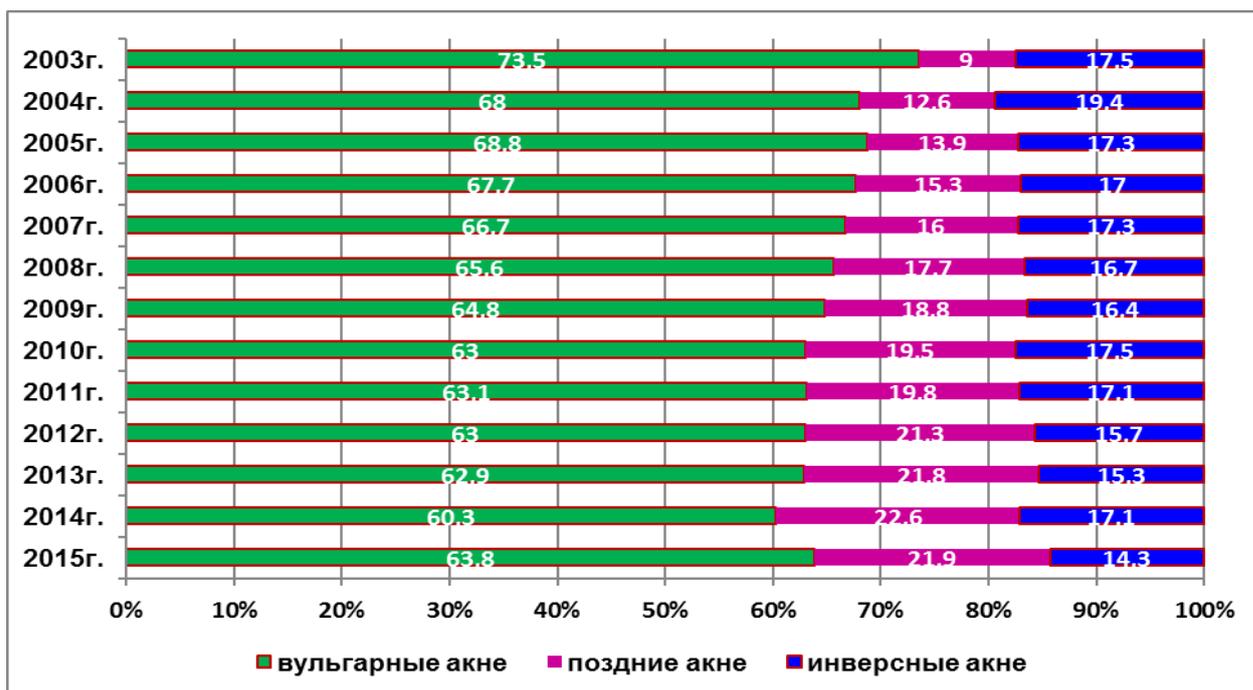


Рисунок 1. Динамика встречаемость пациентов с различными клиническими формами акне ежегодно на протяжении 13 лет (2003-2015 гг.)

Анализ распределения больных акне с учетом давности заболевания и пола показал, что у женщин в 2,8 раза преобладала давность до года и 1,8 раза – от года до 5 лет ($p<0,05$), при отсутствии отличий более 5 лет ($p>0,05$). Наследственная предрасположенность к акне в целом

по выборке выявлена в 59,9% случаев, без достоверных отличий по полу – мужчины 63,5% и женщины 57,8% ($p>0,05$).

Установлено, что предварительное лечение с использованием его различных вариантов получали 78,7% больных. Число мужчин, ранее не получавших терапию, было достоверно в 4,7 раз больше, чем женщин (82,4% против 17,6%). Лечение у дерматолога (м – 22, 2% и ж – 77,8%), косметолога (м – 25,9% и ж – 74,1%), а также самолечение (м – 24,5% и ж – 75,5%) женщины практиковали чаще при соотношении 3,5 – 2,9 – 3,1, соответственно.

Оценка приверженности больных акне к лечению проводилась с использованием шкалы Мориски-Грина. Приверженных к терапии среди больных акне было 68,8% (534 из 776). Показатель комплаенса зависел от пола больных, тяжести заболевания, его давности и разрешения акне-элементов с образованием рубцов. Комплаентность была выше при тяжелых формах заболевания: конглобатных (87,3%) и поздних акне тяжелой степени (84,7%). Среди неприверженных к терапии мужчины преобладали в 2,1 раза. Более низкий комплаенс зарегистрирован у больных с вульгарными акне средней степени (53,2%), с давностью заболевания менее 5 лет (73,1% против 26,9%). Приверженность к терапии снижалась, если разрешение акне-элементов не сопровождалось образованием рубцов. Таких пациентов с вульгарными и поздними акне средней степени тяжести было 72,5%.

Диагностическая значимость дерматоскопии при акне

Методом дерматоскопии обследовано 534 больных с различными клиническими формами акне. Опыт работы с большой выборкой больных позволил установить предназначение дерматоскопии при акне: дифференциальная диагностика акне с другими дерматозами, более точная оценка степени тяжести заболевания, эффективность терапии.

Особенности течения акне (проспективный анализ). В исследование вошли 534 больных с различными клиническими формами акне средней и тяжелой степени, давшие информированное согласие на участие в исследовании при максимальном уровне комплаенса (4 балла). Возраст пациентов с вульгарными акне был в пределах от 12 до 24 лет, а поздними акне – от 25 до 44 лет.

Использована классификация акне, предложенная А. Nast et.all. [JEADV, 2012]. Разделение пациентов с поздними акне на подгруппы проводилось согласно В.Dreno et.all. [JEADV, 2013]: стойкие акне с дебютом в подростковом возрасте и продолжающиеся или рецидивирующие у взрослых, и акне позднего дебюта, возникающие во взрослом состоянии.

Почти половину выборки (46,7%) составляли больные с поздними акне, среди которых в 2,5 раза преобладали пациенты со средней тяжестью заболевания (33,2% против 13,5%) ($p<0,05$). Треть выборки (33,5%) приходилось на пациентов с вульгарными папуло-пустулезными акне, среди которых в 1,5 раза чаще регистрировались пациенты с тяжелой

формой заболевания (20,2% против 13,3%) ($p < 0,05$). Конглобатные (12,9%) и инверсные (6,9%) акне встречали реже (рис. 2).



Рисунок 2. Распределение больных акне с учетом клинической формы заболевания (N=534, %).

Женщины с поздними акне средней тяжести преобладали в 4,9 раза (83,1% против 16,9%) ($p < 0,05$), с вульгарными папуло-пустулезными акне средней степени – в 2,9 раза (74,6% против 25,4%) ($p < 0,05$) и тяжелой степени – в 3,7 раза (78,7% против 21,3%) ($p < 0,05$). Достоверных различий по полу при поздних акне тяжелой степени (м – 45,8% и ж – 51,2%), инверсных (51,4% и 48,6%) и конглобатных акне (53,6% и 46,4%) не выявлено ($p > 0,05$).

При всех клинических формах акне дебют заболевания наблюдался у женщин несколько раньше, чем у мужчин. Достоверные отличия выявлены только при поздних акне позднего дебюта средней (30,2±4,0 и 35,7±5,8) и тяжелой (30,3±2,8 и 37,6±3,8) степени ($p < 0,05$).

Практически все пациенты имели давность заболевания более года (91,2%) с одинаковой встречаемостью от года до 5 лет (32%), от 5 до 10 лет (32,2%) и более 10 лет (27%) ($p > 0,05$). У мужчин и женщин с инверсными и поздними акне средней степени тяжести стойкого течения отличия по этому критерию отсутствовали ($p > 0,05$). При всех остальных формах давность заболевания у женщин была достоверно больше, чем у мужчин ($p < 0,05$).

Наследственная предрасположенность наиболее часто имела место при вульгарных папуло-пустулезных (87%) и поздних акне (77,8%) тяжелой степени ($p > 0,05$), реже – при вульгарных папуло-пустулезных (66,2%), поздних (65,5%) акне средней степени и при конглобатных (62,3%) акне, минимальной – при инверсных акне (43,2%).

С учетом критериев включения больных акне соматическая патология регистрировалась редко. В ее структуре преобладали заболевания ЖКТ (19,7%), лидировал хронический гастрит вне обострения (71,4%). Вегетососудистая дистония (3,7%) и заболевания лор-органов (2,8%) встречались редко.

Распределение больных акне с учетом триггерных факторов свидетельствует, что почти у $\frac{3}{4}$ (70,6%) больных обострение наблюдалось после нервного стресса. Реже (34,6%) этому способствовал тот или иной алиментарный фактор и употребление алкоголя (28,1%). Лекарственные препараты и использование косметических средств были причиной обострения у 23,8% больных, смена климата – у 17%, патология ЖКТ – у 19,7%. У 1/4 женщин (26,4%) обострение связано с менструальным циклом.

Использование ковариационного анализа Spearman показало значимость триггерных факторов в обострении процесса при поздних акне тяжелой степени ($r=0,58$) и конглобатных акне ($r=0,61$). У этой категории больных процесс обострялся при стрессе (86,1% и 65,2%, соответственно), употреблении ряда пищевых продуктов (45,8% и 44,9%), алкоголя (44,4% и 36,1%), а у женщин – перед менструацией (35,9% и 53,1%). Значимость стресса была максимальной при поздних акне средней степени (91,5%), менструаций – при конглобатных акне (53,1%), использование лекарственных препаратов и косметических средств – при поздних акне средней степени (39%), а климатического фактора – при вульгарных акне папуло-пустулезной формы средней степени (29,6%).

Большинство больных акне ранее получали тот или иной вид терапии, или обращались к косметологу. Женщины обращались к косметологам чаще, чем мужчины при поздних акне в 3,5 раза, при вульгарных папуло-пустулезных акне – в 1,4 раза, при конглобатных акне – в 1,6 раза ($p<0,05$). При акне средней тяжести различий по этому признаку не выявлено ($p>0,05$). При инверсных акне к косметологу обращались только мужчины (5,3%).

Пациентов с рецидивами акне после проведенного ранее лечения ИТ было всего 37(6,9%). Установить соблюдение схемы лечения не представлялось возможным. Системные антибиотики, чаще тетрациклинового ряда, назначали в 37,8% случаев. Частота их использования была максимальной при вульгарных папуло-пустулезных акне (31,5%) и конглобатных акне (37,7%), а с учетом пола – у женщин при инверсных (72,2%), а у мужчин – при конглобатных акне (54,1%). Оральные контрацептивы практиковали 23,5% женщин, преимущественно при тяжелых формах заболевания (34,1-56,3%). Наружную терапию применяли более трети (38,6%) больных, преимущественно при тяжелых формах заболевания без различий по полу. У дерматологов чаще лечились пациенты с инверсными акне (32,4%), получая комбинированную системную и наружную терапию.

Выбор тактики лечения связан с тяжестью течения акне, которую оценивали с использованием ДИА (табл. 1, рис.3).

ДИА у мужчин и женщин при различных формах акне достоверно не различался. Сравнение показателей ДИА позволило выделить достоверно различающиеся 4 группы больных:

- I группа – больные с тяжелым течением акне по ДИА: ИА, ВАППТС и КА.
- II группа – с тяжелым течением акне по ДИА, но с достоверным отличием ДИА от пациентов I группы: ПАТСС и ПАТСП.
- III группа – со средней тяжестью акне по ДИА: ВАППСС.
- IV группа – со средней тяжестью акне по ДИА, но с достоверным отличием ДИА от пациентов III группы: ПАССС и ПАССП.

Таблица 1 – ДИА при различных клинических формах акне

Клиническая форма акне	Дерматологический индекс акне (ДИА)	
	Мужчины	Женщины
Вульгарные папуло-пустулезные акне тяжелой степени (ВАППТС)	13,6±0,9	13,3±0,8
Вульгарные папуло-пустулезные акне средней степени (ВАППСС)	9,1±0,9	8,2±1,2
Конглобатные акне (КА)	14,0±0,4	13,9±0,7
Инверсные акне (ИА)	13,2±0,7	12,9±0,9
Поздние акне стойкие, тяжелой степени (ПАТСС)	11,5±0,6	11,8±0,8
Поздние акне стойкие, средней степени (ПАССС)	7,1±1,0	7,1±1,0
Поздние акне позднего дебюта, тяжелой степени (ПАТСП)	11,5±0,6	11,6±0,7
Поздние акне позднего дебюта, средней степени (ПАССП)	6,7±0,8	7,6±1,1

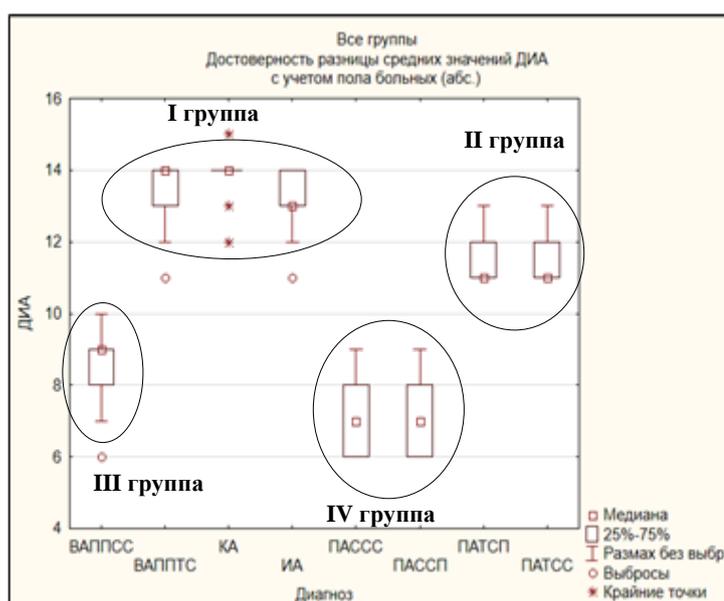


Рисунок 3. Достоверность разницы средних значений ДИА с учетом клинической формы акне (абс.).

Оценка степени тяжести акне у мужчин и женщин с использованием ДИА свидетельствует, что вульгарные папуло-пустулезные акне тяжелой степени по тяжести процесса (13,6±0,9 и 13,3±0,8 баллов, соответственно) можно сопоставить с конглобатными акне (14,0±0,4 и 13,9±0,7) и инверсными акне (13,2±0,7 и 12,9±0,9). Первые протекают

значительно тяжелее, чем поздние акне тяжелой степени, как стойкого течения ($11,5 \pm 0,6$ и $11,8 \pm 0,8$), так и позднего дебюта ($11,5 \pm 0,6$ и $11,6 \pm 0,7$).

Анализ распространенности процесса при различных клинических формах акне показал, что преобладало поражение двух и более анатомических областей и регистрировалось в 85,9% (поздние акне тяжелой степени) – 100% (конглобатные и инверсные акне) случаев. Распределение больных различными формами акне с учетом числа анатомических областей, вовлеченных в процесс представлено на рисунке 4.

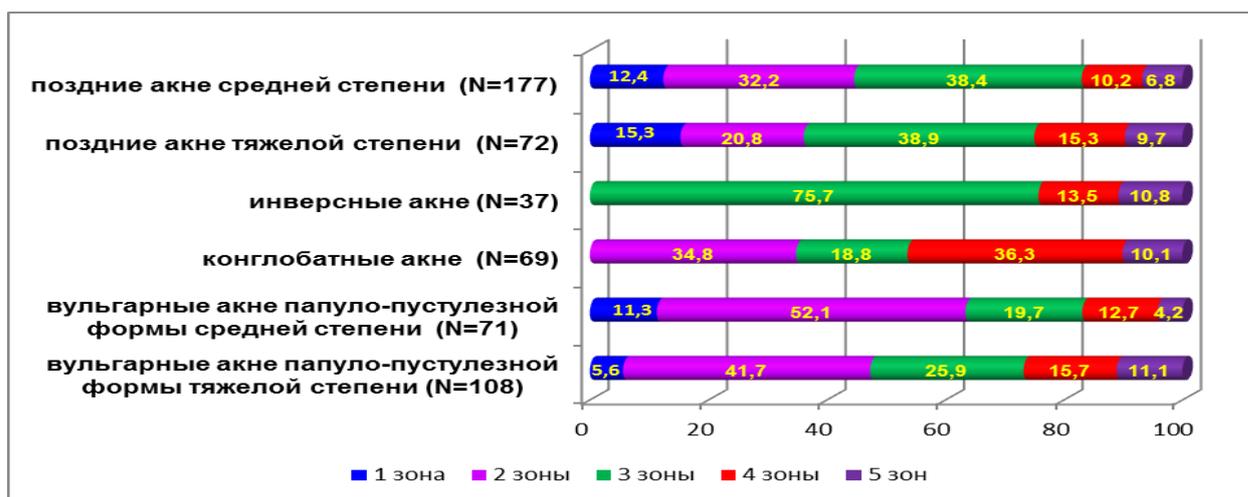


Рисунок 4. Распределение больных различными формами акне с учетом числа анатомических областей, вовлеченных в процесс (%).

Лицо было поражено у каждого из 534 больных. Поражение 1 зоны (лицо) регистрировалось редко: от 5,6% до 15,3%. Поражение 2 анатомических зон имели 20,8% (поздних акне тяжелой степени) – 52,1% (вульгарные папуло-пустулезные акне средней степени). Поражение 3 анатомических зон преобладало у пациентов с поздними акне тяжелой и средней степенями (38,9% и 38,3%, соответственно), 4 зон – при конглобатных акне (36,3%). Вовлечение 5 зон регистрировалось редко (4,2%-11,1%). При инверсных акне на себорейных участках процесс практически всегда был распространенным с поражением преимущественно 3 (75,7%), реже – 4 (13,5%) и 5 (10,8%) анатомических зон.

Анализ топоики процесса свидетельствует, что частота локализации высыпаний на груди была максимальной при большинстве клинических форм акне (50,7%-82,6%), а при инверсных акне наблюдались редко (15,4%); на спине – колебалась от 16,2% (инверсные акне) до 75,9% (вульгарные папуло-пустулезные акне тяжелой степени). Плечевой пояс чаще вовлекался в процесс при конглобатных (59,4%), вульгарных папуло-пустулезных (44,4%) и поздних акне тяжелой степени (40,3%). Поражение задней поверхности шеи чаще регистрировалось при конглобатных акне (53,6%), реже – при инверсных (37,8%) и тяжелом течении поздних и вульгарных папуло-пустулезных акне (20,8% и 24,1%). Поражение передней поверхности шеи

зарегистрировано только при поздних акне, как средней (53,1%), так и тяжелой (43,1%) степеней.

Топика процесса при инверсных акне изучена у 37 больных. В 67,6% случаев в процесс вовлекалась одна анатомическая область, в 32,4% – две. У 51,4% больных процесс локализовался в области аксиллярных впадин, у 40,5% – на ягодицах, у 27% – на волосистой части головы, у 13,5% – в паховых складках. Тяжесть процесса по индексу Н.Д. Hurley, К. Santorius (2009) соответствовала 2 стадии и была в диапазоне 24-56, в среднем $36,6 \pm 9,7$ баллов.

Значимым критерием, определяющим косметический дефект при акне, являются рубцы. Атрофическими рубцами акне-элементы разрешались при большинстве клинических форм акне и преобладали у женщин. Только при конглобатных (по 100%) и вульгарных папуло-пустулезных акне средней степени (38,9% и 34,0%, соответственно) ($p > 0,05$) атрофические рубцы одинаково часто регистрировались у мужчин и женщин. Келоидные и гипертрофические рубцы в 2 раза (46,2% против 23,3%) преобладали у мужчин при поздних акне средней степени и в 4,7 раза (36,4% против 7,8%) – при вульгарных папуло-пустулезных акне тяжелой степени ($p < 0,05$) (рис. 5).



Рисунок 5. Встречаемость гипертрофических и келоидных рубцов у больных с различными формами акне с учетом пола (%).

Встречаемость гипертрофических и келоидных рубцов с учетом пола больных при вульгарных папуло-пустулезных акне средней степени (м – 42,9%, ж – 44,4%) и поздних акне тяжелой степени (м – 14,3%, ж – 13,3%) ($p > 0,05$) была однозначной. У женщин они отсутствовали при конглобатных акне, а у мужчин регистрировались в 13,5% случаев.

Использование корреляционного анализа позволило установить взаимосвязь между различными переменными, характеризующими особенности течения акне. Значение ДИА было взаимосвязано со сроками дебюта заболевания ($r = 0,099313$) и полом больных ($r = 0,215630$). У мужчин, независимо от сроков дебюта акне всегда достоверно преобладала тяжелая степень: в

возрасте от 11 до 15 лет (100%), от 15 до 18 лет (70,1%), от 18 до 35 лет (62,5%) и более 35 лет – (65%) ($p < 0,05$). У женщин при дебюте акне в возрасте 11-15 лет средняя и тяжелая степень регистрировались одинаково часто (48,1% и 51,8%, соответственно), от 15 до 18 лет преобладала тяжелая степень (60%) при менее значимом различии в сравнении с мужчинами (м – в 2,3 раза, ж – в 1,5 раза). При более позднем дебюте стабильно преобладала средняя степень акне: от 18 до 35 лет (70,9%) и старше 35 лет (84,6%).

Встречаемость клинических вариантов рубцов была взаимосвязана с давностью заболевания ($r=0,125986$) (рис. 6).

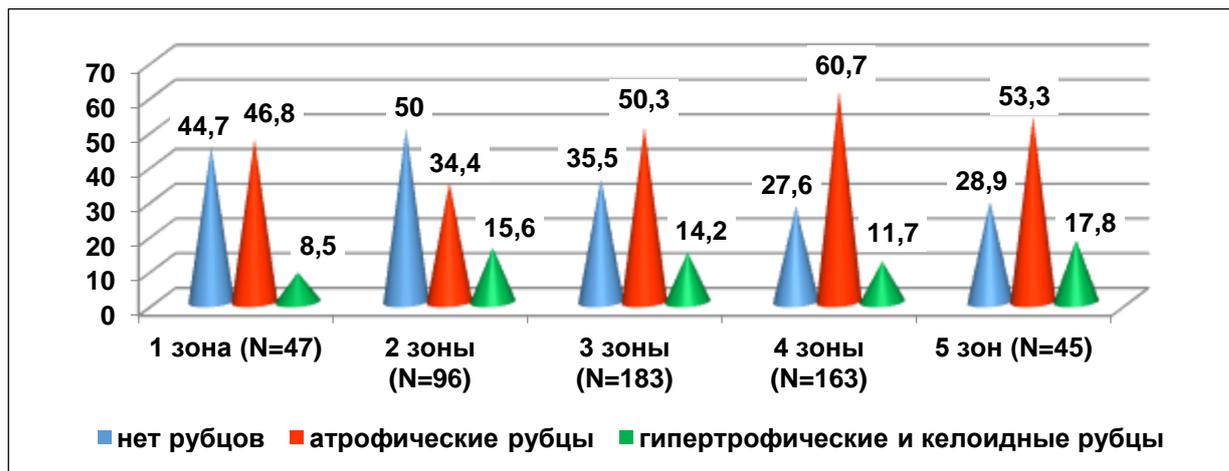


Рисунок 6. Распределение больных акне с учетом давности заболевания и частотой регистрации различных клинических вариантов рубцов (% , N=534).

Частота регистрации атрофических рубцов была наивысшей при давности заболевания свыше года: 62,2%; 51,2%; и 43%. Встречаемость гипертрофических/келоидных рубцов закономерно возрастала с увеличением длительности процесса: от 3% (< года) до 19% (> 10 лет).

Установлено, что частота формирования келоидных/гипертрофических рубцов увеличивалась в зависимости от числа анатомических зон, вовлеченных в процесс ($r=0,142505$) (рис. 7).

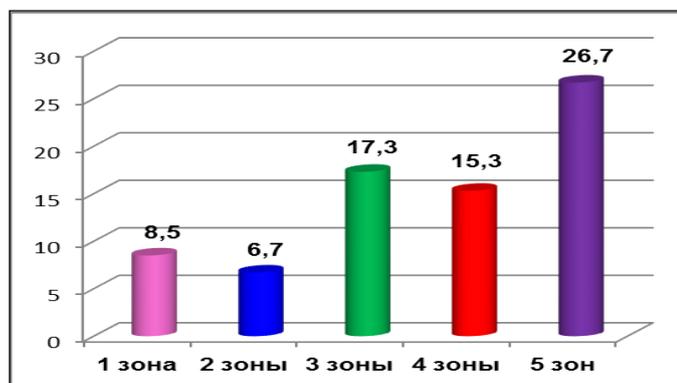


Рисунок 7. Распределение больных акне с учетом частоты регистрации гипертрофических/келоидных рубцов и числа анатомических зон, вовлеченных в процесс (% , N=534)

При поражении 3 (17,3%) и 4 (15,3%) анатомических зон частота формирования гипертрофических/ келоидных рубцов отличалась от таковой при вовлечении в процесс 1, 2 зон. Максимальное значение было при поражении 5 (26,7%) зон.

Установлена взаимосвязь между клинической формой заболевания и методами предшествующей терапии ($r=0,121543$) (см. стр.18).

Выявлена взаимосвязь между наличием наследственной предрасположенности к акне и отсутствию таковой ($r=0,213302$). При тяжелых формах вульгарных папуло-пустулезных акне больных с наследственной предрасположенностью к заболеванию было в 6,7 раза больше, чем при отсутствии таковой (87% против 13%), а при поздних акне тяжелой степени – в 3,5 раза (77,8% против 22,2%). При стойком течении поздних акне тяжелой степени она имела место в 100% случаев. Взаимосвязь наследственной предрасположенности с учетом пола больных зарегистрирована только при конглобатных акне ($r=0,195424$) – у женщин в 1,6 раза чаще (78,1% против 48,6%). При инверсных акне наличие и отсутствие наследственной предрасположенности регистрировались практически с одинаковой частотой (43,2% против 56,8%, соответственно). Зависимость между дебютом акне и наследственностью была обратно пропорциональной ($r=-0,087864$). При дебюте в возрасте 11-15 лет наследственная предрасположенность отмечена у 46,2%; 15-18 лет – у 30,4%; 18-35 лет – только у 16,9%, а старше 35 лет – всего у 6,5%.

Установлена прямо пропорциональная зависимость между давностью заболевания и наследственной предрасположенностью ($r=0,164630$) (рис. 8).

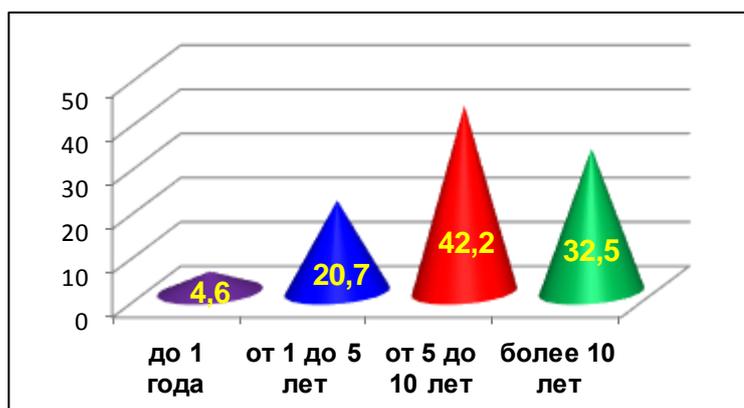


Рисунок 8. Распределение больных акне с учетом наследственной предрасположенности к заболеванию и его давностью (N=372, %).

При давности акне более 5 лет наследственная предрасположенность к заболеванию регистрировалась у $\frac{3}{4}$ (74,7%) пациентов, при этом достоверных отличий в группах больных с давностью процесса от 5 до 10 лет (42,2%) и более 10 лет (32,5%) не выявлено ($p>0,05$).

С наследственной предрасположенностью к акне было связано число пораженных анатомических областей ($r = 0,167345$). При наличии наследственной предрасположенности к

акне число анатомических зон, вовлеченных в процесс закономерно возрастало: 57,4% (1 зона) – 62,9% (2 зоны) – 65,9% (3 зоны) – 85,9% (4 зоны) – 93,3% (5 зон) (рисунок 9).

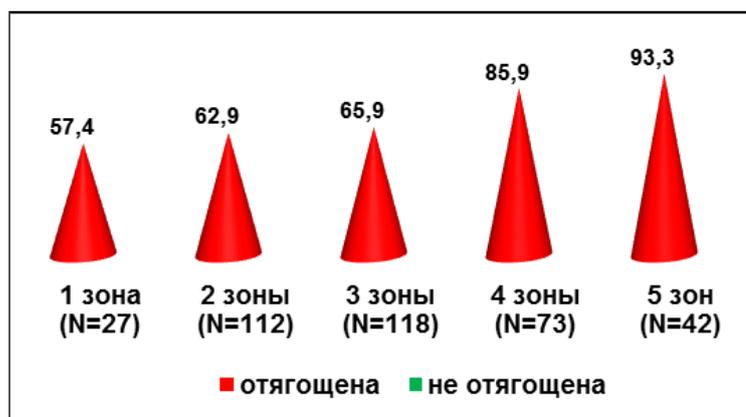


Рисунок 9. Распределение больных акне с учетом наследственной предрасположенности к заболеванию и числом анатомических областей, вовлеченных в процесс (N=372, %)

Генетические исследования при акне. Для определения генетического маркера, участвующего в реализации лечебного эффекта ИТ, проведено изучение полиморфизма гена липокалина-2 (LCN2) – компонента системы врожденного иммунитета. Он выявляется в органах и тканях, подверженных действию патогенных бактерий (слюнные железы, легкие, кишечник и т.д.). В области сальных желез LCN2 обнаруживается только после приема ИТ.

Методом ПЦР исследовано 4 точечных полиморфизма гена LCN2, отвечающего за синтез белка липокалин-2. В норме белок состоит из 198 аминокислотных остатков и является небольшим по размеру. Структурные особенности белка LCN2, закодированные в геноме, могут быть причиной врожденной резистентности к ИТ, полностью или частично препятствуя индукции апоптоза себоцитов под действием препарата.

Для изучения влияния гена LCN2 на эффективность лечения ИТ сформированы 2 опытные группы больных акне и контрольная группа.

1. Контрольная группа – здоровые лица, не имеющие на момент исследования клинических проявлений акне (N=30).

2. Опытная группа 1 (N=38) – ИТ-чувствительные больные с различными клиническими формами акне и степенью тяжести, у которых рецидивы акне в течение 5-ти-летнего наблюдения отсутствовали.

3. Опытная группа 2 (N=25) – ИТ-резистентные пациенты с различными клиническими формами акне и степенью тяжести, получившие полноценный курс ИТ. Рецидив акне наступил в течение 5-ти-летнего наблюдения. Данная группа формировалась последовательно.

Выбрано 4 точечных полиморфизма, которые с наибольшей вероятностью влияют на свойства кодируемого белка LCN2. При проведении генетического исследования определяли наличие точечных мутаций:

- rs11556770 G117T Gln39His – замена остатка глутамина в 39-м положении на гистидин;
- rs2232627 C361T Pro121Ser – замена пролина в 121-м положении на серин;
- rs79993583 C371T Thr124Met – замена треонина в 124-м положении на метионин;
- rs113469275 T595C Stop919Arg – замена стоп-кодона на аргинин.

Для полиморфизма, связанного с заменой остатка глутамина в 39-м положении на гистидин (rs11556770 G117T Gln39His), мутантных аллелей у всех пациентов не обнаружено.

Для полиморфизмов, связанных с заменой пролина в 121-м положении на серин (rs2232627 C361T Pro121Ser) и треонина в 124-м положении на метионин (rs79993583 C371T Thr124Met), картина иная. В первом случае обнаружен один мутантный аллель в форме гетерозиготы у одного из пациентов, резистентных к ИТ, и ни одного мутантного аллеля у пациентов ИТ-чувствительной и контрольной группы. Поэтому трудно сказать, что этот полиморфизм имеет какое-то отношение к ИТ-резистентности.

Другая ситуация имела место при замене треонина в 124-м положении на метионин (rs79993583 C371T Thr124Met). Мутантный аллель в форме гетерозиготы найден у того же ИТ-резистентного пациента. Он же верифицирован и у одного пациента контрольной группы, причем в форме гомозиготы. По-видимому, в этих двух ситуациях необходимо исследование большей выборки больных, различающихся по чувствительности/ резистентности к ИТ.

Иная картина наблюдается с полиморфизмом, связанным с удлинением полипептидной цепи липокалина-2 на 94 аминокислотных остатка (rs113469275 T595C Stop919Arg) (табл. 2).

Таблица 2 – Результаты полиморфизма rs113469275 T595C Stop919Arg
(замена стоп-кодона на аргинин)

Группы пациентов	rs113469275 T595C Stop919Arg			% мутаций
	норма	мутантный		
	ТТ*	СТ**	СС***	
Контрольная группа (N=30)	28	2	0	6,7
ИТ-чувствительные (N=38)	34	4	0	10,5
ИТ-резистентные (N=25)	14	10 (40%)	1(4%)	44,0

*ТТ – нормальный геном, **СТ – гетерозиготные мутации, ***СС – гомозиготные мутации, 1,2 – ОГ

Мутантные аллели в виде замещения стоп-кодона на аминокислоту аргинин (rs113469275 T595C Stop919Arg) в форме гетерозиготы найдены во всех трех группах пациентов. В ОГ 1 и 2 (N=63) данная мутация выявлена у 15 (23,8%) больных. Использование критерия Колмогорова-Смирнова показало взаимосвязь между наличием этой мутации с ИТ-резистентностью ($p < 0,05$). Встречаемость гетерозиготных мутаций у ИТ-резистентных пациентов была достоверно в 6 раз (40% против 6,7%) выше в сравнении с лицами контрольной группы и в 3,8 раза – в сравнении с ИТ-чувствительными больными (40% против 10,5%).

Только у одного из пациентов ИТ-резистентной группы мутантный аллель обнаружен в гомозиготной форме. Мутантный ген в группе ИТ-резистентных пациентов встречался у 44% больных.

Очевидно, данный вид мутации имеет непосредственное отношение к ИТ-резистентности. Частота его встречаемости в случайной популяции людей неизвестна. Наличие таких мутантных аллелей у некоторых пациентов контрольной группы можно объяснить по-разному. Во-первых, эти пациенты могут оказаться ИТ-резистентными. На момент исследования пациенты обследовались анонимно и дальнейшая их судьба нам не известна. Во-вторых, наличие упомянутого мутантного аллеля скорее всего является не единственной причиной ИТ-резистентности, а лишь обстоятельством, резко повышающим вероятность возникновения ИТ-резистентного фенотипа. Следовательно, данный полиморфизм является пока наилучшим критерием генетического маркера ИТ-резистентности.

Сопоставление результатов генетического исследования с особенностями клиники акне свидетельствует, что у всех пациентов с мутантным аллелем rs113469275 T595C Stop919Arg, независимо от чувствительности/ резистентности к ИТ (N=15), регистрировалась средняя степень тяжести заболевания. У всех 8 пациентов с поздними акне оно носило стойкий характер. Наследственную предрасположенность к акне имели 80% больных с генетической мутацией (критерий Вилкоксона, $p < 0,05$). При разрешении акне-элементов в процессе терапии рубцы у этих пациентов не формировались. Последний факт подтвержден еще одним клиническим наблюдением – при наличии келоидных рубцов у 8 больных из группы пациентов, обследованных с использованием генетического метода, мутантный аллель rs113469275 T595C Stop919Arg не был выявлен.

Иммунологические исследования при акне проведены 124 больным: 25 – с вульгарными папуло-пустулезными акне тяжелой степени и 23 – с средней степени; 24 – с поздними акне тяжелой степени и 25 – средней степени. 17 – с конглобатными и 10 – с инверсными акне 2 степени тяжести. Для оценки участия в патогенезе акне эффекторов врожденного иммунитета в зависимости от степени тяжести акне была изучена экспрессия TLRs в морфологических элементах кожи (папулах, пустулах, узлах). У пациентов с конглобатными акне исследовали узлы, при вульгарных акне – папулы и пустулы, при инверсных акне – узловато-кистозные элементы кожи (табл. 3).

Показатели экспрессии TLR2,4,9 в биоптатах кожи у больных с тяжелыми формами акне во всех случаях отличались от таковых у лиц контрольной группы. У всех больных выявлены отличия в экспрессии TLR2 по сравнению с контролем ($1,3 \pm 0,4$) ($p < 0,05$), при максимальном значении у больных с вульгарными и поздними акне тяжелой степени ($3,8 \pm 1,2$) и минимальном – при конглобатных ($1,8 \pm 0,9$) и инверсных акне ($2,2 \pm 0,9$). Аналогичные изменения имели место

при экспрессии TLR4: максимальное – при вульгарных и поздних акне тяжелой степени ($4,1 \pm 0,2$), минимальное – при конглобатных ($2,0 \pm 0,8$) и инверсных акне ($1,8 \pm 0,6$) ($p < 0,05$). Иная картина была при оценке экспрессии TLR9. Максимальное значение зарегистрировано у пациентов с инверсными акне ($6,3 \pm 0,7$), а минимальное – при конглобатных акне ($1,9 \pm 1,1$) ($p < 0,05$).

Таблица 3 – Число TLRs-экспрессирующих клеток в биоптатах кожи при различных клинических формах акне тяжелой степени до лечения

Клинические формы акне /морфологические элементы кожи	Число больных (n)	TLRs-экспрессирующие клетки ($M \pm \sigma$)		
		TLR2	TLR4	TLR9
Узлы (конглобатные акне)	17	$1,8 \pm 0,9^*$	$2,0 \pm 0,8^*$	$1,9 \pm 1,1^*$
Папулы и пустулы (вульгарные и поздние акне тяжелой степени)	49	$3,8 \pm 1,2^*$	$4,1 \pm 0,2^*$	$3,4 \pm 0,6^*$
Узловато-кистозные элементы (инверсные акне 2 степени)	10	$2,2 \pm 0,9^*$	$1,8 \pm 0,6$	$6,3 \pm 0,7^*$
Контроль	10	$1,3 \pm 0,4$	$1,5 \pm 0,7$	$1,1 \pm 0,1$
<i>Примечание:</i> тест Манна-Уитни для независимых выборок. Метод определения показателя – проточная цитофлуориметрия. Σ – среднеквадратичное отклонение; n – число больных. *достоверность различий с контролем, $p < 0,05$				

Сопоставлены результаты генетического исследования с показателями экспрессии TLR2,4,9 у больных со средней и тяжелой степенью вульгарных папуло-пустулезных и поздних акне (табл. 4). При вульгарных папуло-пустулезных акне тяжелой степени по сравнению с контролем экспрессия TLR2 была в 2,8 раза ($3,6 \pm 1,1$ против $1,3 \pm 0,4$), а для TLR4 – в 2,7 раза ($4,0 \pm 0,3$ против $1,5 \pm 0,7$) выше.

Таблица 4 – Число TLRs-экспрессирующих клеток в биоптатах кожи больных с вульгарными папуло-пустулезными и поздними акне до лечения

Клиническая форма акне	Число больных x	TLRs-экспрессирующие клетки ($M \pm \sigma$)		
		TLR2	TLR4	TLR9
Вульгарные папуло-пустулезные акне средней степени тяжести	23	$6,9 \pm 0,5^*$	$7,2 \pm 0,6^*$	$4,8 \pm 0,8^*$
Вульгарные папуло-пустулезные и поздние акне тяжелой степени	25	$3,6 \pm 1,1^*$	$4,0 \pm 0,3^*$	$3,2 \pm 0,5^*$
Поздние акне средней степени тяжести	25	$5,7 \pm 0,8^*$	$5,9 \pm 1,0^*$	$4,5 \pm 0,9^*$
Поздние акне тяжелой степени	24	$2,6 \pm 1,2^*$	$3,4 \pm 0,2^*$	$2,2 \pm 0,6^*$
Контроль	10	$1,3 \pm 0,4$	$1,5 \pm 0,7$	$1,1 \pm 0,1$
<i>Примечание:</i> тест Манна-Уитни для независимых выборок. Метод определения показателя – проточная цитофлуориметрия. Σ – среднеквадратичное отклонение; n – число больных. *достоверность различий с контролем, $p < 0,05$				

При средней степени экспрессия TLR2 была уже в 5,3 раза ($6,9 \pm 0,5$ против $1,3 \pm 0,4$), а TLR4 – в 4,8 раза ($7,2 \pm 0,6$ против $1,5 \pm 0,7$) выше. В то же время экспрессия TLR2 была в 1,9 раза ($3,6 \pm 1,1$ против $6,9 \pm 0,5$), а для TLR4 – в 1,8 раза меньше ($4,0 \pm 0,3$ против $7,2 \pm 0,6$) при тяжелой форме по сравнению со средней. При вульгарных папуло-пустулезных акне тяжелой

степени по сравнению с контролем экспрессия TLR9 была выше в 2,9 раза ($3,2 \pm 0,5$ против $1,1 \pm 0,1$), а при средней степени – уже в 4,4 раза ($4,8 \pm 0,8$ против $1,1 \pm 0,1$). Существенно, что при тяжелой форме заболевания этот показатель был в 1,5 раза меньше ($3,2 \pm 0,5$ против $4,8 \pm 0,8$), чем при средней степени тяжести.

Аналогичная закономерность была присуща для уровня экспрессии TLR2,4,9 при поздних акне тяжелой и средней степеней. По сравнению с контролем экспрессия TLR2 при средней степени была в 4,4 раза ($5,7 \pm 0,8$ против $1,3 \pm 0,4$), а при тяжелой степени – в 2,0 раза ($2,6 \pm 1,2$ против $1,3 \pm 0,4$) выше. При тяжелой форме заболевания этот показатель был в 2,2 раза меньше ($2,6 \pm 1,2$ против $5,7 \pm 0,8$), чем при средней. Значение экспрессии TLR4 при поздних акне средней степени по сравнению контролем было в 3,9 раза ($5,9 \pm 1,0$ против $1,5 \pm 0,7$), а при тяжелой степени – в 2,3 раза ($3,4 \pm 0,2$ против $1,5 \pm 0,7$) выше. При средней степени тяжести поздних акне экспрессия TLR4 была 1,7 раза больше ($5,9 \pm 1,0$ против $3,4 \pm 0,2$), чем при тяжелой степени. Экспрессия TLR9 при поздних акне средней степени по сравнению с контролем была в 4,1 раза ($4,5 \pm 0,9$ против $1,1 \pm 0,1$), а при тяжелой степени – в 2,0 раза ($2,2 \pm 0,6$ против $1,1 \pm 0,1$) выше. Экспрессия TLR9 при с поздних акне средней степени была 2 раза больше ($4,5 \pm 0,9$ против $2,2 \pm 0,6$), чем при тяжелой. Однонаправленный характер изменений этих показателей свидетельствует об участии TLR2,4,9 в формировании, как острого, так и хронического воспаления. Экспрессия TLR2,4,9 в коже преобладала у больных со средней степенью по сравнению с тяжелой, как при вульгарных папуло-пустулезных, так и поздних акне.

Аналогичные изменения показателей экспрессии TLR2,4,9 в коже у больных с вульгарными папуло-пустулезными и поздними акне средней и тяжелой степени обосновали целесообразность их объединения только в две группы по степени тяжести (табл. 5,6).

Таблица 5 – Число TLRs-экспрессирующих клеток на МЛПК у больных с вульгарными папуло-пустулезными и поздними акне до лечения

Клинические формы акне	Число больных	TLRs-экспрессирующие клетки, (M±σ)		
		TLR2	TLR4	TLR9
Вульгарные папуло-пустулезные и поздние акне средней степени	48	$11,6 \pm 3,4^*$	$19,1 \pm 3,7^*$	$12,3 \pm 3,5^*$
Вульгарные папуло-пустулезные и поздние акне тяжелой степени	49	$8,5 \pm 1,6^*$	$12,2 \pm 4,3^*$	$11,9 \pm 2,4^*$
Контроль	10	$4,9 \pm 0,8$	$3,2 \pm 0,7$	$8,8 \pm 1,3$
<i>Примечание:</i> тест Манна-Уитни для независимых выборок. Σ – среднеквадратичное отклонение; n – число больных. *достоверность различий с контролем, $p < 0,05$.				

Экспрессии TLR2 на МЛПК при вульгарных папуло-пустулезных и поздних акне средней степени по сравнению с контролем была 2,4 раза ($11,6 \pm 3,4$ против $4,9 \pm 0,8$), а при тяжелой степени – в 1,7 раза ($8,5 \pm 1,6$ против $4,9 \pm 0,8$) выше ($p < 0,05$). Экспрессия TLR2 при средней тяжести была в 1,4 раза ($11,6 \pm 3,4$ против $8,5 \pm 1,6$) выше по сравнению с тяжелой. При

вульгарных папуло-пустулезных и поздних акне средней степени экспрессия TLR4 по сравнению с контролем была в 6 раз ($19,1 \pm 3,7$ против $3,2 \pm 0,7$), а при вульгарных папуло-пустулезных и поздних акне тяжелой степени – в 3,8 раза ($12,2 \pm 4,3$ против $3,2 \pm 0,7$) ($p < 0,05$) выше. Экспрессии TLR4 при средней тяжести заболевания была в 1,4 раза ($19,1 \pm 3,7$ против $12,2 \pm 4,3$) выше, чем при тяжелой ($p < 0,05$). Экспрессии TLR9 была несколько ниже. При вульгарных папуло-пустулезных и поздних акне средней и тяжелой степени по сравнению с контролем она была в 1,4 раза ($12,3 \pm 3,5$ против $8,8 \pm 0,7$ и $11,9 \pm 2,4$ против $8,8 \pm 0,7$) выше ($p < 0,05$). При сравнении экспрессии TLR9 при средней и тяжелой степенях отличий не выявлено ($12,3 \pm 3,5$ и $11,9 \pm 2,4$).

У пациентов с конглобатными акне на МЛПК выявлено повышение уровня экспрессии TLR2 по сравнению с контролем в 1,3 раза ($6,3 \pm 1,8$ против $4,9 \pm 0,8$), а для TLR4 в 3 раза ($9,5 \pm 2,7$ против $3,2 \pm 0,7$) ($p < 0,05$). Экспрессия TLR9 достоверно не изменялась ($10,2 \pm 2,4$ против $8,8 \pm 1,3$) ($p > 0,05$). При инверсных акне зарегистрировано снижение экспрессии TLR2 по сравнению с контролем в 2 раза ($2,5 \pm 0,2$ против $4,9 \pm 0,8$) ($p < 0,05$), экспрессия TLR4 существенно не изменялась ($2,9 \pm 0,2$ против $3,2 \pm 0,7$) ($p > 0,05$), а TLR9 была в 1,2 раза выше чем в контрольной группе ($11,1 \pm 1,2$ против $8,8 \pm 1,3$) ($p > 0,05$), что свидетельствует о формировании хронического воспаления.

Оценка экспрессии TLR2,4,9 на МЛПК практически подтвердила результаты, полученные при ее оценке в биоптатах кожи. Значения показателей TLR2, TLR4 и TLR9 при конглобатных акне по сравнению с контролем были повышены. Однако были ниже, чем при вульгарных папуло-пустулезных и поздних акне тяжелой степени. При инверсных акне в 2 раза повышалась только экспрессия TLR2 и 1,2 раза экспрессия TLR9. Экспрессия TLR4 не отличалась от контроля. Это подтверждает участие TLRs в формировании, как острого, так и хронического воспаления. Острое воспаление было более выражено при акне средней степени тяжести.

Антимикробной активностью обладает α -дефенсин HNP1, который определяли в периферической крови больных с вульгарными папуло-пустулезными и поздними акне средней и тяжелой степени.

Уровень α -дефенсина HNP1 в сыворотке крови при средней степени вульгарных папуло-пустулезных и поздних акне был ниже в 1,4 раза, чем в контрольной группе ($58,6 \pm 12,3$ против $83,8 \pm 10,6$ нг/мл), а при тяжелой степени – в 2,0 раза ниже ($42,8 \pm 8,6$ против $83,8 \pm 10,6$ нг/мл) ($p < 0,05$). Антимикробная активность этого показателя при средней тяжести была в 1,4 раза выше ($58,6 \pm 12,3$ против $42,8 \pm 8,6$) ($p < 0,05$). Уровень α -дефенсина HNP1 при конглобатных акне был несколько ниже ($38,4 \pm 6,1$), чем у пациентов с вульгарными папуло-пустулезными и поздними акне тяжелой степени ($42,8 \pm 8,6$) ($p > 0,05$), но достоверно в 2,2 раза меньше по

сравнению с контролем ($38,4 \pm 6,1$ против $83,8 \pm 10,6$) ($p < 0,05$). У пациентов с инверсными акне уровень α -дефенсина HNP1 был ниже в 2,5 раза по сравнению с контролем ($32,9 \pm 7,1$ против $83,8 \pm 10,6$).

Таблица 6 – Уровень α -дефенсина HNP1 в сыворотке крови больных с вульгарными папуло-пустулезными и поздними акне до лечения

Клинические формы акне	Число больных	нг/мл (M \pm σ)
Вульгарные папуло-пустулезные и поздние акне средней степени тяжести	48	$58,6 \pm 12,3^*$
Вульгарные папуло-пустулезные и поздние акне тяжелой степени	49	$42,8 \pm 8,6$
Контроль	10	$83,8 \pm 10,6$

Доказанный ранее факт преобладания числа TLR2,4,9-экспрессирующих клеток в коже и на МЛПК у больных со средней степенью тяжести вульгарных папуло-пустулезных и поздних акне по сравнению с тяжелой степенью согласуется с данными о менее значимом снижении уровня α -дефенсина HNP1 в сыворотке крови при акне средней тяжести (в 1,4 раза) по сравнению тяжелыми (в 2 раза). Возможно, что подавление экспрессии α -дефенсина возникает в связи с воздействием на кератиноциты токсина *P. acnes*, подавляющего выработку данного пептида. Можно полагать, что при тяжелых формах акне снижение гуморальных компонентов врожденного иммунитета на системном уровне, более значимо, и врожденный иммунитет менее активен. Это позволяет отнести α -дефенсин HNP1 к иммунологическим маркерам, свидетельствующим о нарушении активации врожденного иммунитета при тяжелых формах акне. Полученные данные с определенной долей вероятности подтверждают выявленную нами взаимосвязь между генетическими и иммунологическими показателями.

Оценка качества жизни у больных акне до лечения осуществлена с использованием трех индексов – CADI, APSEA, ДИКЖ (табл. 7).

Таблица 7. Показатели индексов качества жизни у пациентов с различными клиническими формами акне до лечения (баллы)

Клиническая форма акне	CADI	APSEA	ДИКЖ
Вульгарные папуло-пустулезные акне средней степени (N=71)	$11,0 \pm 2,8$	$115,2 \pm 19,4$	$20,8 \pm 3,8$
Вульгарные папуло-пустулезные тяжелой степени (N=108)	$13,1 \pm 0,9$	$137,1 \pm 4,1$	$25,1 \pm 3,2$
Поздние акне средней степени (N=177)	$6,3 \pm 1,3$	$76,8 \pm 16,4$	$16,5 \pm 2,4$
Поздние акне тяжелой степени (N=72)	$11,3 \pm 2,5$	$117,2 \pm 19,6$	$21,5 \pm 4,1$
Конглобатные акне (N=69)	$14,2 \pm 0,7$	$138,3 \pm 4,0$	$27,4 \pm 1,9$
Инверсные акне (N= 37)	$12,7 \pm 1,2$	$125,8 \pm 11,4$	$23,1 \pm 3,4$

Минимальное значение индекса CADI до лечения имели пациенты с поздними акне средней степени тяжести ($6,3 \pm 1,3$ балла), отличающееся от всех остальных форм заболевания ($11,0 \pm 2,8$ – $14,2 \pm 0,7$) ($p < 0,05$), максимальное – пациенты с конглобатными ($14,2 \pm 0,7$) и

вульгарными папуло-пустулезными акне тяжелой степени ($13,1 \pm 0,9$). При инверсных акне CADI составил $12,7 \pm 1,2$. Аналогичная закономерность выявлена для APSEA и ДИКЖ. Различий по полу также не установлено. Это свидетельствует об одинаковой чувствительности CADI, APSEA, ДИКЖ при акне.

Лечение больных акне с использованием системной монотерапии ИТ (акнекутан). Выбор доз зависел от клинической формы и степени тяжести акне, массы тела. Пациенты тяжелыми формами акне получали терапию стандартными ($0,4-0,8$ мг/кг/день, суммарная доза – $100-120$ мг/кг); с формами средней тяжести – низкими дозами ($0,2-0,4$ мг/кг/день, подсчет суммарной дозы не производился). Снижение суточной дозы осуществлялось в зависимости от динамики клинических проявлений, в том числе данных дерматоскопии, переносимости препарата и побочных эффектов. При использовании низких доз клиническая ремиссия была основным критерием. ИТ принимали в вечернее время. Последние 1-2 мес. ИТ назначали через день. Женщинам рекомендовали проводить тест на беременность. Наружная терапия включала увлажняющие средства для губ, лица, кистей.

Сравнительный анализ эффективности (до и после лечения) дан после завершения курса терапии. Учитывались клиническая форма заболевания, длительность курса, дерматоскопическая картина, динамика ДИА, качество жизни (CADI, APSEA, ДИКЖ), наличие рецидивов в течение 5 лет,

Максимальная продолжительность курса была при конглобатных ($8,1 \pm 1,0$ мес.; 6-11 мес.), поздних акне тяжелой степени ($7,9 \pm 1,2$ мес. 6-12 мес.) и инверсных акне ($7,5 \pm 1,0$ мес., 6-10 мес.); минимальная – при вульгарных папуло-пустулезных ($6,5 \pm 0,9$ мес.; 5-9 мес.) и поздних ($6,5 \pm 0,7$ мес., 6-9 мес.) акне средней степени ($p < 0,05$). При вульгарных папуло-пустулезных акне тяжелой степени ($7,0 \pm 1,0$ мес., 6-9 мес.) от указанных групп не отличалась ($p > 0,05$). Эффективность лечения была высокой при всех клинических формах акне ($87,2\%-94,6\%$), кроме инверсных ($51,4\%$).

Динамику разрешения акне-элементов оценивали по дерматоскопии. При лечении низкими дозами ИТ по сравнению со стандартными, сроки полного разрешения комедонов не отличались (в течение 4 мес.) ($p > 0,05$). Уменьшение/отсутствие числа папул (через 2-3 мес. против 3-4 мес.) и пустул (5-7 мес. против 6-7 мес.) наступало раньше при использовании низких доз ($p < 0,05$). Полное достижение терапевтического эффекта при наличии узлов отмечалось спустя 7-8 мес. Абсцессы при инверсных акне нередко разрешались за 8-9 мес. и более.

ДИА после завершения курса терапии вульгарных папуло-пустулезных акне средней степени низкими дозами ИТ был достоверно ниже ($2,1 \pm 0,2$), чем при лечении этой же формы, но тяжелой степени стандартными дозами ($2,7 \pm 0,2$) ($p < 0,05$). Отличий в значении ДИА при

аналогичной тактике лечения поздних акне средней ($1,6\pm 0,6$) и тяжелой ($1,8\pm 0,7$) степени не выявлено. ДИА был максимальным при конглобатных ($3,2\pm 0,2$) и инверсных акне ($2,9\pm 0,3$).

Значимым критерием оценки эффективности терапии является качество жизни больных. Показатели CADI, APSEA, ДИКЖ уменьшились при всех формах акне, более значимо при поздних акне средней степени тяжести. Величина этих индексов коррелировала с видом рубцов. Максимальные показатели всех индексов были при разрешении акне-элементов без рубцов, минимальными – при разрешении келоидными и гипертрофическими рубцами при отсутствии отличий полу.

Рецидивы заболевания регистрировались у части больных в течение 4-6 мес. – 3-5 лет после окончания курса терапии. Они преобладали при вульгарных папуло-пустулезных акне средней степени ($81,7\%$). Почти в половине случаев ($48,6\%$) рецидивы акне зарегистрированы у больных с инверсными акне, реже – с поздними акне средней степени ($18,6\%$), в единичных случаях – с поздними акне тяжелой степени ($8,3\%$), конглобатными ($10,1\%$) и вульгарными папуло-пустулезными акне тяжелой степени ($13,0\%$). Особый интерес представлял анализ частоты рецидивов у больных с наследственной предрасположенностью к заболеванию (рис. 10).

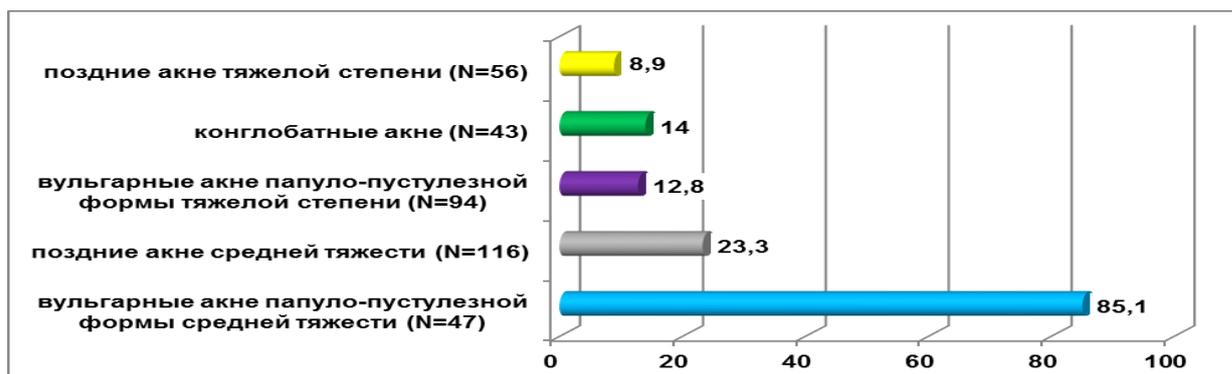


Рисунок 10. Частота регистрации рецидивов при анamnестически установленной наследственной предрасположенности (%).

Существенно, что частота рецидивов при наличии наследственной предрасположенности резко преобладала у больных с вульгарными папуло-пустулезными акне средней тяжести ($85,1\%$). Реже была при поздних акне средней тяжести ($23,3\%$), в единичных случаях при остальных формах. При инверсных акне правильнее говорить не о рецидивах, а недостаточной эффективности монотерапии ИТ, клиническое выздоровление у которых наступило в $51,4\%$ случаев, а $48,6\%$ наблюдалось клиническое улучшение. При наличии наследственной предрасположенности в 4,6 раза ($87,5\%$ против 19%) чаще регистрировалось отсутствие полного выздоровления.

Это послужило поводом для сравнения числа рецидивов у пациентов со средней степенью тяжести акне (N=46), которым проведено генетическое исследование и анамнестически установлена наследственная предрасположенность (N=24) (табл. 8).

Таблица 8 – Распределение больных акне средней тяжести, обследованных с учетом некоторых генетических маркеров

АКНЕ СРЕДНЕЙ ТЯЖЕСТИ (N=46)		
ОТСУТСТВИЕ РЕЦИДИВА (N=22) 47,8%		НАЛИЧИЕ РЕЦИДИВА (N=24) 52,3%
НАЛИЧИЕ МУТАНТНОГО АЛЛЕЛЯ ГЕНА LCN2 (N=4) 18,2%	< В 2,9 РАЗА, ($\chi^2 = 10,28, p < 0,01$)	НАЛИЧИЕ МУТАНТНОГО АЛЛЕЛЯ ГЕНА LCN2 (N=11) 52,4%
НАСЛЕДСТВЕННАЯ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ (N=10) 32,3%	< В 2,1 РАЗА, ($\chi^2 = 8,69 p < 0,01$)	НАСЛЕДСТВЕННАЯ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ (N=21) 67,7%

Среди больных акне средней степени, обследованных на наличие мутантного аллеля гена LCN2, число пациентов с отсутствием и наличием рецидивов заболевания было одинаковым (47,8% и 52,3%). В первом случае наличие мутантного аллеля гена LCN2 обнаружено в 2,9 раза реже (18,2% против 52,4%) (χ^2 Пирсона, $p < 0,05$), а наследственная отягощенность по акне анамнестически зарегистрирована в 2,1 раза реже (32,3% против 67,7%) (χ^2 Пирсона $p < 0,05$). Можно полагать, что анамнестические данные могут являться косвенным критерием наличия генетических мутаций у данной группы больных, что может отразиться на эффективности терапии.

Чтобы подтвердить роль наследственного фактора, проведен анализ частоты рецидивов после терапии ИТ по всей выборке больных. Дан сравнительный анализ эффективности терапии при наличии наследственной предрасположенности с использованием низких доз у больных со средней степенью тяжести и стандартных доз – при тяжелой степени. Таких больных с вульгарными папуло-пустулезными акне было 54 и 14, соответственно, в поздних акне – 33 и 6. Использован критерий χ^2 Пирсона.

При вульгарных папуло-пустулезных акне средней степени с наследственной предрасположенностью рецидивы возникали в 1,5 раза чаще, чем при ее отсутствии (85,1% против 58,3%) ($\chi^2 p < 0,05$), а при тяжелой степени – их частота не зависела от наследственного фактора (12,8% и 14,3%, соответственно) ($\chi^2, p > 0,05$). При наличии наследственной отягощенности у больных со средней тяжестью акне длительность курса преобладала более чем на один месяц, чем при ее отсутствии ($7,1 \pm 0,8$ против $6,0 \pm 0,9$, соответственно) ($\chi^2, p < 0,05$), тогда как при тяжелой степени этих отличий не выявлено ($7,2 \pm 0,9$ и $6,9 \pm 0,8$) ($\chi^2, p > 0,05$). При поздних акне средней степени с наследственной предрасположенностью рецидивы возникали в 2,4 раза чаще, чем при ее отсутствии (23,3% против 9,8%) ($\chi^2, p < 0,05$). При наличии

наследственной предрасположенности у больных со средней тяжестью акне длительность курса терапии также преобладала более чем на месяц в сравнении с отсутствием таковой ($7,2 \pm 0,7$ против $6,1 \pm 0,8$, соответственно) ($\chi^2 p < 0,05$). При тяжелой степени отличия отсутствовали ($7,5 \pm 1,1$ и $7,1 \pm 0,9$) ($\chi^2 p > 0,05$).

В дальнейшем больных с вульгарными папуло-пустулезными ($N=35$) и поздними акне стойкого течения ($N=30$) средней степени с наследственной предрасположенностью, лечили стандартными дозами ИТ ($0,4-0,6$ мг/кг/сут.). Курсовая доза – $100-108$ мг/кг. Длительность лечения при вульгарных папуло-пустулезных акне составила $6,8 \pm 0,7$ мес., при поздних акне – $6,2 \pm 0,8$ мес. Клиническое выздоровление по окончании курса терапии наступило в 100% случаев. Рецидивы заболевания в течение 3 лет после окончания курса терапии при вульгарных папуло-пустулезных акне зарегистрированы у 4 больных (11,4%), при поздних акне – у 2 (6,7%). По сравнению с больными, получавшими низкие дозы ИТ, это реже в первом случае в 7,5 раза (11,4% против 85,1%), а во втором – в 2,9 раза (6,7% против 23,3%).

В соответствии с этим предложены схемы лечения больных акне средней тяжести с учетом наличия наследственной предрасположенности.

Таблица 9 – Рекомендуемые схемы лечения стандартными и низкими дозами ИТ акне средней тяжести у больных с наследственной предрасположенностью

Клиническая форма акне	Суточная доза мг/кг/день	Кумулятивная доза (мин.-макс.), мг/кг	Длительность лечения (мес.)
Вульгарные папуло-пустулезные акне средней степени тяжести	0,4-0,6	100-108	6-8
Поздние акне средней степени тяжести стойкие	0,4-0,6	100-108	5-7

Оценка эффективности лечения ИТ больных акне со средней степенью показала, что экспрессия TLR2 на МЛПК при лечении низкими дозами снизилась в 1,5 раза ($11,6 \pm 3,4$ против $7,8 \pm 2,0$) ($p < 0,05$), а стандартными – в 2 раза ($11,6 \pm 3,4$ против $5,7 \pm 1,7$) ($p < 0,05$). По сравнению с контролем ($4,9 \pm 0,8$) при низких дозах эти различия были в 1,6 раза больше ($p < 0,05$), а при стандартных практически соответствовали таковым у здоровых лиц ($p > 0,05$). Экспрессия TLR4 после лечения низкими дозами ИТ снизилась в 2,2 раза ($19,2 \pm 3,4$ против $8,9 \pm 2,7$) ($p < 0,05$), при использовании стандартных доз – в 4,5 раза ($19,2 \pm 3,4$ против $4,3 \pm 2,1$) ($p < 0,05$). Нормализация экспрессии TLR4 по сравнению с контролем ($3,2 \pm 0,7$) была более значима при лечении стандартными ($4,3 \pm 2,1$) по сравнению с низкими дозами ($8,9 \pm 2,7$) ($p < 0,05$). В первом случае отличия были всего в 1,3 раза, во втором – в 2,8 раза. Экспрессия TLR9 при акне средней степени после лечения низкими дозами ИТ снизилась в 1,5 раза ($12,5 \pm 3,1$ против $8,3 \pm 2,4$) ($p < 0,05$), стандартными дозами – в 1,8 раза ($12,5 \pm 3,1$ против $6,8 \pm 1,2$) ($p < 0,05$). Сравнение с контролем показало, что экспрессия TLR9 при лечении низкими дозами стала практически

однозначной ($8,3 \pm 2,4$ и $8,8 \pm 1,3$), а при использовании стандартных доз уменьшилась в 1,3 раза ($8,8 \pm 1,3$ против $6,8 \pm 1,2$) ($p < 0,05$).

Оценка динамики экспрессии TLR2,4,9 после лечения всех тяжелых форм акне показала одинаковую закономерность. При вульгарных папуло-пустулезных и поздних акне тяжелой степени отмечено снижение экспрессии TLR2 в 1,6 раза ($8,5 \pm 1,6$ против $5,2 \pm 1,1$) ($p < 0,05$) и отсутствие различий по сравнению с контролем ($4,9 \pm 0,8$ против $5,2 \pm 1,1$) ($p > 0,05$). Экспрессия TLR4 снизилась в 3,4 раза ($12,2 \pm 4,3$ против $3,6 \pm 1,0$) ($p < 0,05$) и от контроля не отличалась ($3,2 \pm 0,7$ против $3,6 \pm 1,0$) ($p > 0,05$). Экспрессии TLR9 уменьшилась в 1,7 раза ($11,9 \pm 2,4$ против $7,2 \pm 2,7$) ($p < 0,05$), была ниже, чем в контроле ($7,2 \pm 2,7$ против $8,8 \pm 1,3$) ($p > 0,05$).

При конглобатных акне экспрессия TLR2 снизилась в 1,6 раза ($6,3 \pm 1,8$ против $3,9 \pm 0,4$) ($p < 0,05$), при отсутствии отличий от контрольной группы ($3,9 \pm 0,4$ против $4,9 \pm 0,8$) ($p > 0,05$). Экспрессия TLR4 уменьшилась в 2,6 раза ($9,5 \pm 2,7$ против $3,6 \pm 0,6$) ($p < 0,05$) и от контроля не отличалась ($3,6 \pm 0,6$ против $3,2 \pm 0,7$) ($p > 0,05$). Другая ситуация зарегистрирована при оценке экспрессии TLR9. Их экспрессия до лечения была повышена незначительно по сравнению с контролем ($10,2 \pm 2,4$ и $8,8 \pm 1,3$) ($p > 0,05$). После окончания терапии она снизилась до $8,4 \pm 1,2$ и стала практически соответствовать контролю $8,8 \pm 1,3$ ($p > 0,05$). При инверсных акне показатели экспрессии TLR2,4,9, сниженные до лечения, после его завершения незначительно увеличились ($3,1 \pm 0,3$; $3,9 \pm 0,2$; $10,5 \pm 0,9$, соответственно) ($p > 0,05$). При сравнении с контролем экспрессия TLR2 была достоверно ниже в 1,6 раза ($3,1 \pm 0,3$ против $4,9 \pm 0,8$) ($p < 0,05$), а экспрессия TLR4 и TLR9 от контроля не отличалась. В связи с этим, возможно и отмечалась низкая эффективность лечения инверсных акне, что указывает на необходимость назначения комбинированной терапии с использованием антибиотиков, дезинтоксикационной терапии, витаминов, иммунных препаратов и др. [Масюкова С.А. с соавт., 2018, Napolitano M., с соавт. 2017 и др.].

Оценка врожденного иммунитета по динамике α -дефенсина HNP1 в сыворотке крови больных с различными формами акне средней и тяжелой степеней тяжести до и после лечения свидетельствует, что его уровень при вульгарных папуло-пустулезных и поздних акне средней степени после лечения низкими дозами повысился в 1,3 раза ($58,5 \pm 11,2$ против $76,7 \pm 3,2$) ($p < 0,05$), а стандартными – в 1,4 раза ($58,5 \pm 11,2$ против $82,4 \pm 2,4$) ($p < 0,05$), по сравнению с контролем достоверных отличий не было.

При тяжелой степени этих форм акне после лечения уровень α -дефенсина HNP1 повысился в 2 раза ($42,8 \pm 8,6$ против $83,7 \pm 3,6$) ($p < 0,05$) и не отличался от контроля ($p > 0,05$). Аналогичная картина отмечалась при лечении конглобатных акне. Уровень α -дефенсина HNP1 после лечения повысился в 1,9 раза ($38,4 \pm 6,1$ против $71,2 \pm 1,9$) ($p < 0,05$) и от контроля также не отличался. Иная ситуация наблюдалась при инверсных акне. Уровень α -дефенсина HNP1

достоверно повысился в 2,1 раза ($32,9 \pm 7,1$ против $67,8 \pm 2,1$), однако оставался ниже контроля ($67,8 \pm 2,1$ против $83,8 \pm 10,6$) ($p < 0,05$).

Проведение комплексного исследования некоторых иммунологических показателей врожденного иммунитета у пациентов с различными клиническими формами акне с учетом степени тяжести позволило выявить нарушение функциональной активности эффекторов врожденного иммунитета. Это проявлялось однонаправленными изменениями экспрессии TLR2,4,9 и α -дефенсина HNP1 в морфологических элементах кожи и на МЛПК. Использование стандартных доз ИТ при вульгарных папуло-пустулезных и поздних акне стойкого течения средней степени с наследственной предрасположенностью приводило к более значимому снижению уровня экспрессии TLR2,4,9 и повышению уровня α -дефенсина HNP1 по сравнению с низкими дозами, что согласуется с полученными клиническими данными эффективности лечения, основанные на снижении числа рецидивов при лечении этих больных.

Таким образом, проведение многофакторного анализа позволило выявить особенности течения различных клинических форм с преобладанием поздних акне средней степени тяжести, развитие которых зависело от влияния наследственной предрасположенности, различных триггерных факторов, дебюта, длительности течения, распространенности процесса, топографии высыпаний, формирования различных видов рубцов. Обнаружена взаимосвязь между степенью тяжести дерматоза с генетическими и иммунологическими маркерами врожденного иммунитета, что позволило определить выбор тактики лечения стандартными/низкими дозами ИТ больных со средней степенью тяжести акне, в зависимости от наследственной предрасположенности, повысить эффективность лечения больных и снизить число рецидивов заболевания.

ВЫВОДЫ

1. В структуре дерматозов встречаемость акне (ретроспективный анализ за 13 лет более 30 тыс. амбулаторных карт) составила 12,6%. Преобладала возрастная группа 21-30 лет (46,4%) при одинаковом соотношении мужчин/женщин. В возрасте старше 30 лет преобладали мужчины. Встречаемость поздних акне из года в год возрастала и к 2015 г. увеличилась в 2,4 раза; была стабильной при вульгарных (60,3%-68,8%) и инверсных акне (14,3%-17,5%). Наследственная предрасположенность зарегистрирована у 59,9% больных. Давность заболевания до года (в 2,8 раза) и от года до 5 лет (в 1,8 раза) достоверно преобладала у женщин. Лечение различными методами получали 78,7% больных, женщины в 3 раза чаще.

2. Многофакторный анализ особенностей клинического течения акне средней и тяжелой степеней у 534 больных показал наличие значимых различий.

- При поздних акне достоверно в 2,5 раза (33,2% против 13,5%) преобладают пациенты со средней тяжестью заболевания; при вульгарных папуло-пустулезных акне – в 1,5 раза с

тяжелыми формами (20,2% против 13,3%). Конглобатные (12,9%) и инверсные (6,9%) акне регистрируются реже.

- Ковариационный анализ Spearman свидетельствует, что при тяжелых формах акне (конглобатные и поздние) обострение процесса чаще наступает при стрессе (65,2% и 86,1%, соответственно), употреблении ряда пищевых продуктов (44,9% и 45,8%) и алкоголя (36,1% и 44,4%), а у женщин – связано с менструальным циклом (53,1% и 35,9%). При средней степени заболевания (поздние акне) обострению чаще способствуют стресс (91,5%) и бесконтрольное использование лекарственных препаратов/косметических средств (39%); а при вульгарных папуло-пустулезных акне – климатические факторы (29,6%).

- Между клиническими проявлениями акне, дебютом, полом, распространенностью и топикой процесса, формированием рубцов существует статистически значимая взаимосвязь. Тяжесть течения акне (ДИА) зависит от сроков дебюта заболевания и пола больных. У мужчин тяжелая степень акне преобладает и не связана со сроками дебюта, а у женщин регистрируется при дебюте в возрасте 11-15 и 15-18 лет с менее значимыми различиями по сравнению с мужчинами. ДИА у мужчин и женщин при поздних акне тяжелой степени ниже, чем при конглобатных, инверсных и вульгарных папуло-пустулезных акне тяжелой степени. Распространенный процесс преобладает при всех формах заболевания (85,9–100%). Две области чаще поражаются при вульгарных папуло-пустулезных акне, три – при поздних и четыре – при конглобатных акне. На груди встречаемость высыпаний колеблется от 50,7% до 82,6%, на спине – от 44,6 до 75,9%. Плечевой пояс чаще вовлекается в процесс при всех тяжелых формах акне (40,3-59,4%); задняя поверхность шеи – при конглобатных (53,6%) и инверсных (37,8%) акне, а ее передняя поверхность – только при поздних акне средней (53,1%) и тяжелой (43,1%) степени. При тяжелых формах акне, кроме конглобатных, атрофические рубцы преобладают у женщин, а келоидные и гипертрофические, кроме поздних акне тяжелой степени, – у мужчин.

3. Наследственная предрасположенность значима для всех клинических форм акне (43,2-87%) и коррелирует с полом больных, дебютом и давностью заболевания, топикой процесса. Чаще регистрируется при тяжелых степенях вульгарных папуло-пустулезных (87%) и поздних акне (77,8%), особенно при их стойком течении (100%) и реже – при инверсных акне (43,2%). Только при конглобатных акне имеется корреляция с полом, регистрируемая в 1,6 раза чаще у женщин. Существует прямо пропорциональная зависимость между частотой наследственности и давностью процесса и обратно пропорциональная – с дебютом заболевания. Число анатомических зон, вовлеченных в процесс при наличии наследственно предрасположенности, возрастает от 57,4% (1 зона) до 93,3% (5 зон).

4. Мутации гена LCN2 в виде замещения стоп-кодона на аминокислоту аргинин (rs113469275 T595C Stop919Arg) выявлены у 23,8% больных акне, в том числе у ИТ-

резистентных (44%), ИТ-чувствительных (10,5%) пациентов и лиц контрольной группы (6,7%). Достоверное преобладание частоты данной точечной мутации у ИТ-резистентных пациентов указывает на ее участие в возникновении рецидивов заболевания. У всех пациентов с мутантным аллелем, независимо от чувствительности и резистентности к ИТ, регистрировалась средняя степень тяжести вульгарных папуло-пустулезных и поздних акне, а наследственную предрасположенность имели 80% больных. При поздних акне заболевание носило стойкий характер. Рубцы у пациентов с мутантным аллелем гена LCN2 не формировались. При наличии келоидных рубцов данная мутация отсутствовала.

5. При иммунологическом исследовании выявлено повышение показателей экспрессии TLR2,4,9 в высыпаниях на коже и на мононуклеарных лейкоцитах периферической крови, как при тяжелых, так и средних формах акне. При тяжелых формах она наиболее значима для вульгарных папуло-пустулезных и поздних акне. Более высокие показатели экспрессии TLR2,4,9 при акне средней степени тяжести по сравнению с тяжелыми формами указывают на их участие в формировании, как острого, так и хронического воспаления. Снижение активности α -дефенсина HNP1 при тяжелом течении акне (в 2 раза) более значимо, чем при средних формах (в 1,4 раза). Это свидетельствует о высокой значимости гуморальных компонентов врожденного иммунитета при тяжелых формах акне. Максимальный показатель экспрессии TLR9 при инверсных акне ($6,3 \pm 0,7$) и минимальный уровень α -дефенсина HNP1 ($32,9 \pm 7,1$) указывают на выраженное хроническое воспаление. Лечение изотретиноином приводило к коррекции нарушений функциональной активности врожденного иммунитета, что проявлялась однонаправленными изменениями: снижались и от контроля не отличались при всех клинических формах. Исключение составляли инверсные акне, при которых экспрессия TLR2 была достоверно ниже в 1,6 раза ($p < 0,05$), а TLR4 и TLR9 от контроля не отличалась ($p > 0,05$).

6. На частоту рецидивов при различных клинических формах акне влиял выбор схемы лечения. Максимальное число рецидивов зарегистрировано при лечении низкими дозами ИТ акне средней степени тяжести: вульгарные папуло-пустулезные (81,7%) и поздние (18,6%). Редко рецидивы наблюдались при использовании стандартных доз ИТ при тяжелых формах акне – поздние (8,3%), конглобатные (10,1%) и вульгарные папуло-пустулезные (13,0%). Исключение составляли инверсные акне (48,6%). Наследственная предрасположенность влияла на эффективность лечения ИТ. Рецидивы возникали чаще при средней тяжести вульгарных папуло-пустулезных (в 1,5 раза) и поздних акне (в 2,4 раза), а длительность курса терапии в обоих случаях была продолжительнее более, чем на месяц. Лечение вульгарных папуло-пустулезных и поздних акне стойкого течения средней степени при наличии наследственной предрасположенности стандартными дозами ИТ (согласно предложенной схеме) позволило

достичь 100% выздоровления и снизить число рецидивов по сравнению с терапией низкими дозами в 7,5 и 2,9 раза, соответственно.

7. Приверженных к терапии среди больных акне было 68,8%. Показатель комплаенса зависел от их пола, тяжести заболевания, его давности и разрешения акне-элементов с образованием рубцов, что характерно при вульгарных и поздних акне средней степени тяжести. Неприверженность к терапии чаще наблюдалась у мужчин (в 2,1 раза), при вульгарных акне средней тяжести (53,2%), при давности заболевания менее 5 лет (73,1%) и разрешении акне-элементов без образования рубцов (72,5%).

8. Оценка качества жизни больных акне с использованием CADI, ДИКЖ, APSEA показала аналогичную реакцию больных при различных клинических формах. Качество жизни больных менее значительно ухудшалось при поздних акне средней тяжести, максимально – при вульгарных папуло-пустулезных акне тяжелой степени и конглобатных акне. Качество жизни у лиц обоего пола коррелировало с разрешением акне-элементов рубцами. При келоидных, гипертрофических и атрофических рубцах CADI, APSEA, ДИКЖ были достоверно ниже при сравнении с больными без рубцов ($p < 0,05$), и от не зависели пола ($p > 0,05$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Преобладание высоких значений экспрессии TLR2,4,9 у больных со средней степенью тяжести акне (вульгарные папуло-пустулезные и поздние) и высокая частота регистрации у них мутации rs113469275 T595C Stop919Arg гена LCN2 с определенной долей вероятности свидетельствуют о взаимосвязи между генетическими и иммунологическими маркерами, что требует их внедрения в практику обследования больных акне.

2. Наличие наследственной предрасположенности к акне, отсутствие рубцов у пациентов со средней степенью тяжести с определенной долей вероятности указывают на наличие мутантных аллелей в структуре гена LCN2, поэтому им рекомендуется проводить лечение стандартными дозами ИТ, что приводит к повышению эффективности лечения и снижению числа рецидивов заболевания. При отсутствии наследственной предрасположенности у этой группы больных рекомендуется проводить лечение низкими дозами ИТ.

3. Давность акне более чем у половины больных (59,2%) более 5 лет, даже при наличии в анамнезе данных о лечении у непрофильных специалистов (косметологов, гинекологов-эндокринологов, гомеопатов и др.), обосновывает целесообразность повышения приоритета у данного контингента больных к лечению у дерматологов.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Гладько, В.В. Новые возможности в лечении акне / В.В. Гладько, С.А. Масюкова, Э.Г. Санакоева, А.И. Трушкин // **Военно-медицинский журнал.** – 2008. – Т.329. – №9. – С.65-66.
2. Письменскова, А.В. Изменение динамики показателей качества жизни у пациентов с келоидными рубцами при лечении низкотемпературными методами / А.В. Письменскова, О.В. Гладько, А.В. Таганов, Э.Г. Санакоева // X Всероссийский съезд дерматовенерологов. Тезисы научных работ. – 2008. – С. 32.
3. Гладько, В.В. Новые возможности в лечении акне / В.В. Гладько, С.А. Масюкова, Э.Г. Санакоева, А.И. Трушкин // **Клиническая дерматология и венерология.** – 2008. – №5. – С. 50-56.
4. Масюкова, С.А. Изучение патогенетических маркеров воспаления и оптимизация терапии при акне и розацеа / С.А. Масюкова, Э.Г. Санакоева, И.В. Ильина // II Всероссийская научно-практическая конференция «Современные аспекты дерматовенерологии» ФМБА РФ ФГОУ Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства Российской Федерации. Тезисы докладов. – 2010. – С. 70-72.
5. Ситуационные задачи по частной дерматологии (поражение кожи при общих инфекционных заболеваниях, Санакоева, Э.Г.): учебное пособие для слушателей циклов усовершенствования врачей, интернов, ординаторов, аспирантов, адъюнктов / Под ред. профессоров Т.В. Соколовой, В.В. Гладько, С.А. Масюкова – М.: Издательский комплекс МГУПП, 2012. – 152 с.
6. Санакоева, Э.Г. Изучение полиморфизма генов, лежащих в основе индивидуальных особенностей возникновения, протекания и лечения акне / Э.Г. Санакоева, С.А. Масюкова, В.В. Ашапкин, Л.И. Кутуева, И.В. Ильина // Научные труды ГИУВ МО РФ. – 2011. – № 13. – С. 158-159.
7. Санакоева, Э.Г. Психосоциальные проблемы и качество жизни у пациентов с акне и постэруптивными келоидными и гипертрофическими рубцами на месте их разрешения. / Э.Г. Санакоева, С.А. Масюкова, И.В. Ильина, Д.В. Плиева // Научные труды ГИУВ МО РФ. – 2011. – № 13. – С. 153-155.
8. Санакоева, Э.Г. Современный взгляд на патогенез акне и розацеа // Э.Г. Санакоева, С.А. Масюкова, И.В. Ильина // Научные труды ГИУВ МО РФ. – 2011. – № 13. – С. 155-158.
9. Масюкова, С.А. Изучение полиморфизма генов при различных клинических формах акне и розацеа / С.А. Масюкова, И.В. Ильина, Э.Г. Санакоева, В.В. Ашапкин, Л.И. Кутуева // I Московский форум «Дерматовенерология и косметология: синтез науки и практики». Тезисы докладов. – 2011. – С. 66.

10. **Санакоева, Э.Г.** Изучение полиморфизма генов при различных клинических формах акне / Э.Г. Санакоева, С.А. Масюкова, В.В. Ашапкин, Л.И. Кутуева, И.В. Ильина // **Военно-медицинский журнал.** – 2011. – №8. – С. 78.
11. Масюкова, С.А. Изотретиноин в терапии акне / С.А. Масюкова, Э.Г. Санакоева, И.В. Ильина // **Клиническая дерматология и венерология.** – 2012. – №2. – С. 79-85.
12. Масюкова, С.А. Полиморфизм гена – липокалин-2 при акне / С.А. Масюкова, В.В. Ашапкин, Л.И. Кутуева, Э.Г. Санакоева, И.В. Ильина // **Российский журнал кожных и венерических болезней.** – 2012. – №3. – С. 31-33.
13. **Санакоева, Э.Г.** Роль гена липокалина-2 в лечении акне / Э.Г. Санакоева, С.А. Масюкова, В.В. Ашапкин, И.В. Ильина, Н.Н. Кахишвили // II Московский Форум «Дерматовенерология и косметология: синтез науки и практики». Тезисы докладов. – 2012. – С. 59-61.
14. **Санакоева, Э.Г.** Значение генетического маркера липокалина-2 в лечении акне / Э.Г. Санакоева, С.А. Масюкова, В.В. Ашапкин, И.В. Ильина // VI Российская научно-практическая конференция с международным участием «Санкт-Петербургские дерматологические чтения. Стендовый доклад. – 2012. – С. 152-153.
15. **Санакоева, Э.Г.** К вопросу о резистентности при лечении изотретиноином у пациентов с акне / Э.Г. Санакоева, С.А. Масюкова, И.В. Ильина // 3-ий Международный конгресс Евро-Азиатской Ассоциации Дерматовенерологов. Одесса. Украина. Тезисы докладов. – 2013. – С. 186-187.
16. **Санакоева, Э.Г.** Полиморфизм гена липокалина-2 при лечении акне изотретиноином / Э.Г. Санакоева, С.А. Масюкова, И.В. Ильина, В.В. Ашапкин // XXX Юбилейная научно-практическая конференция с международным участием «Рахмановским чтениям 30 лет: достижения и перспективы в дерматовенерологии. Тезисы докладов. – 2013. – С. 118-120.
17. **Санакоева, Э.Г.** Значение липокалина-2 в оптимизации лечения акне // Э.Г. Санакоева, С.А. Масюкова, И.В. Ильина, Э.В. Введенская, П.М. Алиева, Г.Д. Мамашева / **Вестник последипломного медицинского образования.** – 2013. – №1. – С. 44.
18. **Санакоева, Э.Г.** Принципы лечения и уход за кожей у подростков при акне (обзорная) / Э.Г. Санакоева, В.В. Гладько, С.А. Масюкова, И.В. Ильина, Э.В. Введенская, Н.Н. Кахишвили, Д.В. Плиева, П.М. Алиева, Г.Д. Мамашева // **Экспериментальная и клиническая дерматокосметология.** – 2013. – №2. – С. 40-44.
19. **Санакоева, Э.Г.** Заболеваемость акне лиц молодого возраста / Э.Г. Санакоева // Научно-практическая конференция дерматовенерологов Центрального федерального округа РФ

«Актуальные вопросы дерматовенерологии и дерматоонкологии». Сборник статей. – 2013. – С. 85-86.

20. **Санакоева, Э.Г.** Ретроспективный анализ встречаемости розацеа и акне у пациентов дерматологического профиля / Э.Г. Санакоева, Н.Н. Кахишвили, С.А. Масюкова, И.В. Ильина, Е.В. Горбакова // III Московский форум «Дерматовенерология и косметология: синтез науки и практики». Материалы форума. – 2013. – С. 82-85.

21. **Санакоева, Э.Г.** Современная терапия акне и акнеформных дерматозов (обзорная) / Э.Г. Санакоева, С.А. Масюкова, И.В. Ильина, Э.В. Введенская, Д.В. Плиева, П.М. Алиева, Г.Д. Мамашева // **Российский журнал кожных и венерических болезней.** – 2013. – №6. – С. 37-42.

22. Масюкова, С.А. Лечение акне низкими дозами изотретиноина (обзорная) / С.А. Масюкова, В.В. Мордовцева, Н.Н. Кахишвили, **Э.Г. Санакоева**, Л.С. Круглова, Ю.П. Соколова // **Клиническая дерматология и венерология.** – 2013. – №6. – С. 7-11.

23. Масюкова, С.А. Низкие дозы изотретиноина в терапии акне легкой и средней степени тяжести / С.А. Масюкова, Н.Н. Кахишвили, И.В. Ильина, Ю.П. Соколова, **Э.Г. Санакоева** // XXXI научно-практическая конференция Рахмановские чтения. Тезисы докладов. – 2014. – С. 65.

24. Масюкова, С.А. Клинический опыт лечения акне низкими дозами изотретиноина / С.А. Масюкова, В.В. Мордовцева, Н.Н. Кахишвили, **Э.Г. Санакоева**, Л.С. Круглова, Ю.П. Соколова // **Клиническая дерматология и венерология.** – 2014. – №1. – С. 68-74.

25. **Санакоева, Э.Г.** Диагностическая значимость генетического маркера LCN2 при лечении изотретиноином больных акне / **Э.Г. Санакоева**, С.А. Масюкова, И.В. Ильина, Н.Н. Кахишвили, В.В. Ашапкин // **Вестник последипломного медицинского образования.** – 2014. – №1. – С. 44-45.

26. **Санакоева, Э.Г.** Заболеваемость акне лиц молодого возраста в различных социально значимых коллективах / Э.Г. Санакоева // **Военно-медицинский журнал.** – 2014. – Т. 335. – №10. – С. 66-67.

27. Масюкова, С.А. Комбинированная антибиотикотерапия ACNE INVERSA / С.А. Масюкова, **Э.Г. Санакоева**, И.В. Ильина, З.А. Алиева // IV Московский Форум «Дерматовенерология и косметология: синтез науки и практики» Материалы форума. – 2014. – С.69.

28. **Санакоева, Э.Г.** Место химического пилинга в коррекции атрофических рубцов при акне / **Э.Г. Санакоева**, Н.Н. Кахишвили, С.А. Масюкова, И.В. Ильина // IV Московский Форум «Дерматовенерология и косметология: синтез науки и практики». – 2014. – С.99-100.

29. Масюкова, С.А. Миноциклин в лечении акне и розацеа / С.А. Масюкова, И.В. Ильина, **Э.Г. Санакоева**, Е.В. Горбакова, Ю.П. Соколова, З.А. Алиева, Д.В. Гребенюк // XXXII

Юбилейная научно-практическая конференция с международным участием «Рахмановские чтения: вчера, сегодня, завтра отечественной дерматологии». Сборник тезисов. – 2015. – С. 75-77.

30. Масюкова, С.А. Системная антибиотикотерапия в лечении акне / С.А. Масюкова, Э.Г. Санакоева, И.В. Ильина, Ю.П. Соколова, З.А. Алиева // **Вестник последипломного медицинского образования.** – 2014. – №4. – С 56.

31. **Санакоева, Э.Г.** СВЧ-криодеструкция келоидных рубцов / Э.Г. Санакоева // XXXII Юбилейная научно-практическая конференция с международным участием «Рахмановские чтения: вчера, сегодня, завтра отечественной дерматологии» – 2015. – С. 92-94.

32. Масюкова, С.А. Этиопатогенетическая терапия акне и розацеа / С.А. Масюкова, И.В. Ильина, Э.Г. Санакоева, Е.В. Горбакова, Ю.П. Соколова, З.А. Алиева, Д.В. Гребенюк // VII Международный форум дерматологов и косметологов. Сборник тезисов. – 2015. – С. 80.

33. Масюкова, С.А. Современные возможности эффективной терапии акне: место изотретиноина (обзорная) / С.А. Масюкова, Э.Г. Санакоева // Consilium-Medicum Дерматология. – 2015. – №4 – С. 17-20.

34. **Санакоева, Э.Г.** Заболеваемость акне лиц молодого возраста // Э.Г. Санакоева // **Медицинский вестник МВД.** – 2015. – №6 (79). – С. 51-53.

35. Масюкова, С.А. Стратегия антибиотикотерапии при акне и рзацеа / С.А. Масюкова, В.В. Гладько, И.В. Ильина, Э.Г. Санакоева, Е.В. Горбакова, Д.В. Гребенюк, З.А. Алиева // IX Международный форум дерматологов и косметологов «Перспективы дерматовенерологии и косметологии XXI века – приоритет эффективности и персонализированной медицины». Сборник тезисов. – 2016. – С.99.

36. Масюкова, С.А. Рациональная антибиотикотерапия при акне (микробиологическое и клиническое исследование) / С.А. Масюкова, В.Г. Арзуманян, Э.Г. Санакоева, И.В. Ильина, Д.В. Гребенюк, Ю.П. Соколова, З.А. Алиева // **Российский журнал кожных и венерических болезней.** – 2016. – Том 19. – №2. – С. 93-94.

37. Масюкова, С.А. Hydradenitis suppurativa: этиология, патогенез, лечение (часть 1) (обзорная) / С.А. Масюкова, В.В. Мордовцева, И.В. Ильина, Э.Г. Санакоева, З.А. Алиева, Д.В. Гребенюк, Ю.П. Соколова // **Российский журнал кожных и венерических болезней.** – 2016. – Т.19. – №1. – С. 23-26.

38. Масюкова, С.А. Hydradenitis suppurativa: этиология, патогенез, лечение (часть 2) (обзорная) / С.А. Масюкова, В.В. Мордовцева, И.В., Е.И. Губанова, Ильина, Э.Г. Санакоева, З.А. Алиева, Д.В. Гребенюк // **Российский журнал кожных и венерических болезней.** – 2016. – Т.19. – №3. – С. 154-158.

39. Масюкова, С.А. Hydradenitis suppurativa: этиология, патогенез, лечение (часть 3) (обзорная) / С.А. Масюкова, В.В. Мордовцева, С.С. Землякова, Е.И. Губанова, И.В. Ильина, Э.Г. Санакоева, З.А. Алиева, Д.В. Гребенюк // **Российский журнал кожных и венерических болезней.** – 2016. – Т.19. – №4. – С. 233-237.

40. Алиева, Г.А. Антибиотикотерапия гнойного гидраденита (acne inversa) / Г.А. Алиева, С.А. Масюкова, Э.Г. Санакоева, И.В. Ильина, С.С. Землякова, Д.В. Гребенюк // **Вестник последипломного медицинского образования.** – 2016. – №3. – С. 75.

41. Масюкова, С.А. Особенности иммунного статуса при инверсных акне. С.А. Масюкова, Е.В. Сорокина, Э.Г. Санакоева, И.В. Ильина, З.А. Алиева // XXXV Научно-практической конференции с международным участием «Рахмановские чтения: Перспективные направления диагностики и терапии в дерматовенерологии и косметологии». Сборник тезисов. – 2018. – С. 59-62.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

LCN2	Липокалин-2	CADI	Cardiff Acne Disability Index Кардиффский индекс социальной дезадаптации
ИТ	Изотретиноин	APSEA	Assessment of Psychological and Social Effect of Acne Оценка психологического и социального воздействия акне
TLRs	Толл-подобные рецепторы	ДИКЖ	Дерматологический индекс качества жизни
TLR2	Толл-подобный рецептор 2	ЛПВП	Липопротеиды высокой плотности
TLR4	Толл-подобный рецептор 4	ЛПНП	Липопротеиды низкой плотности
TLR9	Толл-подобный рецептор 9	АЛТ	Аланинаминотрансфераза
α -дефенсин HNP1	α -дефенсин человеческий нейтрофильный пептид 1	АСТ	Аспартатаминотрансфераза
ДИА	Дерматологический индекс акне	МЛПК	Мононуклеарные лейкоциты периферической крови