МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ НЕПРЕРЫВНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ПИЩЕВЫХ
ПРОИЗВОДСТВ» МИНИТЕРСТВА ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
РОССЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

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

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант
доктор медицинских наук,
профессор Масюкова С.А.

Москва – 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ……..... 5
ГЛАВА 1……... 16
1.1. Эпидемиология акне…… 16
1.2. Этиопатогенез акне…….. 18
1.3. Роль генетической предрасположенности в возникновении и развитии акне……... 18
1.4. Участие гормонов в патогенезе акне…….. 22
1.5. Роль инфекции Propionibacterium acnes в поддержании патологического процесса при акне…… 26
1.6. Иммунологические нарушения в патогенезе акне…… 27
1.7. Основные патогенетические механизмы формирования гиперкератоза и гиперсекреции сальных желез…… 33
1.8. Психоэмоциональные расстройства при акне…… 35
1.9. Клиника акне……. 40
1.10. Основные принципы лечения акне…… 46
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ……. 58
2.1. Материалы исследования……. 58
2.2. Методы исследования…….. 60
2.2.1. Клинические методы исследования……. 60
2.2.2. Инструментальные методы исследования…….. 62
2.2.3. Лабораторные методы исследования……... 62
2.2.4. Генетические методы исследования…… 62
2.2.5. Иммунологические методы исследования…….. 66
2.2.6. Оценка качества жизни пациентов……... 68
2.2.7. Выбор тактики лечения, критерии оценки эффективности терапии изотретиноином…..... 69
2.2.8. Статистические обработка результатов исследования…….. 70
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ……. 71

3.1. Встречаемость акне в структуре дерматологической патологии (ретроспективный анализ)…….. 71
3.2. Оценка приверженности больных акне к лечению…… 78
3.3. Диагностическая значимость дерматоскопии при акне……. 81
3.4. Особенности течения акне (проспективный анализ)……. 87
3.4.1 Особенности течения акне с учетом пола больных……. 89
3.4.2. Роль триггерных факторов в патологии анке…….. 92
3.4.3. Анализ эффективности предшествующей терапии……. 96
3.4.4. Данные объективного осмотра……. 99
3.4.5. Клинические проявления инверсных анке…….. 112
3.4.6. Корреляционный анализ взаимосвязи между переменными, вошедшими в проспективный анализ больных акне…… 115
3.5. Наследственная предрасположенность к акне…….. 125
3.6. Генетические исследования при акне……. 129
3.7. Иммунологические исследования при акне……... 135
3.7.1. Показатели врожденного иммунитета у пациентов со средней и тяжелой степенью акне до лечения…… 135
3.7.2. Уровень α-дефенсина HNP1 в сыворотке крови больных акне средней и тяжелой степени до лечения…… 147
3.8. Лечение больных акне с использованием системной монотерапии изотретиноином……... 150
3.8.1. Оценка эффективности лечение больных акне средней и тяжелой степеней по динамике клиники заболевания…… 156
3.8.2. Оценка эффективности лечение больных акне средней и тяжелой степеней методом дерматоскопии…….. 157
3.8.3. Оценка эффективности лечение больных акне средней и тяжелой степеней по дерматологическому индексу акне (ДИА)……... 158
3.8.4. Оценка эффективности лечение больных акне средней и тяжелой степеней по частоте рецидивов после полного курса терапии…… 159

3.8.5. Оценка эффективности лечения больных акне с учетом наличия наследственной предрасположенности……. 160
3.8.6. Лечение больных вульгарными папуло-пустулезными и поздними акне стойкого течения средней тяжести с наследственной предрасположенностью стандартными дозами изотетиноина…….. 167
3.9. Динамика иммунологических показателей после лечения……..…… 169
3.10. Оценка показателей качества жизни до и после лечения изотретиноином 181
ЗАКЛЮЧЕНИЕ……... 193
ВЫВОДЫ……. 201
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ……. 205
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ……. 206
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ……... 209
ПРИЛОЖЕНИЯ……... 258

ВВЕДЕНИЕ

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 [161,166, 301,359]. Особенно значимы акне для подростков, у которых частота регистрации достигает 72,3%-95% [374,377]. За последние десятилетия отмечается увеличение числа больных с поздними акне среди женщин среднего возраста (12%-51,4%) [359, 392], а также пациентов со средними и тяжелыми степенями акне (20%-35%) [5,327]. Проблема лечения акне затрагивает интересы врачей различных специальностей (дерматологи, педиатры, гинекологи, косметологи), поэтому имеет междисциплинарное значение [103,206,248,324,410]. 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 [122,150]. В развитых странах только 50% пациентов с хроническими заболеваниями придерживаются рекомендаций врача. Формирование у больных приверженности к терапии – одно из основных условий успешного лечения [7,72,150]. 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

[44,123,127,173,211,223,310,359,392]. 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 [35,219,220,241,293]. 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 [254,338,424,428]. Наиболее достоверным генетическим маркером, определяющим эффективность лечения изотретиноином (ИТ), является липокалин-2 (LCN2) [307,329,330,331,332]. Действие LCN2 связано с «отбиранием» сайдерофорами катионов железа, необходимых для жизнедеятельности P. acne. 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 [20,110,229]. 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 времени остается единственным эффективным препаратом в лечении средних и тяжелых форм акне с клинической ремиссией у 70-80% больных [354]. В последнее время дерматологи во всем мире активно используют низкие дозы ИТ [1,17,18,84,187,402]. 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 зарегистрирован в 41% случаев [71]. Особо значимы работы, в которых авторами дается оценка эффективности терапии ИТ при определенных клинических форма акне [230,285]. 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-дефенсина 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-дефенсина 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

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 поздними 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 ¾ 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% против10,5%), что свидетельствуют 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 использование 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, топики 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.

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.

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. Поспелова (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.

Публикации результатов исследования

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

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).

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, результатов собственных исследований, содержащих 10 подглав, заключения, выводов и списка литературы, включающего 154 источника отечественных и 276 источника зарубежных авторов, приложения.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1.Эпидемиология

Акне (acne - обыкновенные угри) - самое распространенное хроническое мультифакторное заболевание сально-волосяных фолликулов с генетической предрасположенностью, встречается у 72,3%-95% подростков, лиц молодого возраста [374,377], а также старше 25 лет и нередко сопровождается снижением качества жизни у больных [359,392]. Дебют клинических проявлений наблюдается в возрасте 11 -12 лет у девочек, юношей несколько позже, но пик заболеваемости у большинства из них приходится на 16 лет [161,374].

При этом 37% пациентов имеют различные клинические формы, из них от умеренной до средней у 17%, а на долю тяжелой степени приходится 20% всех случаев заболевания. В ряде исследований показано, что у подростков с акне преобладают мужчины, а среди взрослых – женщины. [222,377] По степени тяжести I степень чаще встречается у женщин, II средне-тяжелая и III - тяжелая у – мужчин. Локализация акне-элементов встречается на различных анатомических областях (лицо, грудь, спина) чаще у мужчин, изолированное расположение только на лице -у женщин. [32]

По данным клинико-эпидемиологических исследований отмечатся тенденция к увеличению числа пациентов старше 25 лет, в основном женщин, у которых в 20-40% наблюдаются акне взрослых позднего дебюта, требующих индивидуального подхода к назначению терапии. Заболеваемость акне у женщин составляет 3-40% [129,359,422,428].

Монахов С.А. с соавт (2010 г.) установили, что в возрастной группе 25-34 года заболеваемость составляет 8%, а 35-44 лет - 3% [93]. Исследования Чеботаревой В.В. с соавт. (2016 г.) также указывают на возрастание числа поздних акне у женщин в возрасте 25-35 лет с преобладанием тяжелого персистирующего течения дерматоза [149].

Bhate K с соавт. (2013 г.), Oberemok S.S с соавт (2002 г.) и A. Kokandi (2010 г.) показали, что у 43% пациентов акне сохраняются даже после четвертого

- пятого десятилетия жизни и носят стойкий характер, из них у 1% мужчин и 5% женщин. В ряде работ доказано, что у 80%. имеется наследственная предрасположенность. [179,282,338].

Отмечены географические особенности и различия в распространенности дерматоза. Так, около 90% подростков в Бельгии, Китае и Австралии, [169,301,368] 78,9% в Корее, 50-58% на Филлипинах [251] и 50% в Великобритании и Перу страдают акне. Распространенность от умеренной до тяжелой степени заболевания варьирует в разных странах от 14% в Иране до 48% в Сингапуре. У японцев и корейцев акне встречаются реже и протекают в более легкой форме по сравнению с европейцами (1:3) [216,368], Северной Танзани акне встречаются у 0,1%, в Германии 3,9% населения в возрасте 16-70 лет [166]. Распространенность акне в Китае встречается в 8,1-85,1% [301].

В США более чем у 45 миллионов человек регистрируются различные клинические разновидности акне, из которых 3-4% имеют инверсные акне (гнойный гидраденит). Обращаемость к дерматологам пациентов с акне, которым требуется лечение, составляет около 20% [180].

Среди пациентов с инверсными акне по данным Vaidya T. с соавт (2017 г.) в 18% случаев преобладают лица кавказской национальности и 1,3% встречаются у афроамериканцев [407].

Существуют популяции, у которых акне не встречаются. Это жители острова Окинава, Банту в Южной Африке, эскимосы, изолированные южноамериканские индейцы [347,364,384,234,236].

В исследованиях Тан Дж (MD, FRCP, Adjunct Professor University of Western Ontario, Canada, Windsor Regional Hospital) (2014 г.) показано, что существуют популяции (жители тихоокеанских островов и Парагвая), которые не страдают акне. Это объясняется имеющимися генетическими дефектами, приводящими к отсутствию чувствительности рецепторов к гормонам роста, а также употреблением науральной пищи и благотворного влияния факторов окружающей среды [142,198].

Рубцовые изменения кожи формируются у 1/4 пациентов и наиболее распространены у испано-язычных американцев (около 20%), азиатов (10%) и лиц негроидной расы (5%) [219,228].

1.2. Этиопатогенез акне

Анализ современных литературных данных позволяет сделать вывод, что несмотря на достигнутый прогресс, патогенез акне до настоящего время изучен недостаточно, что, в свою очередь, ограничивает создание и применение эффективных методов терапии.

В развитии заболевания выделяют следующие основные патогенетические факторы**:** генетическая предрасположенность, гиперколонизация основного класса существенных для данной патологии бактерий (Propionibacterium acnes), гормональная дисфукция, дефект воспалительных иммунологических механизмов [152,167].

Однако, до настоящего времени точная последовательность патогенетических процессов не ясна. Ранее считалось, что основным патофизиологическим фактором является наследственно обусловленная гиперандрогения в виде увеличения количества андрогенов (тестостерона и 5α - дигидротестостерона) и/или повышенная чувствительность к ним рецепторов в клетках сальных желез, что в конечном итоге приводит к гиперсекреции кожного сала. Однако появились данные, подтверждающие, что воспаление при акне предшествует фолликулярному гиперкератозу [63,127,263].

1.3. Роль генетической предрасположенности в возникновении и развитии акне

Исследования наследственной предрасположенности при акне имеют более чем 100-летнюю историю, хотя конкретные генетические маркеры пока не найдены. Выявлены лишь полиморфизмы генов, регулирующих врожденную иммунную систему кожи и метаболизм стероидных гормонов [174,237,255,337,376,385,390,411].

Очевидно, что в развитии акне принимают участие множество генов. Одни из них ответственны за развитие гиперандрогении и/или патологической реакции на нормальное содержание андрогенов. Получены данные, что к развитию тяжелых акне приводит мутация гена CYP17-34C, кодирующего цитохром P450c17a, который является одним из ключевых ферментов в биосинтезе андрогенов [371].

Полиморфизм гена IGF-1, состоящего из вариабельных повторов цитозина и аденозина влияют на эксперссию IGF-1и на тяжесть течения дерматоза [356].

Генетически детерминировано повышение мужских половых гормонов, что приводит к гипертрофии сальных желез, изменению типа секреции и повышению функциональной активности сальных желез. Известно, что генетически обусловлены тип кожи, особенности иммунитета, метаболизма андрогенов и повышение чувствительности андрогеновых рецепторов к тестостерону и его активным метаболитам, реализующаяся по аутосомно-доминантному типу. У монозиготных близнецов скорость секреции себиума одинакова, тогда как степень тяжести акне может быть различна. У гетерозиготных близнецов различается и то и другое. С семейной гиперандрогенией связаны случаи неонатального акне, описанные в литературе. Предполагается, что предрасположенность к акне зависит не от одного, а от множества генов, среди которых, возможно, имеет значение ген стероид-21-гидроксилаза, полиморфизм генов TNF (TNFA-308 G/A), CYP17-34T/C, влияющий на продукцию андрогенов в надпочечниках, и гены, кодирующие ферменты метаболизма жирных кислот [174,175,203,253,340].

По данным Бутаревой М.М. с соавт. (2011 г.), Paraskevaidis A с соавт., (1998 г.). Ando I с соавт. (1998 г.) и др. доказана роль гена человеческого цитохрома P4501A1 (CYP1A1), цитохрома P450c17a (CYP17), гена стероид 21-гидроксилазы (CYP21), гена муцина эпителия (MUC1), гена рецептора к андрогенам в развитии акне [27,162,276,346,397].

Полиморфизм гена CYT17-34T в форме гомозиготы был обнаружен у пациентов мужского пола с тяжелыми акне [253].

При изучении полиморфизма гена IL-4 было обнаружено, что генотип IL-4 (-590 T / C) при акне выше по сравнению с контрольной группой. Частота IL-4R (Q551R A/G) гомозиготного мутантного полиморфизма GG при акне выше (42,7%:8%), тогда как генотипа AA гена дикого типа ниже, чем в контроле (55,2%:63,2%) [159].

Доказана роль гена андрогенового рецептора (androgen receptor - AR) в реализации генетической предрасположенности к возникновению акне. Ген андрогенового рецептора, расположенного на хромосоме X в положении Xq 11—Q12, содержит два полиморфных участка CAG и GGN-повторов. Y Pang с соавт. (2008 г.) выявили, корреляцию между количеством CAG-повторов и развитием акне. Чем меньше CAG-повторов содержит ген андрогенового рецептора, тем выше вероятность развития акне. При изучении GGN-повторов такой корреляции не обнаружено [344,346,416].

Известно, что мутации гена AR могут приводить к образованию таких форм рецептора, которые активируются неактивными в норме предшественниками андрогенов, эстрадиолом, прогестероном, кортизолом, антиандрогенами [393].

Существуют также мутации гена AR, приводящих как к полной утрате андрогенчувствительности, так и увеличивающих чувствительность к андрогенам. В этом случае повышенная активность андрогенной системы существует при неизмененном уровне тестостерона в крови (относительная гиперандрогения).

Причиной относительной гиперандрогении может быть так же повышенная продукция каких-либо белков-коактиваторов или снижение продукции белков-корепрессоров AR [316,317,318].

Недавние исследования показали связь тяжелых акне с полиморфизмом локусов генов 11q13 1, 5q11 2, 11q11 2 (для гена, связывающего повреждение ДНК связывающего белка), 1q14 2, 1q24 2 (для гена селектина L) и 8q24. Эти локусы генов участвуют в метаболизме андрогенов, воспалительных процессах, формировании рубцов и связаны с сигнальным путем TGF-β. Повышенная экспрессия TGF-β приводит к образованию гипертрофических и келоидных рубцов [160,254,328,424,429].

TNF-α кодируется геном, который демонстрирует высокий уровень генетических полиморфизмов. Известно, что однонуклеарные полиморфизмы (SNP) гена TNF-α связаны с повышенным риском развития хронических воспалительных заболеваний, в том числе и акне. Обнаружена прямая корреляционная связь между выраженностью воспалительных элементов и частотой полиморфизма TNFA -308G_A [175,280,380,389].

Yaykasli KO с соавт. (2013 г.) продемонстрировали связь полиморфизма генов MMP2 (-1306 C/T) и TIMP2 (-418 G/C) с патогенезом акне. Генотип TIMP2 (-418 CC) является фактором риска возникновения акне, нарушая баланс между MMP и TIMP, что также способствует формированию атрофических и гипертрофических рубцов на месте разрешения акне-элементов. Активацию MMP также вызывают провоспалительные цитокины IL-1α, IL-8, TNF-α. [321,388,394,417].

Одно из наиболее полных исследований экспрессии генов при акне проведено Trivedi NR с соавт. (2006 г.) и подтверждено участие 211 генов, включая MMP-1, MMP-3 в патогенезе акне [403].

Papakonstantinou E с соавт. (2005 г.) сообщили об усилении экспрессии мРНК MMP-1 в коже пациентов с угревой болезнью. Kang S с соавт. (2005 г.) сообщили, что уровни мРНК MMP-1, MMP-3, MMP-9 были значительно увеличены по сравнению с контрольной группой. Другое исследование, проведенное Choi JY с соавт. (2008 г.) сообщили, что P.acne стимулируют экспрессию pro-MMP-2 через TNF-α в фибробластах кожи. Как уже было сказано, провоспалительные цитокины могут усилить экспрессию MMP, однако повышенная экспрессия MMP при акне зависима от TLR2. Jalian HR с соавт. (2008 г.) обнаружили, что экспрессия MMP9 была TLR2 зависимой, тогда как MMP1 - TLR2 независимой [194,262,266,345,363].

Исследования Koreck A. с соавт. (2006 г.) мутаций генома TLR-2 (C2179T в последовательности NM_003264.2 и rs5743708, вызывающие аминокислотные изменения Arg677Trp и Arg753Gln соответственно), а также два полиморфизма гена TLR-4 (rs4986790 и rs4986791, вызывающие изменения аминокислот

Asp299Gly и Thr399Ile, соответственно) у пациентов народов Кавказа показало следующие результаты: статистических различий в распространенности двух полиморфизмов гена TLR-4 между группами контроля и акне не было, а мутации гена TLR-2 в данной популяции обнаружены не были [283]. Аналогичные исследования, проведенные в других этнических группах, показали совершенно другие результаты [188,189,229,233,366,409].

Существует зависимость между полиморфизмом генов TLR-2 и TLR-4 с тяжестью течения акне. При средней тяжести встречались гомозиготные генотипы CC гена TLR-4 (C399T), тогда как гетерозиготные CT и гомозиготные TT генотипы встречались у пациентов с тяжелым течением акне. При этом TT ассоциировалось с самыми тяжелыми формами течения дерматоза, такими как фульминантные и конглобатные акне. У пациентов с конглобатными акне генотипы CC и TT встречались сразу по нескольким генам **(**IL-8 (C781T), IL-1β (C3953T), IL-8 (C781T)), что указывает на более тяжелое течение акне [109,110].

Аллель 196R TNFR2 M196R, аллель 753Gin TLR2 Arg753Gin участвуют в выработке провоспалительных цитокинов при акне [400].

Исследования уровней экспрессии TLR-2, TLR-4, hBD-1 и кателицидина биоптатов кожи при акне продемонстрировал повышение экспрессии TLR-2, TLR-4 и hBD-1 в эпидермисе, дерме, придатках кожи и области воспаления по сравнению с контрольной группой для всех видов поражений, включая папулы, узлы и комедоны и пустулы [341].

1.4. Участие гормонов в патогенезе акне

Повышенная андрогенная активность приводит к гипертрофии сальных желез, гиперпродукции кожного сала и изменению его липидного состава, когда нарушается баланс полярных и нейтральных жирных кислот. Снижается уровень линолевой кислоты, увеличивается уровень сквалена и сфингозина, отношение насыщенных/мононенасыщенных жирных кислот. В свою очередь увеличение качества и качества кожного сала может влиять на состав микрофлоры кожи в том числе и на *P. acnes, с*тимулирует продукцию провоспалительных цитокинов [224].

На секрецию кожного сала также влияют тестостерон тестикулярного или овариального происхождения, дегидроэпиандростерон и Δ4-андростендион, синтезируемые в надпочечниках. Продукция андрогенов в надпочечниках возрастает при нарушении биосинтеза глюкокортикоидов при недостаточности одной из гидроксилаз (андрогенитальный синдром) [93].

Доказано, что ДГТ участвует не только в производстве кожного сала, но и в производстве провоспалительных цитокинов: IL-6, TNF-α, IGF- α [295].

Глобулины печени обладают способностью связывать половые гормоны, поэтому снижение уровня глобулинов может быть причиной повышения уровня тестостерона [420]. Сальные железы обладают повышенной чувствительностью к тестостерону, которая обусловлена присутствием в клетках сальной железы ферментов: 17β-ГСТ, 3β-ГСТ и 5α-редуктазы. Первые два фермента метаболизируют дегидроэпиандростерон и Δ4-андростендион в тестостерон. Свободный тестостерон переходит в ДГТ, являющийся стимулятором синтеза кожного сала, под действием 5α-редуктазы. Установлено, что у больных акне в 2-30 раз повышен биосинтез ДГТ в сальной железе, чем у здоровых людей. Также отмечается повышение активности 17β-ГСТ и 5α-редуктазы [226,420].

По данным Thiboutot D. с соавт., (2003 г.) у пациентов женского пола с юношескими акне в плазме крови повышена концентрация ДЭА-S и степень его повышения коррелирует с тяжестью заболевания [398].

ДЭА-S – один из гормонов, обладающий слабовыраженной андрогенной активностью, продуцируемый, в основном, в коре надпочечников (95%) мужчин и женщин, и яичниками у женщин (5%). ДЭА-S фактически прогормон и только дегидроэпиандростерон (десульфированный ДЭА-S) способен в ряде периферических тканей (себоцитах) превращаться в активные андрогены – тестостерон, дигидротестостерон и андростендиол [171,398].

Кроме того, образованию андрогенов способствуют ферменты более ранних этапов синтеза стероидов, имеющиеся в себоцитах. Они начинают действовать на этапе превращения холестерина в прегненолон. Гормональные изменения выявлены у 34% пациенток, из них у 68% зарегистрировано увеличение в

сыворотке крови уровня 17-ОН прогестерона, у 26% – ДГЭА-S, снижение эстрадиола у 37%. У мужчин отклонения гормональных показателей отмечались у 58,5% пациентов мужского пола в виде повышения в сыворотке крови свободного тестостерона (39%), тестостерона (24,4%), дигидротестостерона (27%), ДЭА-S (24%) и снижения ГСПГ [28,40,41].

Исследования Ostlere LS с соавт. (1998 г.) Показали неполную корреляцию между увеличением 17–ОН прогестерона при акне и мутацией гена CYP21 [340].

В 70-80% случаев поздних акне в основе лежит наследственно обусловленная гиперандрогения. При этом может отмечаться абсолютное увеличение гормонов, либо повышение чувствительности рецепторов к нормальному или даже сниженному количеству андрогенов, когда речь идет об относительной гиперандрогении.

Абсолютная гиперандрогения встречается при синдроме поликистозных яичников, гиперкератозе яичников, андрогенпродуцирующих опухолях яичников и надпочечников, адреногенитальном синдроме, болезни или синдроме кушинга, гипо-или гипертиреозе [78,218].

Женщины отмечают увеличение акне-элементов а предменструальном периоде, что связано с антагонистическим действием эстрогенов и прогестерона на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, что способствует задержке воды в организме и перифолликулярному отеку. В свою очередь, из-за перифолликулярного отека происходит сужение сально-волосяного фолликула, что способствует обострению акне.

Акне в постменопаузе развиваются вследствие того, что скорость угасания выработки половых гормонов не одинакова. На фоне снижения выработки эстрогенов, сохраняется продукция андрогенов, что способствует формированию относительной гиперандрогении. Это и приводит к утяжелению существующих проявлений акне или даже появлению акне впервые в период постменопаузы [78].

Повышенное содержание андрогенов модулирует различные андрогенчувствительные генетические пути, вовлеченные в развитие

пролиферации, дифференцировку и экспрессию множества факторов роста. Одним из таких андроген-зависимых генов является FGF10.

Андрогены увеличивают экспрессию FGFR2, тем самым увеличивая чувствительность эпителиальных клеток к FGF10. Кожа, как андрогенчувствительный орган реагирует на повышенную активность FGFR2 гиперпролиферацией сальных желёз. Использование в лечении антиандрогенов приводит к подавлению выделения FGF7 и FGF10. FGF7 стимулирует пролиферацию липогенеза и активацию PI3K/Akt, NK- и ERK-сигнальных путей. Антиандрогены подавляют FGF-синтез и FGF-опосредованные FGFR2b-сигнальные каскады. Разрешение акне-элементов при синдроме Apert, при мутации гена, приводящего к активации FGFR2, наблюдается при использовании антиандрогенов.

Таким образом, можно предположить, что андоген-чувствительные сигнальные пути, связанные с активацией FGFR2 действуют на сальную железу. В волосяных фолликулах антиандрогены препятствуют передаче сигнала с FGFR2 себоцитов и кератиноцитов подавлением синтеза FGF7 и FGF10 [313,314,315].

Повышение IGF-1 способствует гиперпродукции 5α-дигидротестостерона в крови. Дигидротестостерон в свою очередь способствует активации SREBP-1 и липогенеза через сигнальный путь PI3k/Akt [17,28].

Прогестерон является конкурентным ингибитором 5α-редуктазы и уменьшает активность сальных желез. В предменструальный период, когда отмечаетются пиковые значения прогестерона, обостряются и акне.

Гормоны гипофиза также участвуют в развитии акне: АКТГ стимулирует продукцию андрогенов надпочечников и играет роль в стимулировании производства кожного сала. СТГ стимулирует дифференцировку себоцитов и потенцирует 5α-редуктазу, стимулирует продукцию IGF-1 и 2. Под действием ЛГ тека фолликула синтезирет андрогены. Гиперпролактинемия также стимулирует развитие акне [242,355].

Отмечено повышение экспрессии ферментов цитохрома P450scc, 3β-HSD, PCNA в коже пациентов с акне, снижение ферментов антиоксидазной системы, супероксиддисмутазы [13].

1.5. Роль инфекции Propionibacterium acnes в поддержании патологического процесса при акне

P.acnes играют ключевую роль в воспалительной фазе заболевания. В норме они являются резидентами, поэтому колонизация P.acne является обязательным, но недостаточным условием для развития дерматоза. Так по данным Niazi SA с соавт. (2010 г.) и Tomida S с соавт. (2013 г.) среди 69 штаммов P.acnes 67 были получены из биоптатов кожи как здоровых, так и пациентов с акне [336,401].

Общепризнано, что P.acne способствуют расщеплению триглицеридов кожного сала до свободных жирных кислот, продуцируют ферменты (протеазы, гиалуронидазы, нейраминидазы, липаза, лецитиназа, фосфолипаза, нейраминидаза и др.), которые повреждают фолликулярный эпителий и изменяют состав кожного сала [405].

Геномное сравнение штаммов P.acnes показало, что могут существовать специфические гены, определяющие вирулентность микроорганизмов и, как следствие, иммунные нарушения макроорганизма [235].

Было обнаружено, что геномы различных штаммов P.acnes имеют одинаковое содержание G и C и кодируют ДНК одинакового размера [401].

Holland C. с соавт. (2010 г.) сообщили, что P.acnes производят гидролазы, которые могут влиять на различные факторы, усиливающие их вирулентность [256].

P.acne стимулируют также экспрессию ключевых генов, связанных с Th17, включая IL-17A, ROR α, ROR c, рецептора IL-17A и рецептора IL-17C, инициирует секрецию IL-17 из кластеров дифференцировки $CD4^+$ клеток. Комбинация IL-1β, IL-6 и антагонистов TGF-β полностью ингибируют продукцию IL-17, индуцированного P.acne. следует отметить, что клетки, экспрессирующие IL-17 обнаруживают в коже пациентов с вульгарными акне, тогда как в здоровой

коже их нет. [64,157,160,196,278,325,399]. Экспрессия NLRP3 снижала индуцированную P.acne продукцию IL-1β [302].

Таким образом P. acnes запускают каскад воспалительных реакций в дерме. На первом этапе воспаления происходит миграция лимфоцитов в очаг воспаления. В дальнейшем - активизация системы комплемента, скопление нейтрофильных лейкоцитов в очаге воспаления и выработка антител против P.acnes. Выделяемые нейтрофилами литические ферменты способствуют еще большему повреждению эпителия фолликула. Содержимое фолликула проникает в дерму и воспалительный процесс усиливается. На более поздних стадиях течения акне в процесс вовлекаются макрофаги [177].

Однако, большинство иммунопатологических процессов, связанных с этой инфекцией, и с развитием клинических проявлений рассматриваемой кожной патологии, требуют дальнейших исследований.

Развитие воспалительного процесса связано с активацией TLR при встрече с патоген-ассоциированными молекулярными паттернами (PAMP) микроорганизмов, в частности P.acne. Являясь важным компонентом системы врожденного иммунитета, TLR подавляют активность возбудителя. P.acne неуязвимы для нейтрофилов и моноцитов, потому система врожденного иммунитета, важным компонентом которых является TLR, подавляет агрессию возбудителя. Мутации в генах TLR приводят к нарушению опосредованных этими рецепторами реакциях, нарушению регуляции процессов воспаления, активации инфекции и повышенной восприимчивости к ней [275].

1.6. Иммунологические нарушения в патогенезе акне

Среди значительного числа публикаций посвященных иммунопатогенезу акне преобладают работы, касающиеся факторов адаптивного иммунитета [157,191,269,361]

По данным Самцова А.В. (2014 г.) у пациентов с акне отмечалось нормальное или незначительное увеличение количества лейкоцитов и Т-

лимфоцитов (CD-3), незначительное увеличение CD-4, В-лимфоцитов (CD19, CD22) снижение CD-8, натуральных киллеров. При длительном течении дерматоза повышается и концентрация IgE [127].

Исследования биоптатов кожи пациентов с акне показали увеличение количества $CD3^+$, $CD4^+$ лимфоцитов, макрофагов, повышение экспрессии Е-селектина, IL-1 как в области воспалительных акне-элементов, так и не вовлеченных в воспалительный процесс фолликулов [263].

Т-хелперы (Th17) также участвуют в развитии воспаления при акне, в том числе «сложных» форм, акне позднего дебюта и стойких форм, при нарушении гормонального фона. Определено повышенное содержание Th17 и повышенная эксперссия IL-17 в акне-элементах по сравнению со здоровой кожей [269,270].

В исследованиях Sardana K. с соавт. (2017 г.) получены данные, свидетельствующие о нестабильности Th17 и в зависимости от вида воспаления могут приобретать фенотип другого подтипа Т-клеток, таких как IL-17 + IFNγ + Т-клетки и IL17 + IL-4 + Т-клетки [361].

Наход Е.П. (2009 г.) выявила Т-клеточную недостаточность, сопровождающуся снижением количества $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$ лимфоцитов, снижением уровня IgA, увеличением В-лимфоцитов, натуральных киллеров и маркеров ранней и поздней активации иммуноцитов ($CD25^+$, $CD38^+$, $HLA\text{-}DR^+$). [98]. Нарушения функции В-лимфоцитов у 48% пациентов характеризовались повышением содержания сывороточных IgA, IgG. При этом была обнаружена прямая корреляционная связь между тяжестью течения дерматоза и нарушениями иммунного статуса [28]. При инверсных акне также в большом количестве в коже встречаются CD68+ макрофаги, CD209+DCs и CD3+Т-клетки, CD18+ клетки и незначительное количество CD56 [258].

Отмечены гендерные различия иммунных реакций. Например, у мужчин по сравнению с женщинами, констатировалось достоверное увеличение ГМ-КСФ в комедонах, тогда как различий локального уровня IL-3, ИФН- γ, IL-10 и IL-13 не выявлено [98].

При изучении иммунологических показателей отмечена гиперпродукция ФНО-α и ТФР-β. Выявлена прямая корреляционная связь между уровнем ТФР-β и тяжестью течения дерматоза, формированием рубцовых деформаций [86]. Прослежена зависимость от тяжести и формы процесса у мужчин. Так при первой степени тяжести акне в сыворотке крови отмечали дисгаммаглобулинемию, дефицит IL-3, ИФН-γ, IL-12p40 и IL-10 на фоне гиперпродукции ФНО-α, относительное снижении содержания $CD3^+$, IgA, активация $HLA\text{-}DR^+$, повышение уровня IgG, IgM, IgE. В содержимом комедонов диагностирован дефицит ИФН-γ, ГМ-КСФ, IL-10 и Th-2 тип иммунного ответа. При второй степени тяжести в крови на фоне повышения продукции ФНО-α наблюдалось снижение IL-4, $CD4^+$ и $CD8^+$, снижение уровня IgG и IgA. При третьей степени тяжести зафиксировано увеличение выработки ФНО-α, активация $CD25^+$, дефицит IgA, в слюне - увеличение соотношения IL-3/IL-10, ГМ-КСФ/IL-10, гиперпродукция sIgA, локально в комедонах нехватка IL-3, ГМ-КСФ и тенденция к снижению IL-10, IL-13 [98]. Отмечалась тенденция к снижению Т-лимфоцитов, недостаточность фагоцитоза, дисгаммаглобулинемия, смешанный Th1/Th2 [86]. При IV степени тяжести акне снижался уровень $CD4^+$ и иммунорегуляторного индекса CD4+CD8+, увеличение уровня CD20+ клеток (В-лимфоцитов), CD 16+ [52], комбинированная недостаточность Т- и В- систем иммунитета, Th1 тип иммунного ответа с превалированием гиперчувствительности замедленного типа [86].

При тяжелых формах вульгарных акне у мужчин отмечалось снижение иммунорегуляторного индекса, дефицит Т-клеточного и гуморального иммунитета, с активацией макрофагально-моноцитарного звена и естественных киллеров; формирование вторичной иммунной недостаточности смешанного типа. Снижалась выработка ИФН-α и ИФН-γ в 1,5-2 раза, устанавливался дисбаланс провоспалительных (IL1p/IL6, ФНОα) и противовоспалительных (ИЛ4) цитокинов, в 2,5-3,5 раза повышалась продукции провоспалительных цитокинов по сравнению со здоровыми донорами. Отмечалось снижение соотношения ИФН-

γ / IL4, что указывает на дисбаланс в системе Th-1/ Th-2 с преобладанием Th-2 (гуморального) типа иммунного ответа) [65].

У женщин изменения характеризовались повышением $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, NK($CD16^+$), уровня активированных маркеров (HLADR клеток, $CD71^+$ клеток). В отличие от мужчин, у женщин преобладала активация иммунной системы, повышение цитотоксического потенциала, оксидативной активности нейтрофилов, островоспалительного ответа (повышение уровня IgM) [65].

Нарушения иммунной системы в клеточном и гуморальном звеньях иммунитета обусловлены снижением количества Т лимфоцитов (41%), нарушением пропорции субпопуляций Т-лимфоцитов, сопровождающиеся увеличением количества супрессоров/цитотокснческих лимфоцитов ($CD8^+$) на фоне сниженного числа хелперов/индукторов ($CD4^+$), а также снижением иммунорегуляторного индекса у 73% больных [28].

Следует указать, что, поскольку кожа является основным барьерным органом, несомненная и значительная часть протекающих в ней воспалительных процессов обсуловлена и связана с факторами естественного, врожденного иммунитета.

В развитии заболевания активное участие принимают также и антимикробные пептиды (кателицидин, β-дефензин-2, лактоферрин, лизоцим, РНК-аза, псориазин и α-дефенсин), формирующие «химический щит» кожи и вызывающие иммунный ответ [11,40,186,365].

Развитие инверсных акне обусловлено уменьшением экспрессии антимикробных пептидов эпидермального происхождения, таких как рибонуклеаза, человеческий β-дефенсин-3 и TLR-4. Как следствие усиливается воспалительный ответ, усиливается экспрессия провоспалительных цитокинов (например, IL-1, IL-10, IL-17, IL-22, ФНО-α) [173].

Особое внимание исследователей на сегодняшний день обращено на дефенсины. Это, очевидно, связано с развитием молекулярной биологии и открытием новых, дотоле неизвестных свойств этих веществ.

Дефенсины позвоночных животных, состоящие из 18-45 аминокислотных остатков, представляют собой небольшие катионные пептиды, включая три подсемейства дефенсинов, а именно α-, β- и θ-дефенсины. Существует шесть человеческих α-дефенсиновых пептидов, а именно HNP1-3, HNP4 и HD5-6. HNP1-3 и HD5 имеют лектиноподобное сродство к гликозилированным молекулам, которые могут связывать углеводы гликолипидов, гликопротеинов и протеогликанов [297,298,299,412].

Исследование уровня дефенсинов различных классов показало их высокую диагностическую значимость при ряде патологий [297,298,299,412].

Важна роль дефенсинов в местном воспалительном процессе, а именно, регуляции миграционных и пролиферативных свойств клеток. Показано, что α-дефенсины могут индуцировать секрецию воспалительных цитокинов и воспалительных хемокинов в эпителиальных клетках легких, способствующих местному воспалительному процессу. Кроме того, α-дефенсины могут также облегчать миграцию фибробластов / эпителиальных клеток и увеличивать продукцию внеклеточного матрикса [164].

Установлена роль дефенсинов в развитии различных дерматозов. Показана связь тяжести клинических проявлений с повышением уровня β-дефенсина-2 при псориазе [335], атопическом дерматите [404].

Сравнение экспрессии β-дефенсина 1 (hBD1) и β-дефенсина 2 (hBD2) у здоровых людей и больных с акне показало их повышенную экспрессию при акне, что может говорить о участии β-дефенсинов в патогенезе акне [349].

В целом следует заключить, что исследование уровня дефенсинов весьма перспективно в изучении различных заболеваний. В дерматологии такие исследования малочисленны, а при акне практически не проводились.

Особая роль в патогенезе акне, по мнению многочисленных исследователей, отводится функции TLR. Установлено, что при акне повышается экспрессия TLR2 и TLR4 [265267,268,288,311,322]. Установлена прямая корреляционная связь между тяжестью акне и концентрацией клеток, экспрессирующих TLR2 [247,312].

Развитие воспалительного процесса связано с активацией Toll-подобных рецепторов при встрече с патоген-ассоциированными молекулярными паттернами (PAMP) микроорганизмов, в частности P.acne. Являясь важным компонентом системы врожденного иммунитета, TLR рецепторы подавляют активность возбудителя. P.acne неуязвимы для нейтрофилов и моноцитов, потому система врожденного иммунитета, важным компонентом которых является Toll-подобные рецепторы, подавляет агрессию возбудителя. Мутации в генах Toll-подобных рецепторов приводят к нарушению опосредованных этими рецепторами реакциях, нарушению регуляции процессов воспаления, активации инфекции и повышенной восприимчивости к ней.

P.acne приводят к повышенной выработке провоспалительных цитокинов, миграции моноцитов, нейтрофилов и лимфоцитов в окружающую сальную железу ткани. Ослабление функций TLR-2 приводит к персистенции возбудителя, что ведет к выработке еще большего количества цитокинов и хронизации воспаления. Возникает порочный круг [38,134,205].

Многочисленные исследования позволили расшифровать основные механизмы, способствующие активации P.acnes при воспалении. Они повышают секрецию IGF-1R, IGF-1, IL-1, IL-8, IL-1β, IL-12 индуцируют TLS, интегрина и филагрина [155,210,224,261,277,312,408].

P.acnes вызывают воспалительные цитокиновые реакции путем активации TLR-4 и TLR-2, индукции IL-12p40, IL-12, IL-6, IL-8, IL-1 α, IL-1β, IL23p19, TGF-β, TNF-α [231,265,274,275,286,341,369]

Показано, что высокая экспрессия TLR-2 и TLR-4 в коже и периферической крови пациентов с акне способствуют увеличеснию синтеза воспалительных медиатров IL-1, IL-1β, IL-8 и TNF-α через MyD88-зависимый путь и MyD88-сигнальный путь [353,370].

Таким образом, при акне установлена повышенная экспрессия TLS, а именно, TLR-2 и TLR-4, которая инициировала или сопровождалась активацией реакций адаптивного иммунитета, запуском продукции в основном провоспалительных цитокинов.

Среди ряда TLR особое место занимает TLR9. Это член семейства TLR, который играет фундаментальную роль в распознавании патогенов и активации врожденного иммунитета [268]. Применительно к дерматологии работ, касающихся практического значения TLR9 немного. Показана прямая корреляционная связь между экспрессией TLR9 и степенью фиброза кожи у больных системной склеродермией [240]. Активация TLR9 ингибирует репликацию вирусов человеческой папилломы в культуре кератиноцитов [343].

В доступной литературе встречаются единичные работы, касающиеся изучения TLR9 при акне. Согласно исследованию Tchaptchet S. с соавт. (2012) уменьшение колонизации P. acnes происходит только при повышенном содержании TLR9 [396]. По данным Qiang-Dong, X. с соавт. (2017) экспрессия белка TLR9 в коже больных акне существенно не отличается от экспрессии в контрольной группе [353].

1.7. Основные патогенетические механизмы формирования гиперкератоза и гиперсекреции сальных желез

В формировании фолликулярного гиперкератоза и гиперпродукции кожного сала большая роль отводится андрогенной стимуляции и нарушению липогенеза. По данным Shaheen B. Gonzalez M. (2013 г.) андрогены стимулируют пролиферацию кератиноцитов через выработку IGF -1. Известно, что повышение IGF-1 в сыворотке крови имеют прямую корреляцию с количеством комедонов [371].

Кроме того, IGF-1 увеличивает экспрессию белка-связывающего элемента стерола-1 (SREBP-1), фактора транскрипции, который регулирует многочисленные гены, участвующие в биосинтезе липидов. Экспрессия SREBP-1 в свою очередь, стимулирует липогенез в себоцитах. Повышение IGF-1 способствует также повышению 5α-дигидротестостерона в крови. Дигидротестостерон в свою очередь способствует активации SREBP-1 и липогенеза через сигнальный путь PI3k/Akt [365,378].

При акне снижение в кожном сале содержания линолевой кислоты способствует развитю фолликулярного гиперкератоза [371].

Увеличение выработки кожного сала себоцитами регулируется также и другими факторами: лигандами рецепторов, экспрессирующихся в себоцитах, андрогенами, эстрогенами, лигандами PPAR, NP, LXR, гистамином, ретиноидами, витамином D, лиганд-рецепторными комплексами, активирующими пути, включающие клеточную пролиферацию, дифференцировку, липогенез, метаболизм гормонов и выделение цитокинов и хемокинов [309].

Гиперпродукция кожного сала постепенно приводит к развитию компенсаторного гиперкератоза в устье волосяных фолликулов, куда открывается проток сальной железы.

Закупорка протока сальной железы приводит к созданию анаэробных условий – благоприятной среды для размножения Propionibacterium acnes (52-95,3%), Staphiloccocus epidermidis (74,1-95%), Staphyloccocus aureus (9,5-20%), коринобактерий (5,9%), пептострептококков (4,7%), зеленеющего стрептококка (3,5%), неферментирующих грамотрицательных палочек (2,4%), дрожжеподобных грибов (10,6-28,8%), палочковидных форм из семейства Enterobacteriaceae - 9,8%, Pseudomonadaceae - 1,0%. Гемолитические стрептококки (72%) и золотистый стафилококк (20%) являются причиной упорно протекающих и торпидных к проводимому лечению акне. Также в микробиоте кожи обнаруживают Malassezia, Demodex folliculorum, C. albicans [11,21,28,105,154]

В исследованиях Султановой И.Х с соавт. (2015 г.) у больных акне выявлено 37 штаммов микроогранизмов, относящиеся к роду Staphylococcus, из которых 80% приходится на S.aureus, S.xylosus и S.warneri, 60% на S.hominis [139].

По данным Русак Ю.Э. с соавт. (2016 г.) при папуло-пустулезной форме акне 66,6% микрофлоры составляли Staphylococcus, при индуративных формах в 42,1% Micrococcus, при абсцедирующих и конглобатных акне ассоциация аэробов с анаэробами встречаются в 31,8-44,4% случаев [118].

Таким образом, ассоциации микроорганизмов способствуют поддержанию воспаления, развитию хронического процесса и изменяют ход иммунологических реакций при акне.

1.8. Психоэмоциональные расстройства при акне

Несмотря на то, что акне не является заболеванием, угрожающим жизни пациента, косметические проблемы нередко негативно сказываются на социально-психологические, межличностные отношения и приводят к снижению качества жизни пациентов. В связи с этим, взаимосвязь между психикой и акне является предметом изучения многих исследователей уже на протяжении нескольких десятилетий. По мнению одних ученых, психоэмоциональные расстройства при акне не коррелируют с тяжестью заболевания и качество жизни одинаково может быть снижено как у пациентов с легкой, так и у пациентов с тяжелой степенью тяжести заболевания. По мнению других авторов, определяется четкая связь между стрессовыми ситуациями и тяжестью течения акне [12,176,241,372,419].

Данные о влиянии длительности течения акне на качество жизни так же противоречивы. В соответствии с исследованиями Kokandi A. с соавт. (2010 г.) качество жизни не зависит от длительности течения акне, тогда как Lehmann HP с соавт. (2002 г.) утверждают, что качество жизни имеет прямую корреляционную связь с длительностью течения дерматоза [216,220,282,292,296,392]

Психологическое влияние дерматоза зависело от локализации акне-элементов и было более выражено (58,04%) у пациентов с поражением кожи лица, 51,49% - при поражении спины, 47,52% -груди [260,373].

Подростки, в силу возрастных особенностей, склонны к повышенной самокритике и вниманию к своей внешности, поэтому даже при нетяжелых формах этого заболевания, психосоциальная адаптация чаще бывает нарушена. Психоэмоциональные нарушения, связанные с акне при легких и средних формах более выражены у девочек, а при тяжелых формах у подростков обоих полов [158,216,379].

Влияние дерматоза на качество жизни было более выражено у замужних женщин [170].

Согласно исследованиям, проведенным в Греции, влияние тяжести течения акне пропорционально тяжести психологических нарушений, проявляющихся снижением самооценки, затруднении взаимоотношений с окружающими, чувства смущения, снижения уверенности в себе [48,395].

По данным Uhlenhake, E. и соавт. (2010 г.), депрессия у пациентов с акне встречалась в 2-3 раза чаще, чем в общем в популяции. 65,2% из них были женщины старше 36 летнего возраста с поздними акне [406].

Психологические расстройства согласно данным Волковой Н.В. (2013 г.) встречались у 31,1% пациентов с акне. Патологические типы реагирования на дерматоз чаще формировались у пациентов с III степенью тяжести. Коморбидной психической патологии и дезадаптационным типам реагирования больше склонны женщины. Коморбидная психическая патология протекает в виде депрессивных - у 23,2%, тревожных – 20,5%, фобических – 13,3%, ипохондрических 5,3% расстройств [32].

Shakoor A. с соавт. (2012 г.) наблюдали расстройства в виде депрессии у 70,3%, тревоги – у 81,2% больных акне [372].

Behnam B. C соавт. (2013 г.) отмечали прямую корреляцию между длительностью течения акне и психическими расстройствами в виде психотизма (34,0%), депрессии (31,1%), фобий (46,6%), соматизации (34,0%), сенситивности (46,7%) [176].

При акне также встречаются обсессивно-компульсивные, панические, генерализованно-тревожные расстройства. Социальные фобии встречаются у 57% больных [209]. Известно, что среди всех случаев суицида 5,6% составляют пациенты с акне [239].

Необходимо отметить, что суицид может быть обусловлен не только самим заболеванием, но и побочными действиями ИТ: депрессия, реакция обострения на 2-3 неделе терапии. Согласно исследованию Sundstrom A. с соавт. (2010 г.) попытки суицида наблюдались через 6 мес. после начала лечения изотретиноином

и сохранялись в течение года. Наличие в анамнезе попыток суицида является основанием для отказа от назначения повторного лечения. Однако существуют данные, что на фоне приема ИТ настороение и качество жизни могут улучаться [257,367,387]

Видимые изменения на коже лица заставляют больных избегать общения с окружающими, так как они ошибочно полагают повышенное внимание к себе, что приводит к ощущению собственной обезображенности, социофобии, замкнутости ряда пациентов. Еще в 1986 году W. Cunliffe показал, что уровень безработицы среди лиц, страдающих акне составляет 16,5% у мужчин и 14,3% у женщин (в контрольной группе этот показатель был равен 9,2 и 8,7% соответственно) [199].

Ведущими из психических расстройств при акне являются нозогенная депрессия астено-тревожного (38%), тревожного (25%), ипохондрического (19,6%) и астенического типов (17,4%). Наиболее часто эти изменения встречаются при второй и третьей степенях тяжести кожного процесса и преобладают у женщин (53,5% против 25% - у мужчин) [92].

В 2011 году американскими учеными было проведено исследование, в котором респондентам, которыми были подростки и взрослые лица, предлагали по фотографиям дать характеристику одним и тех же пациентам с акне и без. Согласно исследованию, подростки с акне воспринимались застенчивыми (39%, 43%), интровертами (9%, 23%), одинокими (23%, 22%), заторможенными (31%, 21%), находящимся в угнетенном состоянии (24%, 20%), нездоровыми (12%, 8%), неопрятными (13%, 7%), надоедливыми (15%, 6%), и недисциплинированными (7%, 5%) тогда как те же пациенты с чистой кожей считались счастливыми (50%, 61%), здоровыми (38%, 55%), умными (44%, 52%), уверенными в себе (42%, 51%), веселыми (40%, 39%), заслуживающими доверие (34%, 37%), творческими (32%, 32%), пользующимися успехом (26%, 32%), невозмутимыми (32%, 22%), спортивными (23%, 20%), откровенным (18%, 15%).

55% подростков с акне и пациентов, имеющих акне в анамнезе в подростковом возрасте, считали, что заболевание было самой большой проблемой пубертатного возраста. При опросе 71% из них отмечали низкую уверенность в

себе, трудности в поиске партнера и друзей - 43% и 24%, трудности, связанные с обучением в школе (21%), сложности при устройстве на работу (7%) [165].

Психические расстройства в виде генерализованного тревожного расстройства (F41.1), соматоформного (F45.0), смешанного тревожного и депрессивного расстройства (F41.2) и смешанной тревожной и депрессивной реакции (F43.22) регистрировались у 28% пациенток с акне средней и тяжелой степени тяжести [117].

У больных акне повышены показатели алекситимии и дисгармонизации самооценки личности: трудности в вербализации эмоций и идентификации своих чувств, в проведении различий между чувствами и телесными ощущениями, отсутствие склонности к мечтам и фантазиям, пониженное внимание к собственным переживаниям и повышенное к депрессия индивидами. Исследования Sunay D с соавт. (2011 г.), Dehghani F. с соавт (2016 г.) при исследовании связи акне с алекситимией не обнаружили изменений по сравнению со здоровыми индивидами, тогда как в исследовании Ozuguz1 P.c соавт. (2016 г.) у пациентов с акне показали алекситимии были статистически значимо выше по сравнению с контрольной группой. [204,342,386].

Представляют определенный интерес исследования о влиянии стресса на течение акне. Показано, что эмоциональные реакции усугубляют тяжесть заболевания [241,359]. Известно, что, продукция адреналина во время стресса вызывает стимуляцию липогенеза, что, в свою очередь, поддерживает воспаление, вызванное P.acne. Также под влиянием стресса изменяется продукция и метаболизм многих гормонов, в том числе адренокортикотропного гормона, глюкокортикоидов, андрогенов и др. Так как кожа является андроген-чувствительным органом, все это приводит к дискератозу и поддерживанию воспаления, себорее. Повышение выработки АКТГ стимулирует кору надпочечников, повышается производство глюкокортикоидов и надпочечниковых андрогенов, что приводит к стимуляции функции сальных желез и волосяных фолликулов, вызывает сдвиг иммунного ответа в сторону Т-хелперов 2 типа со снижением активности макрофагов и нарушением фагоцитоза. Антигены

микробной стенки взаимодействуют с рецепторами клеточной мембраны, что индуцирует синтез провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-8, ФНО), образование монооксида азота – мощной окислительной молекулы. Возникает порочный круг, когда стрессовая реакция на заболевание вызывают патологические гормональные реакции, которые, в свою очередь еще больше усугубляют течение заболевания [113,195,209,358].

Согласно данным Ganceviciene и соавт. (2009 г.) кожа пациентов с акне более чувствительна к гормональным изменениям, вызванным стрессовыми реакциями, по сравнению со здоровыми индивидами [238].

Исследования Поповой О.А. (2011 г.) показали, что изменения выработки или метаболизма половых стероидов у пациентов с вульгарными акне, не имеющих сопутствующей эндокринной патологии связаны со стрессовыми факторами и носят функциональный характер [113].

С учётом тяжести психоэмоциональных нарушений, В.П. Адаскевич (2005г.) дал следующую классификацию акне: акне, не требующее психотерапевтической коррекции (юношеское акне); акне, требующее психотерапевтического вмешательства (акне, дебютирующее или ухудшающееся после 20-летнего возраста); acne excoriee, требующее психотерапевтического лечения [4].

При использовании в комплексной терапии анксиолитиков и антидепрессантов не только наступала клиническая ремиссия, но и уменьшалась концентрация гормонов кортизола и тестостерона [6,50,113]. При применении низкоинтенсивного лазерного излучения в сочетании с ноотропным препаратом Семакс коррекция кожных проявлений была более выраженной и сопровождалась изменение самооценки личности [47].

Психологический стресс приводит к развитию патологии пищеварительной системы через снижение выработки соляной кислоты, нарушение моторики желудка, дисбиоз кишечника. Потому среди сопутствующих заболеваний у пациентов с акне наиболее часто встречается патология желудочно-кишечного тракта, такие как синдром раздраженного кишечника и синдром избыточного

бактериального роста. Доказано, что пробиотики непосредственно ингибируют рост P.acne путем производства антибактериальных белков. Согласно современным данным эти заболевания являются психосоматическими. [79,182,183, 281,413,428].

Участие в патогенезе акне нарушений иммунтета, эндокринной, нервной, пищеварительной стстем требует всестороннего исследования и комплексного лечения со стороны психиатров (или психологов) гастроэнтерологов, косметологов, гинекологов, эндокринологов и т.д. поэтому она явлется междисциплинарной проблемой [24,63].

Доказана прямая корреляционная связь между степенью выраженности дисморфофобий и депрессии при акне и уровнем субстанции Р в крови и отягощенным генетическим анамнезом [22,23,53].

Для изучения психических аспектов акне существуют два направления: исследование качества жизни пациентов и выраженность симптомов тревоги и депрессии. Для это используют опросники, которые условно разделяются на общие (для выявления и специальные (для конкретной патологии). Наиболее часто в дерматологии используют опросники –SF-36 (Medical Outcomes Study Short Form Health Survey), Европейский вопросник качества жизни (EuroQoL) и вопросник общего здоровья 28 (General Health Questionnaire 28). Дерматологический индекс качества жизни (Dermatology Life Quality Index, DLQI), Индекс нетрудоспособности, обусловленный акне (Acne Disability Index, ADI), Детский дерматологический индекс качества жизни (Children's Dermatology Life Quality Index, CDLQI), опросник социального и психологического воздействия акне (APSEA) [72,102,150].

1.9. Клиника акне

По современным представлениям акне – хроническое заболевание, проявляющееся открытыми или закрытыми комедонами и воспалительными поражениями кожи в виде папул, пустул и узлов [127].

Развитие дерматоза наблюдается у новорожденных, подростков, взрослых и сопровождается появлением невоспалительных и воспалительных акне-элементов.

Существует множество классификаций акне, основанных на клинической картине и оценке степени тяжести болезни. В 1997 году Суворова К.Н., Котова Н.В. предложили этиопатогенетическую классификацию акне.

Наиболее полная классификация предложена Plewig G., Kligman M. A., 1993, 2000, 2012. [351]. Согласно ей акне делятся на:

неонатальные;

младенческие;

юношеские (комедональные, папулопустулезные, конглобатные, нверсные, молниеносные угри, твердый персистирующий отек лица при акне, механические угри);

акне взрослых (поздние акне) (акне на спине у взрослых, тропические, постювенильные акне у женщин предменструальные и постменопаузальные, синдром маскулинизации у женщин (поликистоз яичнков, андролютеома у беременных), избыток андрогенов у мужчин (XXY-ассоциированные конглобатные угри, допинговые угри, тестостерон-индуцированные молниеносные угри у высоких подростков;

контактные (помадные и косметические, хлоракне, масленые и точечные акне);

комедональные угри от воздействия физических факторов (единичные комедоны (болезнь Фавра-Ракушо, солнечные комедоны, акне Майорка, акне в результате воздействия ионизирующей радиации);

акнеформные дерматозы (розацеа, периоральный дерматит, келлоидные угри, грам-негативне фолликулиты, стероидные акне, демодекоз).

В соответствии с Руководством по лечению акне, разработанного в 2012г. и обновленного в 2016г. акне делятся на: комедональные акне, папуло-пустулезные (легкое, среднетяжелое, тяжелое), узелковое (среднетяжелое, тяжелое), конглобатное акн [327].

По топографии высыпания локализуются в себорейных зонах - в 99% на лице, 60% - спине, 15% - груди и клинически проявляется открытыми и закрытыми комедонами, папулами, пустулами и/или узлами. Акне-элементы часто разрешаются рубцами или пост-воспалительной гиперпигментацией. Спектр клинических проявлений акне может быть различным от легких комедональных до тяжелых фульминантных анке с выраженным воспалением и системным поражением всего организма. Комедональные акне проявляется невоспалительными открытыми и закрытыми комедонамии. Рандомизированные исследования показали, что в начальной стадии комедоны поражают центральную часть лица. Однако чаще у пациентов невоспалительные комедоны встречаются в сочетании с воспалительными папулами, пустулами и/или узлами. Узлы – воспалительные болезненные при пальпации образования, расположенные в глубоких слоях дермы и верхней части гиподермы. Консистенция их в начале плотная, затем постепенно размягчается. Узлы могут сливаться, образуя массивные инфильтраты, синусовые ходы с гнойным отделяемым. Узлы разрешаются обезображивающими рубцами [246,327].

Кроме того, различают фульминантные, абсцедирующие, флегмонозные, индуративные, сливные, инверные акне, акне новорожденных и др.

В Федеральных клинических рекомендациях по ведению больных акне предложена следующая классификация: комедональные акне; папуло-пустулезные акне легко-средней степени тяжести; тяжелые папуло-пустулезные акне, узловатые акне умеренной степени тяжести; узловатые акне тяжелой степени, конглобатные акне [126].

Следует отдельно отметить поздние акне у женщин. Согласно классификации, предложенной Dreno B. C соавт. (2013 г.) поздние акне у женщин делят на 2 подтипа: стойкие формы, которые начинаются в подростковом возрасте и продолжаются или рецидивируют после 25 лет и поздние акне, впервые возникающие во взрослом состояни [221,222].

В Федеральных клинических рекомендациях по ведению акне (2013 г.) выделяют рецидивирующие акне, начавшиеся и разрешившиеся в подростковом

возрасте, но вновь формирующиеся после 25 летнего возраста в отдельный подтип [126].

В клинической картине акне у взрослых женщин тоже есть свои особенности. В большинстве случаев для них характерна в средне-тяжелая степень, нередко отличается торпидностью к проводимой терапии [392].

У взрослых женщин воспалительные элементы не всегда могут сопровождаться комедонами. В случае, если комедоны присутствуют, то это преимущественно закрытые комедоны (микрокомедоны), их количество меньше воспалительных элементов. Акне-элементы размещаются в U-зоне, поражая преимущественно щеки, вокруг рта, нижнюю часть подбородка, шею [44,221].

У подростков поражается Т-зона (лоб, нос, верхняя часть подбородка). Высыпания представлены открытыми и закрытыми комедонами, папулами, пустулами, узлами. Папулезные акне характеризуются воспалительными узелками розового, красного или синюшно-красного цвета. Пустулезные акне могут возникать первично или трансформироваться из папул [44,221,392].

У больных конглобатными акне дополнительно к папулам и пустулам формируются крупные узлы преимущественно на коже спины и задней поверхности шеи. Узлы вначале представляют собой красного цвета плотные образования, которые постепенно приобретают синюшно-красный цвет размягчаются, с выделением гноя. Узлы могут сливаться с образованием инфильтратов, фистульных ходов, гнойным отделяемым. Конглобатные акне разрешаются образованием атрофических, гипертрофических или келоидных рубцов [127,285].

Инверсные акне – характеризуется рецидивирующими воспалительными узлами, кистами, абсцессами, свищевыми ходами в местах локализации апокриновых потовых желез, таких как подмышечные, паховая, перианальная области, область молочных желез. Клиническая картина инверсных акне разнообразна, проявляется сочетанием нодулокистозных элементов с рецидивирующим гидраденитом, хроническими гнойно-воспалительными процессами на волосистой части головы, что приводит к развитию рубцовой

алопеции (абсцедирующий и подрывающий фолликулит и перифолликулит Гоффманна), хроническими фолликулитами, свищами и кистами с образованием рубцов в межягодичной области, себоцистоматозом (деформация протоков сальных желёз и образование сальных кист). Первоначально происходит разрыв стенки волосяного фолликула, образование воспалительного инфильтрата вокруг остатков фолликула. Уже вторично в процесс вовлекаются апокриновые потовые железы. Заболевание часто развивается у больных тяжелыми формами акне с повышенной массой тела. Тяжесть течения зависит от степени поражения кожи, распространенности процесса, наличия кожных осложнений в виде образования свищей, отека, рубцов [123,213,310].

Для определения тяжести применяется индекс, предложенный шведским ученым Hurley HJ, согласно которому существуют инверсные акне делятся на 3 стадии в зависимости от количества абсцессов, свищевых ходов, рубцов. Система Sartorius K., предложенная для определения тяжести течения дерматоза включает подсчет пораженных участков, узлов, свищевых ходов, рубцов и учит субъективных ощущений. Система Sartorius K. больше подходит для клинических исследований [362].

Фульминантные акне (acne fulminants) или молниеносные – редкая тяжелая форма акне с внезапным острым началом заболевания. Встречается чаще у юношей 13-22 лет, страдающих папулопустулёзной или узловатокистозной формой акне. На коже спины, груди, плеч, боковых поверхностей шеи (кожа лица поражается редко) на фоне эритемы появляются массивные болезненные узлы и кисты, быстро изъязвляющиеся. Заболевание сопровождается высокой лихорадкой, общим недомоганием, болями в суставах, потерей веса [121].

Акне новорожденных (acne neonatorum) встречаются у 20-50% новорожденных в результате перехода гормонов из яичников, плаценты и гипофиза матери к плоду к 3-8 дням жизни может наблюдаться угревая сыпь, которая самопроизвольно разрешаются в течение 2 недель или к концу 1-го года жизни. Высыпания локализуются в области лба, щёк, носа, в носогубных

складках, реже на половом члене в виде закрытых комедонов, папулопустул и реже – узлов. Лечения не требуется.

Акне младенцев (acne infantum) проявляется в более поздний период, обычно на 3-6 месяце жизни и могут вызывать тяжелые поражения кожи (чаще папулы и пустулы, реже узлы), которые существуют длительное время (до 5 летнего возраста). Мальчики болеют чаще. Заболевание может быть связано с врожденной гиперплазией надпочечников или андроген - продуцирующей опухолью, поэтому ребёнка необходимо детально обследовать.

В ряде случаев приходится проводить дифференциальную диагностику с акнеформными дерматозами (розацеа, периоральный дерматит, демодикоз), малассезия фолликулит, эозинофильный пустулезный фолликулит, пиодермия лица [5,338].

Для оценки тяжести акне существует множество критериев и шкал. Однако единая система пока не найдена. Одну из первых систем оценки тяжести акне продолжили еще в 1977г. Michaelsson G. С соавт., производя подсчет комедонов (0,5 баллов), папул (1 балл), пустул (2 балла), инфильтратов (3 балла), кист (4 балла) [320].

В 1984 г. Burke BM, Cunliffe WJ предложили систему Leeds, в которой представили две системы оценки тяжести: общую – для использования в повседневной практике и детальную, используемую в клинических исследованиях [190].

Lucky AW с соавт. в 1996 г. создали шаблон, разделенный на 5 сегментов: правые и левые стороны лба и щек, подбородочная область. Нос и область вокруг него из подсчета были исключены. Сумма акне-элементов в каждом сегменте определяла тяжесть дерматоза [306].

Doshi A. с соавт. в 1997г. также представили свою систему оценки тяжести дерматоза (GAGS), выделяя уже 6 областей: лоб, обе щеки, подбородок, грудь, спину [217].

Кроме того, для определения тяжести акне используются шкалы Кука (1979), оценку степени тяжести акне Американской Академии Дерматологии (1990 и 1999-2000), классификацию Hayashi N с соавт. (2008 г.) [197,252,352].

Дерматологический индекс акне, предложенный Американской Академией Дерматологии (1999-2000), предназначен для определения тяжести дерматоза. При подсчёте индекса фиксируются количество комедонов, папул, пустул, узлов. Значение ДИА определяет тяжесть течения акне: легкая степень – от 1 до 5, средняя степень – от 6 до 10, тяжёлая степень - от 11 до 15.

Несмотря на большое количество дерматологических индексов, оценка тяжести течения акне остается проблемой для дерматологов. Нет единой классификации, принятой во всех странах, которая должна быть воспроизводимой, простой в использовании, позволяющей врачам клиницистам использовать ее для оценки результатов лечения на каждом приеме, нетрудоемкой и одновременно отражать субъективные критерии - психосоциальные аспекты [392].

1.10. Основные принципы лечения акне

Выбор тактики лечения зависит от клинической формы заболевания, тяжести, длительности течения, переносимости препаратов, наличия сопутствующей соматической патологии, возраста, пола, психоэмоциональных особенностей пациента [1,2,420].

Вопрос о роли питаниия в лечении акне остаётся до настоящего времени открытым. Имеются противоречивые данные о роли молочных продуктов, овощей и фруктов, рыбы, антиоксидантов, омега-3 жирных кислот, цинка, витамина А, Е, никотиновой кислоты пищевых волокон и йода на развитие, тяжесть течения и использование их в терапии акне [45,73,143,192,202,208,211,241,284,290,364].

Базисными препаратами для лечения акне, имеющими патогенетически обоснованное терапевтическое воздействие, являются ретиноиды и антибиотики [1,172,226,230,271,272,275].

При воспалительных акне I- II степени тяжести лечение начинают с антибиотиков. Препаратами первого выбора являются антибиотики тетрациклинового ряда и макролиды. Противовоспалительное действие их основано на бактерицидных и бактериостатических свойствах, способности изменения качества эпидермальных липидов, угнетения хемотаксиса лейкоцитов, медиаторов воспаления. Кроме того, тетрациклин снижает выработку ИФ-γ периферическими мононуклеарами крови, что объясняет эффективность препарата [19,181,279,287].

Антибиотики тетрациклинового ряда (доксициклин, миноциклин) назначают в дозировке 100–200 мг в сутки в течение 6–8 нед. После завершения основного курса возможно назначение поддерживающего курса в дозе 50 мг в сутки [10,120,165,248,375].

Тетрациклины оказывают бактерицидное и противовоспалительное действие. Как известно, при акне повышена экспрессия провоспалительного IL1α под действием MMP, которые, в свою очередь активируются FGFR2b. Доказано, что действие тетрациклинов основано на ингибировании активности FGFR2b и соответственно MMP [314,420]

При наличии противопоказаний к назначению антибактериальных препаратов группы тетрациклинов назначают макролиды (вильпрафен) [133]. Появляются данные об увеличении штаммов P.acne, резистентных к антибиотикам (в 100% к эритромицину, в 20% случаев – к клиндамицину), что должно послужить поводом к ограничению частоты и продолжительности использования антибактериальных препаратов и применения препаратов бензоил-пероксида, что позволит снизить развитие резистентности [97,200,223,245,300]. Исследования Sato T с соавт. (2012 г.) показали, что терапевтическое действие клиндамицина основано на уменьшении производства MMP2 в себоцитах, участвующих в развитии акне [358]. Антибиотикорезистентность развивается как при системном, так и при наружном использовании антибактериальных препаратов курсом более 1 месяца у 60% пациентов [103,112,184,206].

Имеется опыт терапии акне бактериофагами, стафилококковой вакциной, иммунными препаратами, позволяющие заменить или дополнить традиционную антибактериальную терапию. Так, применение бактериофагов способствовало снижению антибиотикорезистентности и побочных эффектов актибиотиков [264,304].

Антибактериальные препараты для наружного применения используют при наличии воспалительных элементов при легкой степени течения акне и акнеформных дерматозах.

Используют клиндамицин (далацин Т, далацин Топико, клеоцин Т, циндаклин, зеркалин), тетрациклин (амрацин, тетрациклиновая мазь, имекс), эритромицин (даверцин, индерм, эритромицин, эридерм, эрифлюид), фузидиевую кислоту (фуцидин), хлоргексидин (цитеал, пливасепт) [81,206,383].

Антибиотики при местном применении не обладают себостатическим и комедолитическим свойством, способны вызывать резистентность микоорганизмов. В связи с этим чаще используют комбинированые препараты, такие как клензит С (клиндамицин + адапален), акания и бензаклин (клиндамицин + бензилпероксид), бензамицин (эритромицин + бензоила пероксид), зинерит (эритромицин + ацетат цинка), изотрексин (эритромицин + изотретиноин), акнемицин плюс и клинесфар (эритромицин + третиноин), эффезел (адапален+бензоилпероксид) в виде гелей и растворов [16,34,69,88,207,243,308].

Критериями назначения системной терапии ретиноидами при акне являются: узелково-кистозные формы; распространенное поражение лица, спины, туловища; рецидив, отсутствие эффекта или неудовлетворительный эффект на традиционную антибактериальную терапию, рубцевание.

Изотретиноин (ИТ) является препаратом, обладающим непрямым эпигенетическим действием. Он способствует восстановлению терминальной дифференциации кератиноцитов, нормализуя окислительно-восстановительные и регенерационные процессы, в которых кератиноциты играют ключевую роль, тормозит гиперпролиферацию эпителия выводных протоков сальных желез, образование детрита и облегчает его эвакуацию. За счет этого снижается

выработка кожного сала, облегчается его выделение, нормализуется состав, снижается воспалительная реакция вокруг желез. Кроме того, ИТ оказывает противовоспалительное и иммуномодулирующее действие путем ингибирования медиатора воспаления.

Уменьшение продукции кожного сала при приеме ИТ отмечается уже через 2-3 недели от начала терапии, в результате чего резко снижается продукция кожного сала, рост *P.acnes* и их способность к выработке провоспалительных медиаторов [42,96,103,137,215,249].

Противовоспалительное действие ретиноидов реализуется двумя путями, первый из которых реализуется через регуляцию экспрессии TLR-2 и CD14, что приводит к ингибированию различных цитокинов (IL-12p40 на 42%, TNF-α на 56% и 49%, IL-6 на 48% и 37%), вырабатываемых моноцитами, второй – через снижение выработки цитокинов P. acnes [178,231,303,317,319]. Ретиноевая кислота играет роль в иммунном гомеостазе и активирует патогенные Т-клетки при воспалении [357].

Ретиноиды оказывают также ингибирующее действие на рецептор FGFR2, путем подавления пролиферации, дифференцировки и липогенеза в клетках сальных желез [314].

Пероральная терапия ИТ действует на все основные патогенетические факторы развития акне путем повышения активности транскрипционного фактора FoxO1, являющегося главной мишенью действия ретиноидов. Основной эффект терапии ИТ связаны с модификацией сигнального пути PI3K/Akt/FoxO1. FoxO1 подавляет синтез IGF-1 в печени, снижает липогенез сальных желез, регулирует активность врожденного и адптивного иммунитета [232,316,319].

ИТ ингибирует пролиферацию себоцитов, индуцирует клеточный цикл и апоптоз. Уже через неделю после приема препарата начинают обнаруживаться уменьшение размера сальных желез и продукции кожного сала, которые через 8-16 недель достигают максимального уровня. Нормальная морфология сальных желез восстанавливается уже через 2 месяца после окончания лечения ИТ. Терапевтический эффект сохраняется довольно долго у большинства пациентов.

ИТ вызывает изменения активности множества генов. В биоптатах кожи, полученных от пациентов с акне, через неделю после начала приема препарата обнаруживается активация генов, продукты которых участвуют в регуляции клеточного цикла, индукции апоптоза, защитных реакциях врожденного иммунитета против патогенов бактериальной природы и т.п. [330]. Через 8 недель лечения определяется ингибирование генов, продукты которых участвуют в синтезе стероидных гормонов, липидов, и активация генов, продукты которых существенны для репаративных процессов в коже [331].

Установлено, что ИТ активирует экспрессию гена LCN2, который активирует белок липокалин-2 (нейтрофил желатиназа-ассоциированный липокалин, сайдерокалин) (NGAL, LCN2). NGAL действует против бактериальных патогенов, отбирая из клеток бактерий ионы железа, необходимые для их жизнедеятельности (таких как дыхание и синтез ДНК).

Действие многих патогенных бактерий основано на «отбирании» жизненно необходимых катионов железа с помощью сайдерофоров, а NGAL связывается с ними и тем самым препятствует захвату железа. Установлено, что NGAL обнаруживается в области сальных желез только после приема ИТ. По времени и локализации в базальном слое клеток его появление совпадает с характерными признаками индукции процессов апоптоза. Причинно-следственная связь между этими явлениями доказана в лабораторных исследованиях на культуре клеток себоцитов: индукция апоптоза отмечается как при использовании эндогенного LCN2, так и ИТ, а блокирование экспрессии эндогенного гена LCN2 с помощью комплементарной малой интерферирующей РНК (siRNA), наоборот, предотвращает индукцию апоптоза ИТ. Таким образом, можно предположить, что резистентность к действию ИТ может быть связана с какими-то структурными особенностями LCN2, вызванные мутацией гена LCN2 [329,330331,332].

Повышенный уровень дигидротестостерона был обнаружен у пациентов с акне, что указывает на участие 5α-редуктазы первого типа в перевод тестостерона в 60 раз более активный дигидротестостерон. 13cRA не обладала прямым ингибирующим действием на 5α-редуктазу при исследованиях на культуре клеток

кожи здоровых людей, тогда как при парольном приеме ИТ значительно уменьшал количество дигидротестостерона кожи, что указывает на регуляторную роль гена 13cRA в подавлении активности 5α-редуктазы I типа. Кроме того, пероральный прием 13cRA индуцировал в 2,6 раз снижение константы связывания с рецепторами андрогенов. Это способствовало нарушению превращения тестостерона в дигидротестостерон [314].

13cRA и 1,25-дигидроксивитамин D3 ингибирует дифференцировку Th17, индуцированную P. acnes, что объясняет патогенетическое действие этих препаратов в ингибировании воспалительных реакций при акне [157,160,193,232,259,423].

Zouboulis CC. (2001 г.) показал, что 13-цис-ретиноевая кислота подвергается быстрому внутриклеточному превращению в транс-ретиноевую кислоту. Этот активный метаболит воздействует на экспрессию гена sebocyte путем связывания с RAR-рецепторами. Важно отметить, транс-ретиноевая кислота индуцирует цитохром P450, позволяющий поддерживать высокие концентрации активных форм ретиноевой кислоты [62,426].

В том же исследовании Zouboulis CC у (2001, 2003 гг.) установил, что 13-цис-ретиноевая кислота модулирует активность LTB4, играющих ключевую роль в развитии воспаления [426,427].

По данным Valins W с соавт. (2010 г.), Dispenza MC с соавт. (2005 г.) и др. терапевтическое действие цис-транс ретиноевой кислоты объясняется также ингибированеим P.acnes – зависимой актацией TLR-2 и TLR-4 [178,214,215,408].

В России зарегистрировано три препарата группы ретиноидов – изотретиноин: роаккутан, акнекутан, сотрет, которые успешно используются для лечения акне и акнеформных дерматозов [9,66,71,83,99,100,106,107,120,145].

За последние годы появилось множество публикаций об эффективности использования низких доз ИТ в лечении легкой и средней степени тяжести акне [1,18,84,187,402].

Бакулев А.Л. с соавт. (2014 г.) показали, что применение в лечении тяжелых форм акне продолжительность курса терапии и курсовая кумулятивная доза

имеют ключевое значение и одинаково эффективны при использовании как высоких, так и низких доз ИТ [14,43].

Ультразвуковое сканирование кожи пациентов до и после лечения показало отсутствие гиперэхогенных образований в дерме, выравнивание поверхности эпидермиса, уменьшение вариаций значений эхоплотности эпидермиса и дермы кожи лба, подбородка, щек после 3 месяцев терапии акнекутаном [131].

При использовании ИТ могут встречаться побочные эффекты: почти в 100% хейлит, более чем у 60% ретиноевый дерматит. Реже наблюдались сухость слизистых, носовые кровотечения, головная боль, диспепсия. Изменения в биохимических анализах крови наблюдались у 11,65% пациентов. В связи с этим прием ИТ должен проводиться под постоянным контролем (ежемесячно) уровня печеночных ферментов, а в частности, холестерина, уровня триглицеридов, щелочной фосфатазы, АЛТ, АСТ, ЛПНП, ЛПВП [108,201,250,350].

Изотериноин обладает тератогенным действием, о чем необходимо информировать женщинв перед началом лечения [293].

Несмотря на то, что у 70-80% пациентов полная длительная ремиссия достигается после первого курса терапии ИТ, у 10-30% может потребоваться повторный курс терапии (в некоторых случаях 3 курса) вследствие рецидива [103,205,291,324,354,381,427].

Этиопатогенетическая терапия акне включает использование КОК, оказывающих антиандрогенное действие. Это препараты, сдержащие дроспиренон, ципротерона ацетат и др. [15,46,68,76,78,334].

У женщин с гиперандрогенией патогенетически обоснованным является использование в системной терапии акне гормональной терапии. Чаще назначают антиандрогенные препараты ЦПА, спиронолактон, флутамид, финастерид. Действие ЦПА и спиронолактона реализуется за счет блокировки андрогеновых рецепторов, снижения активности 5α-редуктазы и 3β-ГСД. Финастерид действует через ингибирование 5α-редуктазы, флутамида – блокировку андрогеновых рецепторов. Следует, однако, отметить, что гормональная терапия не может являться самостоятельным методом лечения тяжелых форм акне. Учитывая

патогенетические механизмы дерматоза, зачастую приходится сочетать несколько методов лечения и использовать КОК в качестве поддерживающей терапии [40,153,294].

При надпочечниковой гиперандрогении использование в терапии системных глюкокортикостероидов дает выраженную динамику разрешения акне и стойкий клинический результат у большинства пациенток [36].

При акне I степени тяжести (открытые и закрытые комедоны, со значительным преобладанием открытых, единичные поверхностные папулы и пустулы) лечение начинают с наружных ретиноидов, благодаря их комедогенному, кератолитическому, противовоспалительному, антиандрогенному иммуномодулирующему действиям. Это местные ретиноиды (изотретионин, третиноин, адапален, тазаротен), также используют азелаиновую кислоту, бензоил-пероксид, и некоторые другие препараты, содержащие салициловую кислоту, цинк [2,67,80,130,146,168,207,305,339,348,421].

Предполагалось, что механизм действия бензоил-пероксида основан на подавлении роста P.acnes. Однако установлено, что бензоил-перокид также индуцирует образование внутриклеточных активных форм кислорода, которые подавляют повышенную сигнализацию FGFR2 с помощью деградации лизосомального рецептора. Терапевтическое действие азелаиновой кислоты также основано на ослаблении активности каскада сигнализации FGFR2 через ингибирование клеточных уровней АТФ [314].

Имеются данные об эффективном использовании 2,5% бензоил перокисида и 0,3% адапалена в лечении акне средней и тяжелой форм акне [82,382,414]

Emanuele E с соавт (2012 г.), Grange PA с соват. (2009 г.) и др. исследовали эксперссию генов и сообщили о значительном снижении регуляции MMP-1, MMP-2, MMP-9, MMP-14 и повышение регуляции TIMP-1, TIMP-2, TIMP-3, активации сигнальных путей NF-kB и MAPK после применения никотинамида, ретинола и 7 –дегидрохолестерина в наружном лечении акне [132,227,244,273].

Использование в лечении препаратов цинка способствовало снижению уровней IGF-1 и IGF-1R. Крем-гель Циновит оказывет себостатический,

кератолитический, антибактериальный, противовоспалительный эффект, что позволило успешно применять его при папуло-пустулезной форме акне легкой и средней тяжести [51,128,261].

Все ретиноиды для наружного применения снижают количество комедонов на 60%, но на папулопустулезные высыпания он действует значительно слабее по сравнению с наружными антибиотиками. В связи с этим их можно сочетать с местными и системными антибиотиками.

Длительность терапии и частота использования изотретиноина определяется индивидуально, и зависит от типа кожи и переносимости препарата.

Азелаиновую кислоту назначают для наружного лечения акне и акнеформных дерматозов, она снижает содержание свободных жирных кислот в липидах кожи, устраняет гиперкератоз устьев фолликулов сальных желез, уменьшает толщину эпидермиса, при регулярном использовании (4-6 мес) приводит к нормализации процесса дифференцировки клеток эпидермиса. Кроме того, кислота оказывает противомикробное, противовоспалительное действие, уменьшая окислительные процессы в нейтрофильных гранулоцитах и выработку ими свободнорадикальных форм кислорода, местное антиандрогенное действие (ингибирует активность 5-α-редуктазы 1-го типа, что приводит к снижению содержания дигидротестостерона в себоцитах, нормализации процессов кератинизации и салоотделения) [3,49,56,61,75,91,138,147].

Бензоила пероксид оказывает бактерицидное, противовоспалительное, комедонолитическое действие. Препарат эффективно воздействует на *P. acnes* и другие микроорганизмы без развития микробной резистентности, что позволяет использовать его длительно [7,415].

Имеются данные о том, что применение в комплексном лечении тяжелых форм вульгарных акне рекомбинантного ИФНα2b «Виферон» по 3 млн МЕ ректально 1 раз в день (на курс 30 млн МБ) приводило к устойчивой коррекции показателей клеточного иммунитета, фагоцитарной активности, восстановлению баланса про- и противовоспалительных цитокинов, соотношения Тх1 и Тх2 иммунного ответа и ИФН статуса [65].

Установлено, что при акне, и в особенности при наличии сопутствующей патологии со стороны желудочно-кишечного тракта повышена активность свободнорадикального окисления на фоне сниженной антиоксидантной защиты. Использование в комплексной терапии апипрепаратов дает большую эффективность [33].

Описан положительный опыт использования у мужчин в дополнение к традиционной терапии при первой степени тяжести акне топических иммуномодуляторов пептидной природы (гель-маска косметическая, в состав которой входит хитозан и тинростим), при второй степени тяжести - иммуномодуляторов топического и системного действия (гель-маска косметическая с хитозаном и тинростимом и тинростим-СТ+). В случае выявления гиперпродукции IgE в комплексную терапию добавляли антигистаминные препараты [98].

Включение в комплексную терапию тяжелых и торпидных форм акне иммуномодуляторов показало высокие результаты и может использоваться у пациентов с сопутствующей соматической патологией [124,148].

Используя выраженный иммунокорригирующий эффект в клеточном и гуморальном звеньях иммунитета трансцеребральной магнитотерапии клиническое выздоровление получили у 65,4% больных с папуло-пустулезной формой и у 42% пациентов с узловой формой акне [28].

EGCG, основной полифенол зеленого чая подавляет выработку себиума за счет регуляции сигнализации AMPK-SREBP-1, сигнального пути IGF-1 / PI3K / Akt, уменьшения IL-1α. EGCG способствует снижению воспаления через подавление NF-kB and AP-1, снижает жизнеспособность P. acnes. Таким образом, можно говорить, что EGCG можно использовать в патогенетическом лечении акне [418].

Множество препаратов растительного происхождения использовались в традиционной терапии акне. Исследования Di Petrillo A с соавт. (2016, 2017 гг.) [212,213]. Nelson K. с соавт. (2016 г.) и др., показали высокую цитотоксическую активность в отношении P.acne Microcarpus Asphodelus (листья винограда

культурного) и Asphodelus microcarpus (содержатся в растениях семейства микрокарпус). Цветочный экстракт Asphodelus microcarpus обладает большим потенциалом в качестве источников биологически активных соединений, которые могут быть использованы в качестве депигментирующих агентов при заболеваниях кожи, в том числе, вероятно, и гиперпигментаций на месте разрешения акне-элементов [333].

Существует также множество исследований о эффективном использовании в комплексной терапии акне комплекса «Дрожжи пивные сухие очищенные «Эвисент» с серой», местного инъекционного введения кислого пептидогликана, масла чайного дерева, электропунктурных методов, озонотерапии антиоксидантов, полиненасыщенных незаменимых жирных кислот, гомеопатических препаратов, мезотерапии, фотодинамической терапии с применением видимого света широкого спектра и инфракрасного света и др. [26,29,30,31,60,95,104,105,115,116,140].

Уход за кожей. Правильный уход за проблемной кожей позволяет снизить потребление системных препаратов, предупреждает возникновение обострений хронических кожных заболеваний. В настоящее время существует большой выбор средств гигиены и ухода (кремы, гели, эмульсии, растворы) за кожей при акне, практически не имеющих противопоказаний, позволяющих улучшать эффект от назначенного дерматологом традиционного лечения и увеличивать межрецидивный период. Дерматологи широко используют средства медицинской косметики, производимые лабораториями «Bioderma», «La Roche-Posay», «Merck», «Avene», «Uriage», «Акрихин», «Galderma» и др.

Очищение кожи как при акне, так и при акнеформных дерматозах должно быть бережным с использованием средств без мыла.

Линия ухода за жирной и комбинированной кожей с акне включает в себя активные компоненты, которые действуют на все механизмы заболевания. Они обладают противовоспалительным действием, регулируют секрецию себума, стимулируют клеточное обновление. Это гамма «Себиум» (Bioderma), гамма «Эфаклар» (La Roche-Posay), «Сетафил Dermacontrol» (Galderma), «Триакнеаль» и

«Клинанс» (Avene), «Исеак» и серия Cu-Zn (Uriage), «Джойскин», Topicrem, Акномега (Merck), Кератнил (Laboratories Ducray), Скиноклин (Asche AG), Галеник Котрэ (Galenic), Тин Дерм (Isispharma) и т.д. [8,38,39,70,77,94,111,136,144].

Препараты для ухода за кожей лаборатории Uriage серии D.S. содержат «TLR-2 Regul complex» получен из растений и способен ограничивать рост и размножение микроорганизмов через усиление реакции врожденного иммунитета. [134].

Кроме вышеперечисленного существуют дополнительные методы для лечения акне и постэруптивных рубцов на месте их разрешения: пилинги, дермабразия, лазеротерапия, криотерапия, фотодинамическая терапия, ферментотерапия, фракционный фототермолиз, мезотерапия, PRP-терапия, радиочастотные микроиглы и т.д. [55,57,58,59,74,101,119,125,141,151,410].

Для коррекции рубцов на месте разрешения акне элементов используют несколько видов лазеров: Er: YAG (2936 нм), Nd: YAG long pulse (1079 нм), Nd: YAG/KTP Qsw (540 и 1079) [54].

Таким образом, разнообразие высокоэффективных современных патогенетических препаратов наружного и системного действия, дают возможность выбора индивидуального лечения для каждого пациента с учетом клинической формы, степени тяжести течения заболевания, патогенеза, психосоматического статуса пациента и сопутствующей патологии [25,37].

ГЛАВА 2.
МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на кафедр кожных и венерических болезней с курсом косметологии ФГБОУ ВО МГУПП. Сроки выполнения работы – 2008-2018 гг. Набор материала проводился на нескольких клинических базах:

- Институт аллергологии и клинический иммунологии
- Консультативную поликлинику ГКБ №14 им. В.Г. Короленко
- НИИ физико-химической биологии им. А.Н. Белозерова МГУ им. М.В.Ломоносова.

2.1. Материалы исследования

Для изучения встречаемости акне в структуре дерматологической патологии проведен ретроспективный анализ 30222 карт пациентов, обратившихся на амбулаторный прием к дерматологам в выше перечисленные медицинские организации за тринадцать лет (2003-2015 гг.). Для определения клинических форм акне врачи на амбулаторном приеме использовали классификацию Plewig G., Kligman M. A. (1993, 2000). Изучены динамика встречаемости акне в клинической амбулаторной практике, гендерные характеристики, особенности течения и тактики лечения данного контингента больных за 13 лет.

Объем проспективного исследования поздних форм акне представлен в таблице 1.

Таблица 1 – Объем проведенных исследований у больных акне

Характеристика исследований	Число больных
Число клинически обследованных больных	776
Оценка комплаенса: • до начала лечения • при комплаенсе 4 балла	 776 534 (68,8%)
Полноценное клиническое обследования	534
Биохимические исследования: • до начала терапии • в процессе терапии	 534 по показаниям
Иммунологические исследования	105
Генетические исследования: • больные акне • контрольная группа	 63 30
Дерматоскопия: • до начала терапии • в процессе терапии	 534 по показаниям
Изучение качества жизни до и после лечения	534

Характеристика больных. Обследовано и пролечено 534 больных. Мужчин – 30% (160), женщин – 70% (374). Распределение пациентов по возрасту представлено на рисунке 1.

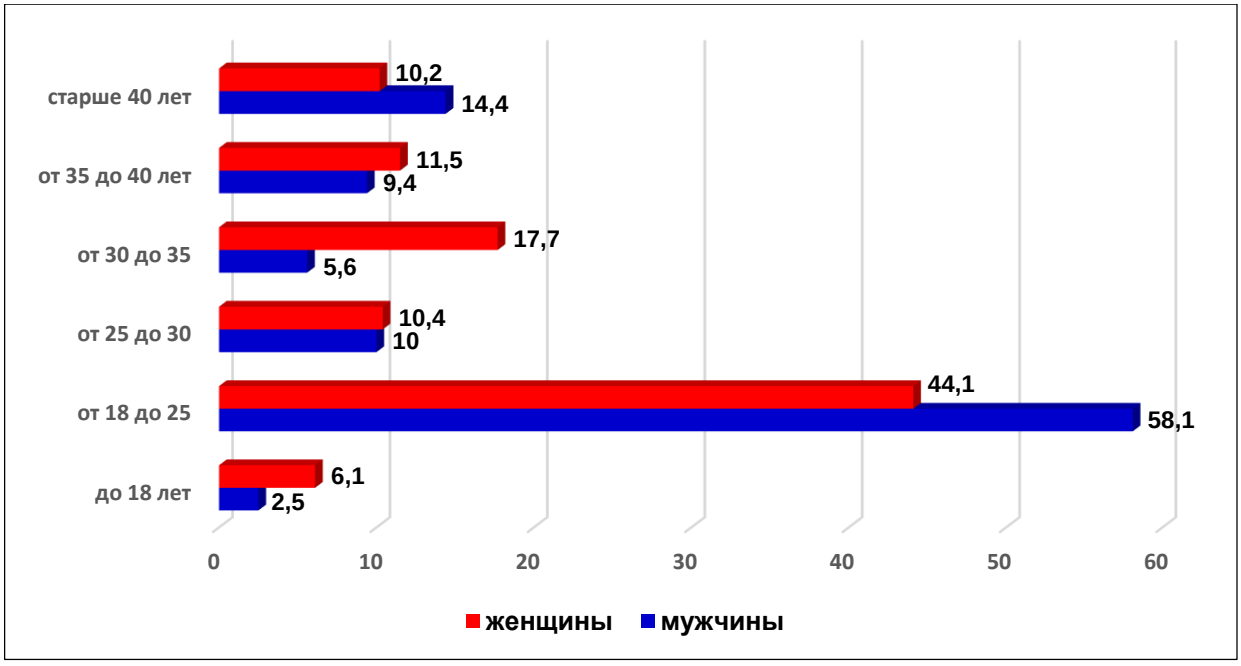


Рисунок 1 – Распределение больных акне с учетом возраста (N=534, %).

2.2. Методы исследования

2.2.1. Клинические методы исследования. Для унификации исследования разработана «Индивидуальная карта больного акне» (см. Приложение 1). Осмотр больных проводился при первичном обращении и ежемесячно на протяжении всего курса лечения. Оценивалась динамика разрешения воспалительных (папул, пустул, узлов, абсцессов) и невоспалительных (открытых и закрытых комедонов) акне-элементов.

Дерматологический индекс акне (ДИА) применен для оценки степени тяжести заболевания. Он позволяет определить степень тяжести дерматоза путем подсчёта комедонов, папул, пустул и узлов. Они регистрируются по следующим критериям: отсутствуют (0), единичные (от 1 до 5), умеренное количество (6-15), большое количество (более 15) (таблица 2). Согласно ДИА наличие 1-2 узловых элементов говорит о тяжёлом течении акне (Таблица 2).

Таблица 2 – Дерматологический индекс акне

Количество элементов	Комедоны	Папулы	Пустулы	Узлы
Отсутствуют	0	0	0	0
Единичные (до 5)	1	1	2	3
Умеренные (6-15)	2	2	3	4
Много (более 15)	3	3	4	5

Трактовка данных проводится по следующим критериям: лёгкая степень – от 1 до 5, средняя степень – от 6 до 10, тяжёлая степень – от 11 до 15. Максимальный индекс 15.

Индекс Hurley-Sartorius использован для оценки стадии и тяжести инверсных акне.

Выделены 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.

Подсчет пораженных участков, узлов, свищевых ходов:

- Каждая пораженная область (подмышечная, паховая, ягодичная область, область молочных желез, гениталий и другой локализации) оценивается в 3 балла.
- Оценка количества и тяжести очагов поражения: 2 балла за каждый узел, 4 балла за каждый свищевой ход, 1 балл за каждый рубец, 1 балл за другое повреждение.
- Оценка расстояния между двумя очагами: менее 5 см – 1 балл, 5-10 см – 3 балла, более 10 см – 9 баллов.
- Оценка разделения очагов поражения участками здоровой кожи в каждой области: да – 0 баллов, нет – 6 баллов.

Полученные баллы по всем пунктам суммируются: чем они выше, тем тяжелее течение инверсных акне. Верхний предел шкалы открыт.

Определение комплаенса. Использовали шкалу Мориски-Грина (Morisky D.E., Green L.W., 1986), включающую 4 вопроса:

1. Забывали ли Вы когда-либо принять назначенные доктором лекарственные препараты?
2. Не относитесь ли Вы иногда невнимательно к часам приёма лекарств?
3. Не пропускали ли Вы приём препаратов, если чувствовали себя плохо?
4. Если вы чувствуете себя плохо после приёма лекарств, не пропускаете ли Вы следующий приём?

Пациент мог дать только положительный или отрицательный ответ. Отрицательный ответ оценивается в 1 балл. Пациенты, набравшие 1-2 балла считались некомплаентными, 3 балла – недостаточно комплаентными, 4 балла – комплаентными. Пациенты с 4 баллами (534 из 776 или 68,8%) были включены в исследование до его завершения.

2.2.2. Инструментальные методы исследования. *Дерматоскопия.* Для ее выполнения использовали бинокулярный микроскоп МБС-10, цифровой USB-микроскоп «Webbers digital microscope f-2cn» с увеличением 50-200 крат. Микроскоп давал возможность получать увеличенное изображение на мониторе компьютера, что позволяло изучать структуру кожи и морфологические элементы сыпи и оценивать эффективность лечения.

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

2.2.3. Лабораторные методы исследования

Клинический анализ крови: эритроциты, лейкоциты, гемоглобин, нейтрофилы, сегментоядерные лейкоциты, эозинофилы, лимфоциты, моноциты, СОЭ.

Биохимическое исследование крови.

- липидный статус: общий холестерин, триглицериды, липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), липопротеиды низкой плотности (ЛПНП);
- ферменты (аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), амилаза, щелочная фосфатаза);
- пигменты (билирубин общий, билирубин свободный, билирубин прямой);
- низкомолекулярные азотистые вещества (креатинин мочевая кислота, мочевина);
- углеводы (глюкоза).

Исследование проводили до назначения ИТ и ежемесячно в процессе лечения.

2.2.4. Генетические методы исследования

Генетическое исследование проводилось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени пациентам, давшим письменное согласие до

начала лечения. Были сформированы 3 группы: 1 и 2 больные акне, 3 контрольная группа (КГ).

1 группа (ИТ-резистентные) – 25 пациентов, резистентных к терапии ИТ. У них диагностировано акне разной степени тяжести. При получении суммарной терапевтической дозы ИТ в течение 5 лет наступил рецидив заболевания.

2 группа **(**ИТ-чувствительные) – 38 пациентов с акне разной степени тяжести, успешно лечившихся ИТ, при отсутствии рецидивов заболевания в течение 5 лет наблюдения;

3 контрольная группа – 30 человек, не имеющих на момент исследования клинических проявлений акне.

Выделение ДНК проводилось по следующей методике. По 8,5 мл крови смешивали с антикоагулянтом в пробирках для сбора крови PAXgene Blood DNA Tubes (фирма Qiagen, Германия). Пробирки маркировали, содержимое перемешивали несколькими инверсиями и хранили в течение недели в холодильнике (0-4^{o}C) или более длительное время – в морозильной камере (-18^{o}C). ДНК выделяли с помощью набора QIAamp DNA Blood Maxi Kit (фирма Qiagen, Германия) по прописи, рекомендуемой производителем. Концентрацию ДНК в полученных образцах измеряли с помощью флуориметра Qubit и набора реактивов Quant-iT dsDNA BR Assay Kit (фирма Invitrogen, США).

Аллель-специфическая ПЦР. Для выбора изучаемых полиморфизмов в гене липокалина-2 человека (LCN2, он же NGAL, Gene ID: 3934 в базе данных NCBI – Gene – https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/3934) использовали информацию об их нуклеотидных последовательностях и собственно точечных полиморфизмах из следующих баз данных:

1. NCBI-Genes and Expression-Gene – http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene.
2. dbSNP – http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp.
3. Ensemble Human – http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Info/Index.

Выбрано 4 точечных полиморфизма, которые с наибольшей вероятностью влияют на свойства кодируемого белка. Один из них (rs113469275) связан с заменой нормального стоп-кодона в гене дикого типа на кодон аминокислоты

аргинин. В результате образуется удлиненный на 94 «лишних» аминокислотных остатка белок. Известно, что консервативный для белков-липокалинов домен включает большую часть полипептидной цепи LCN2 (45-190-й аминокислотные остатки). Этот домен образует характерную «цилиндрическую» структуру из 8 параллельных бета-цепей, в центре которой находится «карман» для связывания специфических лигандов. Удлинение полипептидной цепи липокалина-2 в полтора раза, скорее всего, нарушает его функциональную активность. Дополнительно исследовали три точечных полиморфизма (single nucleotide polymotphisms – 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.

Из этих трех полиморфизмов 1-ый и 3-ий связаны с неконсервативными аминокислотными заменами и, вероятно, серьезно нарушают функцию белка. 2-ой – с консервативной заменой, скорее всего, не нарушающей функции белка. Для соответствующих участков гена LCN2 синтезировали по 3 олигонуклеотидных праймера. Один из них – универсальный, одинаково хорошо подходящий для ПЦР-амплификации данного участка в аллелях дикого и мутантного типов. Два аллель-специфических праймера, один из которых идеально соответствовал нуклеотидной последовательности аллеля дикого типа, а второй – последовательности мутантного аллеля. Для конструирования праймеров использовали сетевые сервисы Primer3 – http://frodo.wi.mit.edu/primer3/ и NCBI Primer-BLAST – http://www.ncbi.nlm.nih.gov/tools/primer-blast/index.cgi. При этом полиморфный нуклеотид соответствовал самому 3’-концевому нуклеотиду аллель-специфических праймеров. Длина аллель-специфических праймеров выбиралась таким образом, чтобы температуры их плавления были как можно ближе друг к другу. Общий праймер с ориентацией, противоположной аллель-специфическим, выбирался таким образом, чтобы его температура была как

можно ближе к 60°С, а длина ожидаемого продукта ПЦР находилась в диапазоне от 70 до 250 нуклеотидных пар. В целом комбинация праймеров считалась приемлемой, если их температуры плавления укладывались в диапазон от 55° до 65°С, а температуры плавления двух аллель-специфических праймеров различались не более чем на 3°С. Синтез олигонуклеотидных праймеров осуществляли в научно-производственном объединении «Синтол» (Россия). Эффективность амплификации геномной ДНК, выделенной из клеток крови пациентов с акне и индивидов контрольной группы, с каждым аллель-специфическим праймером сравнивали с помощью ПЦР с детекцией в реальном времени в присутствии флуоресцентного красителя SYBR Green I. Дискриминацию аллелей считали достоверной, если разница в пороговых циклах между реакциями составляла не менее 3 циклов. Пример кривых флюоресценции, полученных в одном из таких опытов представлена на рисунке 2.

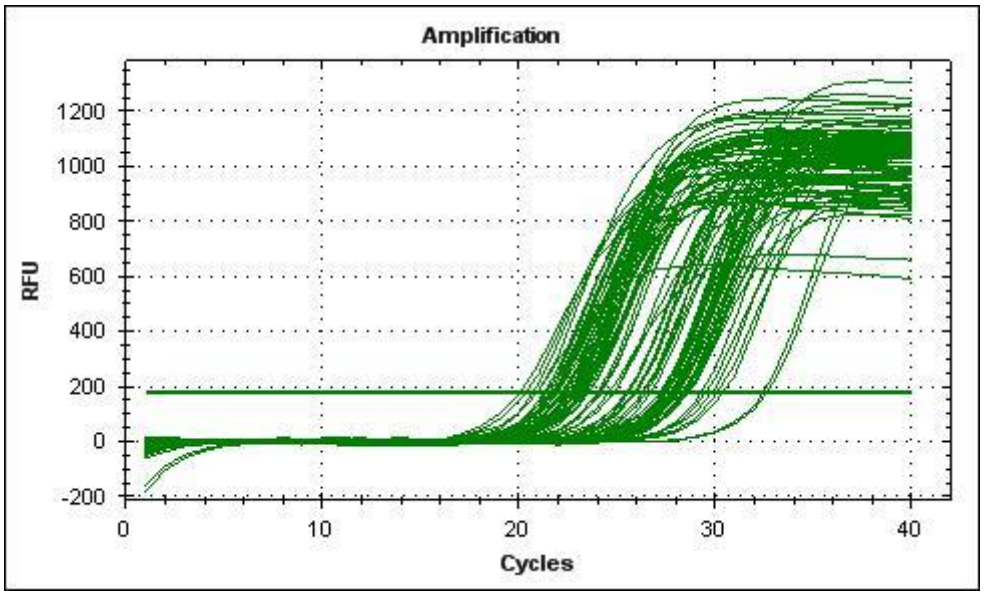


Рисунок 2 – Динамика амплификации геномной ДНК с помощью алллель-специфических праймеров.

Горизонтальная прямая указывает базовый уровень флюоресценции. Пороговым циклом является тот цикл ПЦР, на котором кривая флюоресценции пересекает базовый уровень. При гомозиготном генотипе дикого типа амплификация ДНК с помощью праймера, соответствующего аллелю дикого типа, существенно эффективнее, чем ее амплификация с помощью праймера,

соответствующего мутантному аллелю. Пороговый цикл с этим праймером достигается намного раньше. При гомозиготном генотипе мутантного типа картина обратная. При гетерозиготном генотипе оба праймера одинаково эффективны: соответствующие пороговые циклы практически одинаковы. Таким образом, сравнивая пороговые циклы в реакциях с аллель-специфическими праймерами, можно определить генотип каждого испытуемого по соответствующему полиморфизму.

Использовали ПЦР «в реальном времени» в присутствии интеркалирующего флуоресцентного красителя SYBR Green I (5-кратная готовая смесь для ПЦР qPCRmix-HS SYBR+ROX фирмы Евроген, Россия). В состав смеси входят следующие компоненты: Taq ДНК полимераза со специфическими моноклональными антителами (HS Taq ДНК полимераза), краситель SYBR Green I, референсный краситель ROX, смесь нуклеотидтрифосфатов, Mg2+, реакционный буфер. Для постановки реакции в смесь добавляли праймеры, матрицу ДНК и воду. Аллель-специфическую ПЦР проводили в детектирующем амплификаторе фирмы BioRad (США).

В серии предварительных экспериментов подобраны условия, при которых дискриминация аллелей была наилучшей: количество геномной ДНК на реакцию объемом 20 мкл – 100 нг, конечная концентрация каждого из праймеров – 0,1 мкМ. Условия ПЦР: 5 мин инкубация при 95^{o}C для активации термостабильной ДНК-полимеразы, 40-45 циклов. Это денатурация при 94^{o}C (45 сек), обжиг праймеров при температуре на 3^{o}C ниже наименьшей из температур плавления используемой для данного сайта тройки праймеров (45 сек), удлинение – 72^{o}C (1 мин). По завершении последнего цикла – финальное удлинение – 72^{o}C (2 мин). Специфичность реакции ПЦР контролировали по кривым плавления продуктов амплификации, а также электрофорезом в агарозных гелях.

2.2.5. Иммунологические методы исследования

Исследование иммунного статуса проведено 124 пациентам с различными формами акне. Забор крови проведен у всех больных до и после курса терапии,

через 6 мес. Взятие биоптатов кожи проведено до начала лечения с различных первичных морфологических элементов акне.

Экспрессию эффекторов врожденного иммунитета (TLRs, α-дефенсина HNP1) определяли в периферической крови и образцах кожи. Для получения биоптатов кожи с морфологических элементов использовали метод panth-биопсии, на что пациенты давали письменное согласие. Биопсия проводилась одноразовым стерильным перфоратором (пробойником) диаметром 2 мм. Для анестезии использовали 0,5 мл 2% раствора новокаина. У пациентов контроль группы (10 человек) материал забирали из внешне неизмененной кожи.

Выделение моноклональных лимфоцитов из периферической крови (МЛПК) осуществляли по методу A.Boyum путем центрифугирования [185]. Лейкомассу разводили в 2 раза средой 199 с содержанием гепарина (25 ЕД/мл) (ПанЭко, Россия). Ее наслаивали на градиент плотности фиколл-урографина (Pharmacia, США, плотностью 1,077 г/см^3) и центрифугировали при 400g 40 мин. После центрифугирования МЛПК, образовавшееся интерфазное кольцо, собирали, переносили в другую пробирку. Суспензию МЛПК трижды промывали средой 188 в 10-кратном объеме среды и осаждали центрифугированием по 10 мин при 250g. Затем концентрацию клеток доводили до 106 кл/мл RPMI-1640 (ПанЭко). Чтобы стимулировать продукцию цитокинов в культуру добавляли 10 мкг/мл PHA (ПанЭко). Планшеты инкубировали 15-60 мин при 37°C, 5% содержании CO_2. После этого в лунки вливали 10 мкг/мл Berefeldin A (e-Bioscience.com, США) и помещали в CO_2-инкубатор при температуре 37°C на 15 час. Из каждой лунки удаляли по 1 мл жидкости, а осадок хорошо перемешивали.

Определение экспрессии Толл-подобных рецепторов (TLR2, TLR4, TLR9) на МЛПК и клетках кожи изучали с использованием проточного цитометра FC-500 (фирмы Beckman Culter, США) с применением моноклональных антител (МКА, фирмы Caltag Laboratories, США) против соответствующих антигенов согласно инструкции фирмы производителя. После отмывания холодным фосфатно-солевым буфером (ФСБ) с 1% фетальной телячьей сывороткой (ФТС) клетки окрашивали FITC- и PE-меченными антителами. Далее клетки дважды промывали

ФСБ с 1% ФТС и проводили цитометрию. Гейт (окно) популяции клеток устанавливали на основе комбинации прямого и бокового светорассеяния и размера клеток. Результат базировался на подсчете 5000 клеток в гейте.

Определение уровней α-дефенсина HNP1 в сыворотке крови определяли с помощью твердофазной ИФА с использованием тест-систем (HNP1, LF, Elisa Kit, Hycult biotech, Netherlands).

2.2.6. Оценка качества жизни пациентов

Для определения качества жизни 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 русифицированную версию Дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ) (Кочергин Н., 2001г.). Индексы оценены до и после окончания терапии всем 534 пациентам.

Индекс CADI состоит из 5 вопросов (приложение 2) и вычисляется суммированием баллов за каждый вопрос (от 0 до 3). Чем выше количество баллов, тем в большей степени акне нарушают качество жизни пациента. Максимальное значение – 15, минимальное – 0.

Индекс APSEA состоит из 6 вопросов и содержит четыре варианта ответа. Оценка их проводится с градацией через 3 балла: 9(a), 6(b), 3(c), 0(d)). В него входят и 9 вопросов визуально-аналоговой шкалы от 10 до 0 баллов (приложение 3). Максимальное значение индекса может достигать 144 балла, минимальное – 0. Чем выше индекс APSEA, тем больше нарушено качество жизни пациента.

Русифицированная версия опросника Дерматологический индекс качества жизни (Dermatology Life Quality Index(DLQI)) состоит из 10 вопросов (приложение 4). Влияние акне на качество жизни оценивается по шести основным параметрам: 1, 2 вопросы – симптомы/самочувствие; 3 и 4 – ежедневная активность; 5, 6 – досуг; 7 – работа/учеба; 8, 9 – личные отношения; 10 – лечение.

Даны четыре варианта ответа: «очень сильно» – 3 балла, «сильно» – 2 балла, «не очень» – 1 балл и «вообще нет» – 0. Результат может варьировать от 0 до 30 баллов. Чем выше количество баллов, тем негативнее влияние дерматоза на качество жизни.

2.2.7. Выбор тактики лечения, критерии оценки эффективности терапии изотретиноином. Разработаны критерии включения и исключения больных из исследования.

Критерии включения: наличие у пациентов акне средней и тяжелой степени тяжести и письменное информированное согласие больных на участие в исследовании.

Критерием исключения:

- Женщины, имеющие в анамнезе гинекологические заболевания: эндометриоз, миома матки, поликистоз яичников, гиперандрогения овариального и смешанного генеза.
- Беременные, кормящие или планирующие беременность в период исследования женщины.
- Патологии со стороны мочевыделительной системы: гломерулонефрит, пиелонефрит, мочекаменная болезнь.
- Наличие в анамнезе заболеваний со стороны желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы: язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, заболевания, сопровождающиеся цитолитическим синдромом и печеночной недостаточностью.
- Наличие в анамнезе психических расстройств.
- Соматическая патология в стадии обострения.
- Патология со стороны эндокринной системы
- Изменения биохимических анализов крови до лечения (повышенный уровень АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы и др.)
- Пациенты, которые нерегулярно принимали препарат (некомплаентные к терапии).

- Добровольно отказавшиеся от участия в исследовании**.**

Критерии оценки эффективности терапии:

- Динамика клинических проявлений акне по ДИА.
- Динамика дерматоскопической картины заболевания.
- Оценка частоты рецидивов в течение 3-5-летнего диспансерного наблюдения.
- Оценка качества жизни до и после лечения.

2.2.8. Статистические обработка результатов исследования.

Статистическую обработку материала проводили с использованием пакета статистических программ «Statistica 16.0» для персонального компьютера. Данные анкет шифоровали в Excel. Описательная статистика количественных признаков представлена средними и среднеквадратическими отклонениями (в формате M±m). Непараметрический критерий $\chi 2$ 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 $p<0,05$.

ГЛАВА 3.
РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Встречаемость акне в структуре дерматологической патологии (ретроспективный анализ)

Проведен ретроспективный анализ 30222 амбулаторных карт дерматологических больных, обратившихся на консультативный прием к дерматологам в консультативную поликлинику ГКБ №14 им. В.Г. Короленко (г. Москва) и Институт аллергологии и клинической иммунологии (г. Москва) за тринадцать лет (2003-2015 гг.).

Доля пациентов с различными клиническими формами акне в структуре дерматологической патологии составляла 12,6% (3808 больных). Иными словами, каждый восьмой пациент имел ту или иную форму акне.

Проведен анализ распределения всей выборки больных акне с учетом гендерных характеристик (Рисунок 3).

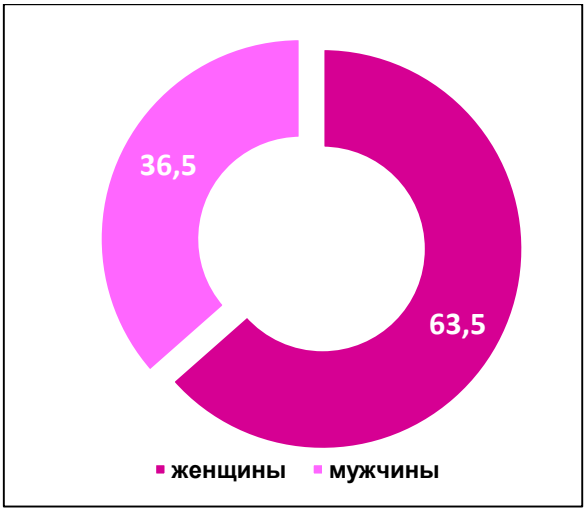


Рисунок 3 – Распределение все выборки больных с акне с учетом пола (N=3808, %)

Женщины преобладали над мужчинами в 1,7 раза – 63,5% (2417) против 36,5% (1391). Это закономерно, т.к. женщины уделяют больше внимания своему внешнему виду.

Встречаемость больных с акне в динамике за 13 лет представлена на рисунке (Рисунок 4).

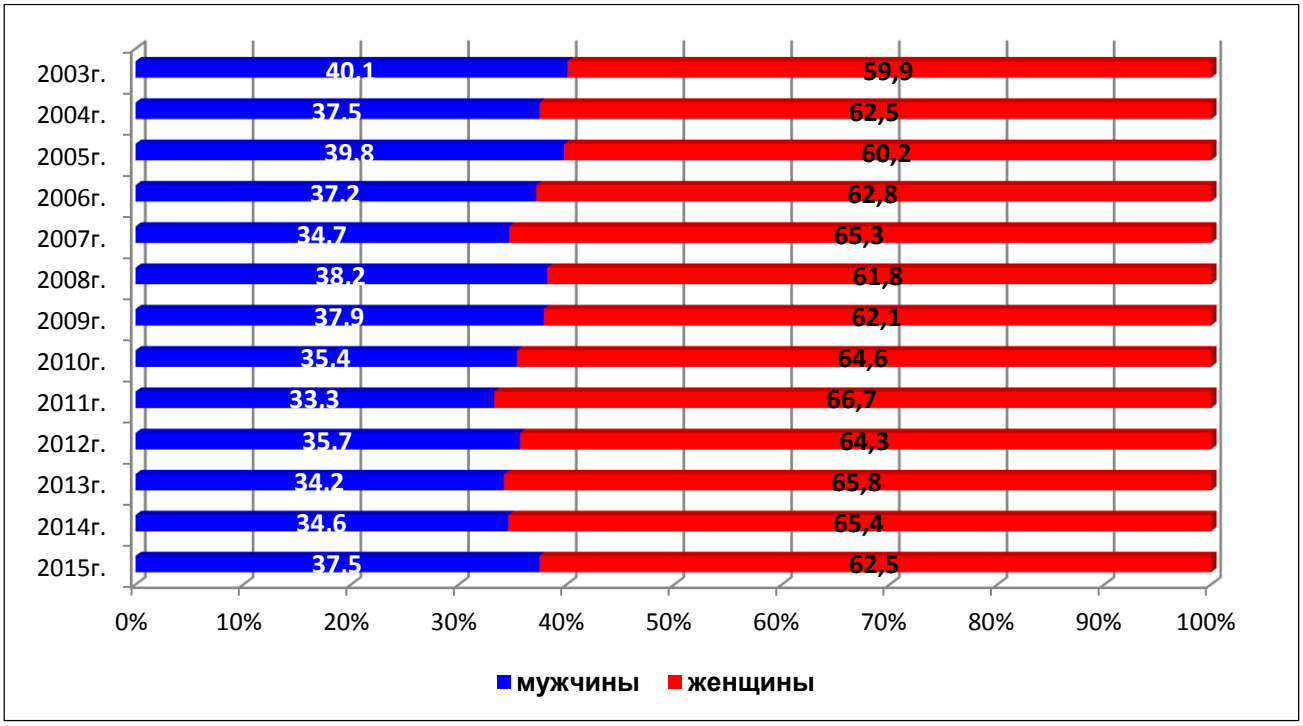


Рисунок 4 – Динамика ежегодной встречаемости больных с акне с учетом пола на протяжение 13 лет (2003-2015 гг.)

На протяжении 13 лет (2004-2015 гг.) сохранялась четкая закономерность соотношения больных акне женщин к мужчинам 1:1,5-1,7.

Возраст пациентов с акне был от 14 до 54 лет. Дебют заболеваемости у женщин приходился на 13 лет, у мужчин – 16 лет (Рисунок 5).

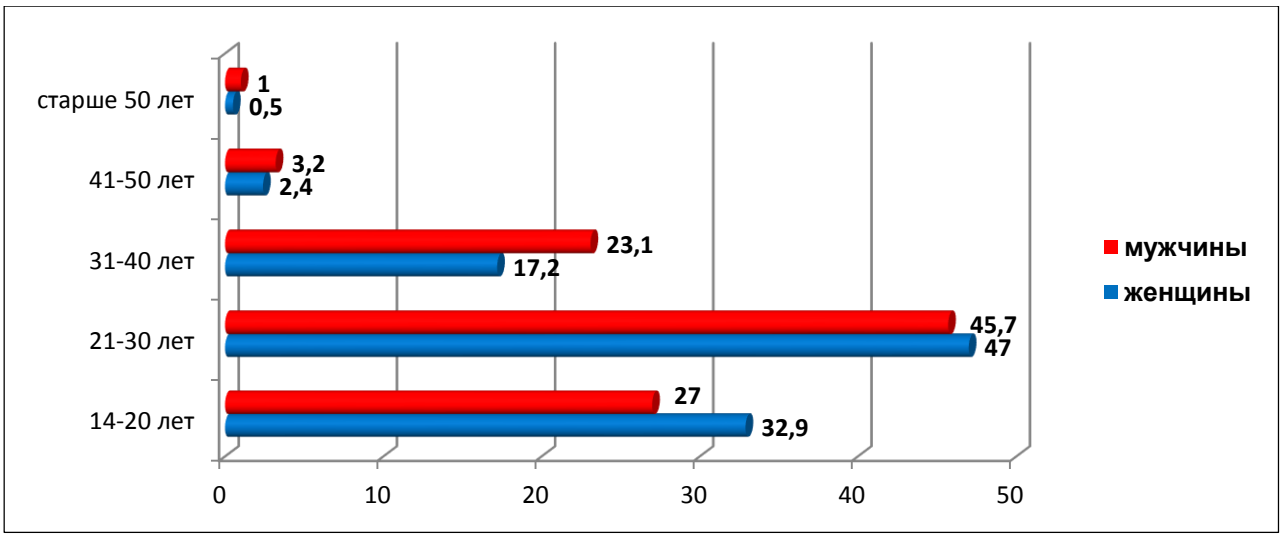


Рисунок 5 – Распределение пациентов с акне с учетом возраста (N=3808, %)

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

Распределение пациентов с учетом клинической формы акне представлено на рисунке (Рисунок 6)

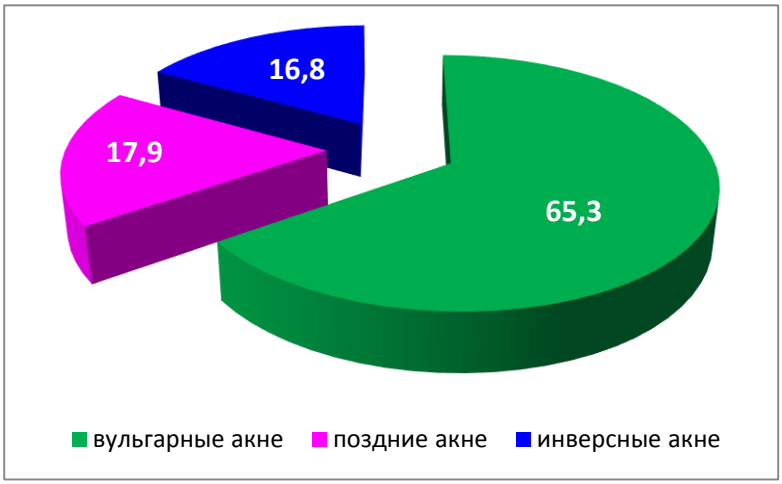


Рисунок 6 – Распределение больных с учетом клинической формы акне (N=3808, %).

Преобладали пациенты с вульгарными акне 65,3% (2486) больных, с поздними акне – 17,9% (683), инверсными акне, включая абсцедирующий и подрывающий фолликулит Гоффмана – 16,8% (639) больных.

Оценена динамика встречаемости различных клинических форм акне ежегодно на протяжении 13 лет (2003-2015 гг.) представлена на рисунке 7.

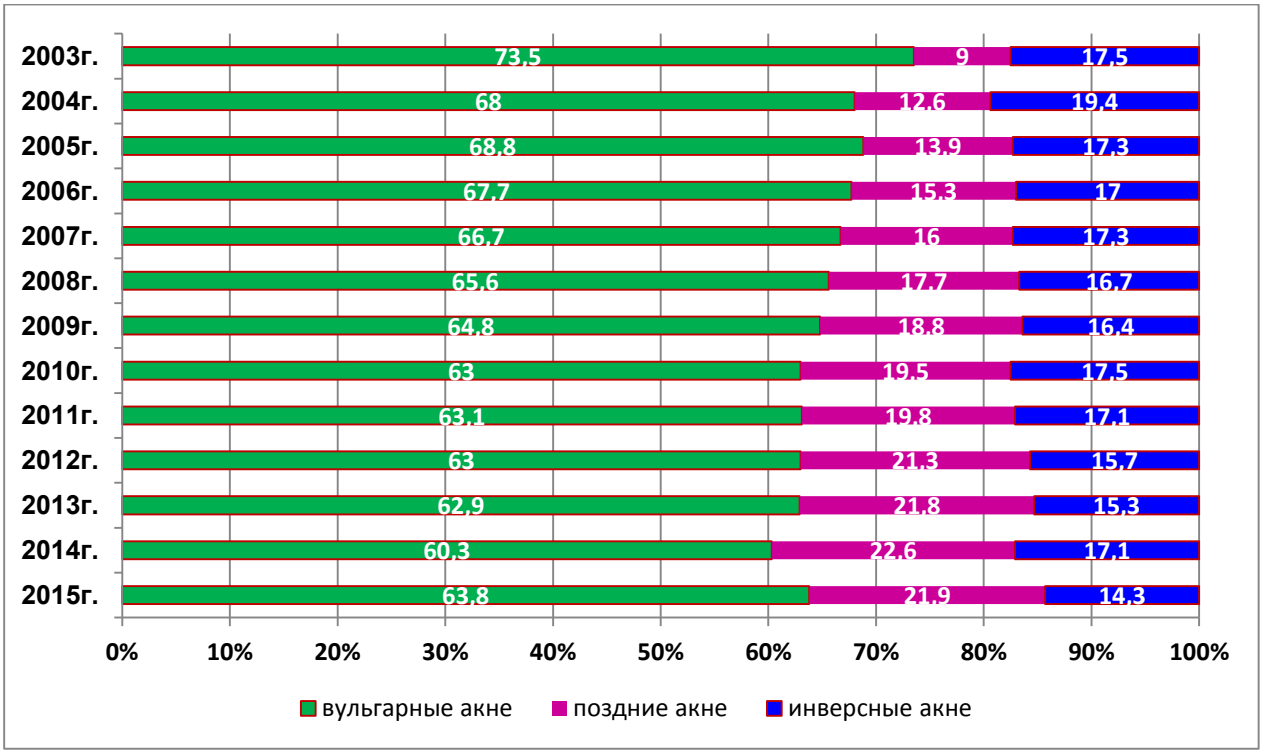


Рисунок 7 – Динамика встречаемость пациентов с различными клиническими формами акне ежегодно на протяжение 13 лет (2003-2015 гг.)

При практически одинаковой встречаемости вульгарных акне на протяжении 12 лет – 60,3% (2014) – 68,8% (2005) ($p>0,05$), лишь в 2003 г. этот показатель был несколько выше – 73,5% ($p<0,05$). Иная закономерность наблюдалась для поздних акне. Из года в год этот показатель по сравнению с 2003 г. увеличивался в 1,4 – 1,5 – 1,7 – 1,8 – 2,0 – 2,1 – 2,2 –2,4 – 2,4 – 2,5 –2,4 раза ($p<0,05$). Встречаемость инверсных акне на протяжение 12 лет была стабильной: 14,3% (2015) – 17,5% (2003, 2010). И только в 2004 г. наблюдался незначительный рост частоты регистрации инверсных акне по сравнению с 2015 г. в 1,4 раза (19,3% против 14,3%) ($p<0,05$).

Полученные результаты согласуются с данными отечественных и зарубежных авторов, которые указывают на увеличение численности больных поздними акне в структуре клинических форм данной патологии. Однако анализ этой закономерности при ретроспективном анализе за 13 лет выполнен впервые.

Анализ распределения больных акне с учетом давности заболевания по полу представлен на рисунке 8.

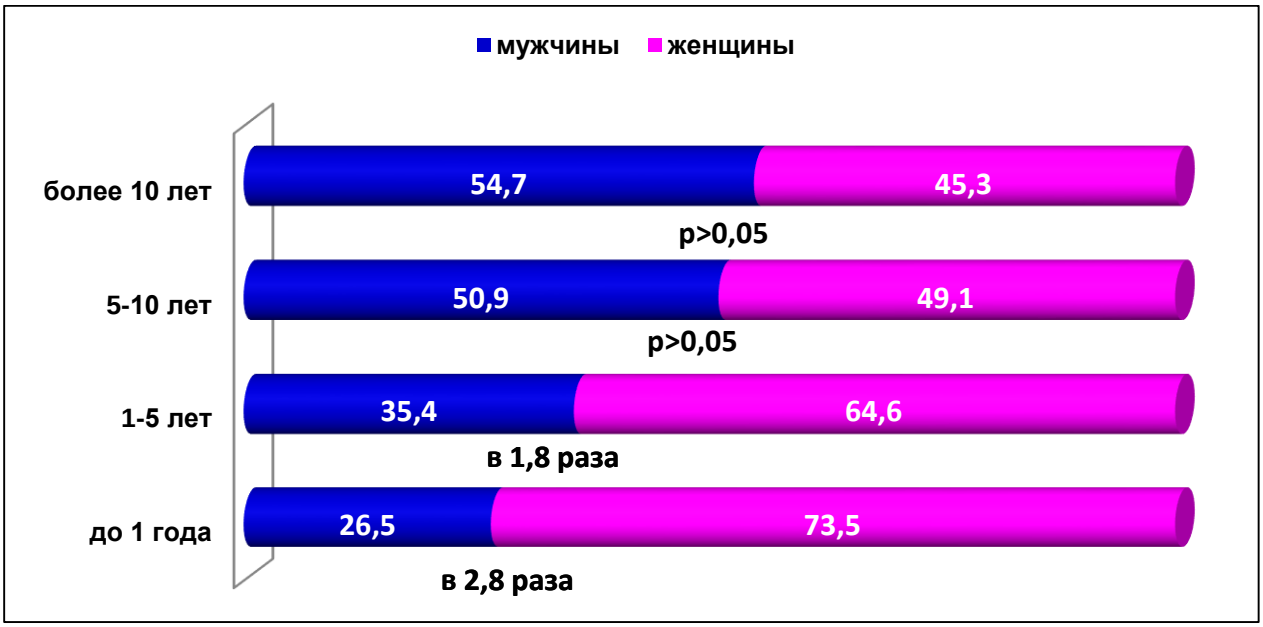


Рисунок 8 – Распределение больных с акне с учетом длительности заболевания и пола (N=3808, %).

При давности заболевания до года женщины обращались к врачу в 2,8 раза чаще мужчин (73,5% против 26,5%), а при давности от 1 года до 5 лет – в 1,8 раза чаще (64,6% против 35,4%). Установлено отсутствие отличий по полу при давности заболевания от 5 до 10 лет (49,1% и 50,9%) и старше 10 лет (45,3% и 54,7%). Иными словами, давность заболевания до 5 лет преобладала у женщин в 2,8 (до года) и 1,8 раза (от года до 5 лет) ($p<0,05$). Отличия по полу при давности заболевания более 5 лет отсутствовали ($p>0,05$).

Акне относятся к группе мультифакториальных дерматозов, наследственная предрасположенность к данному заболеванию в целом по выборке выявлена у 2280 (59,9%) больных. Изучена частота наследственной предрасположенности к акне с учетом пола (рисунке 9).

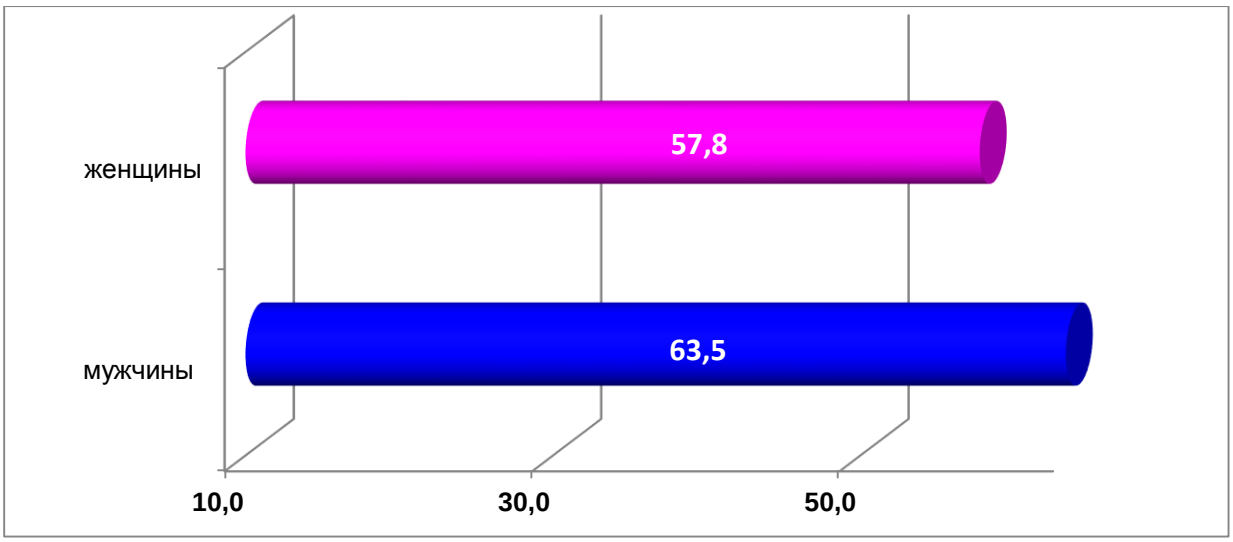


Рисунок 9 – Распределение больных с акне с наследственной предрасположенностью к заболеванию с учетом пола (N=3808, %).

Регистрация наследственной предрасположенности у мужчин (63,5%) и женщин (57,8%) достоверно не отличалась (p>0,05). Более половины мужчин и женщин (56,9%) отметили наличие дерматоза у родственников первой линии родства.

Особый интерес представлял ретроспективный анализ предшествующей терапии при наличии акне. Предварительное лечение с использованием его различных вариантов получали 78,7% больных. Анализ этого фактора с учетом пола пациентов представлен на рисунке 10.

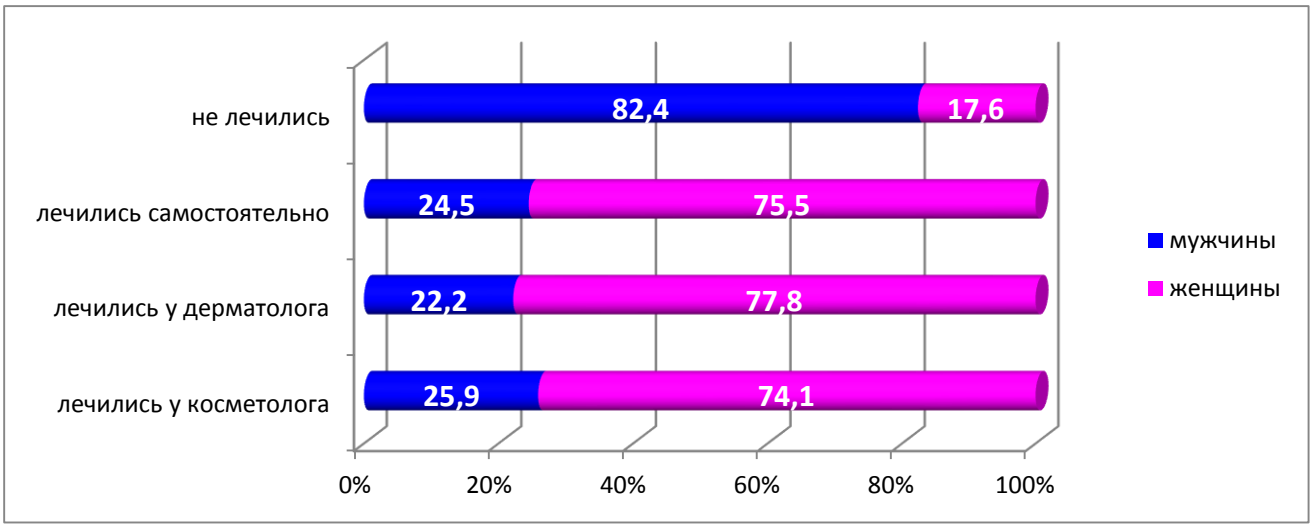


Рисунок 10 – Распределение больных с акне с учетом различных вариантов предшествующей терапии и полу (N=3808, %).

Больные акне для лечения заболевания обращались к дерматологам, косметологам и лечились самостоятельно по совету друзей, родственников, сотрудников аптек. Значимую роль играла реклама в средствах массовой информации. Интересно отметить, что 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.

Подводя итог данной главе можно заключить, что встречаемость больных акне в структуре дерматологической патологии по данным ретроспективного анализа 30222 амбулаторных карт составила 12,6%. Преобладали больные в возрасте 21-30 лет, без различия по полу: мужчины (47%), женщин (45,7%), в возрастных группах старше 30 лет лидировали мужчины ($p<0,05$). Соотношения мужчины/женщины (1:1,5-1,7) на протяжении 13 лет было стабильным. Давность заболевания до 5 лет преобладала у женщин: в 2,8 (до года) и 1,8 раза (от года до 5 лет) ($p<0,05$). Наследственная предрасположенность имела место у 59,9% больных. Встречаемость вульгарных акне была практически однозначной – 60,3% (2014) – 68,8% (2005) ($p>0,05$), поздних акне по сравнению с 2003 г. увеличивалась из года в год: 1,4 – 1,5 – 1,7 – 1,8 – 2,0 – 2,1 – 2,2 –2,4 – 2,4 – 2,5 – 2,4 раза ($p<0,05$), а инверсных акне – была стабильной: 14,3% (2015) – 17,5% (2003, 2010). Лечение различными методами получали 78,7% больных. Обращение к дерматологу, косметологу, и самолечение мужчины и женщины практиковали при стабильном соотношении 1:3.

Глава 3.2. Оценка приверженности больных акне к лечению

Учитывая, что эффективность лечения больных акне ИТ напрямую связана с выполнением инструкции фирмы производителя и рекомендациями врача по применению препарата, проведена оценка приверженности больных акне к лечению.

Эффективность терапии ИТ определяется, помимо фармакологических критериев препарата, отношением самого пациента к лечению. В настоящее время этот критерий обозначатся как приверженность больного к терапии. Для его оценки нами использована шкала Мориски-Грина, включающая 4 вопроса.

В таблице 3. представлены результаты тестирования пациентов по определению комплаенса в процессе терапии. В подавляющем большинстве случаев тестирование проводилось к концу 2 месяца терапии ИТ.

Таблица 3 – Приверженность больных к терапии ИТ с учетом клинической формы акне (N=776, %)

Клиническая форма акне	Комплаентные пациенты (N=534)		Некомплаентные пациенты (N=242)	
	Абс.	%	Абс.	%
Вульгарные акне (N=328)	179	54,6	149	45,4
средняя степень (N=231)	108	46,8	123	53,2
тяжелая степень (N=97)	71	73,2	26	26,8
Конглобатные акне (N= 79)	69	87,3	10	12,7
Инверсные акне (N=51)	37	72,5	14	27,5
Поздние акне (N=318):	249	78,3	69	21,7
средняя степень (N=233)	177	76,0	56	24,0
тяжелая степень (N=85)	72	84,7	13	15,3
Значение комплаенса	4,0 балла		2,3±0,9 балла	

Из 776 пациентов с акне приверженными к терапии были только 2/3 (534 или 68,8%). Число некомплаентных к терапии больных было 242 (31,2%). Максимальное значение комплаенса, соответствующее 4 баллам, свидетельствовало о том, что больной выполняет все требования и рекомендации

по использованию препарата. Именно этот контингент включен нами в дальнейшее исследование.

Существенно, что значения комплаенса, равные 4 баллам, зарегистрированы у пациентов с более тяжелыми клиническими проявлениями заболевания – у 249 (79,8%) из 312. Это больные с конглобатными (87,3%), поздними акне тяжелой степени (84,7%), вульгарными акне тяжелой степени (73,2%) и инверсными акне (72,5%). У пациентов со средней степенью тяжести вульгарных и поздних акне (N=464) комплаентных пациентов было 285 (61,4%), что достоверно в 1,3 раза меньше, чем с тяжелыми формами заболевания (61,4% против 79,8%). При поздних акне средней степени тяжести (76%) регистрация приверженных к терапии больных не отличалась от таковой у пациентов с тяжелыми формами.

Значение комплаенса во всей группе пациентов неприверженных к терапии составляло 2,3±0,9 балла.

Изучение факторов, влияющих на снижение комплаенса показало следующие результаты (Таблица 4)

Таблица 4 – Факторы, влияющие на снижение комплаенса у больных акне

Факторы	абс.	%	M±m
Вся выборка больных с акне некомплаентных к терапии (N=242)			
Пол больных: мужчины женщины	 164 78	 67,8 32,2	 2,1±0,8 2,8±1,1
Давность заболевания: до 5 лет более 5 лет	 177 65	 73,1 26,9	 1,9±1,4 2,3±0,7
Больные, некомплаентные к терапии со средней степенью тяжести вульгарных и поздних акне (N=178)			
Разрешение акне-элементов рубцами: с рубцами без рубцов	 49 129	 27,5 72,5	 1,8±1,4 2,4±0,7

Статистическая обработка материала позволила установить, что снижение комплаенса зависело, в основном от трех факторов. Это пол больных, давность заболевания и разрешение акне-элементов без образования рубцов. В группе

пациентов мало приверженных к терапии ИТ мужчины достоверно в 2,1 раза преобладали над женщинами (67,8% против 32,2%), индекс комплаенса достоверно не отличался (2,1±0,8 и 2,8±1,1, соответственно) ($p>0,05$). При давности заболевания до 5 лет этот показатель был достоверно в 2,7 раза выше, чем при давности более 5 лет (73,1% против 26,9%), а значение индекса комплаенса также, как и в первом случае, не отличалось (2,3±0,7 и 1,9±1,4) ($p>0,05$).

У пациентов с вульгарными и поздними акне средней степени тяжести низкий уровень комплаенса регистрировался достоверно в 2,6 чаще (72,5% против 27,5%) в тех случаях, когда больные видели, что в процессе терапии разрешение акне-элементов не сопровождалось образованием рубцов. У больных с вульгарными акне средней тяжести это наблюдалось в 71,5%, а при поздних акне средней тяжести – в 74,5%.

В заключение можно констатировать, что приверженных к терапии среди больных акне было 68,8%, что дало возможность объективно оценить ее эффективность. Показатель комплаенса зависел от пола больных, тяжести заболевания, его давности и разрешения акне-элементов с образованием рубцов. Пациенты с комплаенсом 4 балла преобладали при конглобатных (87,3%) и поздних акне тяжелой степени (84,7%). Среди неприверженных к терапии пациентов преобладали мужчины (в 2,1 раза), больные с вульгарными акне средней степени тяжести (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%.

Глава 3.3. Диагностическая значимость дерматоскопии при акне

Дерматоскопия – информативный неинвазивный метод диагностики [85,90, 259]. В настоящее время дерматоскоп называют «стетоскопом» дерматолога [163]. В зарубежной литературе даже появился термин «инфламмоскопия». Он базируется на применении дерматоскопии при воспалительных заболеваниях кожи [360]. Публикации по использованию дерматоскопии при акне в доступной литературе отсутствуют.

Нами методом дерматоскопии обследовано 534 больных с различными клиническими формами акне. Опыт работы с большой выборкой больных позволил установить три предназначения дерматоскопии при акне.

1. Возможность проводить дифференциальную диагностику с розацеа, пиодермией на лице (Рисунки 11-13, таблицы 5,6).

2. Более точно оценивать степень тяжести процесса на основе использования ДИА, учитывающего численность акне-элементов на коже больных (таблицы 7,8).

3. Проводить оценку эффективности лечения акне.

Рисунок 11 – Дерматоскопическая картина акне до лечения

3.3.1. Дифференциальная диагностика акне с розацеа и пиодермией

Таблица 5 **–** Клинические дифференциально-диагностические критерии акне и розацеа

Критерии диагностики	Акне	Розацеа
Субъективные ощущения	Болезненность при наличии глубоких пустул и узлов	Зуд и жжение
Наличие комедонов	Имеются	Отсутствуют
Приуроченность папул и пустул к волосу	Характерно	Не характерно
Наличие телеангиэктазий	Отсутствуют	Имеются
Себорея	Чаще жирная себорея, реже – смешанная	Не типична
Воспаление кожи	Чаще процесс локальный – вокруг акне-элементов	Разлитой процесс, нередко сопровождающийся отеком кожи
Яркая эритема	Отсутствует	Типична
Гипертрихоз – маркер гиперандрогенемии	Наблюдается часто	Отсутствует
Наличие рубцов, чаще атрофических	Имеются практически всегда	Отсутствуют

Рисунок 12 – Дерматоскопическая картина розацеа (телеангиэктазии, папулы, не связанные с волосяным фолликулом)

Таблица 6 – Клинические дифференциально-диагностические критерии акне и пиодермии на лице

Критерии диагностики	Акне	Пиодермия на лице
Характер процесса	Хроническое течение	Чаще острый процесс
Наличие комедонов	Имеются	Отсутствуют
Приуроченность папул и пустул к волосу	Характерно	Не характерно
Первичные морфологические элементы	Акне (поверхностные и глубокие) Узлы	Чаще импетиго, реже остиофолликулиты и крайне редко – глубокие фолликулиты
Характер воспаления вокруг морфологических элементов	Эритема локальная в виде ободка вокруг акне-элементов	Пустулы располагаются на фоне эритема с выраженной инфильтрацией различного размера
Себорея	Чаще жирная себорея, реже – смешанная	Не типична
Гипертрихоз – маркер гиперандрогенемии	Наблюдается часто	Отсутствует
Наличие рубцов, чаще атрофических	Имеются практически всегда	Встречаются реже

Рисунок 13 – Дерматоскопическая картина пиодермии (пустулы не связаны с волосяным фолликулом)

Учитывая особенности течения дерматозов у больных, индивидуальные особенности зрения врачей, ограничение времени, отведенного на прием больного, предшествующую терапию, использование дерматоскопии позволяет более четко выявить указанные в таблице клинические критерии диагностики акне и розацеа.

3.3.2. Численность акне-элементов на коже при визуальном осмотре больных и при использовании дерматоскопии

Для оценки степени тяжести акне использован ДИА. Он базируется на подсчёте комедонов, папул, пустул и узлов (см. «Материалы и методы»).

Количество элементов	Комедоны	Папулы	Пустулы	Узлы
Отсутствуют	0	0	0	0
Единичные (до 5)	1	1	2	3
Умеренные (6-15)	2	2	3	4
Много (более 15)	3	3	4	5

Трактовку данных проводили по следующим критериям: лёгкая степень – от 1 до 5 баллов, средняя – от 6 до 10, тяжёлая – от 11 до 15.

Использование дерматоскопии позволило обратить внимание на то, что на месте визуально определяемой локальной эритемы при дерматоскопии видны

папулы. Кроме того, при визуально выявленных папулах дерматоскопически можно было определить формирование пустулы на ее поверхности. Это послужило поводом для сравнения числа различных акне-элементов, выявленных визуально и при использовании дерматоскопии.

Для этого проведено сравнение числа акне-элементов, выявленных у больных вульгарными папуло-пустулезными акне легкой степени тяжести (28) и поздними акне легкой степени тяжести (31) путем их подсчета визуально и с использованием метода дерматоскопии (Таблица 7).

Таблица 7 – Численность акне-элементов на коже больных с вульгарными папуло-пустулезными акне средней степени тяжести при визуальном осмотре больных и при использовании дерматоскопии (N=28)

Акне-элементы	Метод выявления акне-элементов		Отличие (%)
	Визуально	Дерматоскопия	
Комедоны	376	435	> на 15,6%
Папулы	428	472	> на 10,3%
Пустулы	385	422	> на 11%

Использование дерматоскопии при обследовании больных с вульгарными папуло-пустулезными акне легкой степени позволило выявить на коже больше комедонов на 15,6%, папул – на 10,3%, пустул – на 11% (Таблица 8).

Таблица 8 – Численность акне-элементов на коже дерматоскопии у больных с поздними акне средней степени тяжести при визуальном осмотре больных и при использовании дерматоскопии (N=31)

Акне-элементы	Метод выявления акне-элементов		Отличие (%)
	Визуально	Дерматоскопия	
Комедоны	93	102	> на 9,7%
Папулы	357	398	> на 11,5%
Пустулы	385	426	> на 10,6%

Обследование больных поздними акне средней степени с использованием дерматоскопии позволило выявить на коже больше комедонов на 9,7%, папул – на 11,5%, пустул – на 10,6%.

На основании данных дерматоскопии легкая степень тяжести процесса была изменена на среднюю 7 (25%) больным с вульгарными папуло-пустулезными акне и 6 (19,4%) больным с поздними акне.

Таким образом, использование дерматоскопии значимо для проведения дифференциальной диагностики акне с другими дерматозами, более точного определения степени тяжести процесса, выбора тактики лечения, проведения оценки эффективности лечения.

3.4. Особенности течения акне (проспективный анализ)

В исследование вошли 534 больных с различными клиническими формами акне средней и тяжелой степени. Все они дали информированное согласие на участие в исследовании и прошли тестирование на определение уровня комплаенса. В исследование включены пациенты только со значением комплаенса 4 балла. Для унификации исследования на всех больных заполнялся авторский вариант «Индивидуальной регистрационной карты больного акне» (Приложение. 1).

Использована классификация акне, предложенная European Evidence-based (S3) Guidelines for the Treatment of Acne [327]. Разделение пациентов с поздними акне на подргуппы проводилось согласно B.Dreno et.all. (2012 г.) [211]: стойкие акне с дебютом в подростковом возрасте и продолжающиеся или рецидивирующие у взрослых, и акне позднего дебюта, возникающие во взрослом состоянии. Возраст пациентов с вульгарными акне был в переделах от 12 до 24 лет, а поздними акне – от 25 до 44 лет. Распределение больных акне с учетом клинической формы заболевания (N=534, %) представлено на рисунке 14.

Рисунок 14 – Распределение больных акне с учетом клинической формы заболевания (N=534, %).

Почти половину выборки (46,7%) составляли больные с поздними акне, среди которых в 2,5 раза преобладали пациенты с поздними акне средней степени тяжести по сравнению с поздними акне тяжелой степени тяжести (33,2% против 13,5%) ($p<0,05$) (рисунки 16, 18). 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%) ($p<0,05$) (Рисунки 15-17). Конглобатные (12,9%) и инверсные (6,9%) акне встречали реже.

Рисунок 15 – Вульгарные папуло-пустулезные акне тяжелой степени

Рисунок 16 – Поздние акне тяжелой степени

Рисунок 17 – Вульгарные папуло-пустулезные акне средней степени тяжести

Рисунок 18 – Поздние акне средней степени тяжести

3.4.1. Особенности течения акне с учетом пола больных

Оценка особенностей течения акне у мужчин и женщин проводилась с учетом каждой клинической формы, в том числе при их сравнении. Распределение больных акне по полу с учетом клинической формы заболевания (%) представлено на рисунке 19.

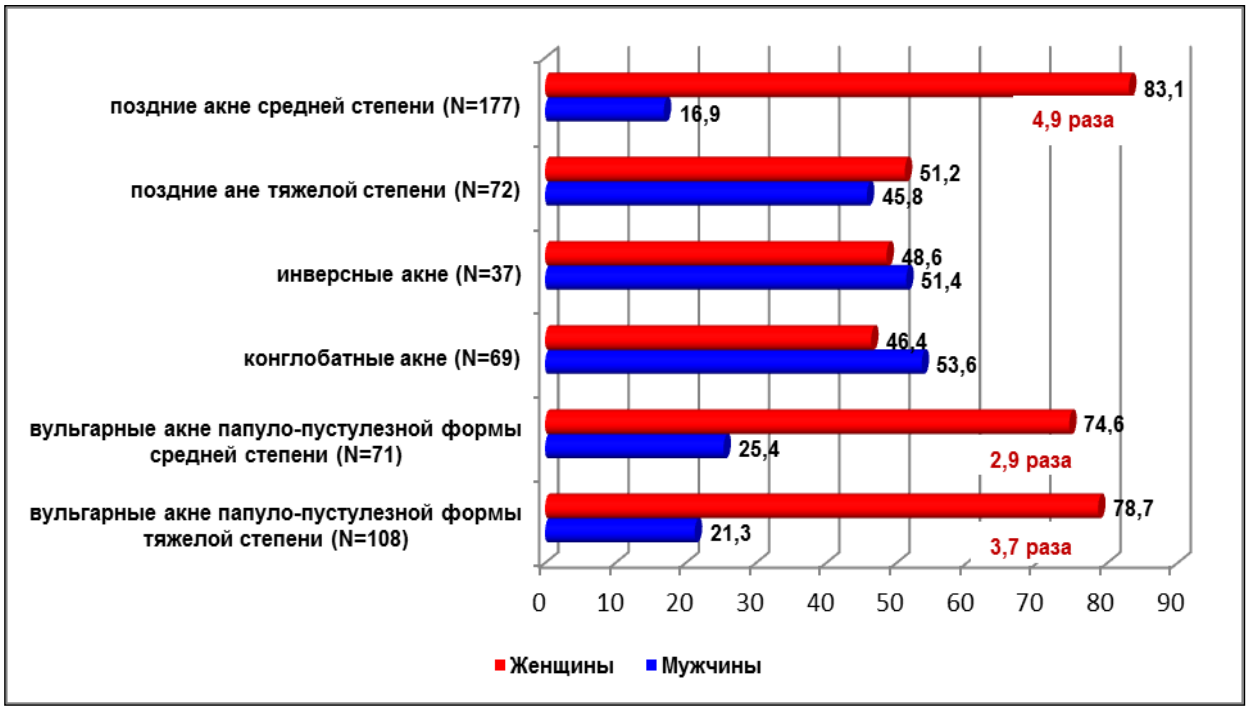


Рисунок 19 – Распределение больных акне по полу с учетом клинической формы заболевания (%).

Преобладание женщин зарегистрировано в 4,9 раза (83,1% против 16,9%) среди пациентов с поздними акне средней тяжести ($p<0,05$), в 2,9 раза – с вульгарными папуло-пустулезными акне средней степени (74,6% против 25,4%) ($p<0,05$), и в 3,7 раза – с вульгарными папуло-пустулезными акне тяжелой степени (78,7% против 21,3%) ($p<0,05$).

Достоверных различий по полу у мужчин и женщин с поздними акне тяжелой степени (45,8% и 51,2%), инверсными (51,4% и 48,6%) и конглобатными акне (53,6% и 46,4%) не выявлено ($p>0,05$).

Изучение возраста дебюта различных клинических форм акне с учетом пола больных представлено в таблице 9.

Таблица 9 – Возраст дебюта различных клинических форм акне с учетом пола больных

Клиническая форма акне	Возраст дебюта акне	
	Мужчины	Женщины
Вульгарные акне папуло-пустулезные тяжелой степени	16,1±1,2	13,6±1,5
Вульгарные акне папуло-пустулезные средней степени	16,1±0,8	12,6±1,4
Конглобатные акне	15,9±1,0	13,2±0,9
Инверсные акне	16,2±1,2	14,2±1,6
Поздние акне стойкие тяжелой степени	16,3±1,2	14,4±1,9
Поздние акне стойкие средней степени	16,1±0,9	13,6±1,4
Поздние акне позднего дебюта тяжелой степени	37,6±3,8*	30,3±2,8*
Поздние акне позднего дебюта средней степени	35,7±5,8*	30,2±4,0*

*наличие достоверных различий в группах

При всех клинических формах акне дебют заболевания наблюдался у женщин несколько раньше, чем у мужчин. Достоверные отличия отсутствовали при вульгарных акне средней (12,6±1,4 против16,1±0,8) и тяжелой степени (13,6±1,5 против 16,1±1,2), конглобатных (13,2±0,9 против 15,9±1,0) и инверсных (14,2±1,6 против 16,2±1,2), а также при и поздних акне стойкого течения средней (13,6±1,4 против 16,1±0,9) и тяжелой (14,4±1,9 против 16,3±1,2) степеней. 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%) ($p>0,05$) (рисунок 20).

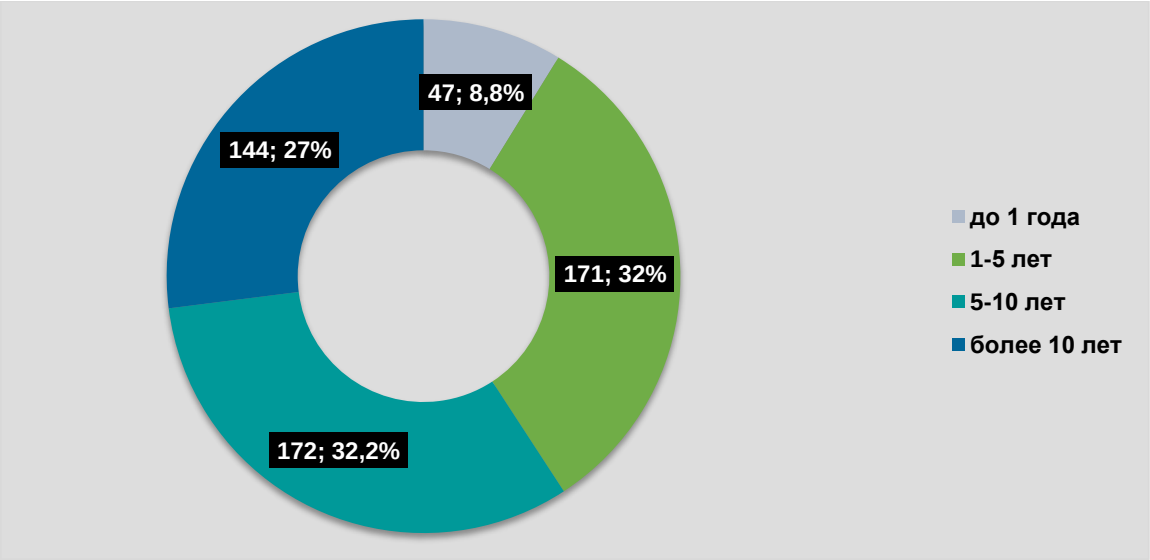


Рисунок 20 – Распределение больных акне с учетом давности заболевания (N=534, абс., %).

В таблице 10. представлено распределение пациентов обоего пола по давности заболевания с различными клиническими формами акне.

Таблица 10 –Давность заболевания у больных с различными клиническими формами акне с учетом пола

Клиническая форма акне	Давность заболевания			
	Мужчины		Женщины	
	Колебания значений	Средние значения	Колебания значений	Средние значения
Вульгарные акне папуло-пустулезной формы тяжелой степени	От 6 мес. до 9 лет, Мо 4 года	5,2±2,5*	От 1 мес. до 13 лет Мо 6 лет	6,8±2,7*
Вульгарные акне папуло-пустулезной формы средней степени	От 8 мес. до 9 лет, Мо=6 лет	5,0±2,4*	От 4 мес. до 13 лет, Мо=8 лет	6,9±3,0*
Конглобатные акне	От 2 до 8 лет, Мо 4 года	4,5±1,8*	От 3 мес. до 11 лет, Мо 5 лет	6,4±2,8*
Инверсные акне	От 3 до 11 лет, Мо=7	6,9±1,8	От 3 до 8 лет, Мо=8	6,1±1,7
Поздние акне стойкие, тяжелой степени	От 7 до 25 лет, Мо=13 лет	14,6±4,6*	От 11 до 30 лет Мо 13 лет	19,6±6,1*
Поздние акне стойкие, средней степени	От 9 до 28, Мо 11 лет	18,7±6,4	От 10 до 32 лет, Мо17 лет	20,7±6,2
Поздние акне позднего дебюта, тяжелой степени	От 2 мес. до 12, Мо 2 мес.	3,1±3,5*	От 4 мес. до 17 лет, Мо 3 года	4,0±3,9*
Поздние акне позднего дебюта, средней степени	От 1 мес. до 3, Мо 2 года	1,4±0,9*	От 1 мес. до 10, Мо 2 года	3,5±2,5*

*наличие достоверных различий в группах

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).

3.4.2. Роль триггерных факторов в патогенезе акне

С учетом критериев отбора больных акне для лечения ИТ соматическая патология регистрировалась редко. В ее структуре преобладали заболевания органов пищеварения и гепатобилиарной системы (19,7%) с лидированием хронического гастрита вне обострения (71,4%). Вегетососудистая дистония (3,7%) и заболевания лор-органов (2,8%) отметили единичные пациенты.

Общеизвестно влияние на течение акне различных триггерных факторов. Распределение больных акне с учетом их разнообразия представлено на рисунке 21.

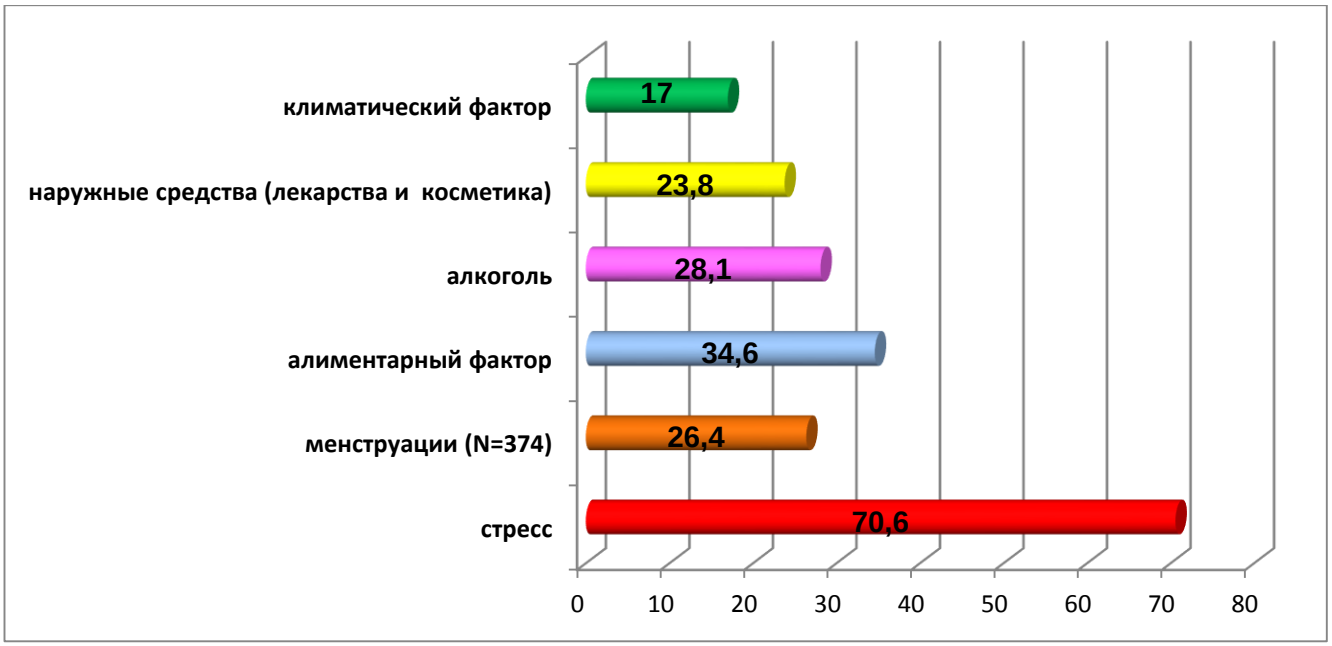


Рисунок 21 – Распределение больных акне с учетом триггерных факторов, способствующих обострению заболевания (N=534, %).

Почти у ¾ (70,6%) больных акне обострение процесса наблюдалось после нервного стресса. В трети случаев (34,6%) этому способствовал тот или иной алиментарный фактор. В этом случае причиной обострения не всегда являлась

патология ЖКТ, зарегистрированная только у 19,7% пациентов. У четверти женщин (26,4%) обострение процесса было связано с менструальным циклом. Причиной обострения акне являлись также употребление алкоголя (28,1%), прием лекарственных препаратов и использование косметических средств (23,8%), а также смена климата (17%).

Роль триггерных факторов в обострении процесса изучена с учетом различных клинических форм акне (таблице 11).

Существенно, что стресс достоверно чаще способствовал обострению процесса при поздних акне средней (91,5%) и тяжелой (86,1%) степени по сравнению с другими формами ($p<0,05$). Второе место по значимости этот фактор занимал при конглобатных акне (65,2%) и вульгарных акне папуло-пустулезной формы тяжелой степени (52,8%). В 1/3 случаев роль стресса была зарегистрирована у больных с вульгарными акне папуло-пустулезной формы средней степени (35,5%) и инверсными акне (35,1%).

Менструальный цикл наиболее часто вызывал обострение процесса у женщин с конглобатными акне (53,1%). По сравнению с данной группой менструации играли роль триггера в 1,3 раза реже (39,6%) ($p<0,05$) при поздних акне тяжелой степени; в 1,5 реже (35,9%) ($p<0,05$) – при вульгарных акне папуло-пустулезной формы средней степени; в 1,8 реже (28,3%) ($p<0,05$) – при поздних акне средней степени. Интересно отметить, что этот фактор был мало значимым при вульгарных акне папуло-пустулезной формы тяжелой степени (4,7%) и не был отмечен женщинами при инверсных акне.

Обострение акне от приема ряда пищевых продуктов преобладало у пациентов с поздними акне тяжелой степени (45,8%), конглобатными акне (44,9%). Однако этот фактор играл роль у трети больных с вульгарными акне папуло-пустулезной формы тяжелой степени (35,1%), с поздними акне средней степени (32,8%) и вульгарными акне папуло-пустулезной формы средней степени (32,4%).

Роль алкоголя была максимально значима при обострении процесса у больных с поздними акне тяжелой степени (44,4%) и конглобатными акне

(36,1%). Существенно, что при остальных формах акне процесс обострялся в 16,2% (инверсные) – 24,6% (конглобатные акне).

Максимальное значение роли лекарственных препаратов и косметических средств в обострении процесса зарегистрировано при поздних акне средней степени (39%); минимальные – при вульгарных акне папуло-пустулезной формы тяжелой степени (8,3%) и инверсных акне (8,1%). При других формах заболевания этот показатель был в пределах от 19,4% (поздние акне тяжелой степени) до 24,6% (конглобатные акне).

Показатель обострения процесса при изменении климатических условий был максимальным при вульгарных акне папуло-пустулезной формы средней степени (29,6%), минимальным – при вульгарных акне папуло-пустулезной формы тяжелой степени (5,6%) и не играл роль при инверсных акне (0%).

Использование ковариационного анализа Spearmen свидетельствует о высокой значимости триггерных факторов в обострении процесса при поздних акне тяжелой степени (r=0,58) и конглобатных акне (r=0,61). 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 в обострении процесс была максимальной при поздних акне средней степени (91,5%), менструаций – при конглобатных акне (52,1%), использования лекарственных препаратов и косметических средств – при поздних акне средней степени (39%), а климатического фактора – при вульгарных акне папуло-пустулезной формы средней степени (29,6%).

Таблица 11– Распределение больных акне с учетом клинической формы и частоты триггерных факторов (%)

Клинические формы акне	Стресс	Менструация	Алиментарный фактор	Алкоголь	Лекарственные препараты и косметические средства	Перемена климата
Всего (N=534)	70,6	26,4	34,6	28,1	23,8	17,0
Вульгарные акне папуло-пустулезной формы средней степени (N=71)	35,5	39,6	32,4	26,8	21,1	29,6
Вульгарные акне папуло-пустулезной формы тяжелой степени (N=108)	52,8	4,7	35,1	25,9	8,3	5,6
Конглобатные акне (N= 69)	65,2	53,1	44,9	36,1	24,6	15,9
Инверсные акне (N=37)	35,1	-	5,4	16,2	8,1	-
Поздние акне средней степени (N=177)	91,5	29,3	32,8	26,6	39,0	20,3
Поздние акне тяжелой степени (N= 72)	86,1	35,9	45,8	44,4	19,4	23,6

3.4.3. Анализ эффективности предшествующей терапии

Большинство больных акне ранее получали тот или иной вид терапии или пользовались услугами косметологов. К ним обращалось более четверти (26,8%) пациентов, причем женщины в 1,8 раза чаще, чем мужчины (30,7% против 17,5%) ($p<0,05$). Этот показатель проанализирован с учетом клинической формы акне (рисунок 22).

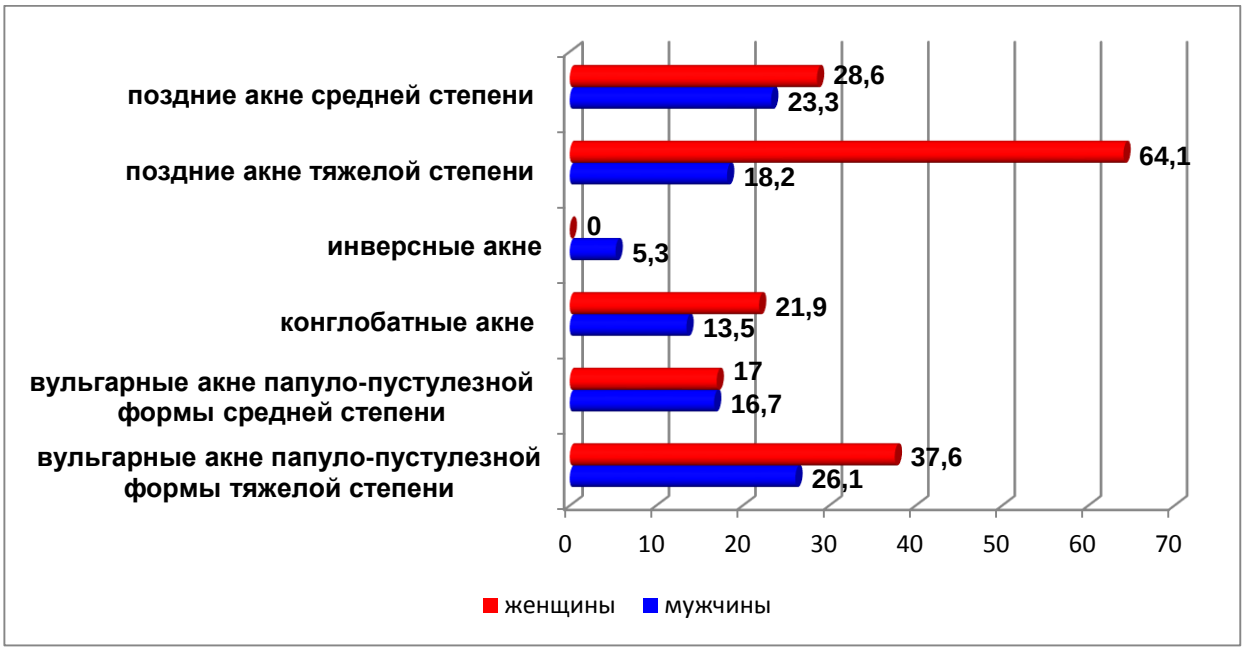


Рисунок 22 – Частота обращение пациентов с различными формами акне к косметологам с учетом пола (%)

Наиболее часто по данным анамнеза к косметологам обращались пациенты с поздними акне тяжелой степени, причем женщины в 3,5 раза чаще, чем мужчины (64,1% против 18,1%) ($p<0,05$). С определенной долей вероятности можно полагать, что косметические процедуры (механическая чистка, срединные пилинги и т.п.) способствовали прогрессированию процесса. При вульгарных акне папуло-пустулезной формы тяжелой степени женщины в 1,4 раза (37,6% против 26,1%) чаще посещали косметолога, а при конглобатных акне – в 1,6 раза чаще (21,9% против 13,5%) ($p<0,05$). При акне средней тяжести, как вульгарных папуло-пустулезных (17% и 16,7%), так и поздних акне (28,6% и 23,3%) различий по этому признаку не выявлено ($p>0,05$). Интересно отметить, что при инверсных акне к косметологу обращались только мужчины (5,3%).

Проведен анализ частоты рецидивов акне по данным анамнеза при использовании системной терапии ИТ. В целом по выборке рецидивы зарегистрированы в 6,9% случаев, причем у мужчин в 2,9 раза чаще, чем у женщин (12,5% против 4,3%) ($p<0,05$). Причиной этого могли быть различные факторы: несоблюдение курсовой дозы, нарушение схем лечения, самовольное прекращение приема препарата в случаях улучшения процесса на коже, самолечение и т.п.

На рисунке 23 представлена анамнестическая частота рецидивов, возникших у больных с различными формами акне после использования для системной терапии ИТ.

Рисунок 23 – Частота возникновения рецидивов у больных с различными формами акне после лечения ИТ по данным анамнеза с учетом пола (%).

С учетом пола рецидивы после приема ИТ возникали у мужчин значительно чаще, чем у женщин. При поздних акне тяжелой степени это регистрировалось в 9,3 раза чаще (24,2% против 2,6%), при поздних акне средней степени – в 3,2 раза (13,3% против 4,1%), при инверсных акне – в 1,9 раза (10,5% против 5,5%), при конглобатных акне – в 1,7 раза чаще (16,2% против 9,4%) ($p<0,05$). При вульгарных папуло-пустулезных акне, как средней, так и тяжелой степени, ИТ получали только женщины, а рецидивы заболевания наступили у них в 5,7% и 3,5% случаев.

Витамин А в виде системной терапии применяли в 4,1% случаев, одинаково часто у мужчин и женщин (4,4% и 4%)

Назначение системных антибиотиков наиболее часто практикуется врачами при акне. По данным анамнеза их получали более трети (37,8%) больных, причем женщины в 1,4 раза чаще (41,4% против 29,3%) ($p<0,05$) (Рисунок 24).

Рисунок 24 – Частота лечения антибиотиками больных с различными формами акне с учетом их пола (%).

Наиболее часто антибиотики различных фармакологических групп практически при всех формах акне, кроме конглобатных, получали женщины. Частота назначения антибиотиков у женщин варьировала от 23,1% (поздние акне тяжелой степени) до 72,2% (инверсные акне), а у мужчин – от 3% (поздние акне тяжелой степени) до 54,1% (конглобатные акне). Обращает на себя внимание факт редкого использования антибиотиков у лиц обоего пола при поздних акне тяжелой степени.

Наружная терапия является важным компонентом в комплексном лечении акне. По данным анамнеза ее использовали более трети (38,6%) больных, одинаково часто мужчины и женщины (41,9% и 37,2%) (Рисунок 25).

Рисунок 25 – Частота использования наружной терапии больными с различными формами акне с учетом их пола (%).

Частота использования наружной терапии для лечения акне у женщин варьировала от 20,8% (вульгарные папуло-пустулезные акне средней степени) до 61,5% (поздние акне тяжелой степени), а у мужчин – от 11,1% (вульгарные папуло-пустулезные акне средней степени) до 69,9% (вульгарные папуло-пустулезные акне тяжелой степени). Различия по полу установлены в использовании наружной терапии мужчинами при вульгарных папуло-пустулезных акне тяжелой степени (в 2,8 раза чаще) и конглобатных акне (в 2,1 раза) ($p<0,05$). Женщины чаще применяли наружную терапию при поздних акне тяжелой степени (в 1,8 раза) ($p<0,05$). Различий по полу в группах больных с поздними акне средней степени и инверсными акне не установлено ($p>0,05$).

Оральные контрацептивы для лечения акне применяли 23,5% женщин, при конглобатных (56,3%), вульгарных папуло-пустулезных акне тяжелой степени (34,1%) и средней степени (20,8%), поздних акне средней степени (19%).

3.4.4. Данные объективного осмотра

Тяжесть заболевания оценена с использованием ДИА. Для этого проводили подсчет комедонов, папул, пустул и узлов. Оценивалось число акне-элементов:

отсутствуют (0), единичные (от 1 до 5), умеренное количество (6-15), большое количество (более 15) (см. стр. 62. в главе материалы и методы). Наличие 1-2 узловых элементов свидетельствовало о тяжёлом течении акне. Трактовка данных проводилась по следующим критериям: лёгкая степень – от 1 до 5 баллов, средняя степень – от 6 до 10, тяжёлая степень – от 11 до 15. Максимальный индекс – 15 баллов. ДИА при различных формах акне с учетом пола больных представлен в таблице 12. и на рисунках 26, 27.

Таблица 12 – ДИА при различных клинических формах акне

Клиническая форма акне	Дерматологический индекс акне			
	Мужчины		Женщины	
	Колебания значений	Средние значения	Колебания значений	Средние значения
Вульгарные папуло-пустулезные акне тяжелой степени (ВАППТС)	11-14, Мо 14	13,6±0,9	11-14, Мо 14	13,3±0,8
Вульгарные акне папуло-пустулезные средней степени (ВАППСС)	8-10, Мо 9	9,1±0,9	6-10, Мо 9	8,2±1,2
Конглобатные акне (КА)	13-15, Мо 14	14,0±0,4	12-15, Мо 14	13,9±0,7
Инверсные акне (ИА)	12-14, Мо 13	13,2±0,7	11-14, Мо 13	12,9±0,9
Поздние акне стойкие, тяжелой степени (ПАТСС)	11-13, Мо 11	11,5±0,6	11-13, Мо 11	11,8±0,8
Поздние акне стойкие, средней степени (ПАССС)	6-9, Мо 7	7,1±1,0	6-9, Мо 6	7,1±1,0
Поздние акне позднего дебюта, тяжелой степени (ПАТСП	11-13, Мо 11	11,5±0,6	11-13, Мо 12	11,6±0,7
Поздние акне позднего дебюта, средней степени (ПАССП)	6-8, Мо 6	6,7±0,8	6-9, Мо 8	7,6±1,1

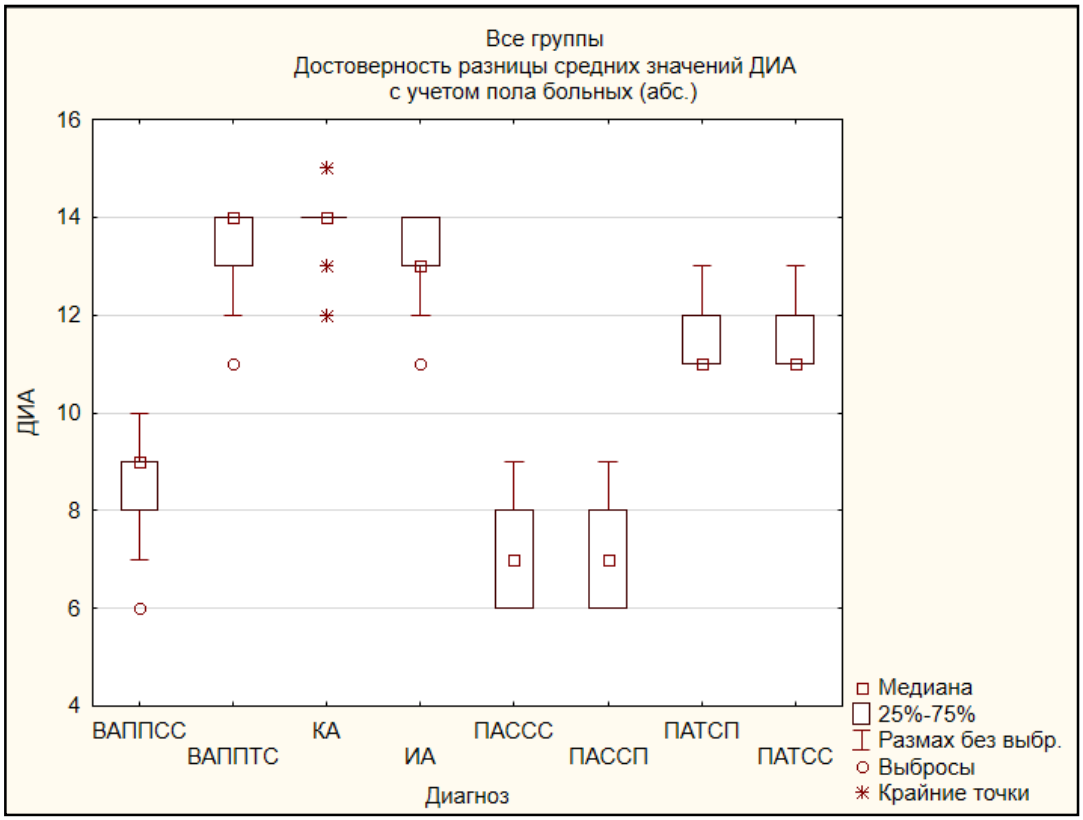
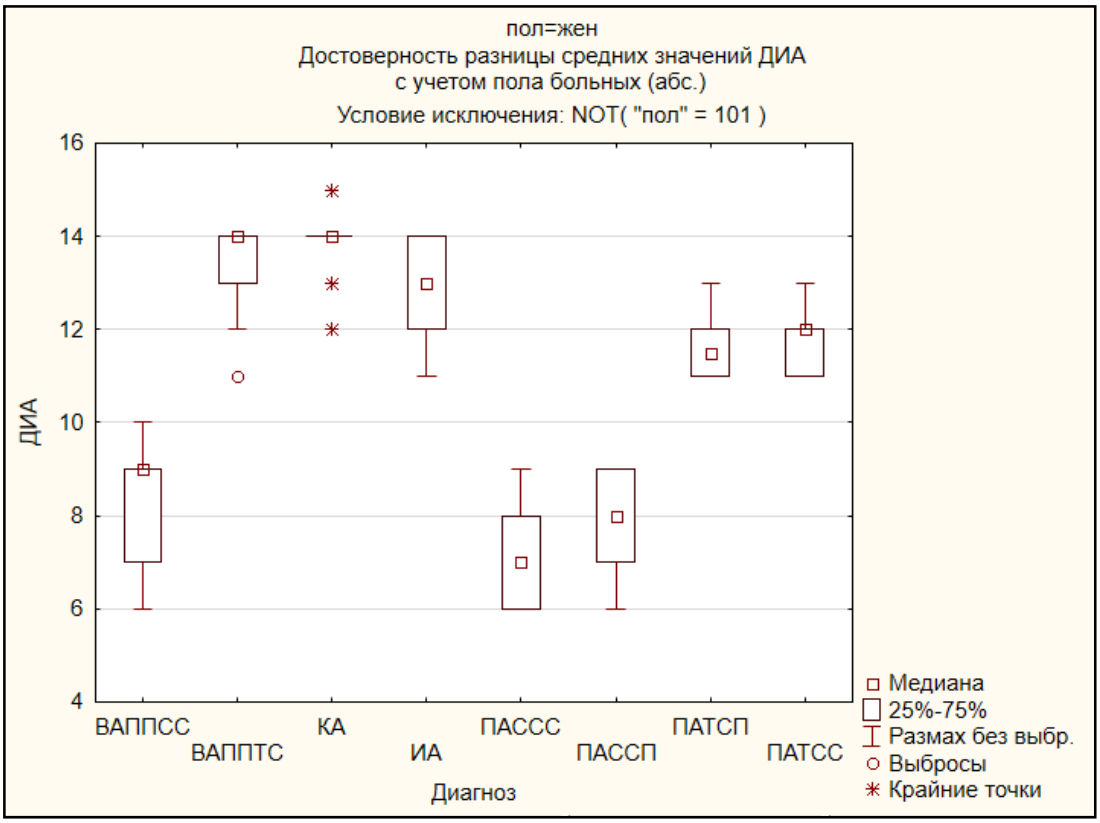


Рисунок 26 – Достоверность разницы средних значений ДИА с учетом клинической формы акне (абс.)



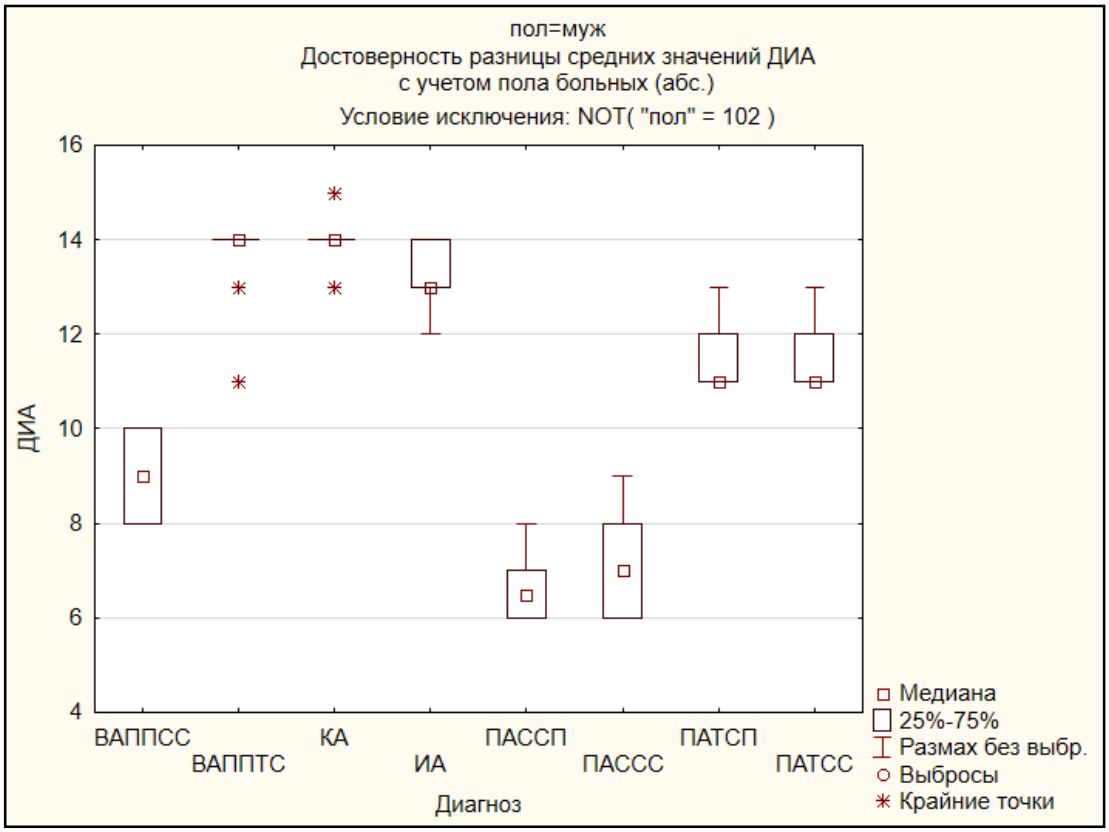


Рисунок 27 – Достоверность разницы средних значений ДИА с учетом пола больных (абс.)

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: 13,2±0,7 (м) и 12,9±0,9 (ж) при инверсных акне; 13,6±0,9 (м) и 13,3±0,8 (ж) при вульгарных акне папуло-пустулезных тяжелой степени; 14,0±0,4 (м) и 13,9±0,7(ж) при конглобатных акне.
- II группа – с тяжелым течением акне по ДИА, но с достоверным отличием ДИА от пациентов I группы: 11,5±0,6 (м) и 11,8±0,8 (ж) при поздних акне стойких, тяжелой степени; 11,5±0,6 (м), 11,6±0,7 (ж) при поздних акне позднего дебюта, тяжелой степени.
- III группа – со средней тяжестью акне по ДИА: 9,1±0,9 (м) и 8,2±1,2 (ж) при вульгарных акне папуло-пустулезных средней степени.

- IV группа – со средней тяжестью акне по ДИА, но с достоверным отличием ДИА от пациентов III группы: 6,7±0,8 (м) и 7,6±1,1(ж) при поздних акне позднего дебюта, средней степени; 7,1±1,0 (м) и 7,1±1,0 (ж) при поздних акне стойких, средней степени.

Оценка степени тяжести акне у мужчин и женщин с использованием ДИА свидетельствует, что вульгарные акне папуло-пустулезные 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). Первые протекают значительно тяжелее, чем поздние акне тяжелой степени, как стойкого течения (11,5±0,6 и 11,8±0,8), так и позднего дебюта (11,5±0,6 и 11,6±0,7). Тяжелое течение типично для инверсных акне (13,2±0,7 и 12,9±0,9).

Достоверных отличий при сравнительном анализе ДИА с учетом наследственной предрасположенности и ее отсутствии не выявлено.

Анализ распространенности процесса при различных клинических формах акне представлен на рисунке 28.

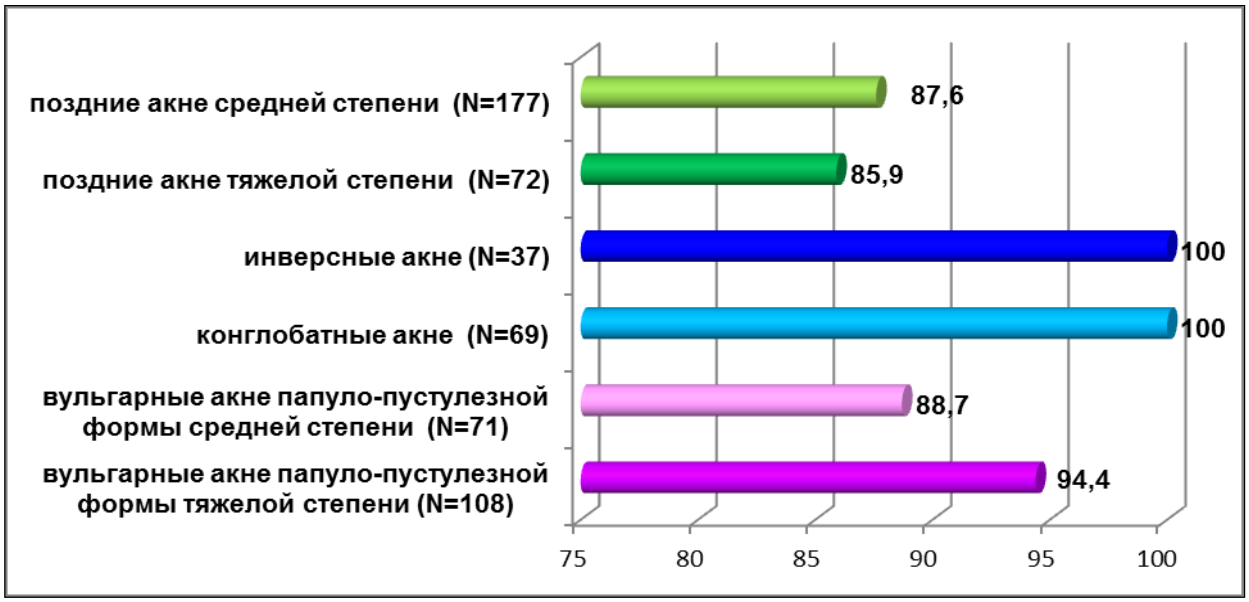


Рисунок 28 – Частота регистрации распространенного процесса (вовлечение 2 и более анатомических областей) при различных клинических формах акне (%).

Распространенный процесс (вовлечение 2 и более анатомических областей) регистрировался у 85,9% (поздние акне тяжелой степени) – 100% (конглобатные и

инверсные акне) больных при отсутствии достоверных отличий в группах (p>0,05) (Рисунок 29).

Рисунок 29 – Локализация акне элементов на лице, груди, спине, передней и задней поверхности шеи

Общеизвестно, что акне локализуется на себорейных участках кожного покрова. Нередко в процесс вовлекается несколько анатомических областей (Рисунок 30).

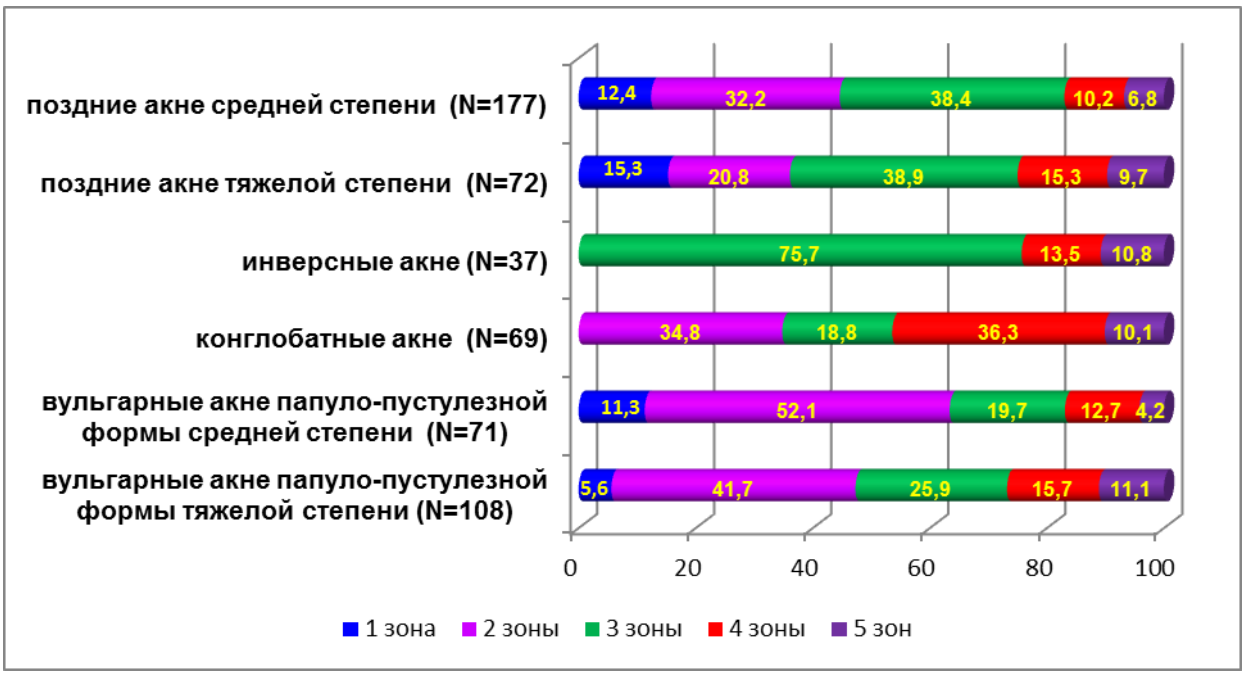


Рисунок 30 – Распределение больных различными формами акне с учетом числа анатомических областей, вовлеченных в процесс (%).

Лицо было поражено у всех 534 больных. При всех клинических формах акне в процесс вовлекалось по 5 анатомических областей. Поражение 1 зоны (лицо) регистрировалось редко: 5,6% (вульгарные акне папуло-пустулезной формы тяжелой степени) – 15,3% (поздние акне тяжелой степени). Поражение 2 анатомических зон в пределах половины случаев имели больные с вульгарными акне папуло-пустулезной формы средней (52,1%) и тяжелой (41,7%) степеней; в пределах трети – с конглобатными (34,8%) и поздними акне средней степени тяжести (32,2%); 1/5 – при поздних акне тяжелой степени (20,8%). Поражение 3 анатомических зон преобладало у пациентов с поздними акне тяжелой и средней степенями тяжести (38,9% и 38,3%, соответственно), 4 зон – при конглобатных акне (36,3%). Вовлечение 5 зон регистрировалось редко (4,2%-11,1%), преобладая у больных вульгарными акне тяжелой степени тяжести.

Важно отметить, что при инверсных акне на себорейных участках, без учета локализации в области апокриновых желез, процесс практически всегда был распространенным с поражение преимущественно 3 анатомических зон (75,7%), реже – 4 (13,5%) и 5 (10,8%) зон.

На рисунках 31-42 представлена частота локализации высыпаний при различных клинических формах акне на груди, спине, плечевом поясе, задней поверхности шеи.

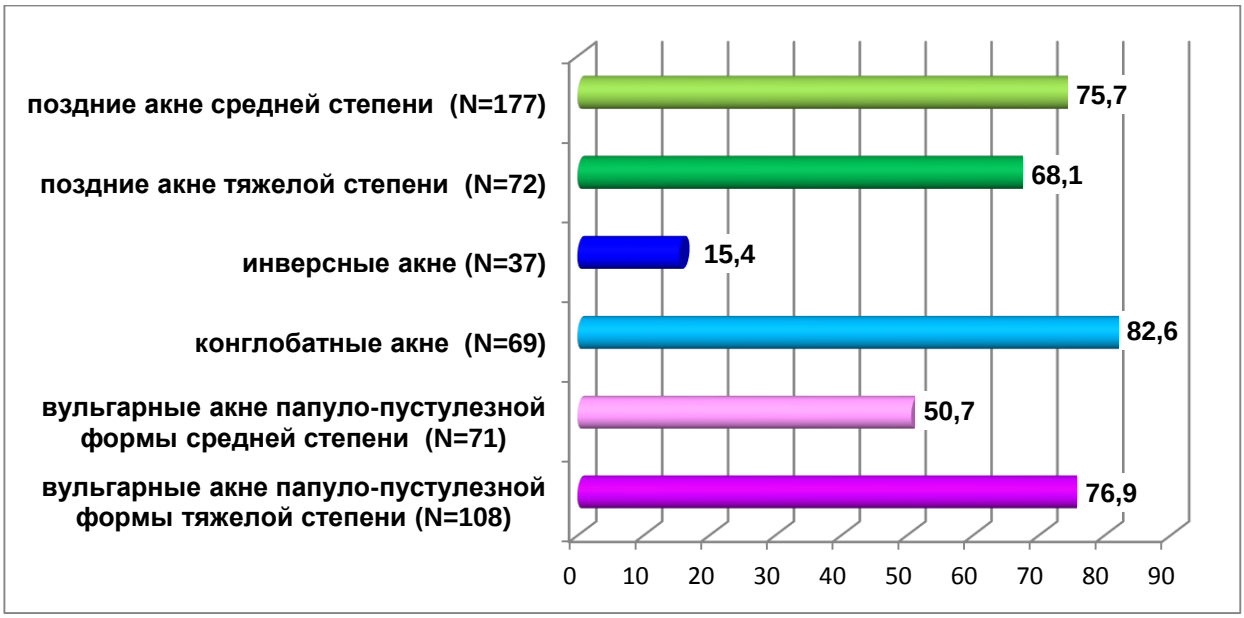


Рисунок 31 – Частота локализации высыпаний на груди при различных клинических формах акне (%).

На груди высыпания встречались часто при большинстве клинических форм акне (68,1-82,6%). Только при вульгарных акне папуло-пустулезной формы средней степени тяжести (50,7%) они регистрировались достоверно в 1,3-1,6 раза реже, а при инверсных акне (15,4%) – в 4,4-5,4 раза реже $p<0,05$).

Рисунок 32 – Конглобатные акне, локализация на груди

Рисунок 33. Поздние акне тяжелой степени, локализация на груди, разрешение акне-элементов келоидными рубцами

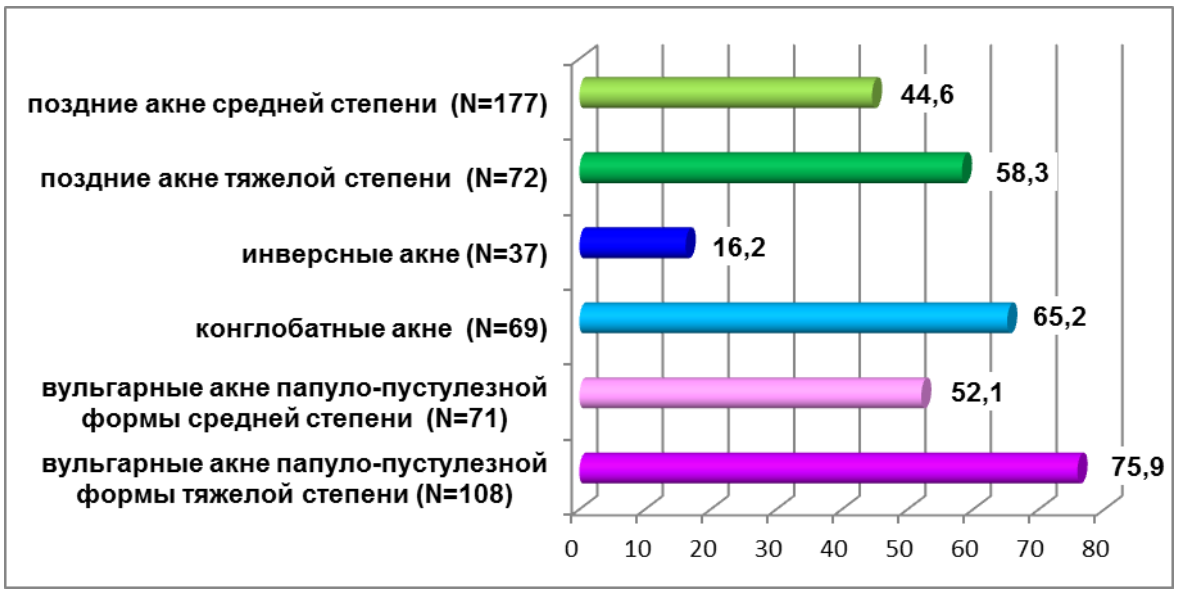


Рисунок 34 – Частота локализации высыпаний на спине при различных клинических формах акне (%).

Частота локализации высыпаний на спине была в пределах от 16,2% (инверсные акне) до 75,9% (вульгарные акне папуло-пустулезной формы тяжелой степени. Минимальное значение отличалось достоверно от всех клинических форм акне. Максимальное значение было достоверно в 1,3 раза больше по сравнению с поздними акне тяжелой степени (58,3%), в 1,5 раза больше, чем при вульгарных акне папуло-пустулезной формы средней степени (52,1%) и 1,7 раза больше, по сравнению с поздними акне средней степени (44,6%).

Рисунок 35 – Конглобатные акне, локализация на спине

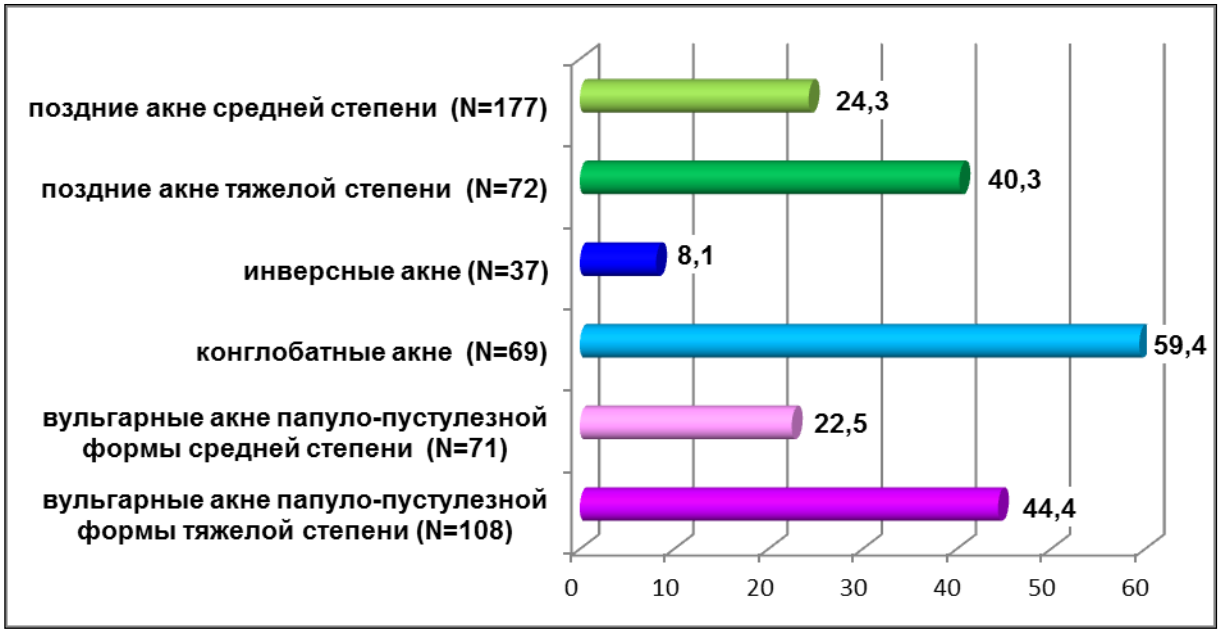


Рисунок 36 – Частота локализации высыпаний на плечевом поясе различных клинических формах акне (%).

Плечевой пояс наиболее часто вовлекался в процесс при тяжелых формах акне: конглобатные акне (59,4%), вульгарные папуло-пустелезные акне (44,4%) и поздние акне (40,3%).

Рисунок 37 – Конглобатные акне, локализация на спине и в области плечевого пояса

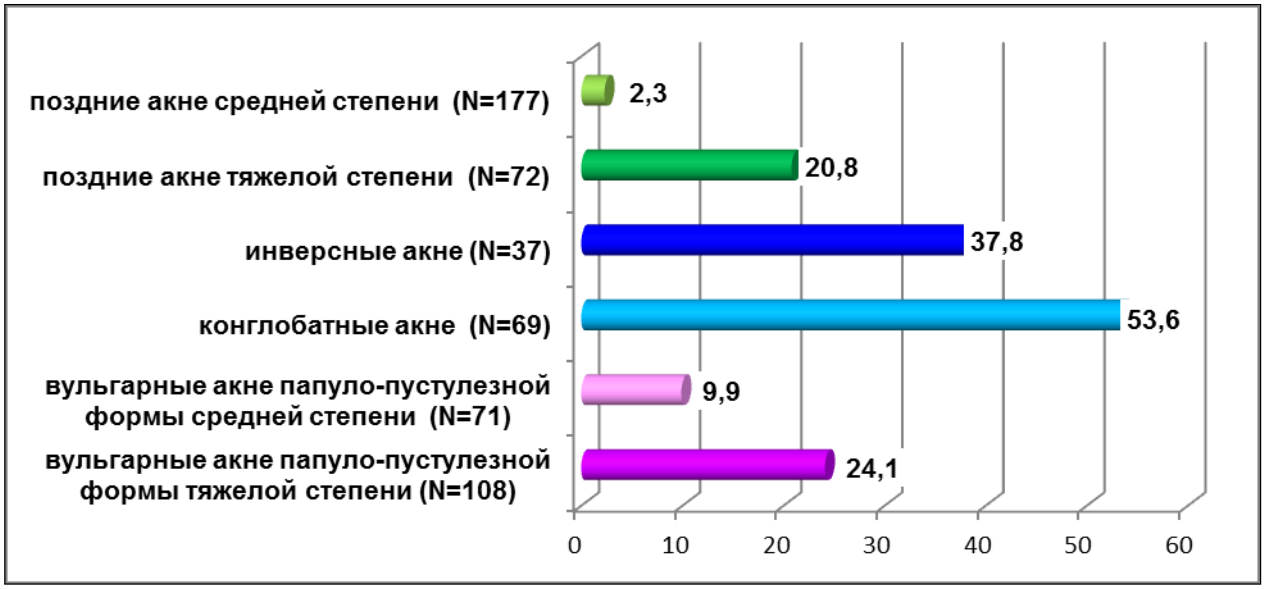


Рисунок 38 – Частота локализации высыпаний на задней поверхности шеи при различных клинических формах акне (%).

Поражение задней поверхности шей резко преобладало при конглобатных акне (53,6%). В 1,4 раза реже регистрировалось при инверсных акне (37,8%). При тяжелом течении вульгарных акне папуло-пустулезной формы наблюдалось у ¼ (24,1%), при поздних акне тяжелой степени – у 1/5 (20,8%) больных (Рисунок 39).

Рисунок 39 – Конглобатные акне, поражение задней поверхности шеи

Поражение передней поверхности шеи зарегистрировано только при поздний акне, как средней (53,1%), так и тяжелой (43,1%) степеней (Рисунки 40-42).

Рисунок 40. Поздние акне тяжелой степени, локализация высыпаний на передней поверхности шеи

Рисунок 41. Поздние акне средней степени тяжести, локализация высыпаний на передней поверхности шеи

Рисунок 42. Поздние акне тяжелой степени, локализация высыпаний на передней поверхности шеи

Значимым критерием, определяющим косметический дефект при акне, является наличие рубцов уже при первичном обращении пациента к врачу (Рисунок 43).

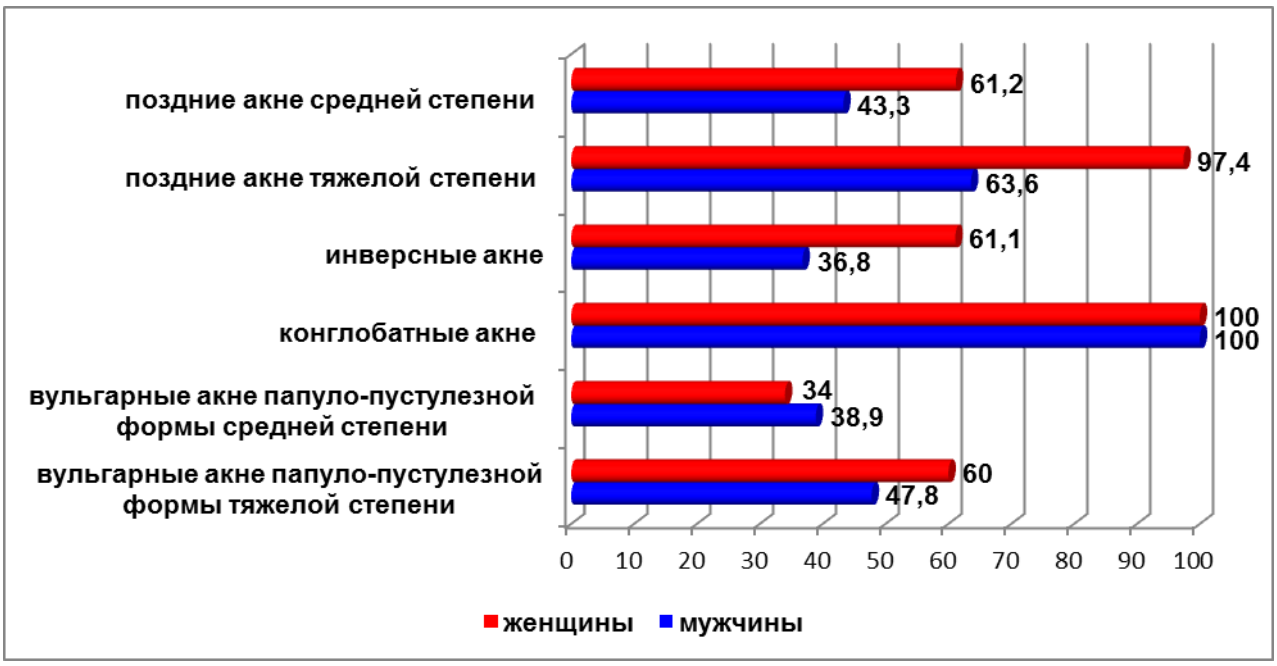


Рисунок 43 – Частота регистрации атрофических рубцов у больных акне с учетом клинической формы и пола (%).

В клинической картине заболевания при всех формах акне значительно преобладали атрофические рубцы. Они одинаково часто регистрировались у мужчин и женщин только при конглобатных акне (по 100%) и вульгарных акне папуло-пустулезной формы средней степени тяжести (38,9% и 34,0%, соответственно) ($p>0,05$). При остальных формах акне встречаемость атрофических рубцов была выше у женщин. При инверсных акне – в 1,7 раза (61,1% против 36,8%); при поздних акне тяжелой степени в – 1,5 раза (97,4% против 63,6%); при поздний акне средней степени – в 1,4 раза (61,2% против 43,3%); при вульгарных акне папуло-пустулезной формы тяжелой степени – в 1,3 раза (60% против 47,8%).

Одновременно с атрофическими рубцами у части больных выявлялись гипертрофические и келоидные рубцы (Рисунок 44).

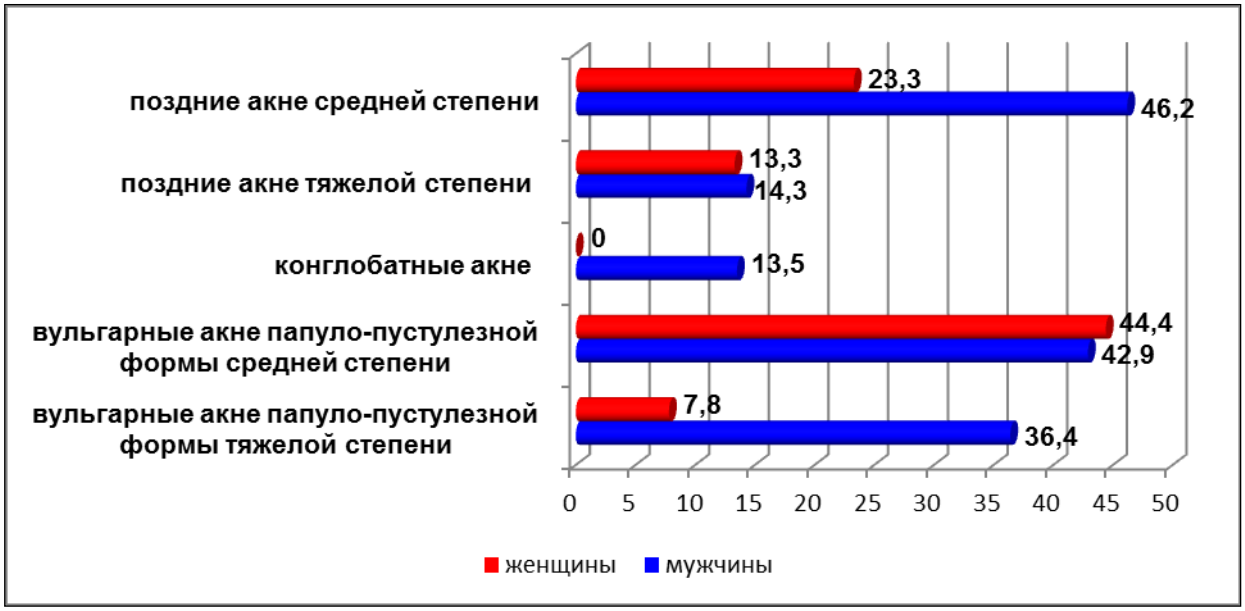


Рисунок 44 – Встречаемость гипертрофических и келоидных рубцов одновременно с атрофическими рубцами у больных с различными формами акне с учетом пола (%).

Встречаемость гипертрофических и келоидных рубцов одновременно с атрофическими была однозначной при вульгарных акне папуло-пустулезной формы средней степени (м – 42,9%, ж – 44,4%) и поздних акне тяжелой степени (м – 14,3%, ж – 13, 3%) ($p>0,05$). При остальных формах акне более тяжелые варианты рубцов преобладали у мужчин. При поздних акне средней степени в 2 раза (46,2% против 23,3%), при вульгарных папуло-пустулезных акне тяжелой степени – в 4,7 раза (36,4% против 7,8%) ($p<0,05$). У женщин они отсутствовали при конглобатных акне, а у мужчин на фоне атрофических акне регистрировались в 13,5% случаев.

3.4.5. Клинические проявления инверсных акне

Клиника инверсных акне изучена у 37 пациентов. Топика процесса представлена на рисунке 45.

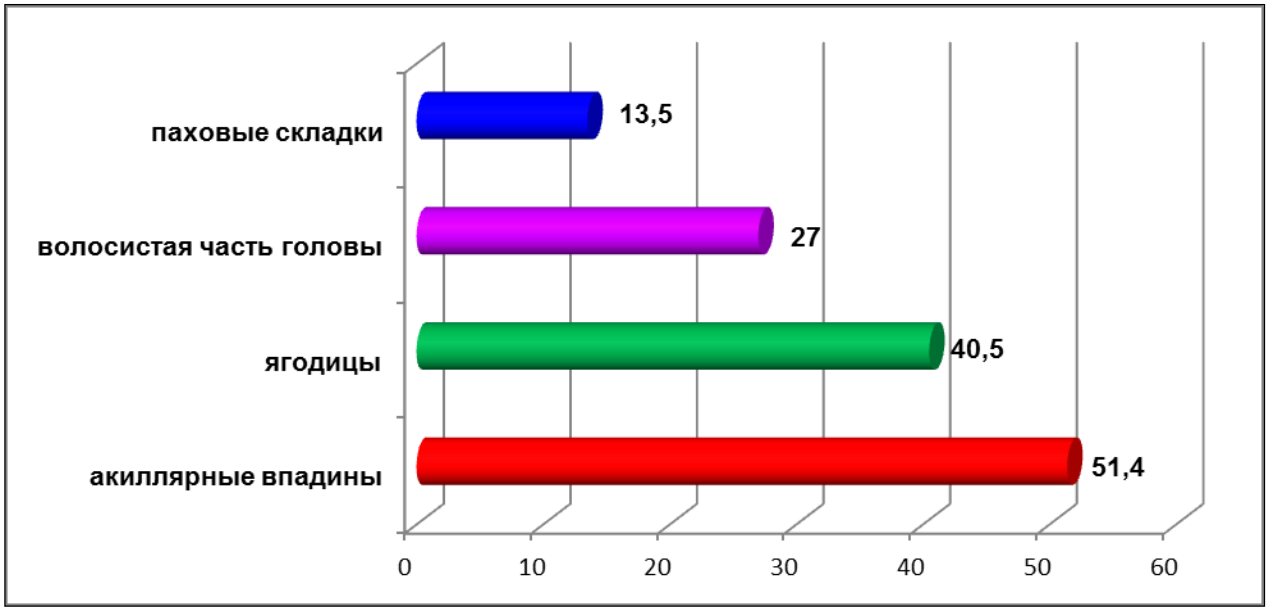


Рисунок 45 – Топика процесса при инверсных акне (N=37, %).

Более, чем у половины больных (51,4%) инверсные акне локализовались в области аксиллярных впадин, в 40,5% случаев – в области ягодиц, в 27% – на волосистой части головы и в 13,5% – в области паховых складок.

У 2/3 больных (67,6%) в процесс вовлекалась одна анатомическая область, а у 1/3 (32,4%) – две области (Рисунок 46).

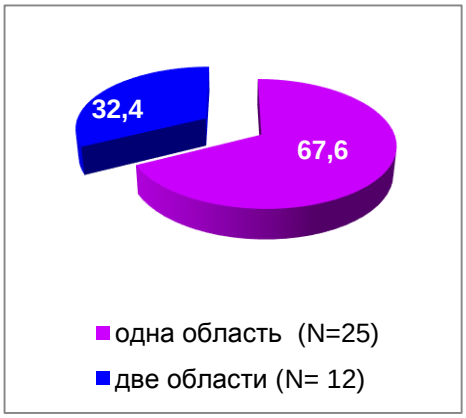


Рисунок 46 – Распределение больных инверсными акне с учетом числа областей, вовлеченных в процесс (N=37, %).

Наблюдалось сочетанное поражение аксилярных областей и паховых складок (5 больных), аксилярных областей и ягодиц (4), ягодиц и волосистой части головы (3). Характерным было симметричное расположение акне-элементов. А локализация высыпаний на волосистой части головы была типичной для пациентов мужского пола (рисунки 47-50).

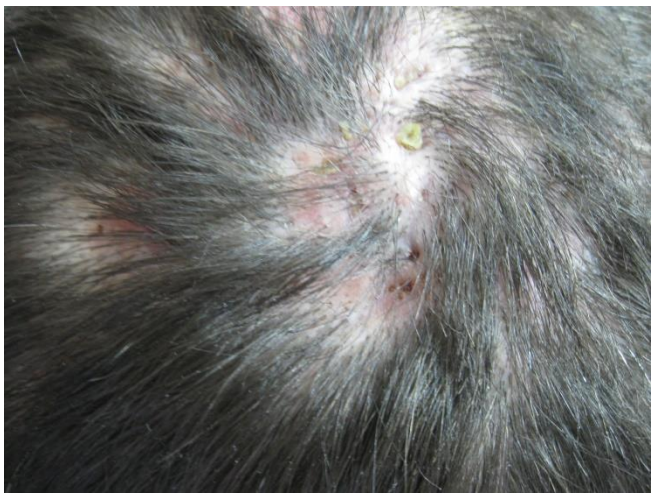


Рисунок 47 – Инверсные акне, локализация на волосистой части головы

Рисунок 48 – Инверсные акне, локализация на ягодичной области

Рисунок 49 – Инверсные акне, локализация в аксиллярой области

Рисунок 50 – Инверсные акне, локализация в области паховых складок

Высыпания при инверсных акне были представлены узлами и свищевыми ходами, реже папулами. Характеристика узлов: болезненность разной степени интенсивности, от ярко-красного до синюшно-красного цвета, выраженная инфильтрация, склонность к образованию абсцессов, обильное гнойное отделяемое. С течением заболевания они вскрывались с образованием свищевых ходов. Разрешение во всех случаях происходило с образованием рубцов. На месте папул оставались пигментные пятна, которые в дальнейшем бесследно исчезали.

У 2/3 пациентов процесс носил рецидивирующий характер. Рецидивы часто сопровождались нарушением общего состояния в виде общей слабости, головной боли, увеличением регионарных лимфатических узлов, лихорадкой до 38-39^0.

Степень тяжести инверсных акне по индексу H.J. Hurley, K.Santorius, (2009) в нашем исследовании у всех больных соответствовала 2 стадии. Оценка тяжести течения в баллах находилась в диапазоне 24-56 (в среднем 36,6±9,7).

3.4.6. Корреляционный анализ взаимосвязи между переменными, вошедшими в проспективный анализ больных акне

Использование Spearman Rank Order Correlations позволило установить взаимосвязь между различными переменными.

Значение ДИА коррелировало со сроками дебюта заболевания (r=0,099313) и полом больных (r=0,215630) (Рисунок 51).

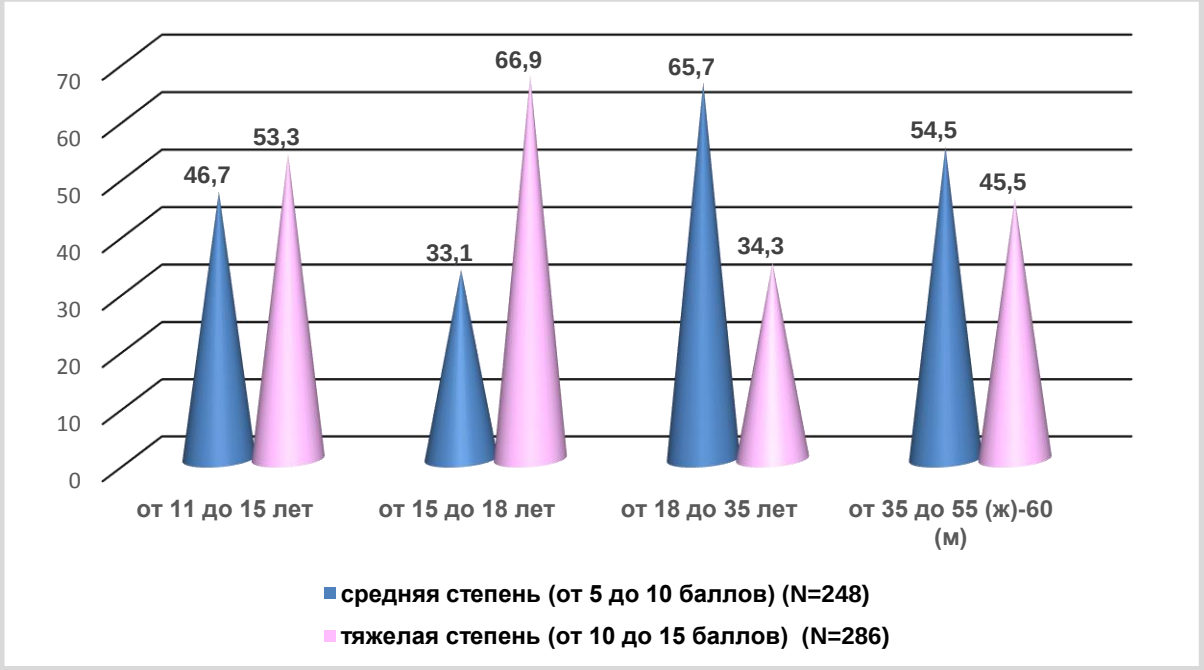


Рисунок 51 – Распределение больных акне с учетом степени тяжести заболевания по ДИА и его дебюта (%, n=534).

При раннем (от 11 до 15 лет) и позднем (от 35 до 55ж-60м) дебютах акне средняя (46,7% и 54,5%, соответственно) и тяжелая (53,3% и 45,5%) степени заболевания регистрировались одинаково часто (p>0,05). При дебюте заболевания

в возрасте от 15 до 18 лет в 2 раза (66,9% против 33,1%) преобладала тяжелая степень, при сроках от 18 до 35 лет, наоборот чаще в 1,9 раза регистрировалась средняя степень (65,7% против 34,3%) (p<0,05). Взаимосвязь этих показателей значимо зависела от пола пациентов (Рисунки 52-53).

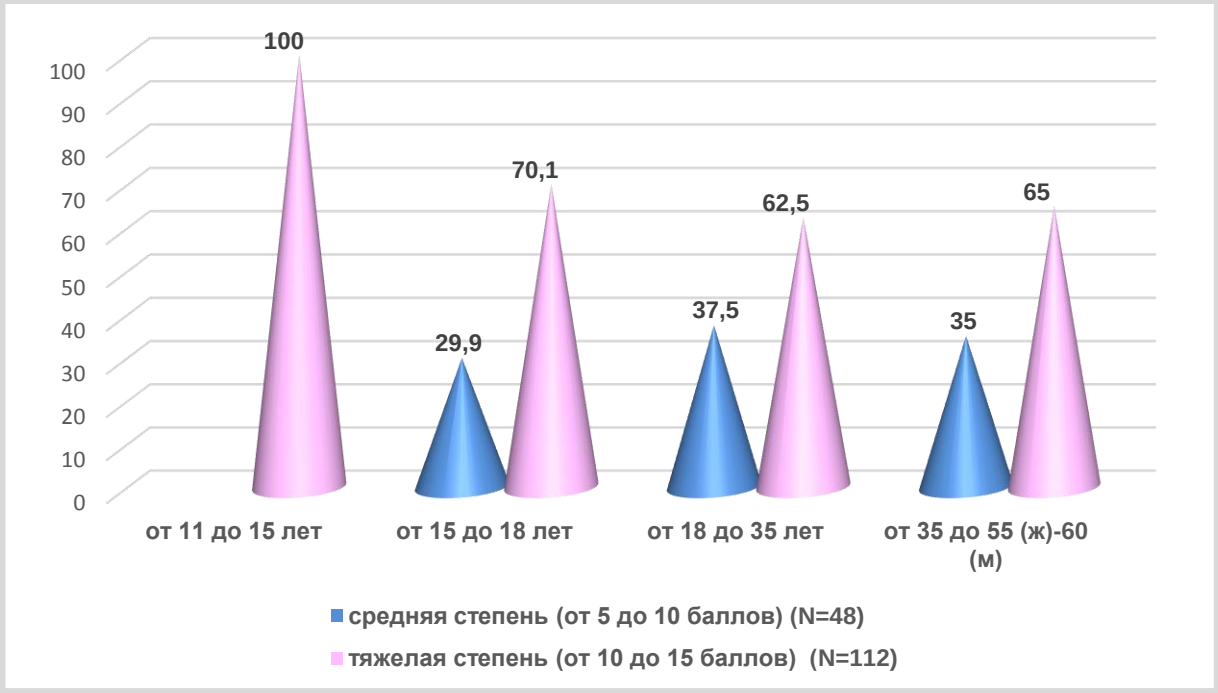


Рисунок 52 – Распределение мужчин, больных акне, с учетом степени тяжести заболевания по ДИА и его дебюта (%, n=160).

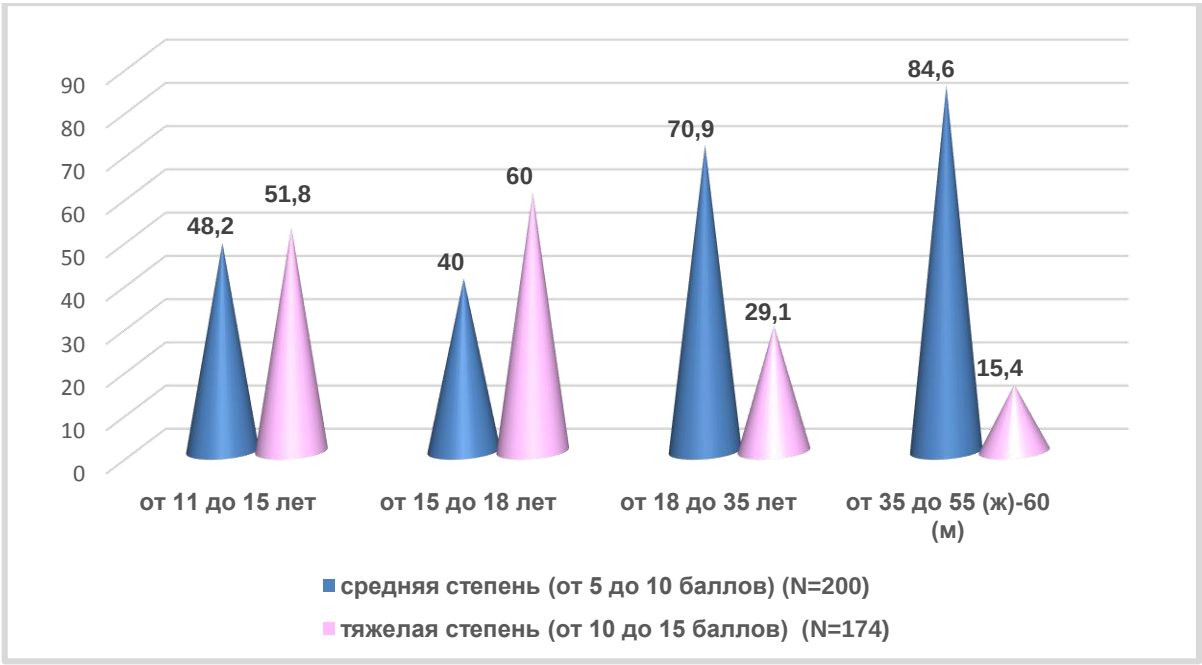


Рисунок 53 – Распределение женщин, больных акне, с учетом степени тяжести заболевания по ДИА и его дебюта (%, n=374).

У мужчин, независимо от сроков дебюта заболевания всегда достоверно преобладала тяжелая степень по ДИА. Ее имели все мужчины (100%) при дебюте процесса в возрасте от 11 до 15 лет. При дебюте в возрасте от 15 до 18 лет тяжелая степень регистрировалась чаще в 2,3 раза, чем средняя (70,1% против 29,9%) ($p<0,05$), от 18 до 35 лет – в 1,7 раза (62,5% против 37,5%) ($p<0,05$) и более 35 лет – в 1,9 раза (65% против 35%) ($p<0,05$). У женщин взаимосвязь степени тяжести акне от сроков дебюта заболевания отличались. 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%), но различия по сравнению с мужчинами были менее значимыми (м – в 2,3 раза, женщины – в 1,5 раза). При более позднем дебюте стабильно преобладала средняя степень акне: от 18 до 35 лет (70,9%) и старше 35лет (84,6%).

Встречаемость различных клинических вариантов рубцов коррелировала с давностью заболевания ($r=0,125986$) (Рисунок 54).

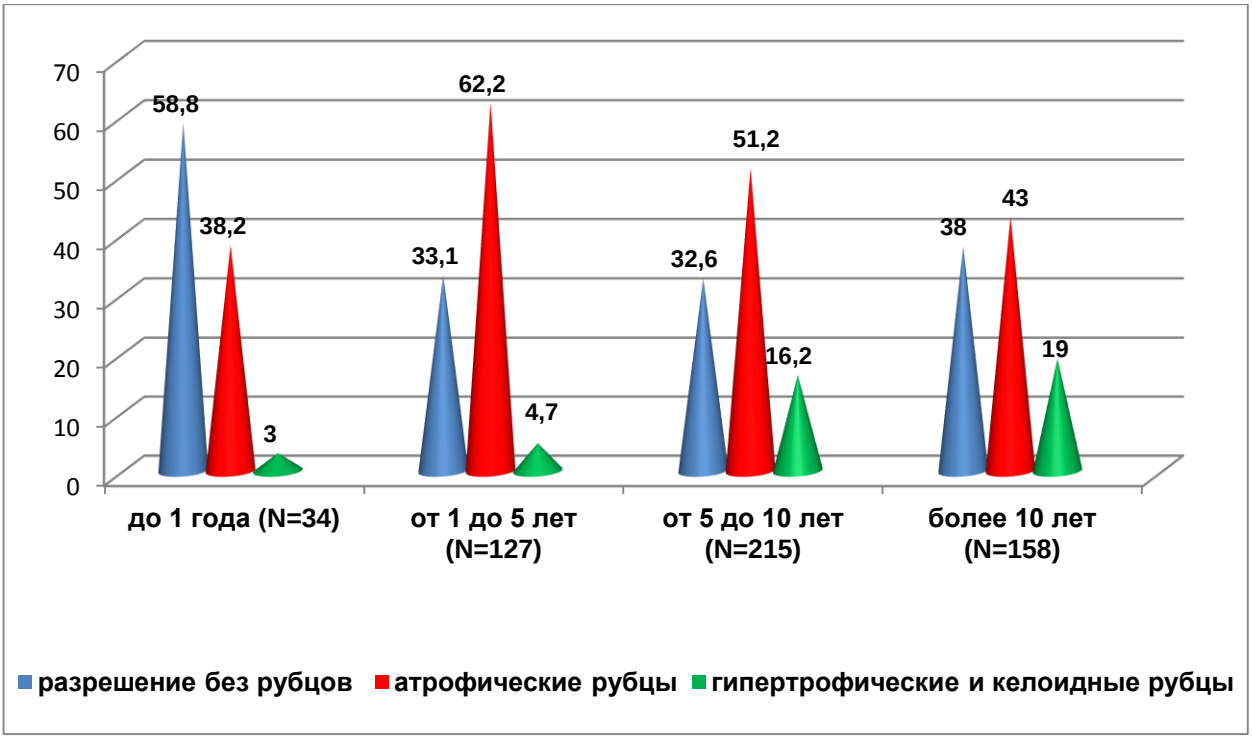


Рисунок 54 – Распределение больных акне с учетом давности заболевания и частотой регистрации различных клинических вариантов рубцов (%, N=534).

Более половины больных (58,8%) со средним и тяжелым течением акне при давности заболевания до года не имели рубцов; треть – 33,1% (от года до 5 лет), 32,6% (от 5 до 10 лет) и 38% (более 10 лет). Атрофические рубцы преобладали. Частота их регистрации была наивысшей при давности заболевания свыше года: 62,2% (от 1 до 5 лет), 51,2% (от 5 до 10 лет), и 43% (более 10 лет) (Рисунок 55). А встречаемость гипертрофических/келоидных рубцов при наличии атрофических закономерно возрастала с увеличение длительности процесса на коже: до года (3%), от 1 до 5 лет (4,7%), от 5 до 10 лет (16,2%) и 19% (более 10 лет).

Рисунок 55 – Атрофические рубцы на месте разрешения акне-элементов

Установлено, что встречаемость келоидных/гипертрофических рубцов возрастала по мере увеличения числа анатомических зон, вовлеченных в процесс (r=0,142505) (Рисунки 56-58).

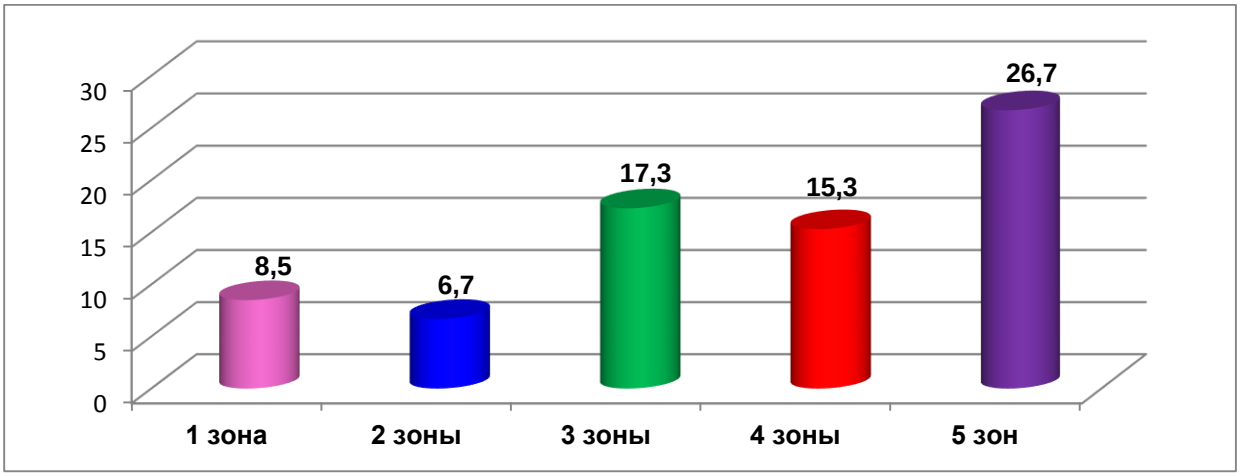


Рисунок 56 – Распределение больных акне с учетом частоты регистрации гипертрофических/келоидных рубцов и числа анатомических зон, вовлеченных в процесс (%, N=534).

Рисунок 57 – Келоидные рубцы на месте разрешения акне-элементов в области груди

Рисунок 58 – Гипертрофические рубцы на месте разрешения акне-элементов на спине и в области плечевого пояса

При вовлечении в процесс одной (8,5%) и двух (6,7%) анатомических зон гипертрофические/келоидные рубцы регистрировались редко. Частота их возникновения возрастала при поражении трех (17,3%) и четырех (15,3%) анатомических зон и была максимальной при поражении пяти зон (26,7%).

Установлена взаимосвязь увеличения числа пациентов с наличием гипертрофических/келоидных рубцов при нарастании давности процесса и числа анатомических зон, вовлеченных в процесс. В связи с этим пациенты с значительной давностью заболевания и вовлечение в процесс трех и более анатомических зон являются группой риска по возникновению гипертрофических/келоидных рубцов – серьезного косметического дефекта.

Встречаемость различных клинических форм акне коррелировала с использованием по данным анамнеза различных видов терапии (r=0,093641) (Рисунок 59).

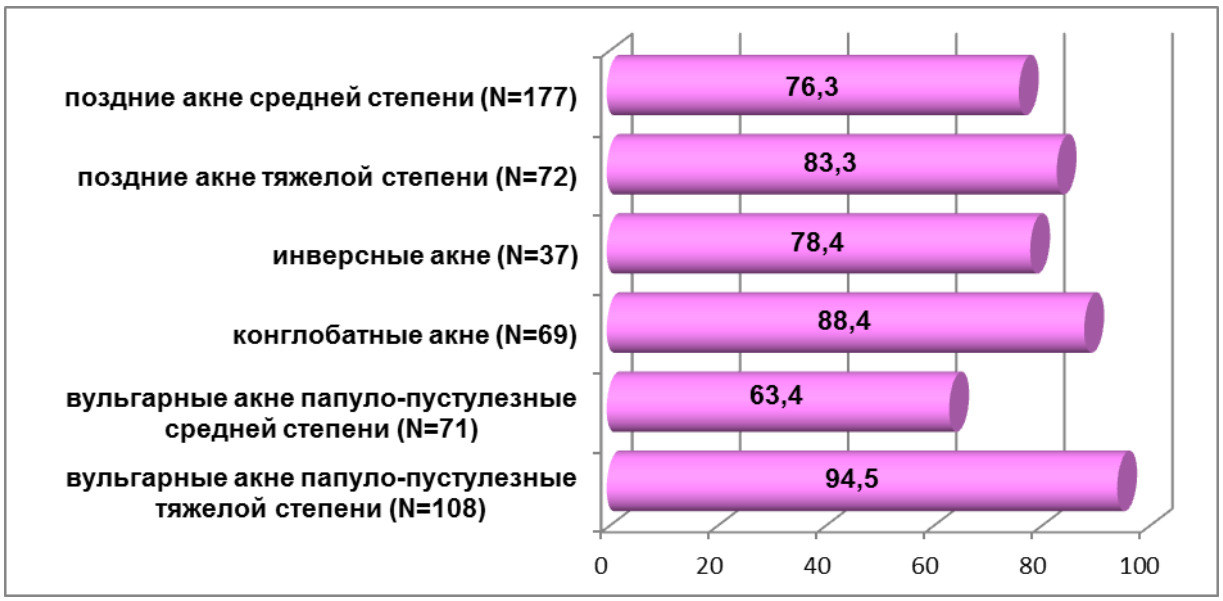


Рисунок 59 – Распределение больных с учетом клинической формы акне и использованием по данным анамнеза различных видов терапии (N =534, %)

Существенно, что по поводу акне ранее лечилось большинство пациентов с акне, независимо от клинической формы заболевания (63,4%-94,5%). Схемы лечения с применением изотретиноина врачи назначали единичным больным (6,9%). Различные виды терапии наиболее часто получали больные с тяжелыми формами: вульгарными папуло-пустулезными акне (94,5%), конглобатными акне (88,4%) и поздними акне тяжелой степени (83,3%). Это послужило основанием проанализировать методы предшествующей терапии с целью ответить на вопрос: «Могла ли предшествующая терапия явиться предпосылкой более тяжелого течения заболевания?».

Установлена корреляция между клинической формой заболевания и методами предшествующей терапии (r=0,121543) (Рисунок 60).

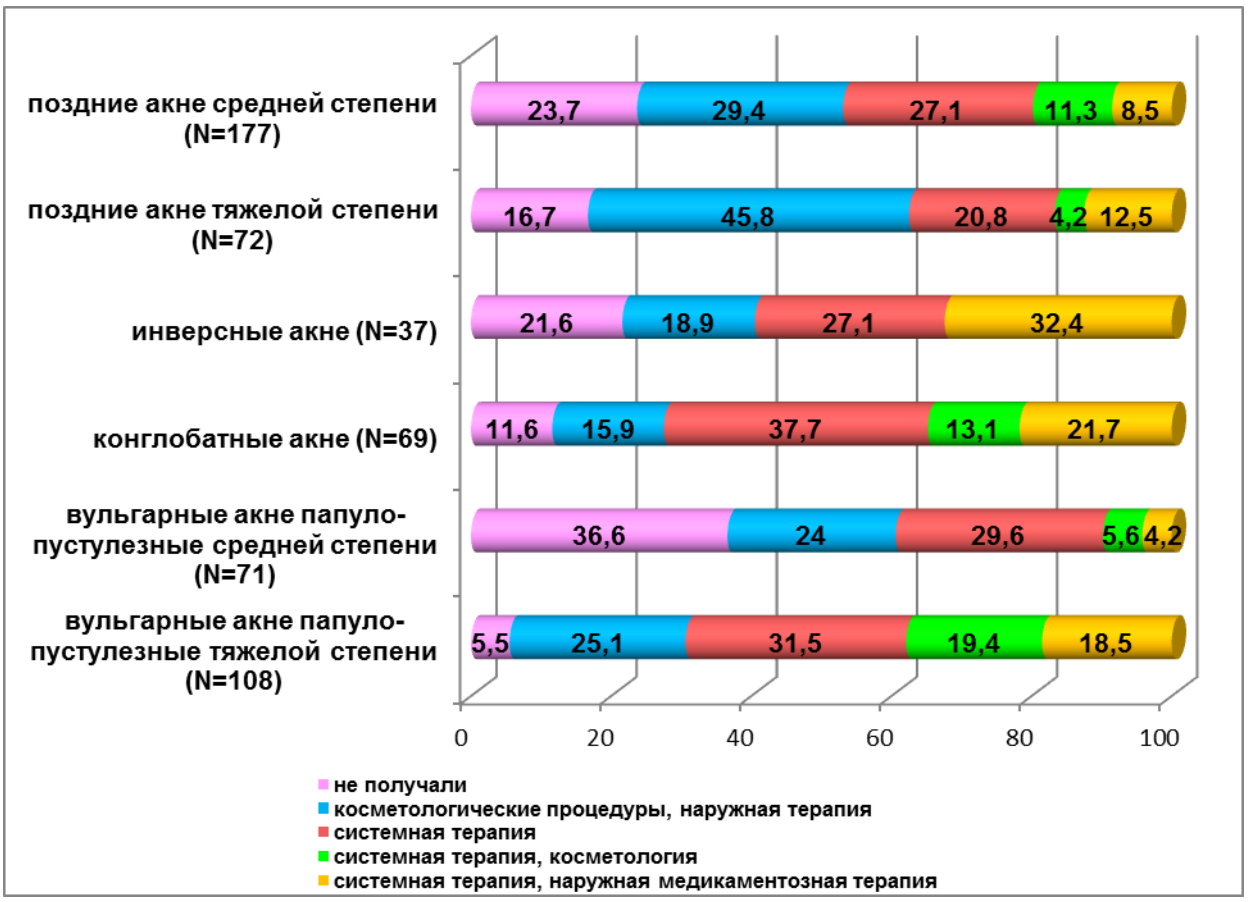


Рисунок 60 – Распределение больных с учетом клинической формы акне и использованием по данным анамнеза различных видов терапии (N =534, %)

Практически все пациенты с различными формами акне получали системную терапию: антибиотики, чаще тетрациклинового ряда, комбинированные оральные контрацептивы или препараты витамина А (ретинола пальмитат или ретинола ацетат). Частота их назначения была максимальной при вульгарных папуло-пустулезных акне (31,5%) и конглобатных акне (37,7%). При других формах этот показатель колебался от 20,8% (поздние акне тяжелой степени) до 29,6% (вульгарные папуло-пустулезные акне средней степени тяжести). Это наглядно свидетельствует, что при акне тяжелой и средней степени тяжести у 1/5-1/3 пациентов использование только антибиотиков, комбинированных оральных контрацептивов препаратов витамина А не дает стойкого терапевтического эффекта.

Почти половина больных поздними акне тяжелой степени тяжести (45,8%) и ¼ (29,4%) поздними акне средней степени тяжести регулярно проходили косметологические процедуры. У дерматологов наиболее часто лечились пациенты с инверсными акне (32,4%) и получали комбинированную системную и наружную терапию.

Таким образом, проведение многофакторного анализа особенностей течения средних и тяжелых форм акне на большой выборке больных (534) позволило выявить ряд закономерностей, значимых для клинической практики.

Почти половину выборки (46,7%) составляли больные поздними акне с преобладанием в 2,5 раза поздних форм заболевания средней степени (33,2% против 13,5%) ($p<0,05$), треть выборки (33,5%) – пациенты с вульгарными папуло-пустулезными акне с лидированием в 1,5 раза тяжелых форм (20,2% против 13,3%) ($p<0,05$). Конглобатные (12,9%) и инверсные (6,9%) акне встречали реже.

Встречаемость женщин в 4,9 раза чаще наблюдалась среди пациентов с поздними акне средней тяжести ($p<0,05$), в 2,9 раза – с вульгарными папуло-пустулезными акне средней степени ($p<0,05$), в 3,7 раза – с вульгарными папуло-пустулезными акне тяжелой степени ($p<0,05$).

Значение наследственной предрасположенности было максимальным у больных с вульгарными папуло-пустулезными акне тяжелой степени (87%) и минимальным – при инверсных акне (43,2%). При других формах этот показатель был в пределах от 62,3% до 77,8%.

Только при поздних акне позднего дебюта средней (30,2±4,0 и 35,7±5,8) и тяжелой степени (30,2±2,8 и 37,6±3,8) первый эпизод заболевания у женщин наступал достоверно раньше, чем у мужичин ($p<0,05$).

Большинство больных акне по данным анамнеза ранее получали тот или иной вид терапии. Услугами косметологов пользовались более ¼ (26,8%) пациентов, женщины в 1,8 раза чаще, чем мужчины ($p<0,05$). Это преобладание зарегистрировано при поздних акне тяжелой степени (в 3,5 раза), при вульгарных акне папуло-пустулезной формы тяжелой степени тяжести (в 1,4 раза), при конглобатных акне (в 1,6 раза) ($p<0,05$).

Рецидивы акне при использовании системной терапии ИТ зарегистрированы в 6,9% случаев, причем у мужчин в 2,9 раза чаще ($p<0,05$). При поздних акне тяжелой степени это регистрировалось в 9,3 раза чаще, при поздних акне средней степени – в 3,2 раза, при инверсных акне – в 1,9 раза, при конглобатных акне – в 1,7 раза случаев.

Оценка степени тяжести акне у мужчин и женщин по ДИА свидетельствует, что вульгарные акне папуло-пустулезные 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). Первые протекают значительно тяжелее, чем поздние акне тяжелой степени, как стойкого течения (11,5±0,6 и 11,8±0,8), так и позднего дебюта (11,5±0,6 и 11,6±0,7). Тяжелое течение типично для инверсных акне (13,2±0,7 и 12,9±0,9). Величина ДИА не зависит от наследственной предрасположенности к заболеванию.

Распространенный процесс регистрировался у 85,9–100% больных с различными формами акне ($p>0,05$). При всех клинических формах акне с различной частотой поражались 5 анатомических областей. Поражение только одной области (лицо) регистрировалось редко (5,6%-15,3%); двух областей преобладало при вульгарных акне папуло-пустулезной формы средней (52,1%) и тяжелой (41,7%) степеней; трех –при поздних акне тяжелой (38,9%) и средней (38,3%) степеней; четырех – при конглобатных акне (36,3%); пяти – при вульгарных акне тяжелой степени тяжести (11,1%). При инверсных акне на себорейных участках, без учета локализации в области апокриновых желез, процесс практически всегда был распространенным с поражением преимущественно трех анатомических областей (75,7%), реже – четырех (13,5%) и пяти (10,8%) областей.

Диапазон встречаемости высыпаний на груди составлял 50,7% (вульгарные акне папуло-пустулезной формы средней степени) – 82,6% (конглобатные акне); на спине – от 44,6% (поздние акне средней степени) –75,9% (вульгарные акне папуло-пустулезной формы тяжелой степени). Плечевой пояс наиболее часто вовлекался в процесс при тяжелых формах акне: конглобатные акне (59,4%),

вульгарные папуло-пустелезные акне (44,4%) и поздние акне (40,3%). Поражение задней поверхности шеи имели более половины больных конглобатными акне (53,6%) и более трети инверсными акне (37,8%). Поражение передней поверхности шеи характерно только для поздних акне, как средней (53,1%), так и тяжелой (43,1%) степеней.

При всех формах акне значительно преобладали атрофические рубцы, при одинаковой частоте регистрации у лиц обоего пола при конглобатных (по 100%) и вульгарных акне папуло-пустулезной формы средней степени тяжести (38,9% и 34,0%) ($p>0,05$). При инверсных акне у женщин они преобладали в 1,7 раза (61,1% против 36,8%); при поздних акне тяжелой степени в – 1,5 раза (97,4% против 63,6%); при поздний акне средней степени – в 1,4 раза (61,2% против 43,3%); при вульгарных акне папуло-пустулезной формы тяжелой степени – в 1,3 раза (60% против 47,8%). Встречаемость гипертрофических и келоидных рубцов одновременно с атрофическими была однозначной у лиц обоего пола при вульгарных акне папуло-пустулезной формы средней степени и поздних акне тяжелой степени. При остальных формах акне более тяжелые варианты рубцов преобладали у мужчин.

Глава 3.5. Наследственная предрасположенность к акне

Учитывая, что акне являются мультифакториальным дерматозом, при котором наследственная предрасположенность играет роль в его патогенезе, методом корреляционного анализа изучена взаимосвязь этого показателя с особенностями клинического течения заболевания. Распределение больных акне с учетом наследственной предрасположенности и клинической формы заболевания представлено на рисунке 61.

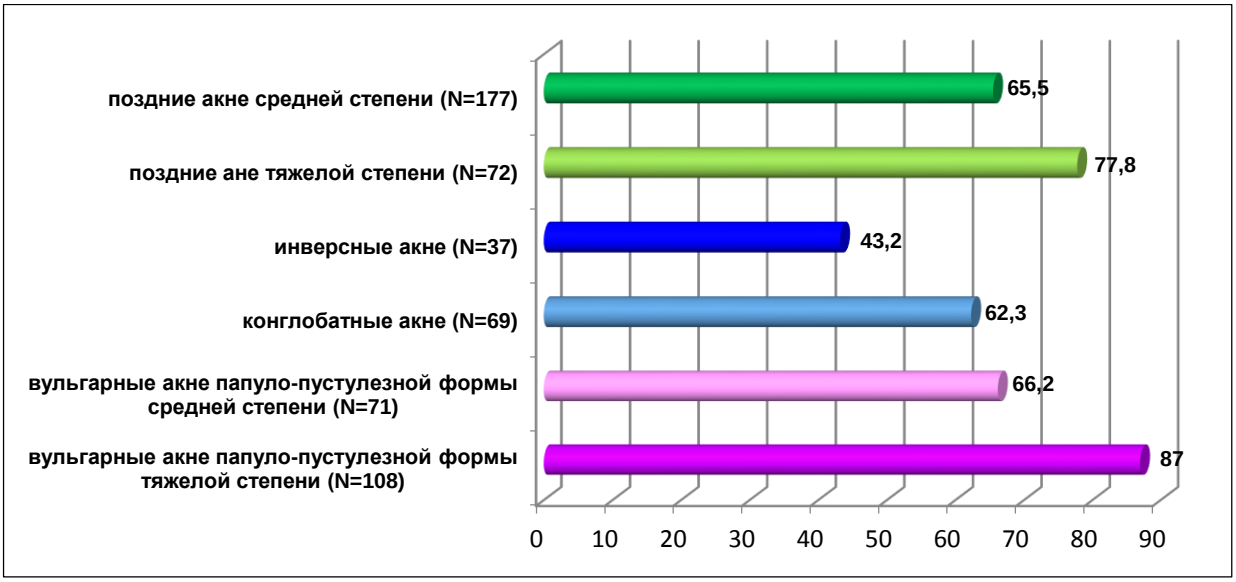


Рисунок 61 – Распределение больных акне с учетом наследственной предрасположенности и клинической формы заболевания (%).

Наследственная предрасположенность наиболее часто регистрировалась у больных с вульгарными папуло-пустулезными (87%) и поздними акне (77,8%) при тяжелой степени заболевания. У больных этих групп достоверные различия не выявлены ($p>0,05$). Реже наследственная предрасположенность имела место при вульгарных папуло-пустулезных (66,2%) и поздних (65,5%) акне средней тяжести, а также при конглобатных (62,3%) акне. Достоверные отличия установлены при сравнении данного показателя у больных с вульгарными папуло-пустулезными акне тяжелой степени с другими перечисленными выше группами. Частота наследственной предрасположенности была минимальной при инверсных акне (43,2%).

Использование корреляционного анализа подтвердило взаимосвязь между наличием наследственной предрасположенности к акне и их клинической формой (r=0,213302) при различной степени этой взаимосвязи. Она более значима при тяжелых формах вульгарных папуло-пустулезных и поздних акне. В первом случае больных с наследственной предрасположенностью к заболеванию было в 6,7 раза больше, чем при отсутствии таковой (87% против 13%), во втором – в 3,5 раза (77,8% против 22,2%). При стойком течении поздних акне тяжелой степени наследственная предрасположенность зарегистрирована в 100% случаев.

Установлена корреляция наследственной предрасположенности при конглобатных акне с учетом пола больных (r=0,195424). При этой форме заболевания наследственная предрасположенность у женщин регистрировалась в 1,6 раза чаще (78,1% против 48,6%). Вопреки данным литературы, наличие наследственной предрасположенности у больных с инверсными акне и ее отсутствие регистрировались практически с одинаковой частотой (43,2% против 56,8%, соответственно).

Наследственная предрасположенность к акне коррелировала с дебютом заболевания (r=-0,087864) (Рисунок 62).

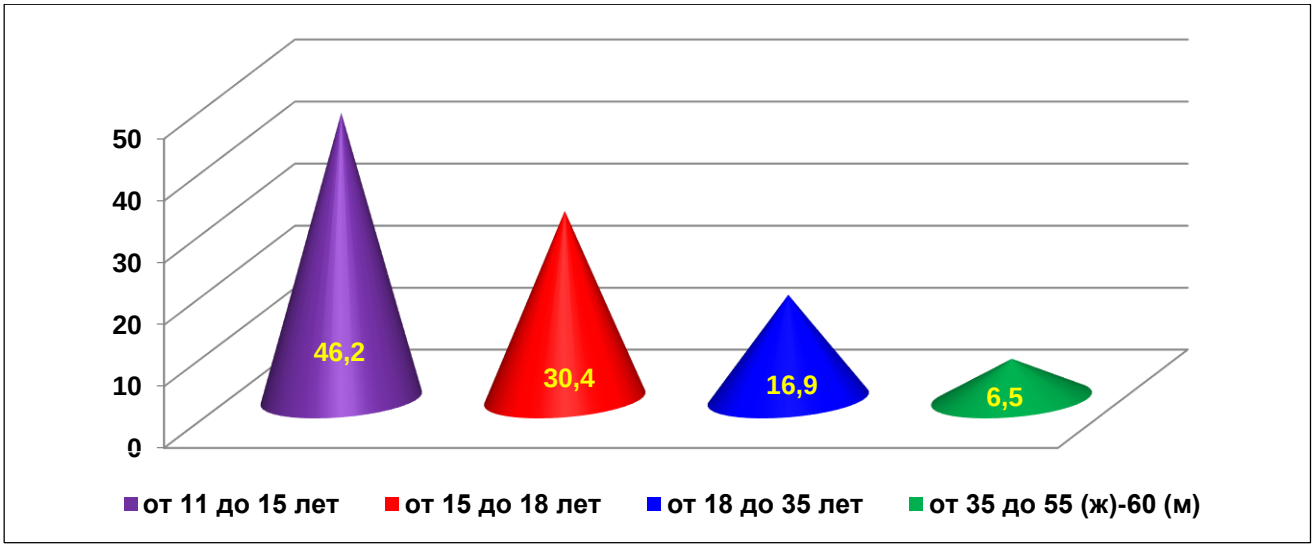


Рисунок 62 – Распределение больных акне с учетом наследственной предрасположенности к заболеванию и его дебютом (N=372, %).

Установлена обратно пропорциональная зависимость между возрастом больных, в котором возникли акне (дебют), и наследственностью. При ее наличии

в возрасте 11-15 лет дебют заболевания наступал почти у половины больных (46,2%); 15-18 лет – почти у 1/3 (30,4%); 18-35 лет – только в 16,9% случаев, а старше 35 лет – у единичных пациентов (6,5%).

Наследственная предрасположенности к акне коррелировала с давностью заболевания (r=0,164630) (Рисунок 63).

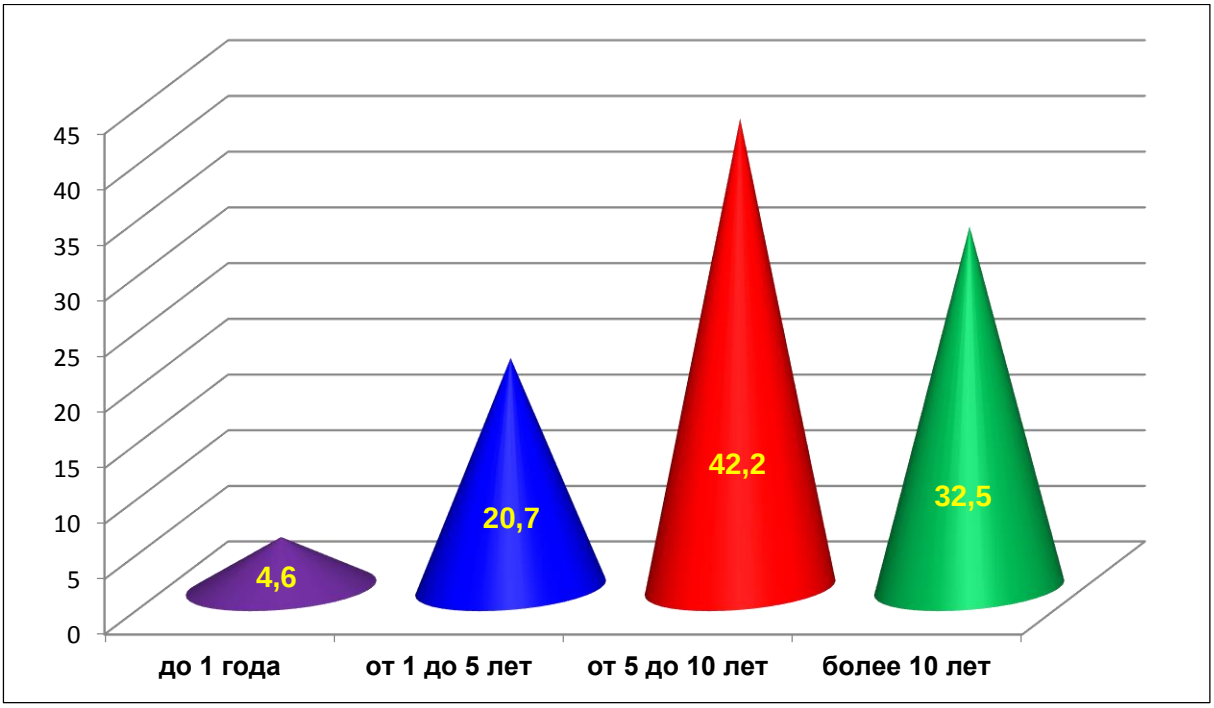


Рисунок 63 – Распределение больных акне с учетом наследственной предрасположенности к заболеванию и его давностью (N=372, %).

Установлена прямо пропорциональная зависимость между давностью заболевания и наследственной предрасположенностью**.** При давности акне более 5 лет наследственная предрасположенность к заболеванию регистрировалась у ¾ (74,7%) пациентов, причем достоверных отличий в группах больных с давностью процесса от 5 до 10 лет и более 10 лет не выявлено (p>0,05).

Наличие наследственной предрасположенности к акне коррелировало с топикой процесса (r= 0,167345) (Рисунок 64).

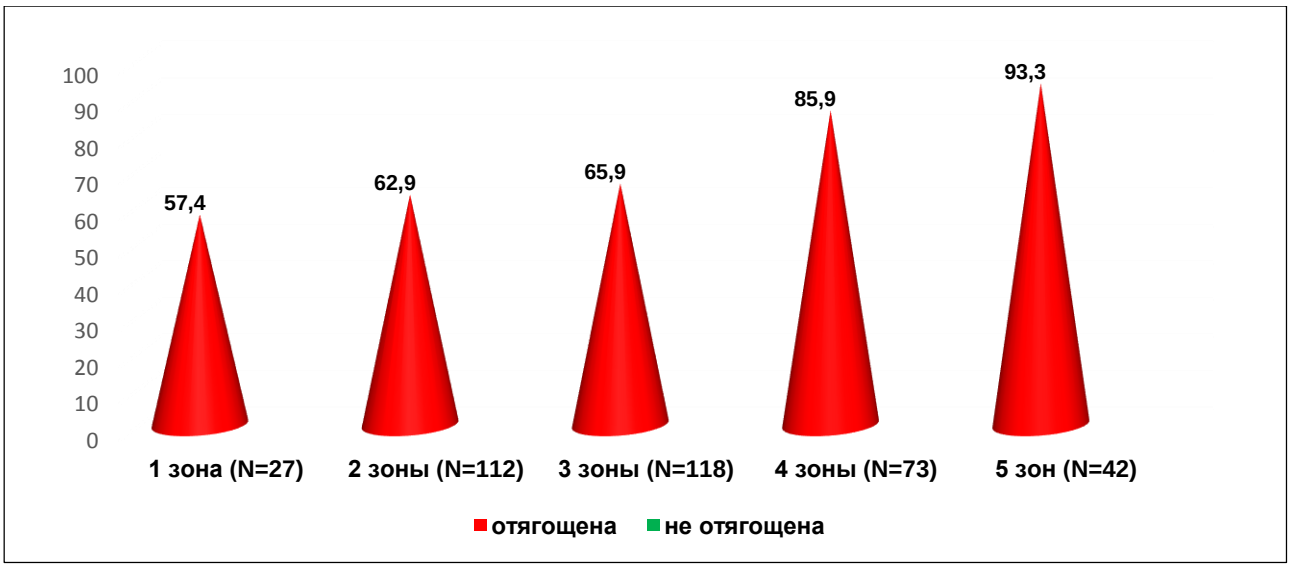


Рисунок 64 – Распределение больных акне с учетом наследственной предрасположенности к заболеванию и числом анатомических областей, вовлеченных в процесс (N=372, %).

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).

Подводя итоги, можно сказать, что наличие наследственной предрасположенности к акне коррелирует с клинической формой заболевания (r=0,213302), его дебютом (r= –0,087864), давностью (r=0,164630) и топикой процесса (r=0,167345). Она патогенетически значима для всех клинических форм акне (42,3-87%), с наивысшим показателем при тяжелых степенях вульгарных папуло-пустулезных акне (87%) и при поздних акне (77,8%), особенно при стойком течении последних (100%). Число анатомических зон, вовлеченных в процесс, закономерно возрастает при наличии наследственной предрасположенности от 57,4% (1 зона) до 93,3% (5 зон). При конглобатных акне ее наличие коррелирует с полом больных, в 1,6 раза преобладая у женщин (r=0,195424). Прямо пропорциональная зависимость выявлена между наследственностью и давностью заболевания и обратно пропорциональная – с возрастным дебютом.

Глава 3.6. Генетические исследования при акне

Изучению роли генетических факторов в патогенезе акне в последние годы уделяется большое внимание. Многочисленные исследования в этом направлении свидетельствуют, что генетический компонент объясняет патофизиологические механизмы развития заболевания, что проявляется в разнообразии клинических форм, типе секреции сальных желез за счет их андрогенной стимуляции, индивидуальные различия в предрасположенности к дерматозу и определяет чувствительность больного к разным способам лечения, в том числе ИТ, а также влияет на результаты терапии [174,237,255,337,376,385,390,411].

A.M. Nelson с соавт. (2008 г.) [330] установили, что ИТ действует на 85 генов. Однако этот механизм носит разнонаправленный характер. ИТ усиливает действие у 58 генов, но снижет – у 27. С патогенетической точки зрения при акне важно, что при использовании ИТ усиливается экспрессия генов, кодирующих белки, связывающие кальций, генов метаболизма и сигнального пути ретиноидов, гена липокалина-2 (LCN2), кодирующего белок липокалин-2 и др.

В связи с этим нами проведено изучение полиморфизма гена LCN2, являющегося компонентом системы врожденного иммунитета, который обнаруживается в органах и тканях, наиболее подверженных действию патогенных бактерий (слюнные железы, легкие, кишечнике и т.д.). В области сальных желез белок липокалин-2 обнаруживается только после приема ИТ. Поэтому мы использовали его в качестве генетического маркера, участвующего в реализации лечебного эффекта ИТ (Рисунок 65).

Для изучения роли генетического фактора на эффективность лечения больных акне ИТ методом ПЦР исследовано четыре точечных полиморфизма гена LCN2, отвечающего за синтез белка липокалин-2. В норме белок LCN2 состоит из 198 аминокислотных остатков и является небольшим по размеру. Структурные особенности белка липокалина-2, закодированные в геноме, в первую очередь в кодирующей последовательности самого гена LCN2, могут быть причиной врожденной резистентности к ИТ. Эти структурные особенности могут

полностью или частично препятствовать индукции апоптоза себоцитов под действием препарата.

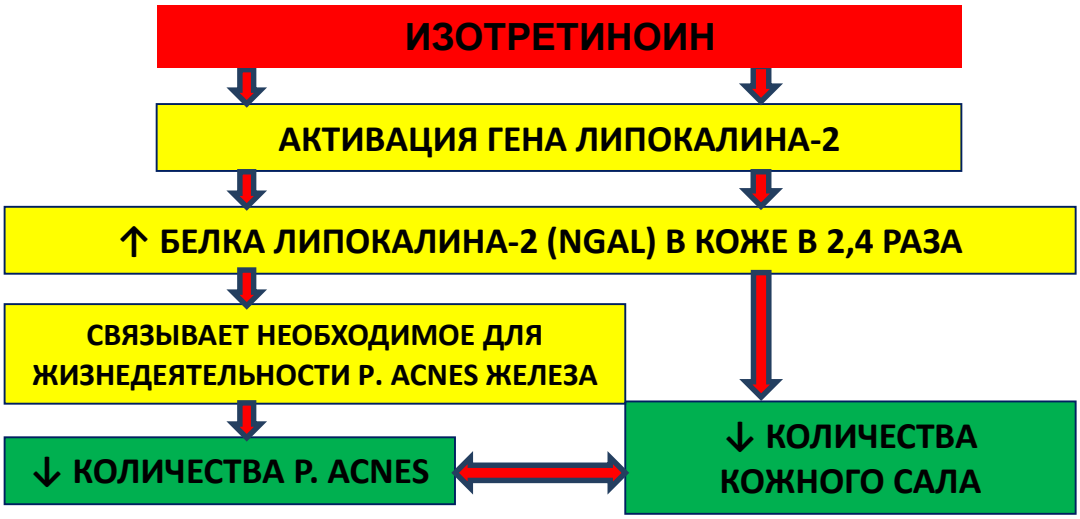


Рисунок 65 – Схема реализации механизма действия ИТ при лечении акне

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

1. Контрольная группа – здоровых лица, не имеющих на момент исследования клинических проявлений акне (N=30).
2. ИТ-чувствительные. В данную группу включены пациенты с различными клиническими форма и степенью тяжести акне. Рецидивов акне в течение 5-ти-летнего диспансерного наблюдения не зарегистрировано (N=38).
3. ИТ-резистентные. В данную группу вошли пациенты с различными клиническими форма акне и степенью тяжести. Они получили полноценный курс ИТ. В течение 5-ти-летнего диспансерного наблюдения наступил рецидив акне (N=25). Поэтому данная группа пациентов формировалась не сразу, а последовательно на протяжении 5 лет.

Клиническая характеристика ИТ-чувствительных больных акне (N=38) оценивалась на момент первичного обращения к врачу. Существенно, что ранее никто из них лечение ИТ не получал.

- Возрасте больных был в пределах 17 до 44 лет (среднее 24,9±6,5, Мо 18 лет).

- Женщин было в 2,5 раза больше (71,1%/27 против 28,9%/11).
- Длительность заболевания колебалась от 4 месяцев до 26 лет (среднее значение 9,2±7,6, Мо 6 лет).
- Дебют акне приходился на 11-34 года (среднее значение 16,0±4,7, Мо 17 лет).
- Генетическая предрасположенность к акне отмечена в 68,4% (26 больных) случаев.
- Значения ДИА колебались в пределах 6-14 баллов (среднее значение 9,7±2,7, Мо 6,11,14).

Клиническая характеристика ИТ-резистентных больных акне (N=25) оценивалась с учетом последовательности формирования группы. У части из них (N=7) это сделано при первичном обращении, у остальных (N=18) в процесс диспансерного наблюдения за 5 лет. Рецидивы заболевания наиболее часто возникали на 1-2 году после клинического выздоровления (N=11), у остальных – через 3-5 лет (N=7).

- Возраст больных был в пределах 16 до 43 лет (среднее 25,8±7,2 Мо 23 лет).
- Женщин было в 5,2 раза больше (84,0%/21 против 16,0%/4).
- Длительность заболевания колебалась от 2 до 27 лет (среднее значение 10,5±7,4 Мо 10 лет).
- Дебют акне приходился на 12-26 лет (среднее значение15,3±4,0 Мо 15 лет).
- Генетическая предрасположенность к акне отмечена в 88% (22 больных) случаев.
- Значения ДИА колебались в пределах 6-13 баллов (среднее значение 8,4±1,6, Мо 9).

У пациентов контрольной группы клинические проявления акне отсутствовали, как на момент сдачи крови, так и по данным анамнеза. Генетическое исследование крови проводилось анонимно.

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 не обнаружено ни у одного из пациентов. По-видимому, такие аллели в принципе очень редки.

В случае 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. Учитывая редкость данной мутации, можно полагать, что достоверные результаты о ее значимости в определении чувствительности/резистентности акне к ИТ могут быть получены при увеличении объема выборки больных. Известно, что в случайной популяции людей гетерозиготный генотип встречается реже, чему одного человека из 100. (база данных NCBI – dbSNP – https://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=2232627).

Более интересная ситуация выявлена при замене треонина в 124-м положении на метионин (rs79993583 C371T Thr124Met). В этой ситуации мутантный аллель в форме гетерозиготы также найден у того же ИТ-резистентного пациента, анализируемого выше. В то же время этот мутантный аллель найден также и у одного пациента контрольной группы, причем в форме гомозиготы. Известно, что для этого полиморфизма частота встречаемости в случайной популяции людей мутантного аллеля в форме

гетерозиготы составляет примерно 2 случая на 100 человек, а мутантные аллели в форме гомозиготы чрезвычайно редки (база данных NCBI – dbSNP – https://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=79993583). По-видимому, и в этом случае 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) (Таблица 13).

Таблица 13 – Результаты полиморфизма rs113469275 T595C Stop919Arg (замена стоп-кодона на аргинин)

Группы пациентов	rs113469275 T595C Stop919Arg			% мутаций
	норма	мутантный		
	TT*	CT**	CC***	
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

*TT – нормальный геном, **CT – гетерозиготные мутации, ***CC – гомозиготные мутации

Мутантные аллели в виде замещения стоп-кодона на аминокислоту аргинин (rs113469275 T595C Stop919Arg) в форме гетерозиготы найдены во всех трех группах пациентов. В опытных группах (N=63) данная мутация выявлена у 15 (23,8%) больных. Использование критерия Колмогорова-Смирнова показало взаимосвязь между наличием мутантной аллели в виде замещения стоп-кодона на аминокислоту аргинин (rs113469275 T595C Stop919Arg) в форме гетерозиготы у пациентов 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% против10,5%,). Только у одного из пациентов ИТ-резистенной группы мутантный аллель обнаружен в гомозиготной форме. Таким образом мутантный ген в группе ИТ-резистентных пациентов встречался у 44% больных.

Очевидно, данный вид мутации имеет непосредственное отношение к ИТ-резистентности. К сожалению, 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 в действительности также 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.

Таким образом, 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% с генетической мутацией (критерий Вилкоксона, $p<0,05$, H_0 опровергается и связь доказана) больных. 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 выявлен.

Глава 3.7. Иммунологические исследования при акне

Характеристика контингента больных. Общеизвестно, что воспалительный процесс при акне запускает иммунологический ответ, в частности активацию эффекторов врожденного иммунитета. В настоящем исследовании сделан акцент на динамику некоторых показателей врожденного иммунитета до и после лечения ИТ у пациентов с акне средней и тяжелой степеней.

Иммунологическое исследование проведено у 124 больных, в том числе у 25 с вульгарными папуло-пустулезными акне тяжелой степени, 23 – с вульгарными папуло-пустулезной акне средней степени, 17 – с конглобатными акне, 10 – с инверсными акне 2 степени тяжести, 24 –с поздними акне тяжелой степени и 25 – с поздними акне средней степени.

3.7.1. Показатели врожденного иммунитета у пациентов со средней и тяжелой степенью акне до лечения

Экспрессия TLRs рецепторов. Для оценки участия в патогенезе акне эффекторов врожденного иммунитета при воспалении в зависимости от степени тяжести нами 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 (таблица 14).

Ниже на рисунках 66-68 представлено графическое изображение данных таблицы отдельно для TLR2,4,9 при акне тяжелой степени до лечения. Показатели экспрессии TLR2,4,9 в биоптатах кожи, взятых из различных морфологических элементов во всех случаях отличались от таковых у лиц контрольной группы.

Таблица 14 – 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 клеток (M±σ)		
		TLR2	TLR4	TLR9
Узлы (конглобатные акне)	17	1,8±0,9*	2,0±0,8*	1,9±1,1*
Папулы и пустулы (вульгарные и поздние акне тяжелой степени)	49	3,8±1,2*	4,1±0,2*	3,4±0,6*
Узловато-кистозные элементы (инверсные акне 2 степени)	10	2,2±0,9*	1,8±0,6	6,3±0,7*
Контроль	10	1,3±0,4	1,5±0,7	1,1±0,1
Примечание: тест Манна-Уитни для независимых выборок. Метод определения показателя – проточная цитофлуориметрия. σ – среднеквадратичное отклонение; n – число больных. *достоверность различий с контролем, p<0,05				

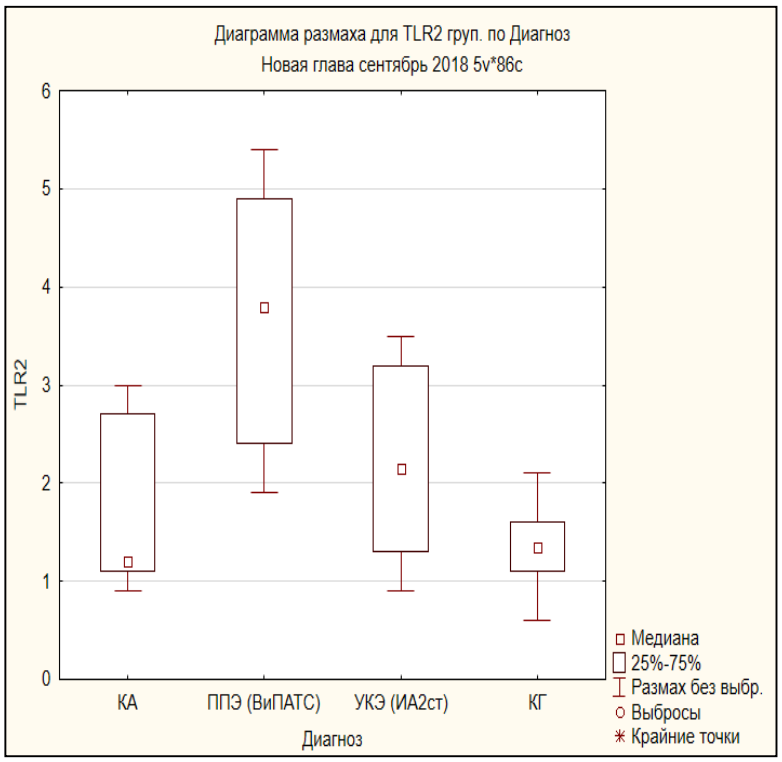


Рисунок 66 – Значения TLR2-экспрессирующих клеток в биоптатах кожи, взятых из узлов при конглобатных акне (КА), папул и пустул (ППЭ) при вульгарных папуло-пустулезных и поздних акне тяжелой степени (ВиПАТС) и узловато-кистозных элементов (УКЭ) при инверсных акне 2 степени (ИА2ст). КГ – контрольная группа.

Выявлены достоверные отличия в экспрессии TLR2 у пациентов со всеми клиническими формами акне тяжелой степени по сравнению с контролем (1,3±0,4) (p<0,05). Максимальное значение зарегистрировано у пациентов с вульгарными и поздними акне тяжелой степени (3,8±1,2) и минимальное – при конглобатных (1,8±0,9) и инверсных акне (2,2±0,9).

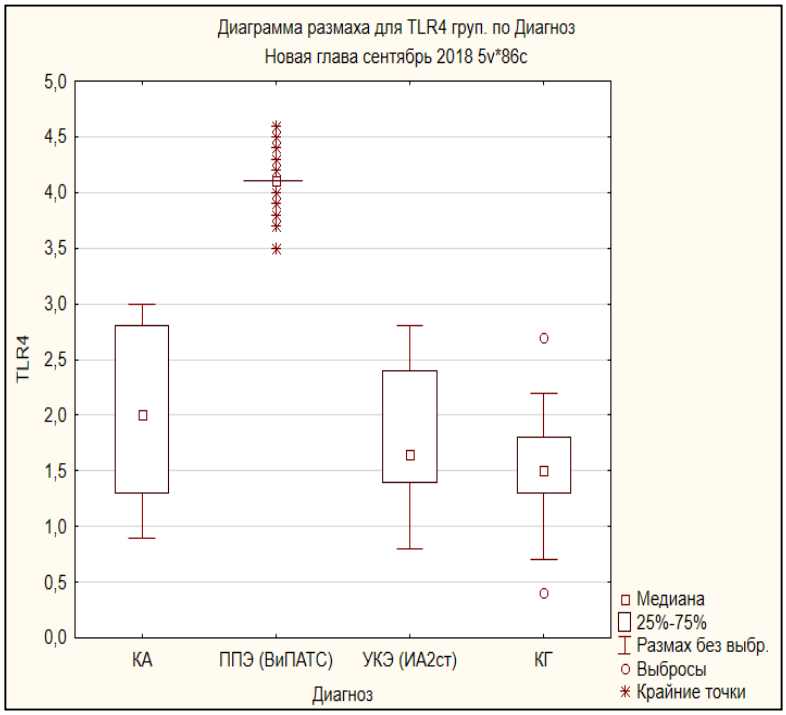


Рисунок 67 – Значения TLR4-экспрессирующих клеток в биоптатах кожи, взятых из узлов при конглобатных акне (КА), папул и пустул (ППЭ) при вульгарных папуло-пустулезных и поздних акне тяжелой степени (ВиПАТС) и узловато-кистозных элементов (УКЭ) при инверсных акне 2 степени (ИА2ст). КГ – контрольная группа.

Аналогичные изменения выявлены в экспрессии TLR4. Максимальное значение также зарегистрировано у пациентов с вульгарными и поздними акне тяжелой степени (4,1±0,2), минимальное – при конглобатных (2,0±0,8) и инверсных акне (1,8±0,6) ($p<0,05$).

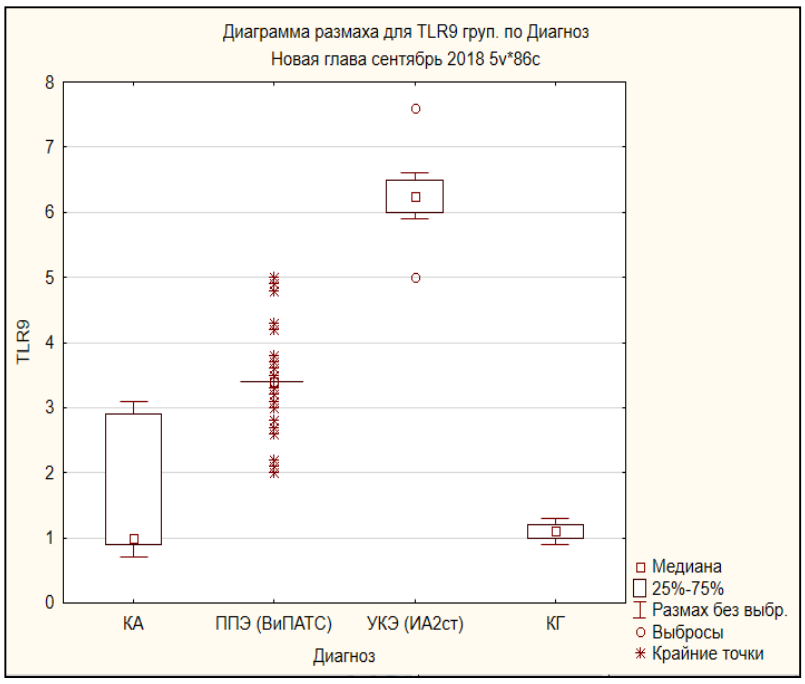


Рисунок 68 – Значения TLR9-экспрессирующих клеток в биоптатах кожи, взятых из узлов при конглобатных акне (КА), папул и пустул (ППЭ) при вульгарных папуло-пустулезных и поздних акне тяжелой степени (ВиПАТС) и узловато-кистозных элементов (УКЭ) при инверсных акне 2 степени (ИА2ст). КГ – контрольная группа.

Несколько иная картина наблюдалась при оценке экспрессии TLR9 у пациентов с акне тяжелой степени по сравнению с контролем (1,1±0,1).

Максимальное значение зарегистрировано у пациентов с инверсными акне (6,3±0,7), а минимальное – при конглобатных акне (1,9±1,1) ($p<0,05$).

Таки образом высокие значения экспрессии TLR2 (3,8±1,2), TLR4 (4,1±0,2), TLR9 (3,4±0,6) выявлены у пациентов с вульгарными и поздними акне тяжелой степени в клетках папуло-пустулезных элементов кожи, что свидетельствует об активации врожденного иммунитета при воспалении. У пациентов с конглобатными акне в клетках из узлов кожи также выявлено повышение уровня экспрессии TLR2, TLR4, TLR9 (1,8±0,9; 2,0±0,8; 1,9±1,1 соответственно), но по значению ниже, чем у пациентов с вульгарными папуло-пустулезными и поздними акне тяжелой степени.

У пациентов с инверсными акне в клетках узловато-кистозных элементов кожи имело место незначительное повышение экспрессии TLR2 (2,2±0,9), TLR4 (1,8±0,6). Но экспрессия TLR9 была высокой 6,3±0,7, что свидетельствует о формировании хронического воспаления.

Проведенное генетическое исследование, позволило обнаружить мутантный аллель rs113469275 T595C Stop919Arg гена LCN2 только у пациентов со средней степенью тяжести вульгарных папуло-пустулезных и поздних акне. Это послужило поводом для сравнения показателей врожденного иммунитета, выбранных нами, у больных со средней и тяжелой степенями вульгарных папуло-пустулезных и поздних акне (Таблицы 15, 16 рисунки 69-74).

Таблица 15 – Число TLRs-экспрессирующих клеток в биоптатах кожи больных с вульгарными папуло-пустулезными акне средней и тяжелой степеней до лечения

Клиническая форма акне	Число больных	TLRs-экспрессирующие клетки (M±σ)		
		TLR2	TLR4	TLR9
Вульгарные папуло-пустулезные акне средней степени тяжести	23	6,9±0,5*	7,2±0,6*	4,8±0,8*
Вульгарные папуло-пустулезные и поздние акне тяжелой степени	25	3,6±1,1*	4,0±0,3*	3,2±0,5*
Контроль	10	1,3±0,4	1,5±0,7	1,1±0,1

Примечание: тест Манна-Уитни для независимых выборок. Метод определения показателя – проточная цитофлуориметрия. σ – среднеквадратичное отклонение; n – число больных. *достоверность различий с контролем, $p<0,05$

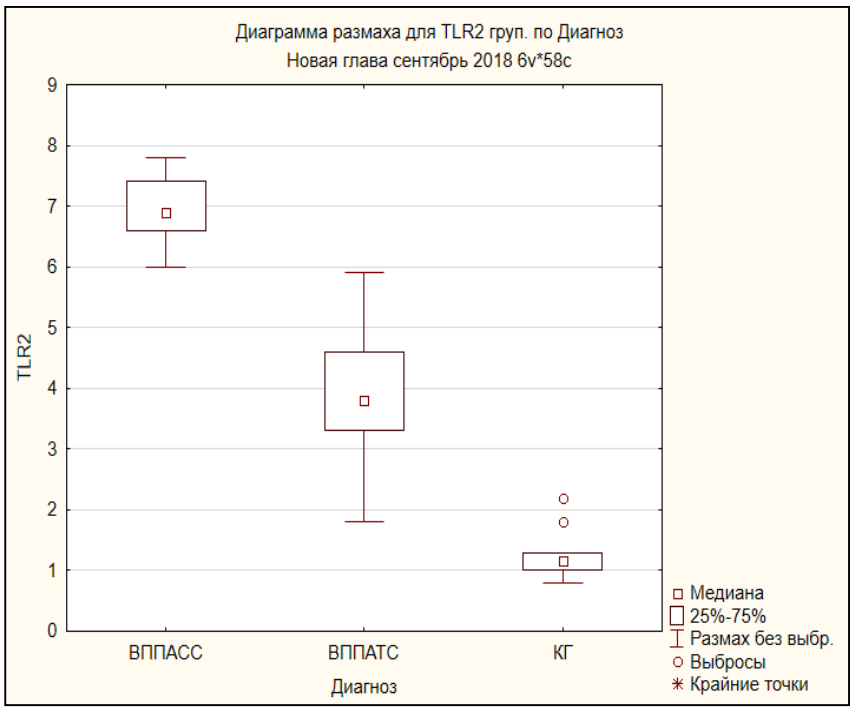


Рисунок 69 – Значения TLR2-экспрессирующих клеток в биоптатах кожи, взятых из папул и пустул при вульгарных папуло-пустулезных акне средней (ВППАСС) и тяжелой степени (ВППАТС). КГ – контрольная группа.

При оценке экспрессии TLR2 у больных с вульгарными папуло-пустулезными акне средней и тяжелой степеней установлено их значительное увеличение по сравнению с контролем. При вульгарных папуло-пустулезных акне тяжелой степени по сравнению с контролем экспрессия TLR2 была выше в 2,8 раза (3,6±1,1 против 1,3±0,4), а при вульгарных папуло-пустулезных акне средней степени – уже в 5,3 раза (6,9±0,5 против 1,3±0,4). Существенно, что при тяжелой форме заболевания этот показатель был в 1,9 раза меньше (3,6±1,1 против 6,9±0,5), чем при средней степени тяжести.

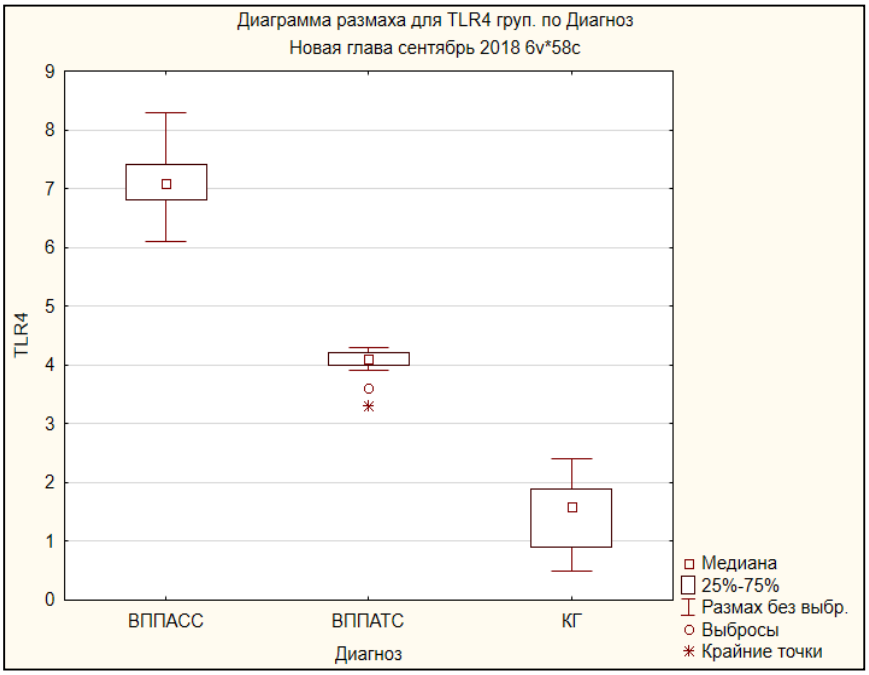


Рисунок 70 – Значения TLR4-экспрессирующих клеток биоптатах кожи, взятых из папул и пустул при вульгарных папуло-пустулезных акне средней (ВППАСС) и тяжелой степени (ВППАТС). КГ – контрольная группа.

При оценке экспрессии TLR4 у больных с вульгарными папуло-пустулезными акне средней и тяжелой степеней установлено их значительное увеличение по сравнению с контролем. При вульгарных папуло-пустулезных акне тяжелой степени по сравнению с контролем экспрессия TLR4 была выше в 2,7 раза (4,0±0,3 против 1,5±0,7), а при вульгарных папуло-пустулезных акне средней степени – уже в 4,8 раза (7,2±0,6 против 1,5±0,7). Существенно, что при тяжелой форме заболевания этот показатель был в 1,8 раза меньше (4,0±0,3 против 7,2±0,6), чем при средней степени тяжести.

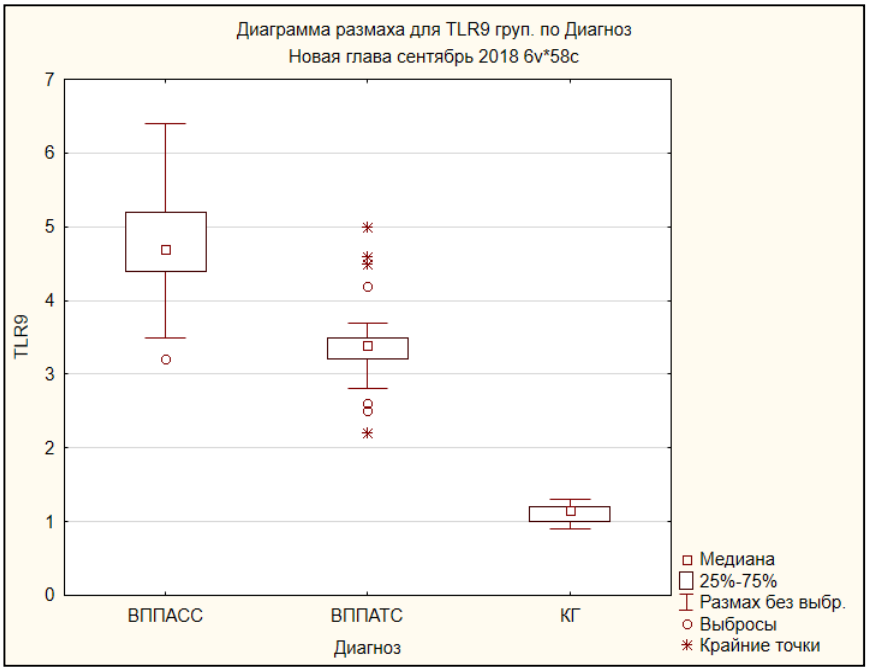


Рисунок 71 – Значения TLR9-экспрессирующих клеток в биоптатах кожи, взятых из папул и пустул при вульгарных папуло-пустулезных акне средней (ВППАСС) и тяжелой степени (ВППАТС). КГ – контрольная группа.

При оценке экспрессии TLR9 у больных с вульгарными папуло-пустулезными акне средней и тяжелой степеней также выявлено их увеличение по сравнению с контролем. При вульгарных папуло-пустулезных акне тяжелой степени по сравнению с контролем экспрессия TLR9 была выше в 2,9 раза (3,2±0,5 против 1,1±0,1), а при вульгарных папуло-пустулезных акне средней степени – уже в 4,4 раза (4,8±0,8 против 1,1±0,1). Существенно, что при тяжелой форме заболевания этот показатель был в 1,5 раза меньше (3,2±0,5 против 4,8±0,8), чем при средней степени тяжести.

Аналогичное сравнение экспрессии TLR2,4,9 в высыпаниях на коже проведено у больных поздними акне средней и тяжелой степеней до лечения (таблица 16).

Таблица 16 – Число TLRs-экспрессирующих клеток в биоптатах кожи больных с поздними акне средней и тяжелой степеней до лечения

Клинические формы акне	Число больных	TLRs-экспрессирующие клетки (M±σ)		
		TLR2	TLR4	TLR9
Поздние акне средней степени тяжести	25	5,7±0,8*	5,9±1,0*	4,5±0,9*
Поздние акне тяжелой степени	24	2,6±1,2*	3,4±0,2*	2,2±0,6*
Контроль	10	1,3±0,4	1,5±0,7	1,1±0,1
Примечание: тест Манна-Уитни для независимых выборок. Метод определения показателя – проточная цитофлуориметрия. σ – среднеквадратичное отклонение; n – число больных. *достоверность различий с контролем, p<0,05				

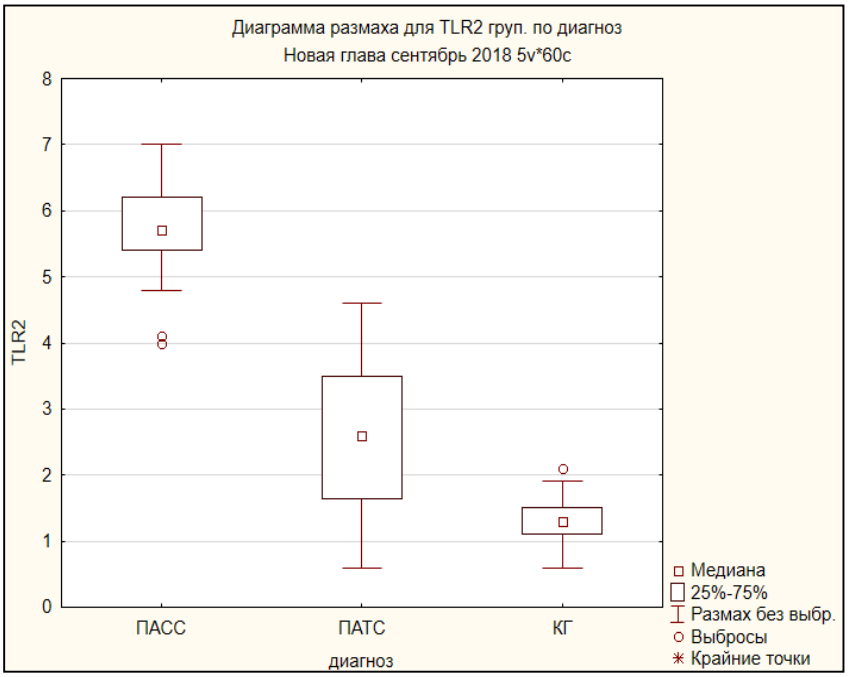


Рисунок 72 – Значения TLR2-экспрессирующих клеток в биоптатах кожи, взятых из папул и пустул при поздних акне средней (ПАСС) и тяжелой степени (ПАТС). КГ –контрольная группа.

При оценке экспрессии TLR2 у больных с поздними акне средней и тяжелой степеней установлено их значительное увеличение по сравнению с контролем. При поздних акне средней степени по сравнению с контролем значение экспрессии TLR2 было выше в 4,4 раза (5,7±0,8 против 1,3±0,4), а при тяжелой

степени – в 2,0 раза (2,6±1,2 против 1,3±0,4). При тяжелой форме заболевания этот показатель был в 2,2 раза меньше (2,6±1,2 против 5,7±0,8), чем при средней.

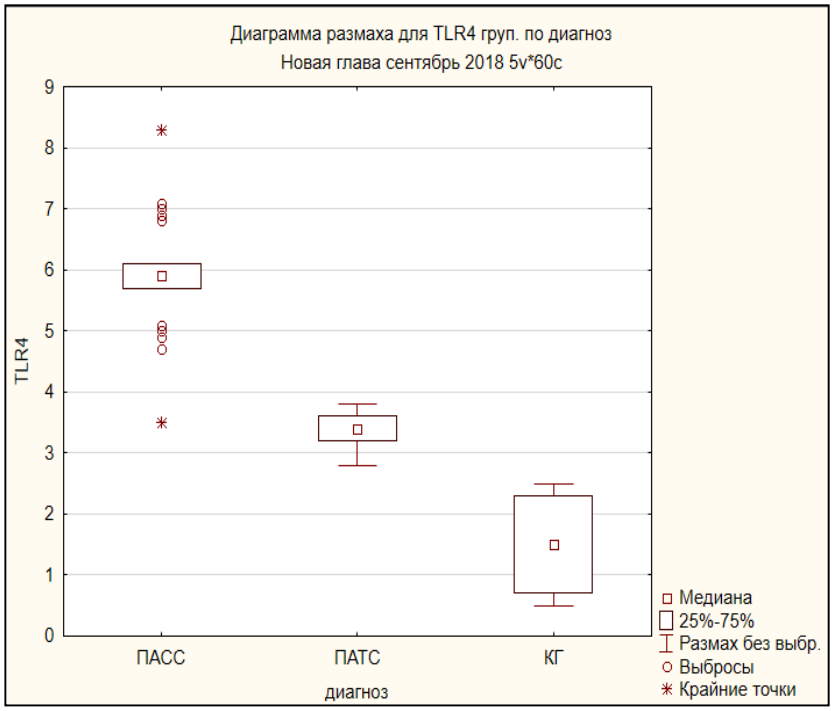


Рисунок 73 – Значения TLR4-экспрессирующих клеток в биоптатах кожи, взятых из папул и пустул при поздних акне средней (ПАСС) и тяжелой степени (ПАТС). КГ –контрольная группа.

При поздних акне средней степени по сравнению с контролем значение экспрессии TLR4 было выше в 3,9 раза (5,9±1,0 против 1,5±0,7), а при тяжелой степени – в 2,3 раза (3,4±0,2 против 1,5±0,7). При средней степени тяжести поздних акне экспрессия TLR4 была 1,7 раза больше (5,9±1,0 против 3,4±0,2), чем при тяжелой степени.

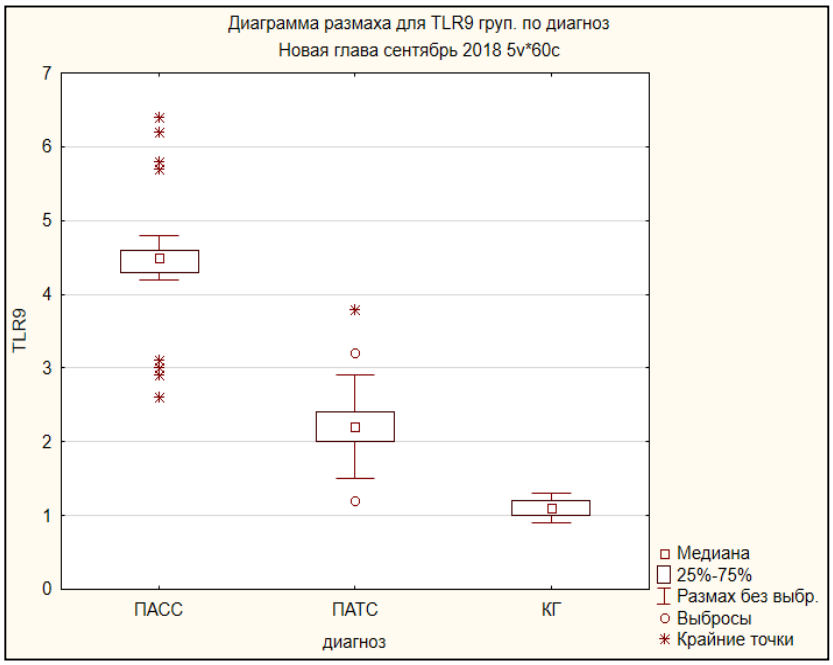


Рисунок 74 – Значения TLR9-экспрессирующих клеток в биоптатах кожи, взятых из папул и пустул при поздних акне средней (ПАСС) и тяжелой степени (ПАТС). КГ – контрольная группа.

Оценка экспрессии TLR9 у больных с поздними акне средней и тяжелой степеней показала те же результаты. При поздних акне средней степени по сравнению с контролем значение экспрессии TLR9 было выше в 4,1 раза (4,5±0,9 против 1,1±0,1), а при тяжелой степени – в 2,0 раза (2,2±0,6 против 1,1±0,1). Экспрессия TLR9 при средней тяжести поздних акне была 2 раза больше (4,5±0,9 против 2,2±0,6), чем тяжелой степени.

Сравнительная оценка экспрессии TLR2,4,9 у больных папуло-пустулезными и поздними акне при средней и тяжелой формах свидетельствует об однонаправленном характере изменений этих показателей. При вульгарных папуло-пустулезных акне средней тяжести экспрессия TLR2, TLR4 и TLR9 превышала контрольное значение в 5,3; 4,8 и 4,4 раза, соответственно ($p<0,05$). При поздних акне – в 4,4; 3,9 и 4,1 раза, соответственно ($p<0,05$). Это свидетельствует об их участии в формировании, как острого, так и хронического воспаления. Причем острое воспаление более выражено при акне средней степени тяжести.

С другой стороны, число TLR2,4,9-экспрессирующих клеток в коже значительно преобладало у больных со средней степенью тяжести. У пациентов с вульгарными папуло-пустулезными акне средней степени экспрессия TLR2,4,9 была 1,9; 1,8 и 1,5 раза выше (6,9±0,5, 7,2±0,6, 4,8±0,8), чем у пациентов с вульгарными папуло-пустулезными акне тяжелой степени (3,6±1; 4,0±0,3; 3,2±0,5). Аналогичная ситуация выявлена при поздних акне средней и тяжелой степеней – превышение составляло в 2,2, 1,7 и 2,0 раза (5,7±0,8; 5,9±1,0; 4,5±0,9 против 2,6±1,2; 3,4±0,2; 2,2±0,6, соответственно).

Аналогичные изменения показателей врожденного иммунитета (экспрессия TLR2,4,9 в коже) при вульгарных папуло-пустулезных и поздних акне средней и тяжелой степени послужили показанием для объединения больных только в две группы с учетом степени тяжести заболевания.

Проведена оценка экспрессии TLR2,4,9 на мононуклеараных лейкоцитах периферической крови у пациентов с различными клиническими формами акне (Таблица 17, рисунки 75-77).

Таблица 17 – Число TLRs-экспрессирующих клеток на мононуклеарных лейкоцитах периферической крови у больных с вульгарными папуло-пустулезными и поздними акне средней и тяжелой степеней 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±3,4*	19,1±3,7*	12,3±3,5*
Вульгарные папуло-пустулезные и поздние акне тяжелой степени	49	8,5±1,6*	12,2±4,3*	11,9±2,4*
Контроль	10	4,9±0,8	3,2±0,7	8,8±1,3

Примечание: тест Манна-Уитни для независимых выборок. σ – среднеквадратичное отклонение; n – число больных. *достоверность различий с контролем, p<0,05.

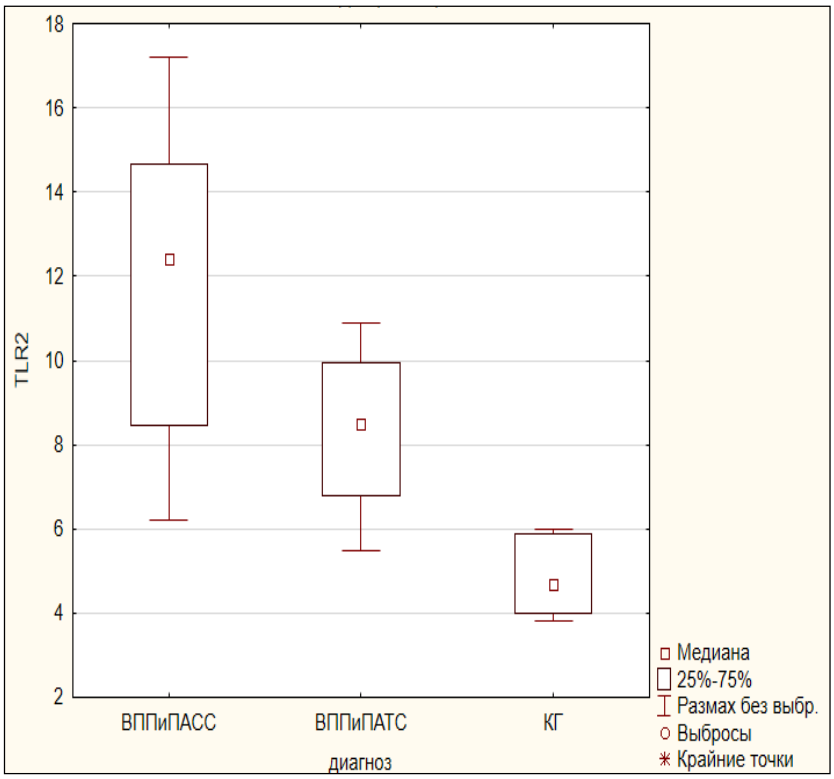


Рисунок 75 – Значения TLR2-экспрессирующих клеток на мононуклеарных лейкоцитах периферической крови у пациентов с вульгарными папуло-пустулезными и поздними акне средней степени тяжести (ВППиПАСС), с вульгарными папуло-пустулезными и поздними акне тяжелой степени (ВППиПАТС), КГ – контрольная группа.

Экспрессии TLR2 на мононуклеарных лейкоцитах периферической крови при вульгарных папуло-пустулезных и поздних акне средней степени тяжести была 2,4 раза выше по сравнению с контролем (11,6±3,4 против 4,9±0,8), а при тяжелой степени (те же формы) – в 1,7 раза выше (8,5±1,6 против 4,9±0,8)

(p<0,05). При сравнении экспрессии TLR2 при средней и тяжелой формах эти отличия были в 1,4 раза (11,6±3,4 против 8,5±1,6, соответственно).

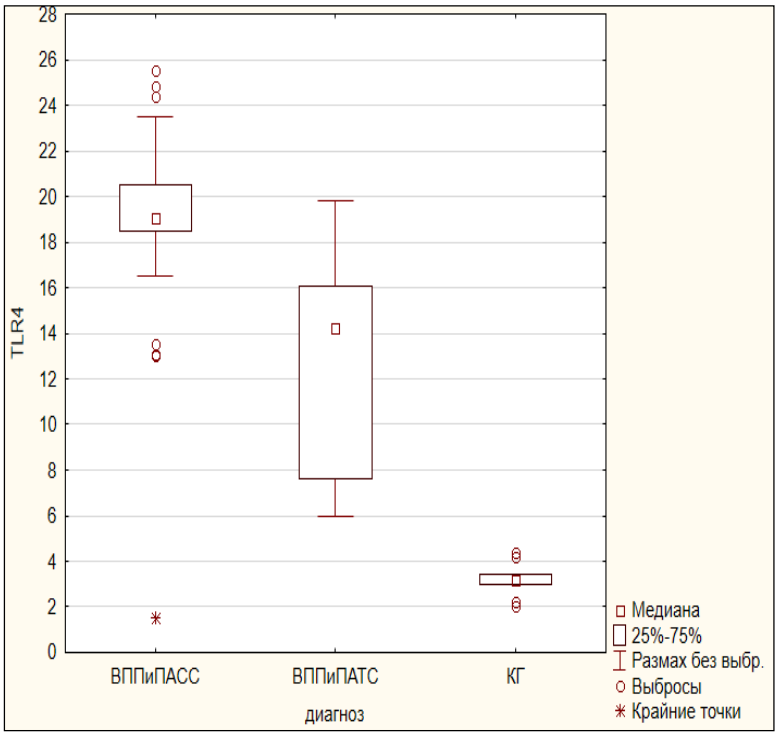


Рисунок 76 – Значения TLR4-экспрессирующих клеток на мононуклеарных лейкоцитах периферической крови у пациентов с вульгарными папуло-пустулезными и поздними акне средней степени тяжести (ВППиПАСС), с вульгарными папуло-пустулезными и поздними акне тяжелой степени, (ВППиПАТС), КГ – контрольная группа

Аналогичная картина наблюдалась и при экспрессии TLR4 на мононуклеарных лейкоцитах периферической крови. При вульгарных папуло-пустулезных и поздних акне средней степени экспрессия TLR4 была выше в 6 раз по сравнению с контролем (19,1±3,7 против 3,2±0,7), при вульгарных папуло-пустулезных и поздних акне тяжелой степени – в 3,8 раза выше (12,2±4,3 против 3,2±0,7). При сравнении экспрессии TLR4 при средней и тяжелой формах эти отличия были в 1,4 раза (19,1±3,7 против 12,2±4,3, соответственно).

Экспрессии TLR9 на мононуклеарных лейкоцитах периферической крови была несколько ниже. При вульгарных папуло-пустулезных и поздних акне как средней, так и тяжелой степени она была в 1,4 раза выше по сравнению с контролем (12,3±3,5 против 8,8±0,7 и 11,9±2,4 против 8,8±0,7, соответственно). При сравнении экспрессии TLR9 при средней и тяжелой степенях тяжести отличий не выявлено 12,3±3,5 и 11,9±2,4).

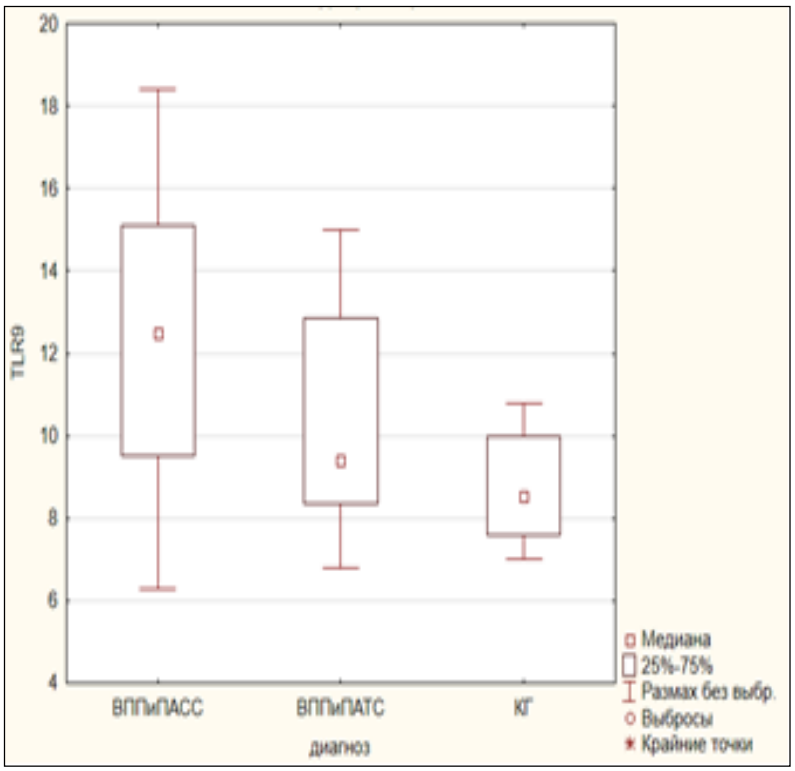


Рисунок 77 – Значения TLR9-экспрессирующих клеток на мононуклеарных лейкоцитах периферической крови у пациентов с вульгарными папуло-пустулезными и поздними акне средней степени тяжести (ВППиПАСС), с вульгарными папуло-пустулезными и поздними акне тяжелой степени (ВППиПАТС), КГ – контрольная группа.

У пациентов с конглобатными акне на мононуклеарных лейкоцитах периферической крови также выявлено достоверное повышение уровня экспрессии TLR2 по сравнению с контролем в 1,3раза (6,3±1,8 против 4,9±0,8), а для TLR4 в 3раза (9,5±2,7 против 3,2±0,7) ($p<0,05$). Экспрессия TLR9 достоверно не изменялась (10,2±2,4 против 8,8±1,3) ($p>0,05$).

У пациентов с инверсными акне на мононуклеарных лейкоцитах периферической крови имело место достоверное снижение экспрессии TLR2 по сравнению с контролем в 2 раза (2,5±0,2 против 4,9±0,8) ($p<0,05$), тогда как экспрессия TLR4 существенно не изменялась (2,9±0,2 против 3,2±0,7) ($p>0,05$). Экспрессия TLR9 была в 1,2 раза выше чем в контрольной группе (11,1±1,2 против 8,8±1,3) ($p>0,05$), что свидетельствует о формировании хронического воспаления.

Оценка экспрессии TLR2,4,9 на мононуклеарных лейкоцитах периферической крови практически подтвердила результаты, полученные при ее оценке в биоптатах кожи. При вульгарных папуло-пустулезных и поздних акне средней тяжести экспрессия TLR2, TLR4 и TLR9 превышала контрольное значение в 2,4; 6,0 и 1,4 раза, а при тяжелой степени – в 1,7; 3,8 и 1,4 раза ($p<0,05$).

Следует отметить, что значения показателей TLR2, TLR4 и TLR9 при конглобатных акне были повышены по сравнению с контролем, однако оставались ниже, чем у пациентов с вульгарными папуло-пустулезными и поздними акне тяжелой степени. При инверсных акне повышалась достоверно в 2 раза 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 также более выражено при акне средней степени тяжести.

3.7.2. Уровень α-дефенсина HNP1 в сыворотке крови больных акне средней и тяжелой степени до лечения

Антимикробной активностью обладает α-дефенсин HNP1, который мы определяли в периферической крови больных с вульгарными папуло-пустулезными и поздними акне средней и тяжелой степени. (Таблица 18, рисунок 78).

Таблица 18 – Уровень α-дефенсина HNP1 в сыворотке крови больных со средней и тяжелой степенями вульгарных папуло-пустулезных и поздних акне до лечения

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

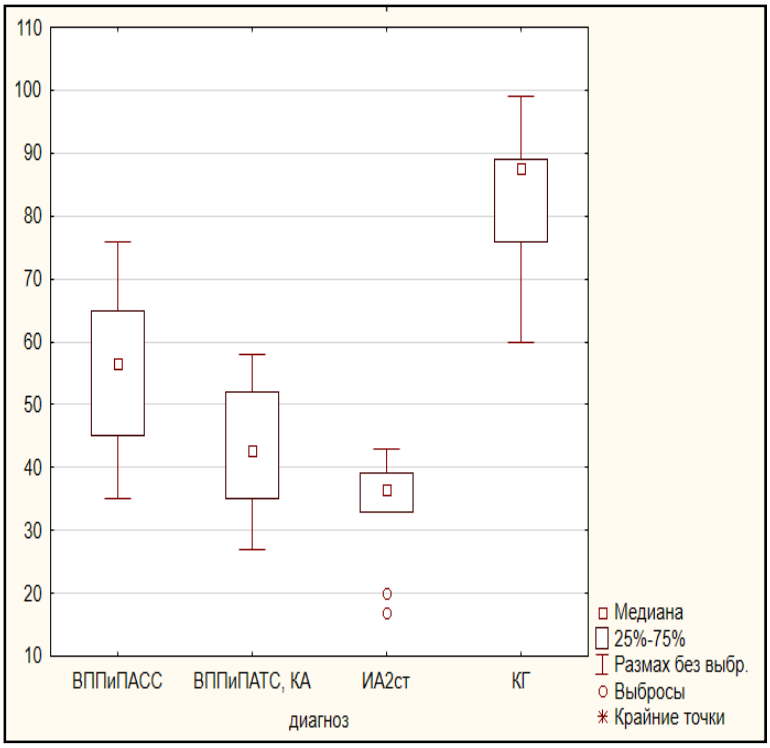


Рисунок 78 – Уровень α-дефенсина HNP1-3 в сыворотке крови до лечения у пациентов с вульгарными папуло-пустулезными и поздними акне средней степени тяжести (ВППиПАСС), с вульгарными папуло-пустулезными и поздними акне тяжелой степени (ВППиПАТС), КГ – контрольная группа

У пациентов со средней степенью вульгарных папуло-пустулезных и поздних акне уровень α-дефенсина HNP1 в сыворотке крови был в 1,4 раза ниже, чем в контрольной группе (58,6±12,3 против 83,8±10,6 нг/мл), при тяжелой степени этих клинических форм – в 2,0 раза ниже (42,8±8,6 против 83,8±10,6 нг/мл). Иными словами, антимикробная активность этого показателя врожденного иммунитета в 1,4 раза выше при средней тяжести течения указанных форм акне (58,6±12,3 против 42,8±8,6).

Уровень α-дефенсина HNP1 при конглобатных акне в сыворотке крови был несколько ниже (38,4±6,1), чем у пациентов с вульгарными папуло-пустулезными и поздними акне тяжелой степени (42,8±8,6) ($p>0,05$), но достоверно в 2,2 раза меньше по сравнению с контролем (38,4±6,1 против 83,8±10,6) ($p<0,05$).

У пациентов с инверсными акне уровень α-дефенсина HNP1 было ниже в 2,5 раза по сравнению с контролем (32,9±7,1 против 83,8±10,6).

Доказанный ранее факт преобладания числа TLR2,4,9-экспрессирующих клеток в коже и на мононуклеарных лейкоцитах периферической крови 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 с тяжелыми (в 2 раза). Не исключено, что подавление экспрессии α-дефенсина возникает в связи с воздействием на кератиноциты токсина *P. acnes*, подавляющего выработку данного пептида у пациентов с акне. В связи с этим 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 диагностическим 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, и обосновывают целесообразность дальнейших исследований в данном направлении.

Глава 3.8. Лечение больных акне с использованием системной монотерапии изотретиноином

По данным литературы рецидивы акне после лечения ИТ возникают у 10–26,0% больных в течение первых 4–6 мес. после окончания курса Полный регресс высыпаний зарегистрирован в 89-95% случаев, а у больных тяжелыми акне этот показатель составляет 70%. [71,103]. Данные ретроспективного анализа более 17,3 тыс. карт пациентов с акне свидетельствуют, что после окончания стандартного курса ИТ в 41% случаев у пациентов после полноценного курса лечения возникли рецидивы заболевания в течение 4-6 месяцев. Из них 26% нуждались в повторном курсе ИТ [71]. Однако практически во всех работах по оценке эффективности лечения отсутствуют данные о частоте их регистрации с учетом клинических форм заболевания. Это послужило обоснованием изучения клинической эффективности препарата в зависимости клинических форм, степени тяжести заболевания для определения тактики ведения этих пациентов.

Дальнейшее исследование строилось с учетом нескольких показателей (ретроспективного, проспективного анализа, наследственной предрасположенности, генетических исследований (гена липокалин-2) и анализа терапии стандартными и низкими дозами ИТ).

Анализ заболеваемости акне показал рост числа больных поздними формами акне в динамике за 13 лет в 2,4 раза (Рисунок 79). В многочисленных публикациях описано, что причинами этого роста являются различные гормональные нарушения, в том числе гиперандрогения [78,145]. На тяжесть течения валяют питание, образ жизни, стрессы, курение и т.д. [78,149,221]. Что касается генетических факторов, такие сведения в доступной литературе отсутствует.

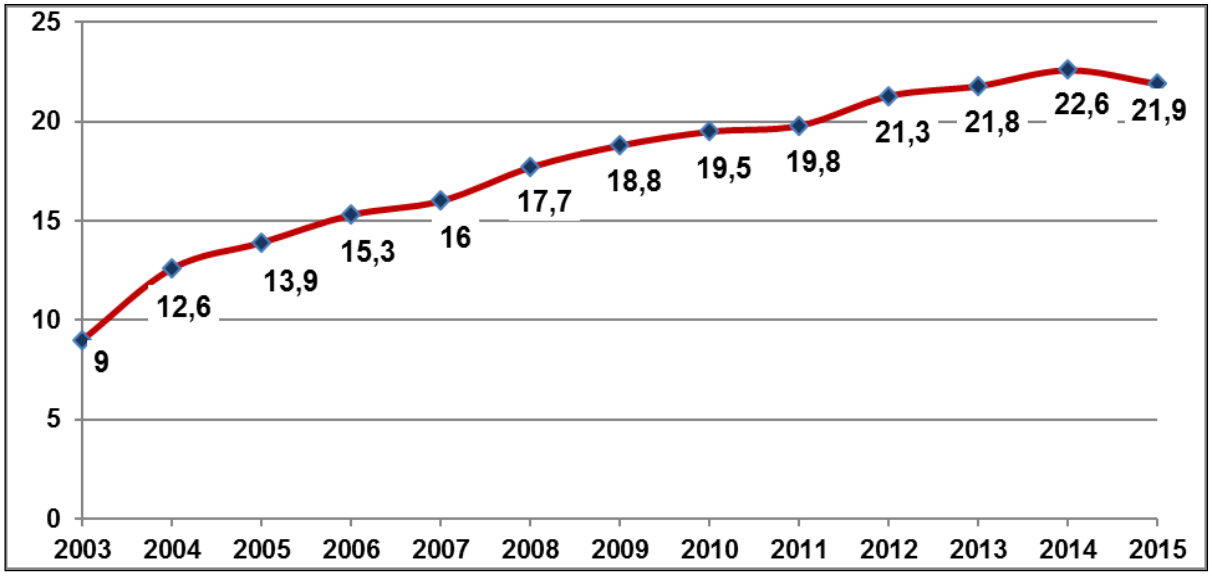


Рисунок 79 – Динамика числа больных поздними акне по данным ретроспективного анализа 3808 амбулаторный карт больных акне (%).

По данным проспективного анализа отмечается значительное число больных с поздними акне стойкого течения (Рисунок 80).

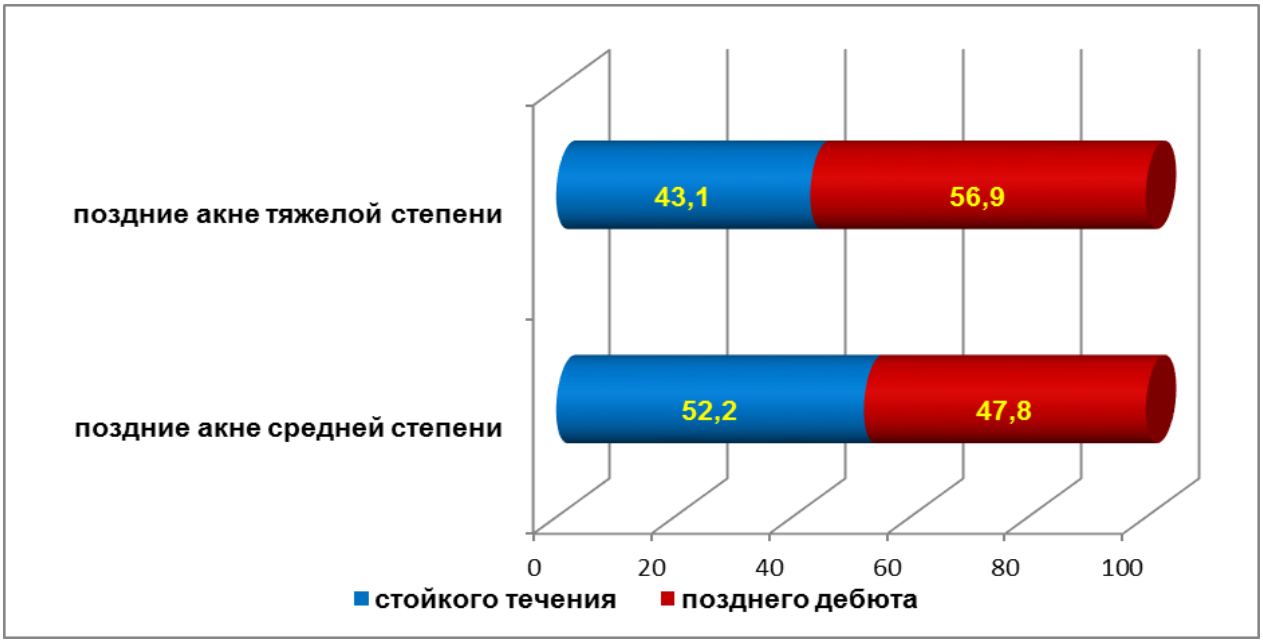


Рисунок 80 – Частота регистрации стойких форм акне в структуре больных с поздними акне средней и тяжелой степеней (%).

Так, в структуре поздних акне средней степени они составляли более половины выборки (52,2%), а тяжелых – 43,1%. Известно, что стойкие формы

поздних акне формируются из вульгарных акне, возникших в юношеском возрасте, и персистирующих после 25 лет. По-видимому, стойкие акне возникают у пациентов с наследственной предрасположенностью, что явилось предметом дальнейшего изучения (см. ниже по наследственной предрасположенности).

Проведен анализ эффективности терапии больных акне низкими и стандартными дозами ИТ. Все больные с различными клиническими формами акне получали системную монотерапию ИТ (акнекутан). Выбор доз препарата зависел от клинической формы, степени тяжести, массы тела (приложение 5).

- Пациенты с вульгарными папуло-пустулезными акне и поздними акне тяжелой степени, конглобатными, инверсными акне получали терапию стандартными дозами из расчета 04-08 мг/кг/день.
- Пациенты с вульгарными папуло-пустулезными акне и поздними акне средней степени получали лечение низкими дозами – 0,2-0,4 мг/кг/день.
- Суммарная доза препарата составляла 100–120 мг/кг при лечении стандартными дозами, подсчет не производился при лечении низкими дозами.
- Снижение суточной дозы осуществлялось в зависимости от динамики разрешения клинических проявлений, переносимости препарата и наличия побочных эффектов.
- Клиническая ремиссия считалась основным критерием при использовании низких доз препарата. При назначении стандартных доз обязательным критерием, наряду с клинической ремиссией, был учет суммарной (кумулятивной) дозы.
- ИТ принимали в вечернее время (во время ужина).
- Последние 1-2 месяца терапии ИТ назначали в интерметтирующем режиме (через день).
- Перед назначением системной терапии до- и в процессе лечения делали общий анализ крови (эритроциты, лейкоциты, гемоглобин, нейтрофилы, сегментоядерные лейкоциты, эозинофилы, лимфоциты, моноциты, СОЭ), проводили биохимическое исследование крови: липидный статус (общий холестерин, триглицериды, липопротеиды высокой плотности, липопротеиды

низкой плотности); ферменты (аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, амилаза, щелочная фосфатаза); пигменты (билирубин общий, билирубин свободный, билирубин прямой); низкомолекулярные азотистые вещества (креатинин); углеводы (глюкоза). Женщинам в обязательном порядке рекомендовали проводить тест на беременность.

- Наружная терапия включала топические увлажняющие средства для губ, лица, кистей.
- Контроль эффективности терапии проводили ежемесячно. Критерии оценки эффективности терапии по динамике клинических проявлений акне по ДИА, дерматоскопической картины заболевания, длительность курса терапии, оценке частоты рецидивов в течение 5-летнего наблюдения.

Длительность курса терапии при различных клинических формах акне колебалась от 5 до 12 мес. В том числе:

- вульгарных акне папуло-пустулезной формы средней тяжести от 5 до 9 мес.
- вульгарных акне папуло-пустулезной формы тяжелой степени от 6 до 9 мес.
- поздних акне средней степени от 6 до 9 мес.
- поздних акне тяжелой степени от 6 до 12 мес.
- инверсных акне от 6 до 10 мес.
- конглобатных акне от 6 до 11 мес.

Перед началом терапии ИТ всем пациентам проводили исследование общего анализа крови и биохимический анализ крови. Обязательным условием для включения больных в исследование были нормальные результаты показателей, представленных в таблице 19.

Таблица 19 – Показатели биохимических исследований.

Показатели	Норма	Мужчины	Женщины
АлАТ (ед/л)	мужчины -0,0-41,0 женщины – 0,0-35,0	27,6±0,4	25,7±0,2
АсАТ (ед/л)	мужчины -0,0-41,0 женщины – 0,0-35,0	27,6±0,4	25,8±0,2
Билирубин (мкмоль/л)	3,4-20,5	17,5±0,2	17,2±0,2
Щелочная фосфатаза (ед/л)	40,0-240	117,1±5,7	95,2±3,7
Холестерин общий (ммоль/л)	3,4-5,17	4,52±0.06	4,34±0.05
Креатинин (мкмоль/л)	мужчины – 64-111 женщины - 54-92	71,7±1,4	73,3±1,0
ЛПВП (ммоль/л)	1,04-1,55	1,36±0,02	1,32±0,01
ЛПНП (ммоль/л)	<2,6 оптимальный; 2,6-3,3 нормальный, 3,4-4,1 пограничный; 4,1-4,9 высокий; >4,9 очень высокий	2,94±0,03	2,96±0,02
Глюкоза (ммоль/л)	4,1-5,9	4,59±0,05	4,72±0,04

Общий анализ крови и анализы всех биохимических показателей крови у больных акне были в пределах нормы. Исследование биохимических показателей крови проводили ежемесячно в течение всего курса терапии. Повышения показателей выше нормы у больных не зарегистрировано.

На рисунках 81 и 82 представлена средняя продолжительность курсов терапии при различных клинических формах акне в месяцах.

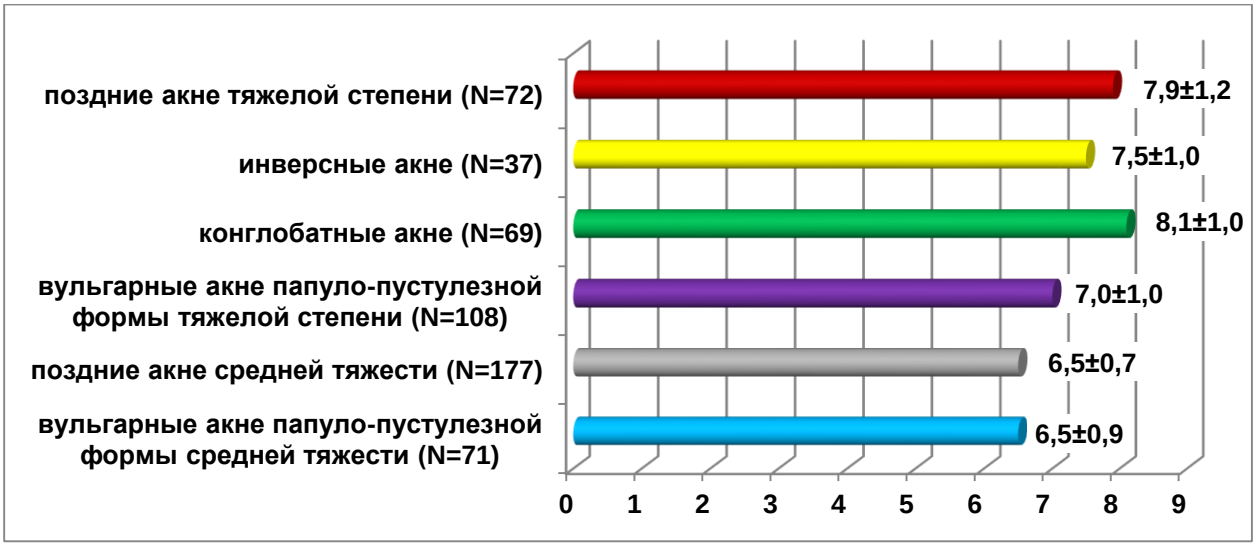


Рисунок 81 – Продолжительность курсов терапии ИТ при различных клинических формах акне (абс., мес.).

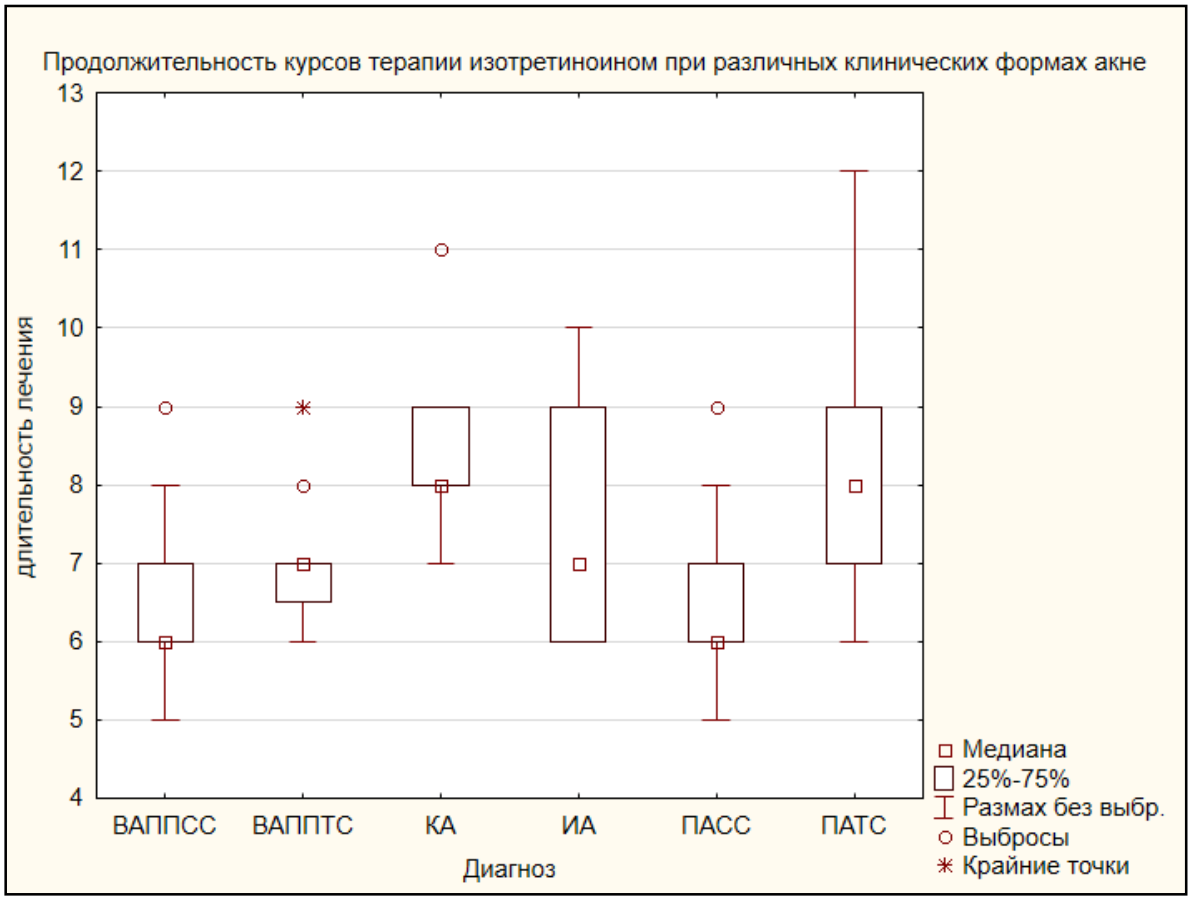


Рисунок 82 – Продолжительность курсов терапии ИТ при различных клинических формах акне (абс., мес.).

Максимальная продолжительность курса была при конглобатных (8,1±1,0 мес.; от 6 до 11 мес.), поздних акне тяжелой степени (7,9±1,2 мес., от 6 до 12 мес.) и инверсных акне (7,5±1,0 мес., от 6 до 10 мес.); минимальная – при вульгарных папуло-пустулезных (6,5±0,9 мес.; 5 до 9 мес.) и поздних (6,5±0,7 мес., от 6 до 9 мес.) акне средней степени ($p<0,05$). При вульгарных папуло-пустулезных акне тяжелой степени (7,0±1,0 мес. от 6 до 9 мес.) от указанных групп не отличалась ($p>0,05$).

Полученные данные свидетельствуют о том, что врачи должны мотивировать пациентов на необходимость строго соблюдения сроков терапии, которые при назначении низких доз должны соответствовать разрешению клинических проявлений, подтвержденных методом дерматоскопии, а при использовании стандартной схемы – кумулятивной дозе.

Эффективность терапии оценивали по динамике клиники заболевания с учетом данных дерматоскопии, ДИА, длительности курса терапии и частоте возникновения рецидивов, динамике показателей врожденного иммунитета, а также дерматологических индексов качества жизни (CADI, APSEA, ДИКЖ), что нашло отражение в соответствующей главе.

3.8.1. Оценка эффективности лечение больных акне средней и тяжелой степеней по динамике клиники заболевания

Клиническое выздоровление или улучшение зарегистрировано у всех больных акне. Пациентов, у которых лечение не дало эффекта, не было (Рисунок 83).

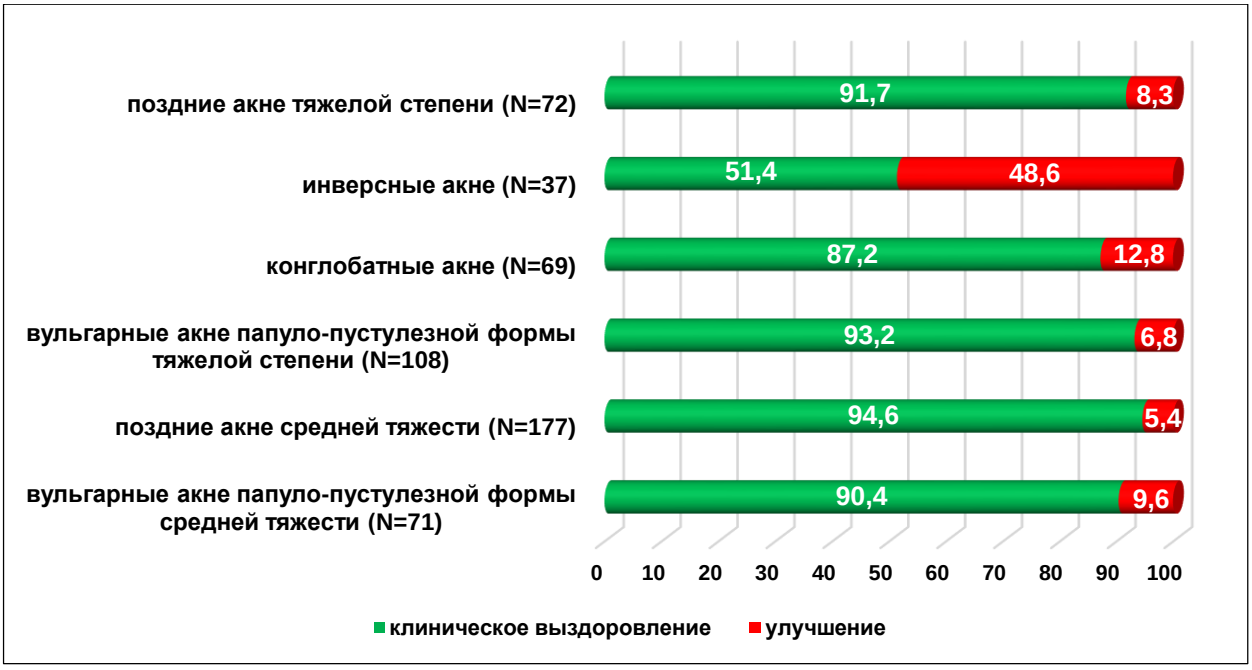


Рисунок 83 – Клиническая оценка эффективности терапии различных форм акне после завершения курса терапии низкими и стандартными дозами ИТ (%).

Эффективность лечения ИТ была высокой при всех клинических форма акне (87,2%-94,6%), кроме инверсных (51,4%).

3.8.2. Оценка эффективности лечение больных акне средней и тяжелой степеней методом дерматоскопии

Динамику разрешения акне-элементов оценивали с использованием дерматоскопии (таблицы 20, 21, рисунок 84).

Таблица 20 – Сроки разрешения комедонов у больных акне.

Тактика лечения	Достоверное снижение числа комедонов	Практически полное отсутствие комедонов
низкие дозы (средняя степень)	2-3 мес.	4 мес.
стандартные дозы (тяжелая степень)		

Сроки достоверного снижения числа комедонов и их практически полного отсутствия после проведенной терапии низкими и стандартными дозами ИТ у больных со средними и тяжелыми степенями акне не отличались.

Таблица 21 – Сроки разрешения папул и пустул после проведенной терапии низкими и стандартными дозами ИТ у больных со средними и тяжелыми степенями акне.

Тактика лечения	Достоверное снижение числа папул и пустул	Практически полное отсутствие папул и пустул
низкие дозы (средняя степень)	2-3 мес	5-7 мес.
стандартные дозы (тяжелая степень)	3-4 мес.	6-7 мес.

Несмотря на то, что достоверное снижение числа папул и пустул при лечении низкими дозами ИТ акне средней тяжести наступало несколько раньше, чем при лечении стандартными дозами тяжелых форм заболевания (2-3 мес. и 3-4 мес., соответственно), а практически полное отсутствие акне-элементов наблюдалось практически одинаково часто.

Разрешение узлов происходило медленно, и полное достижение терапевтического эффекта зачастую отмечалось спустя 7-8 мес. Абсцессы при инверсных акне у части больных разрешались за 8-9 мес. и более.

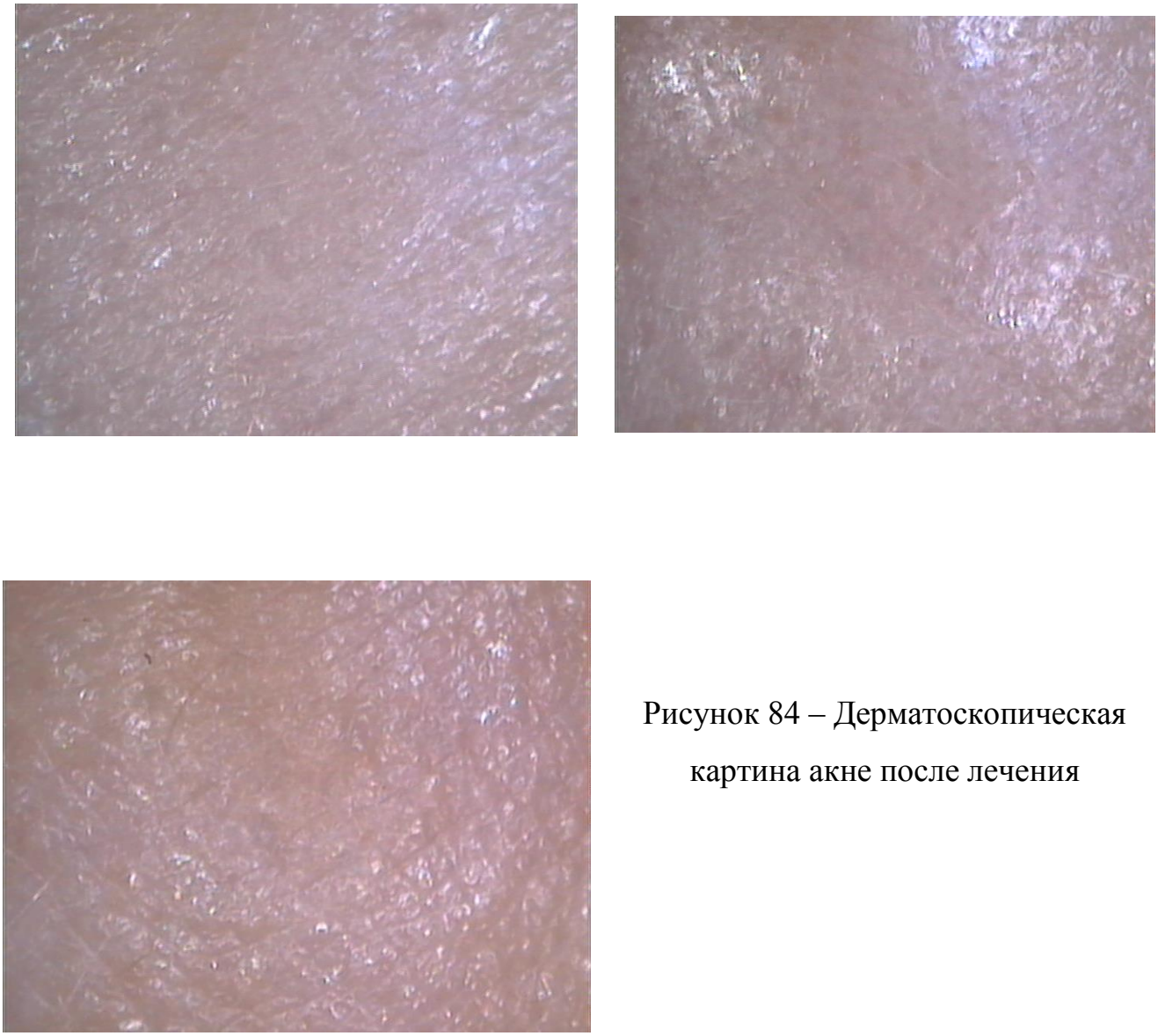


Рисунок 84 – Дерматоскопическая картина акне после лечения

3.8.3. Оценка эффективности лечение больных акне средней и тяжелой степеней по дерматологическому индексу акне (ДИА)

Оценка эффективности терапии по ДИА представлена на рисунке 85.

Рисунок 85 – ДИА после лечения больных различным клиническими формами заболевания низкими и стандартными дозами ИТ.

ДИА после завершения курса терапии вульгарных папуло-пустулезных акне средней степени низкими дозами ИТ был достоверно ниже (2,1±0,2), чем при лечении вульгарных папуло-пустулезных акне тяжелой степени стандартными дозами (2,7±0,2). В то же время, отличий при аналогичной тактике лечения поздних акне средней (1,6±0,6) и тяжелой (1,8±0,7) степени не выявлено. ДИА был максимальным при конглобатных (3,2±0,2) и инверсных акне (2,9±0,3).

3.8.4. Оценка эффективности лечение больных акне средней и тяжелой степеней по частоте рецидивов после полного курса терапии

Рецидивы заболевания регистрировались у части больных в течение 4-6 мес. – 3-5 лет после окончания курса терапии. Частота рецидивов после лечения ИТ при различных клинических формах акне представлена на рисунке 86.

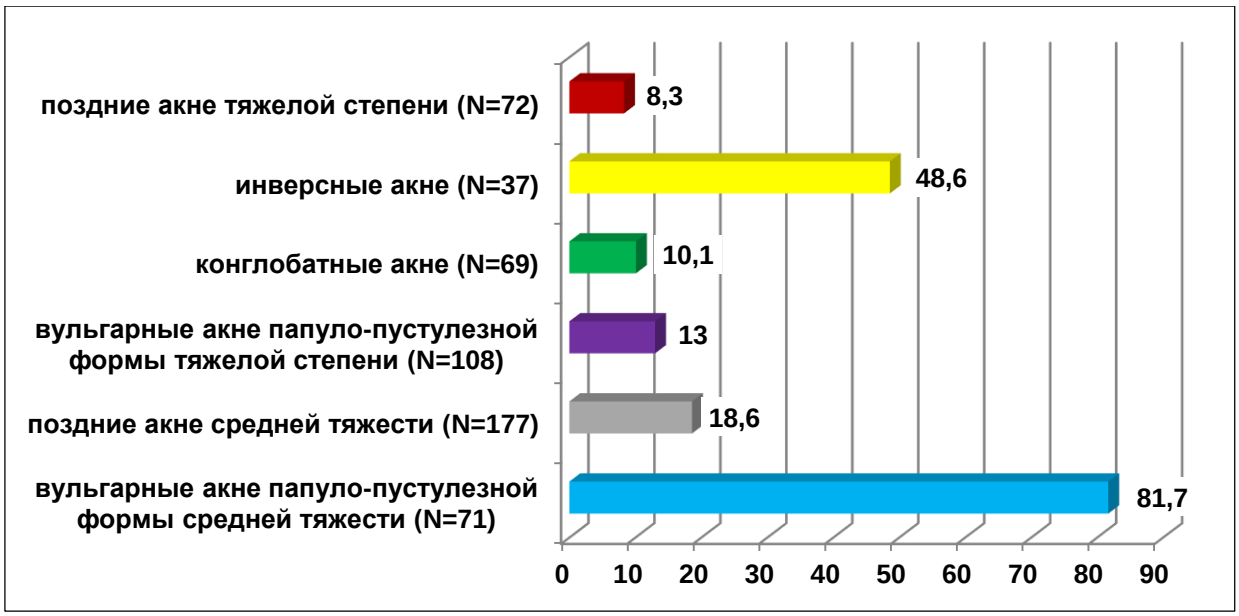


Рисунок 86 – Частота регистрации рецидивов после лечения ИТ при различных клинических формах акне (%.).

Наиболее часто рецидивы регистрировались у пациентов с вульгарными папуло-пустулезными акне средней степени тяжести (81,7%). Второе место по этому показателю принадлежит инверсным акне (48,6%), третье – поздним акне средней степени тяжести (18,6%). Минимальная частота рецидивов имела место при поздних акне тяжелой степени (8,3%), конглобатных акне (10,1%) и вульгарных папуло-пустулезных акне тяжелой степени (13,0%).

3.8.5. Оценка эффективности лечения больных акне с учетом наличия наследственной предрасположенности

Проведен анализ регистрации рецидивов у больных различными клиническими формами акне, по данным анамнеза которых установлена наследственная предрасположенность (Рисунок 87.)

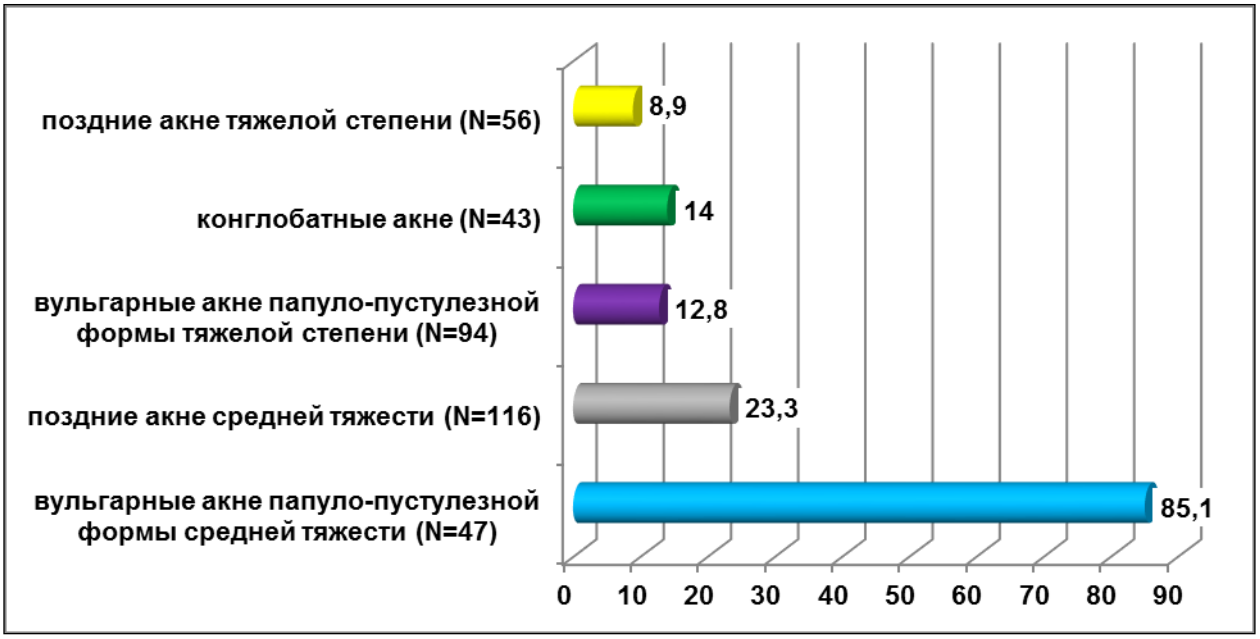


Рисунок 87 – Частота регистрации рецидивов после лечения ИТ у больных различными клиническими формами акне при анамнестически установленной наследственной предрасположенности (%).

Наиболее часто рецидивы зарегистрированы при вульгарных папуло-пустулезных акне средней тяжести (85,1%), в 3,7 раза реже – при поздних акне средней тяжести (23,3%) и в единичных случаях при остальных формах заболевания.

В данную выборку не включены больные с инверсными акне. При данной форме заболевания правильнее говорить не о рецидивах, а недостаточной эффективности монотерапии ИТ. Это подтверждается публикациями ряда авторов, отмечающих, что при инверсных акне использование монотерапии ИТ способствует лишь улучшению клинических проявлений [71,98]. В последние годы появились публикации, свидетельствующие, что полный регресс высыпаний даже при использовании стандартных доз ИТ (0,5 мг/кг/сут) наступает примерно у 70% больных тяжелыми акне [218].

Некоторые авторы считают необходимым включать в комплексную терапию антибиотики [326, 430], особенно при рецидивах после терапии ИТ [251]. Из 37 больных с инверсными акне, включенных в наше исследование, клиническое выздоровление после курса ИТ наступило в 51,4% случаев, у

остальных – 48,6% наблюдалось улучшение. Установлено, что при наличии наследственной предрасположенности в 4,6 раза (87,5% против 19%) чаще регистрировалось отсутствие полного выздоровления.

Данные генетического исследования (глава 3.6) показали, что при сопоставлении результатов генетического исследования с клиникой акне у всех пациентов (N=15) с мутантным аллелем rs113469275 T595C Stop919Arg гена LCN2, независимо от чувствительности и резистентности к ИТ, регистрировалась средняя степень тяжести вульгарных папуло-пустулезных и поздних акне. Наследственную предрасположенность имели 80% больных. Больные с поздними акне (N=8) отмечали дебют заболевания уже в юношеском возрасте, которое не проходило даже в третьем десятилетии. Эта форма дерматоза по данным Dreno B. с соавт., (2013 г.) [221] получила определение поздние акне стойкого течения. В соответствии с этим обе формы объединены в таблице 22.

Таблица 22 – 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, (χ 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, (χ 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 обнаружено в 2,9 раза реже (18,2% против 52,4%) (χ2 Пирсона, p<0,05), а наследственная отягощенность по акне анамнестически зарегистрирована в 2,1 раза реже (32,3% против 67,7%) (χ2 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 при использовании низких доз у больных с со средней степенью тяжести и стандартных доз – при тяжелой степени. Таких больных с вульгарными папуло-пустулезными акне было 54 и 14, соответственно, в поздними акне – 33 и 6. Использован критерий χ2 Пирсона (Рисунок 87).

Рисунок 87 – Частота рецидивов у больных вульгарными папуло-пустулезными акне средней степени тяжести при лечении ИТ с учетом наследственной предрасположенности (%).

Рецидивы акне у больных с вульгарными папуло-пустулезными акне средней степени при наличии наследственной предрасположенности возникали в 1,5 раза чаще при лечении низкими дозами ИТ, чем при отсутствии таковой, (85,1% против 58,3%) (χ2 Пирсона, $p<0,05$). При лечении вульгарных акне тяжелой степени стандартными дозами число рецидивов не зависело от наличия или отсутствия наследственной отягощенности (12,8% и 14,3%, соответственно) (χ2 Пирсона, $p>0,05$).

Далее проведено сравнение длительности курсов терапии больных вульгарными папуло-пустулезными акне средней тяжести низкими дозами ИТ и тяжелой степени – стандартными дозами при наличии и отсутствии наследственной отягощенности (Таблица 23, рисунках 88, 89).

Таблица 23 – Длительность курсов терапии ИТ у больных вульгарными папуло-пустулезными акне средней и тяжелой степеней при наличии и отсутствии наследственной предрасположенности к акне.

Клиническая форма акне	Наследственная предрасположенность	
	Выявлена	Отсутствует
Вульгарные папуло-пустулезные акне средней степени (N=71)	7,1±0,8*	6,0±0,9*
Вульгарные папуло-пустулезные акне тяжелой степени (N=108)	7,2±0,9	6,9±0,8

*Наличие достоверных отличий в группах

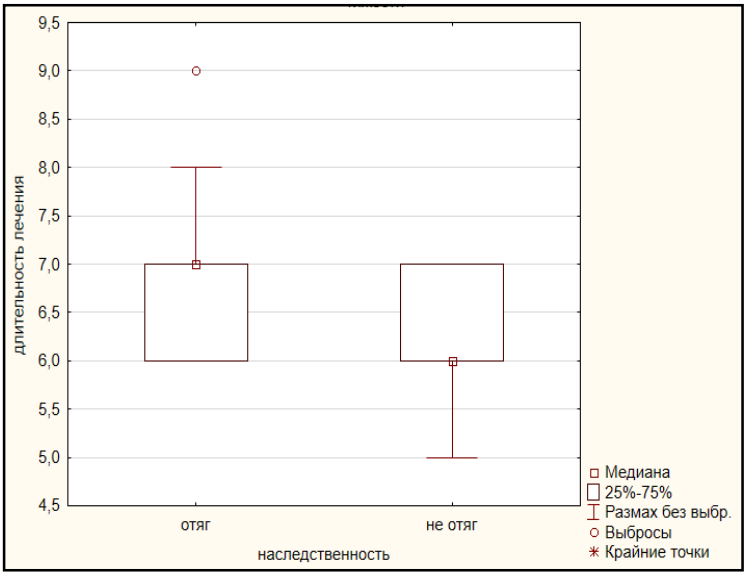


Рисунок 88 – Длительность курсов терапии ИТ у больных вульгарными папуло-пустулезными акне средней степени при наличии и отсутствии наследственной предрасположенности к акне.

При лечении больных вульгарными папуло-пустулезными акне средней степени низкими дозами ИТ при наличии наследственной предрасположенности длительность курса терапии была достоверно больше практически на один месяц, чем при ее отсутствии (7,1±0,8 против 6,0±0,9, соответственно) ($p<0,05$).

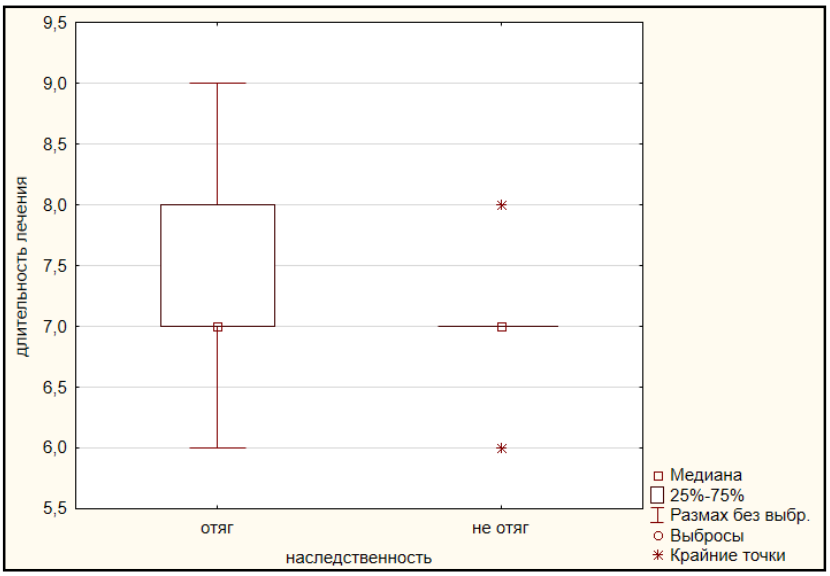


Рисунок 89 – Длительность курсов терапии ИТ у больных вульгарными папуло-пустулезными акне тяжелой степени при наличии и отсутствии наследственной предрасположенности к акне.

При вульгарных папуло-пустулезных акне тяжелой степени при лечении стандартными дозами эти отличия у пациентов с наличием наследственной отягощенности и без нее отсутствовали (7,2±0,9 и 6,9±0,8) (p>0,05).

Аналогичный анализ частоты возникновения рецидивов заболевания после терапии ИТ проведен и для больных поздними акне средней степени тяжести (N=33) низкими дозами и тяжелой степени (N=6) – стандартными дозами при наличии и отсутствии наследственной отягощенности (Рисунок 90).

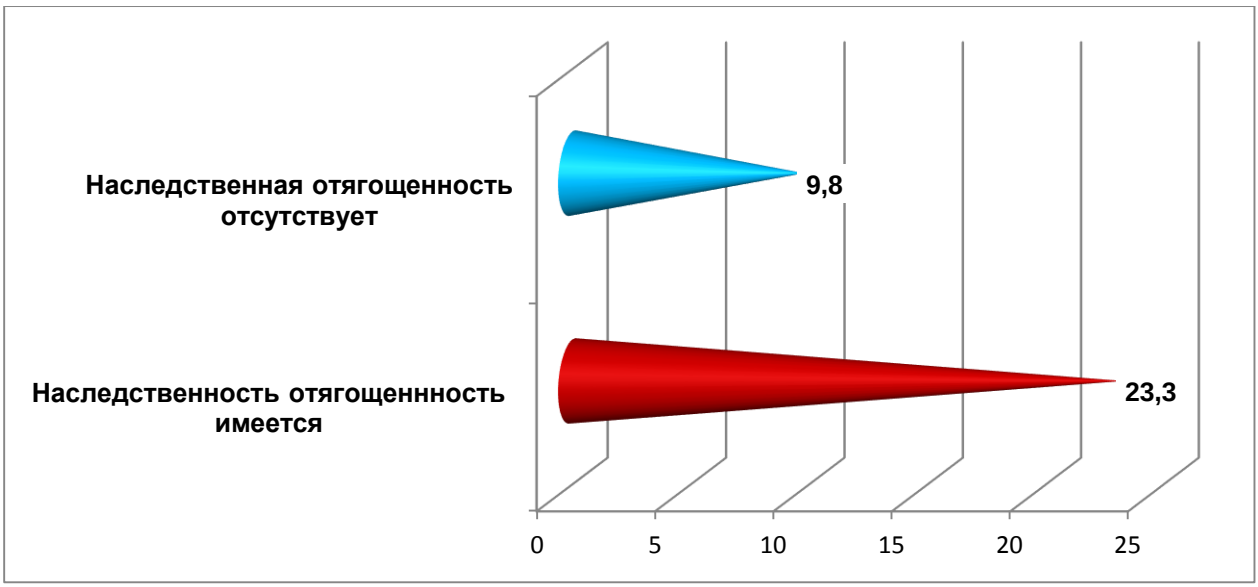


Рисунок 90 – Частота регистрации рецидивов у больных поздними акне средней степени тяжести при лечении низкими дозами ИТ при наличии и отсутствии наследственной отягощенности (%).

Рецидивы поздних акне средней тяжести после лечения низкими дозами ИТ при наличии наследственной предрасположенности регистрировали достоверно в 2,4 раза чаще, чем при отсутствии таковой (23,3% против 9,8%) (χ2 Пирсона, $p<0,05$). Среди больных поздними акне тяжелой степени с рецидивами заболевания было 6, при наследственной предрасположенности всего 5 больных.

Длительность курсов терапии ИТ у больных поздними акне средней и тяжелой степеней при наличии и отсутствии наследственной предрасположенности к акне представлена на таблице 24, рисунках 91,92.

Таблица 24 – Длительность курсов терапии ИТ у больных поздними акне средней и тяжелой степеней при наличии и отсутствии наследственной предрасположенности к акне.

Клиническая форма акне	Наследственная предрасположенность	
	Выявлена	Отсутствует
Поздние акне средней степени (N=177)	7,2±0,7*	6,1±0,8*
Поздние акне тяжелой степени (N=72)	7,5±1,1	7,1±0,9

*Наличие достоверных отличий в группах

Рисунок 91 – Длительность курсов терапии ИТ у больных поздними акне средней степеней при наличии и отсутствии наследственной предрасположенности к акне.

При лечении больных поздними акне средней степени низкими дозами ИТ при наличии наследственной предрасположенности длительность курса терапии

была достоверно больше, более чем на один месяц, чем при ее отсутствии (7,2±0,7 против 6,1±0,8, соответственно) (χ2 Пирсона, p<0,05).

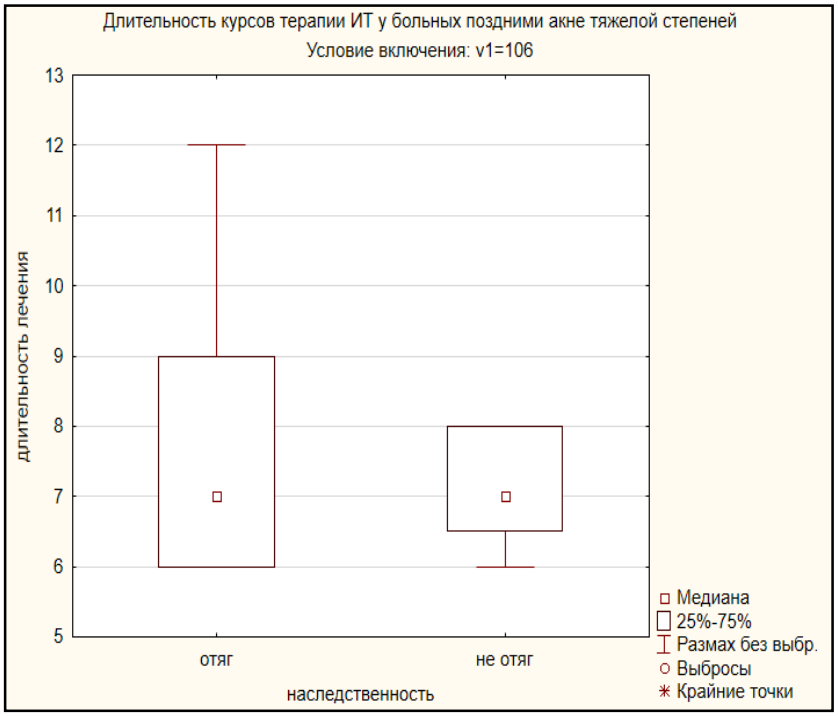


Рисунок 92 – Длительность курсов терапии ИТ у больных поздними акне тяжелой степеней при наличии и отсутствии наследственной предрасположенности к акне.

При поздних акне тяжелой степени отличия в длительности курса терапии стандартными дозами ИТ у больных с наличием и отсутствием наследственной предрасположенности не выявлены (7,5±1,1и 7,1±0,9) (χ2 Пирсона, p>0,05).

Полученные данные наглядно свидетельствуют, что при наличии наследственной предрасположенности пациентам с вульгарными папуло-пустулезными и поздними акне средней степени тяжести целесообразно использовать стандартные дозы ИТ.

3.8.6. Лечение больных папуло-пустулезными и поздними акне стойкого течения средней тяжести с наследственной предрасположенностью стандартными дозами

В связи с этим больных с вульгарными папуло-пустулезными (N=35) и поздними акне стойкого течения (N=30) средней степени тяжести, имеющих наследственную предрасположенность к заболеванию, в дальнейшем 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±0,7 мес., при поздних акне – 6,2±0,8 мес. Клиническое выздоровление по окончанию курса терапии наступило в 100% случаев. Рецидивы заболевания в течение 3 лет после окончания курса терапии зарегистрированы при вульгарных папуло-пустулезных акне 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%).

Учитывая вышеизложенное, предложены следующие схемы лечения больных акне средней тяжести с учетом наличия/отсутствия наследственной предрасположенности.

Таблица 25 – Рекомендуемые схемы лечения стандартными и низкими дозами ИТ при 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
Поздние акне средней степени тяжести позднего дебюта	0,2-0,4	44-100	4-6

Клинический опыт лечения инверсных акне 2 степени показал, что использование ИТ в виде монотерапии не дает желаемого клинического эффекта (рецидивы в 48,6%). Поэтому, рекомендуется использовать комбинированную терапию с использованием антибиотиков, дезинтоксикационной терапии, витаминов, иммунных препаратов и др, что нашло отражение в публикациях [87,135,326].

Глава 3.9. Динамика иммунологических показателей после лечения

Эффективность лечения больных различными клиническими формами акне оценена через 6 месяцев по динамике экспрессии TLR2,4,9 на мононуклеарных лейкоцитах периферической крови и уровню α-дефенсина HNP1.

Проведен сравнительный анализ показателей экспрессии TLR2,4,9 при использовании низких доз ИТ при вульгарных папуло-пустулезных и поздних акне средней степени тяжести и стандартных доз и при тех же формах с наследственной предрасположенностью.

Таблица 26 – Динамика экспрессии TLRs на мононуклеарных лейкоцитах периферической крови у больных вульгарными папуло-пустулезными и поздними акне средней степени после терапии низкими и стандартными дозами через 6 мес.

Клинические формы акне	Лечение	Число больных (N)	TLRs-экспрессирующие клетки, (M±σ)		
			TLR2	TLR4	TLR9
Вульгарные папуло-пустулезные и поздние акне средней степени тяжести	До лечения	79	11,6±3,4*	19,2±3,4*	12,5±3,1*
	Стандартные дозы^ ИТ	31	5,7±1,7	4,3±2,1*	6,8±1,2*
	Низкие дозы ИТ	48	7,8±2,0*	8,9±2,7*	8,3±2,4
Контроль		10	4,9±0,8	3,2±0,7	8,8±1,3
Примечание: σ – стандартное отклонение; N – количество пациентов. * достоверность различий с контролем, p<0,05 (тест Манна-Уитни для независимых выборок), ^ поздние акне стойкие.					

Данные таблицы иллюстрированы на рисунках 93-95.

Экспрессия TLR2 на мононуклеарных лейкоцитах периферической крови у больных вульгарными папуло-пустулезными и поздними акне средней степени тяжести через 6 мес. после лечения низкими дозами ИТ достоверно снизилась в 1,5 раза (11,6±3,4 против 7,8±2,0) (p<0,05), при использовании стандартных доз – в 2 раза (11,6±3,4 против 5,7±1,7). По сравнению с контролем при использовании низких доз эти различия были в 1,6 раза (p<0,05), а при стандартных дозах

практически соответствовали таковым у здоровых лиц (контроль) (p>0,05). Полученные результаты свидетельствуют о нормализации данного критерия врожденного иммунитета при использовании стандартной дозы.

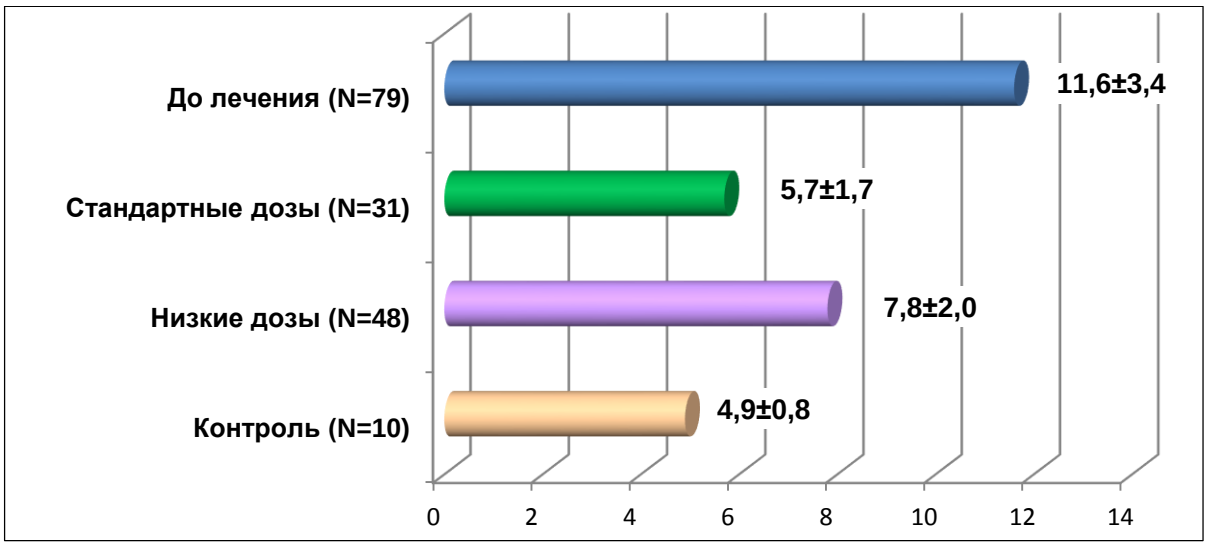


Рисунок 93 – Экспрессия TLR2 на мононуклеарных лейкоцитах периферической крови у больных вульгарными папуло-пустулезными и поздними акне средней степени до и через 6 мес. после терапии низкими и стандартными дозами изотретиноина.

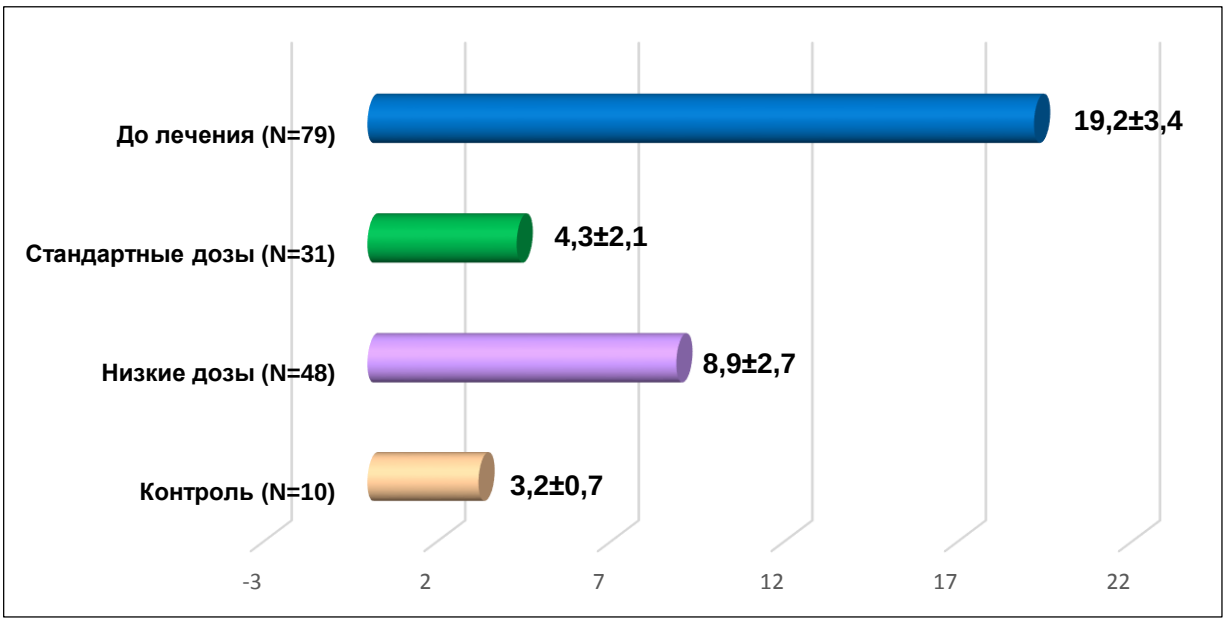


Рисунок 94 – Экспрессия TLR4 на мононуклеарных лейкоцитах периферической крови у больных вульгарными папуло-пустулезными и поздними акне средней степени до и через 6 мес. после терапии низкими и стандартными дозами изотретиноина.

Экспрессия TLR4 на мононуклеарных лейкоцитах периферической крови у больных вульгарными папуло-пустулезными и поздними акне средней степени тяжести через 6 мес. после лечения низкими дозами ИТ достоверно снизилась в 2,2 раза (19,2±3,4 против 8,9±2,7) ($p<0,05$), при использовании стандартных доз – в 4,5 раза (19,2±3,4 против 4,3±2,1) ($p<0,05$). Нормализация экспрессии TLR4 по сравнению с контрольной группой была более значима при использовании стандартных доз ИТ (4,3±2,1 против 3,2±0,7) ($p<0,05$), по сравнению с низкими дозами (8,9±2,7 против 3,2±0,7) ($p<0,05$). Отличия в первом случае были всего в 1,3 раза, во втором – в 2,8 раза.

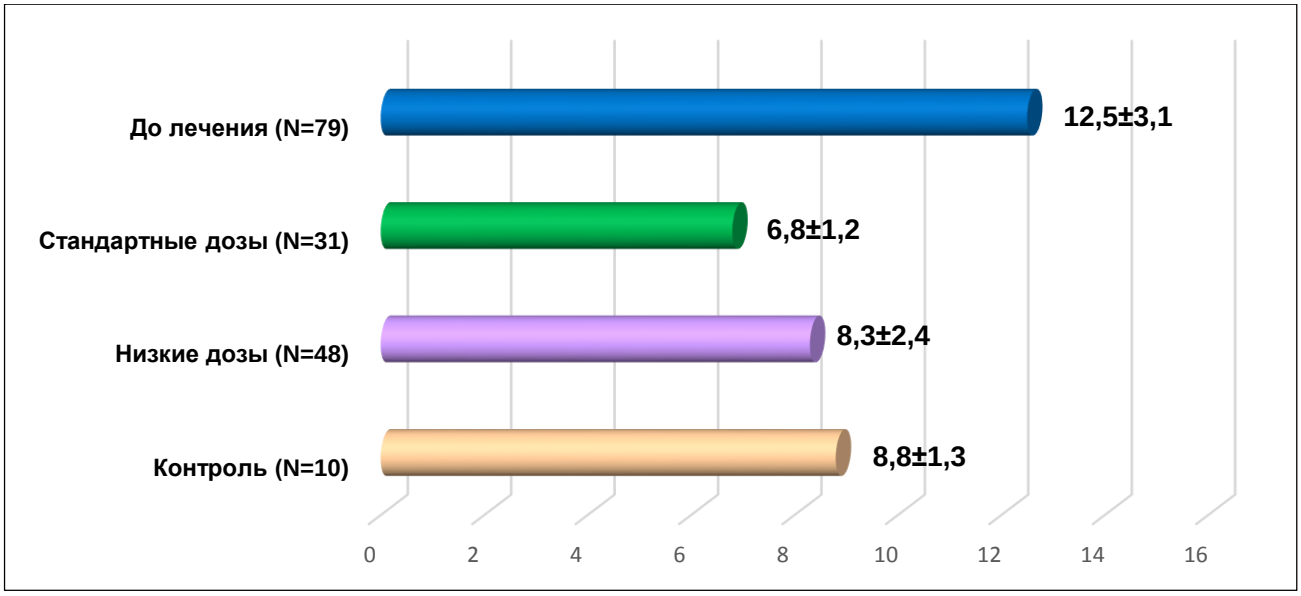


Рисунок 95 – Экспрессия TLR9 на мононуклеарных лейкоцитах периферической крови у больных вульгарными папуло-пустулезными и поздними акне средней степени до и через 6 мес. после терапии низкими и стандартными дозами изотретиноина.

Экспрессия TLR9 на мононуклеарных лейкоцитах периферической крови у больных вульгарными папуло-пустулезными и поздними акне средней степени тяжести через 6 мес. после лечения низкими дозами ИТ достоверно снизилась в 1,5 раза (12,5±3,1 против 8,3±2,4) ($p<0,05$), при использовании стандартных доз – в 1,8 раза (12,5±3,1 против 6,8±1,2).

При сравнении с контролем экспрессия TLR9 при лечении низкими дозами ИТ стала практически однозначной (8,3±2,4 и 8,8±1,3), а при использовании стандартных доз достоверно уменьшилась (8,8±1,3 против 6,8±1,2) ($p<0,05$).

Таблица 27 – Динамика экспрессии TLRs на мононуклеарных лейкоцитах периферической крови у больных тяжелыми формами акне при лечении ИТ стандартными дозами через 6 мес.

Клинические формы акне	Лечение	Число больных (N)	TLRs-экспрессирующие клетки, (M±σ)		
			TLR2	TLR4	TLR9
Вульгарные папуло-пустулезные и поздние акне тяжелой степени	До лечения	49	8,5±1,6	12,2±4,3	11,9±2,4*
	Стандартные дозы ИТ		5,2±1,1	3,6±1,0*	7,2±2,7
Конглобатные акне	До лечения	17	6,3±1,8	9,5±2,7	10,2±2,4
	Стандартные дозы ИТ		3,9±0,4	3,6±0,6	8,4±1,2
Инверсные акне	До лечения	10	2,5±0,2	2,9±0,2	9,2±1,2
	Стандартные дозы ИТ		3,1±0,3	3,9±0,2	10,5±0,9
Контроль		10	4,9±0,8	3,2±0,7	8,8±1,3

Примечание: σ – стандартное отклонение; N – количество пациентов. * достоверность различий с контролем, $p<0,05$ (тест Манна-Уитни для независимых выборок).

Динамика экспрессии TLR2,4,9 на мононуклеарных лейкоцитах периферической крови через 6 мес. после окончания лечения при всех тяжелых формах акне показала одинаковую закономерность.

Данные таблицы иллюстрированы на рисунках 96-98.

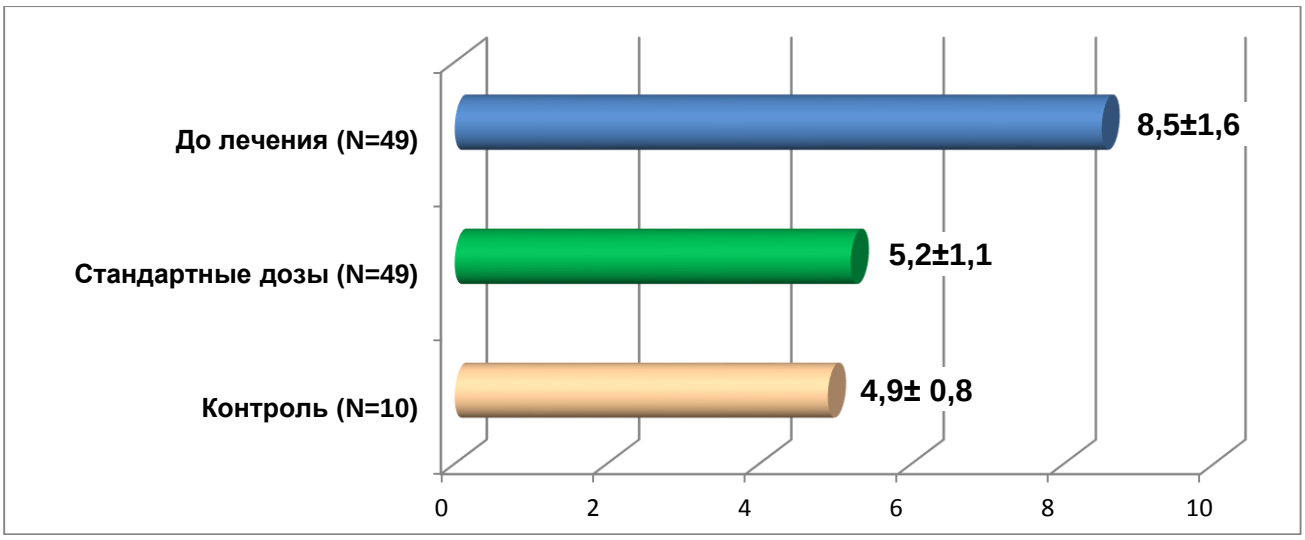


Рисунок 96 – Экспрессия TLR2 на мононуклеарных лейкоцитах периферической крови у больных вульгарными папуло-пустулезными и поздними акне тяжелой степени до и через 6 мес. после терапии стандартными дозами изотретиноина.

После проведенной терапии отмечено достоверное снижение экспрессии TLR2 в 1,6 раза (8,5±1,6 против 5,2±1,1) ($p<0,05$). При сравнении с контролем достоверных отличий после лечения не отмечалось (4,9±0,8 против 5,2±1,1) ($p>0,05$). Иными словами, показатель стал соответствовать таковому у здоровых лиц.

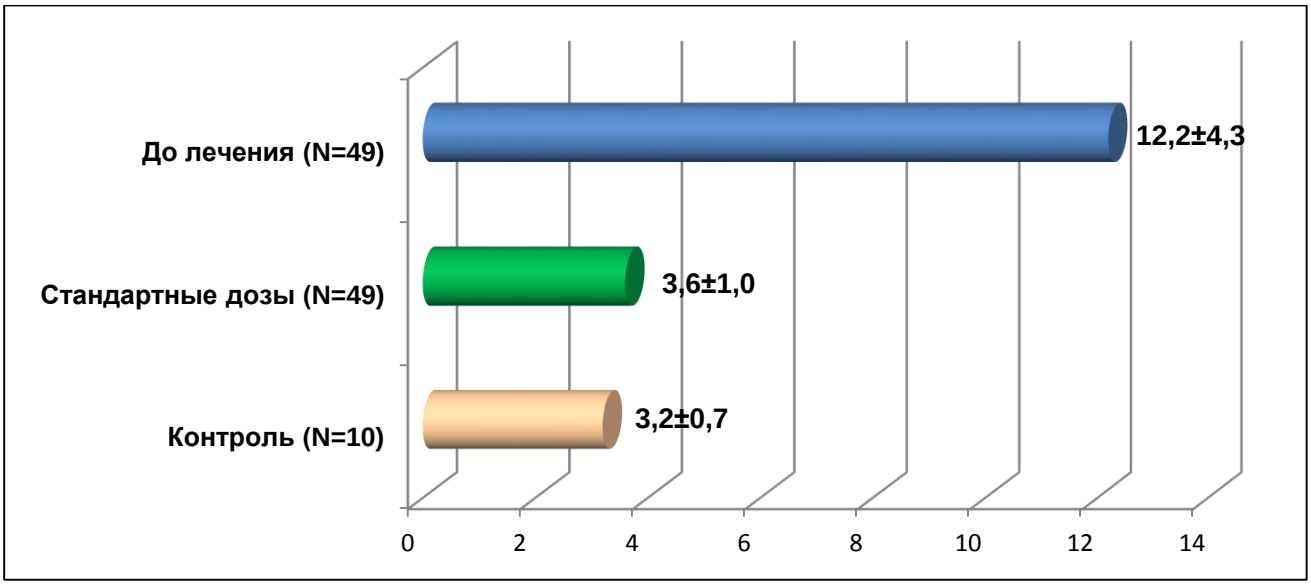


Рисунок 97 – Экспрессия TLR4 на мононуклеарных лейкоцитах периферической крови у больных вульгарными папуло-пустулезными и поздними акне тяжелой степени до и через 6 мес. после терапии стандартными дозами изотретиноина.

Экспрессия TLR4 на мононуклеарных лейкоцитах периферической крови у больных вульгарными папуло-пустулезными и поздними акне тяжелой степени через 6 мес. после лечения стандартными дозами ИТ достоверно снизилась в 3,4 раза (12,2±4,3 против 3,6±1,0) ($p<0,05$) По сравнению с контролем экспрессия TLR4 после лечения достоверно не отличалась (3,2±0,7 против 3,6±1,0) ($p>0,05$) и соответствовала таковой у здоровых лиц.

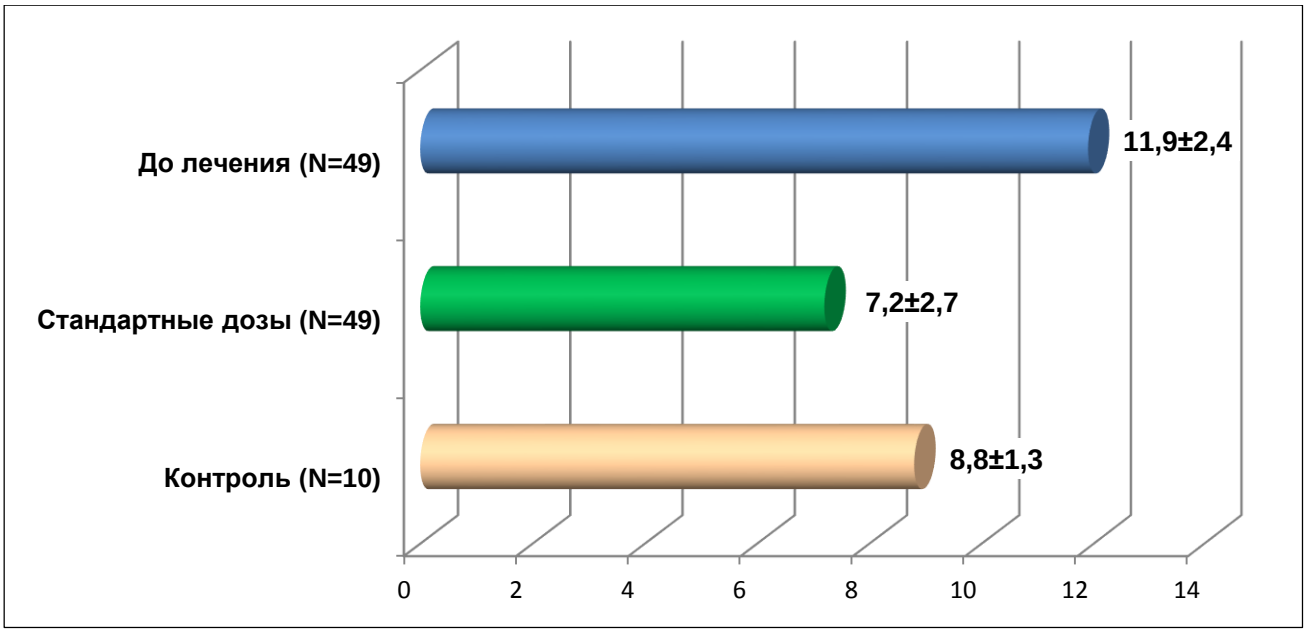


Рисунок 98 – Экспрессия TLR9 на мононуклеарных лейкоцитах периферической крови у больных вульгарными папуло-пустулезными и поздними акне тяжелой степени до и через 6 мес. после терапии стандартными дозами изотретиноина.

Аналогичные изменения через 6 мес. после лечения стандартными дозами ИТ отмечались при экспрессии TLR9 у больных вульгарными папуло-пустулезными и поздними акне тяжелой степени. После терапии достоверное снижение зарегистрировано в 1,7 раза (11,9±2,4 против 7,2±2,7) ($p<0,05$). Экспрессия TLR9 после лечения была ниже, чем в контроле, но достоверно не отличалась (7,2±2,7 против 8,8±1,3) ($p>0,05$).

Экспрессия TLR2, TLR4, TLR9 на мононуклеарных лейкоцитах периферической крови у больных конглобатными и инверсными до и через 6 мес. после терапии стандартными дозами изотретиноина представлена на рисунке 99.

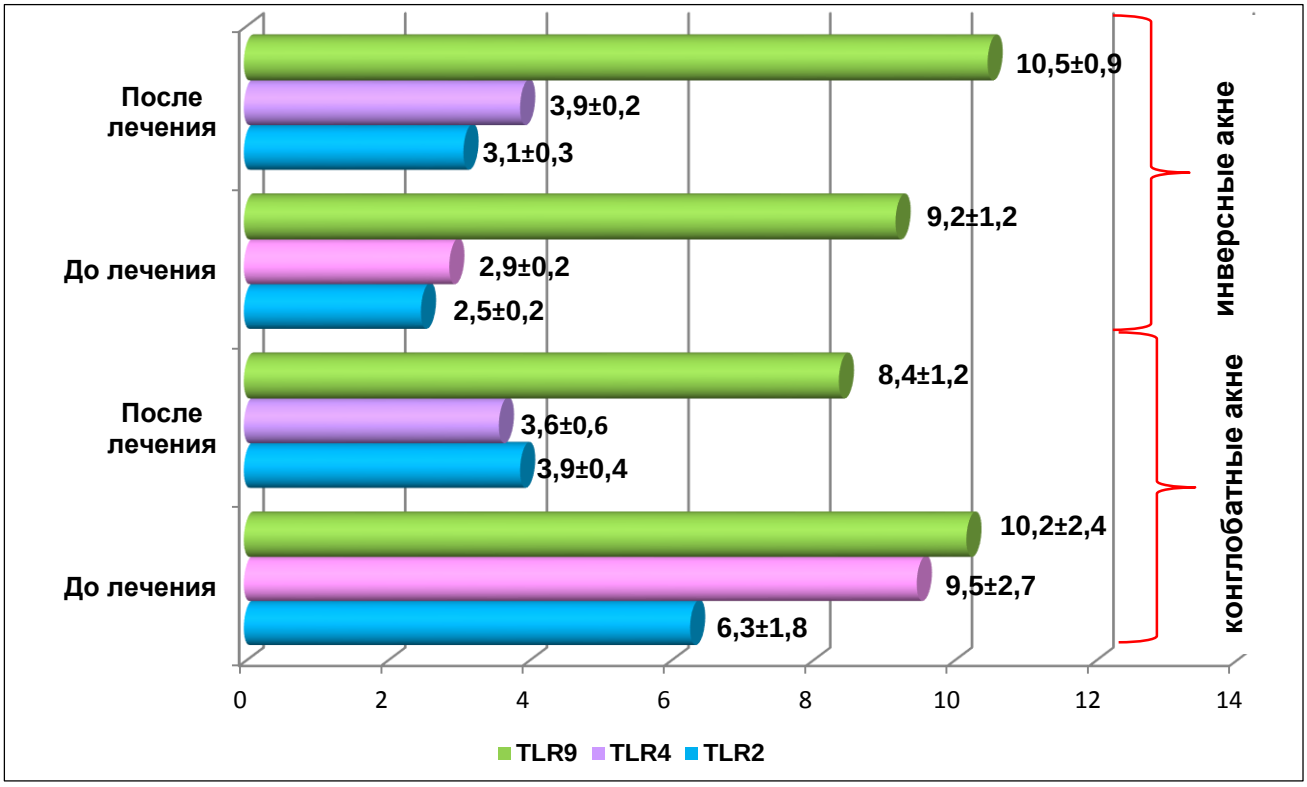


Рисунок 99 – Экспрессия TLR2, TLR4, TLR9 на мононуклеарных лейкоцитах периферической крови у больных конглобатными и инверсными до и через 6 мес. после терапии стандартными дозами изотретиноина.

При конглобатных акне через 6 мес. после лечения ИТ экспрессия TLR2 и TLR4 достоверно снижалась. Снижение экспрессии TLR2 отмечалось в 1,6 раза (6,3±1,8 против 3,9±0,4) ($p<0,05$), при отсутствии отличий от контрольной группы (3,9±0,4 против 4,9±0,8) ($p>0,05$). Экспрессия TLR4 снижалась в 2,6 раза (9,5±2,7 против 3,6±0,6) ($p<0,05$), а значения показателей после терапии также не отличались от контроля (3,6±0,6 против 3,2±0,7) ($p>0,05$). Другая ситуация зарегистрирована при оценке экспрессии TLR9. Их экспрессии до лечения была повышена незначительно по сравнению с контролем (10,2±2,4 и 8,8±1,3) ($p>0,05$). После окончания терапии она снизилась до 8,4±1,2 и стала практически соответствовать контролю 8,8±1,3 ($p>0,05$).

При проведении стандартной терапии ИТ пациентов с инверсными акне картина была иная. Уже до начала терапии ИТ экспрессия TLR2 и TLR4 была ниже, чем у здоровых лиц, но достоверные отличия выявлены только TLR2 – в 2

раза (2,5±0,2 против 4,9±0,8) ($p<0,05$) и достоверно не отличились при TLR4 (2,9±0,2 и 3,2±0,7) ($p>0,05$). Экспрессия TLR9 до начала терапии была несколько выше у больных по сравнению со здоровыми лицами при отсутствии достоверных различий (9,2±1,2 и 8,8±1,3) ($p>0,05$).

После проведенной терапии стандартными дозами ИТ показатели экспрессии TLR2, TLR4 и TLR9 незначительно увеличились по сравнению с таковыми до лечения (3,1±0,3; 3,9±0,2; 10,5±0,9, соответственно) ($p>0,05$). При сравнении с контролем экспрессия TLR2 оставалась достоверно ниже, чем в контрольной группе в 1,6 раза (3,1±0,3 против 4,9±0,8) ($p<0,05$), а экспрессия TLR4 и TLR9 от контроля не отличалась.

Таким образом, исследование эффекторов врожденного иммунитета показали и подтвердили целесообразность применения стандартных доз ИТ у больных со средней степенью тяжести акне, имеющих в 85,7% рецидивы при наличии наследственной предрасположенности. При проведении лечения ИТ пациентов с вульгарными папуло-пустулезными и поздними акне стойкого течения средней степени с наследственной предрасположенностью стандартными дозами ИТ показало снижение экспрессии TLR2,4,9 по сравнению с больными, пролеченными низкими дозами ИТ в 1,4; 2,1 и 1,2 раза соответственно.

Что касается инверсных акне, то при использовании монотерапии ИТ в стандартных дозах, динамики снижения показателей TLRs не наблюдалось. В связи с этим, возможно, отмечалась низкая эффективность лечения. Это указывает на необходимость назначения комбинированной терапии с использованием антибактериальных препаратов и иммунотерапии, что требует дальнейшего изучения.

Для оценки состояния врожденного иммунитета изучена также динамика α-дефенсина HNP1 в сыворотке крови больных с различными формами акне средней и тяжелой степеней в процессе терапии.

Уровень α-дефенсина HNP1 в сыворотке крови больных с акне средней степени до и через 6 мес. после лечения низкими и стандартными дозами ИТ больных вульгарными папуло-пустулезными и поздними акне средней степени

тяжести, имеющих анамнестически наследственную предрасположенность к акне представлена в таблице 28.

Таблица 28 – Уровень α-дефенсина HNP1 в сыворотке крови больных с акне средней степени до и через 6 мес. после лечения

Клинические формы акне	Лечение	Число больных (N)	M±σ, нг/мл
Вульгарные папуло-пустулезные и поздние акне средней степени тяжести	До лечения	79	58,5±11,2
	Стандартные дозы^ ИТ	31	82,4±2,4*
	Низкие дозы ИТ	48	76,7±3,2*
Контроль		10	83,8±10,6
Примечание: σ – стандартное отклонение; n – количество пациентов. * достоверность различий с контролем, p<0,05 (тест Манна-Уитни для независимых выборок), ^ поздние акне стойкие.			

Данные таблицы иллюстрированы на рисунке 100.

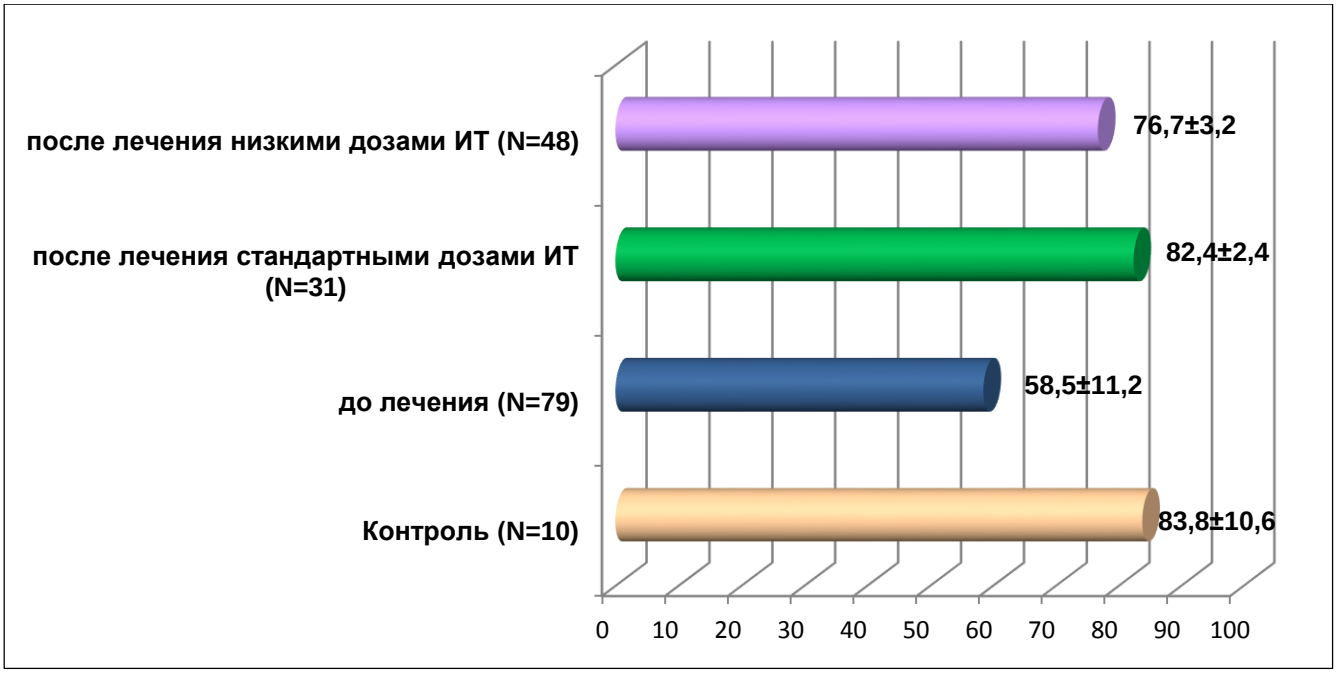


Рисунок 100 – Уровень α-дефенсина HNP1 в сыворотке крови больных с вульгарными папуло-пустулезными и поздними акне средней степени до и через 6 мес. после лечения низкими и стандартными дозами изотретиноина.

Уровень α-дефенсина HNP1 в сыворотке крови у больных вульгарными папуло-пустулезными и поздними акне средней степени через 6 мес. после лечения низкими дозами ИТ достоверно повысился в 1,3 раза (58,5±11,2 против 76,7±3,2) ($p<0,05$), а при лечении стандартными дозами достоверно в 1,4 раза (58,5±11,2 против 82,4±2,4) ($p<0,05$) По сравнению с контролем уровень α-дефенсина HNP1 после лечения достоверно не отличался как после лечения низкими (76,7±3,2 против 83,8±10,6), так и стандартными (82,4±2,4 против 83,8±10,6) ($p>0,05$).

Динамика уровня α-дефенсина HNP1 в сыворотке крови больных различными формами акне тяжелой степени до и через 6 мес. после лечения стандартными дозами изотретиноина представлена в таблице 29.

Таблица 29 – Уровень α-дефенсина HNP1 в сыворотке крови больных различных форм акне тяжелой степени до и через 6 мес. после лечения стандартными дозами изотретиноина

Клинические формы акне	Число больных (N)	TLRs-экспрессирующие клетки, (M±σ)	
		До лечения	После лечения
Вульгарные папуло-пустулезные и поздние акне тяжелой степени	49	42,8±8,6	83,7±3,6*
Конглобатные акне	17	38,4±6,1	71,2±1,9*
Инверсные акне	10	32,9±7,1	67,8±2,1*
Контроль	10	83,8±10,6	
Примечание: σ – стандартное отклонение; N – количество пациентов. * - достоверность различий с показателями до лечения, $p<0,05$ (тест Манна-Уитни для независимых выборок)			

Данные таблицы иллюстрированы на рисунке 101.

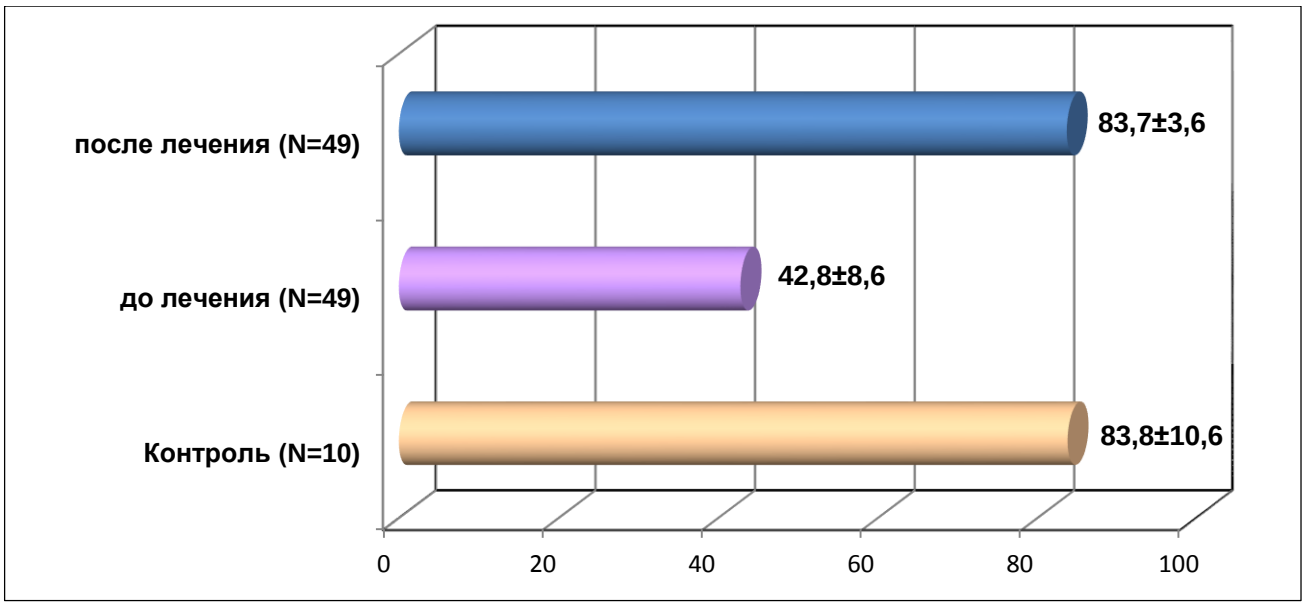


Рисунок 101 – Уровень α-дефенсина HNP1 в сыворотке крови больных с вульгарными папуло-пустулезными и поздними акне тяжелой степени до и через 6 мес. после лечения стандартными дозами изотретиноина.

Уровень α-дефенсина HNP1 в сыворотке крови у больных вульгарными папуло-пустулезными и поздними акне тяжелой степени через 6 мес. после лечения стандартными дозами ИТ достоверно повысился в 2 раза (42,8±8,6 против 83,7±3,6) ($p<0,05$). По сравнению с контролем уровень α-дефенсина HNP1 после лечения не отличалась от нормы (83,7±3,6 против 83,8±10,6) ($p>0,05$).

Аналогичная картина отмечалась при лечении стандартными дозами ИТ больных с конглобатными акне. Уровень α-дефенсина HNP1 в сыворотке крови через 6 мес. после лечения достоверно повысился в 1,9 раза (38,4±6,1 против 71,2±1,9) ($p<0,05$). По сравнению с контролем уровень α-дефенсина HNP1 после лечения не отличался от нормы (71,2±1,9 против 83,8±10,6) ($p>0,05$).

Иная ситуация выявлена при инверсных акне. Уровень α-дефенсина HNP1 достоверно повысился в 2,1 раза (32,9±7,1 против 67,8±2,1), однако достоверно оставался ниже контроля (67,8±2,1 против 83,8±10,6) ($p<0,05$).

Таким образом, проведение комплексного исследования некоторых иммунологических показателей у пациентов с различными клиническими формами акне с учетом их степени тяжести позволило выявить нарушение

функциональной активности эффекторов врожденного иммунитета. Это проявлялось однонаправленными изменениями в экспрессии TLRs как в морфологических элементах кожи, так и на мононуклеарных лейкоцитах периферической крови и снижением продукции антимикробного пептида (α-дефенсина HNP1). При использовании стандартных доз ИТ при вульгарных папуло-пустулезных и поздних акне стойкого течения средней степени тяжести с наследственной предрасположенностью выявлена нормализация выбранных нами показателей врожденного иммунитета, что подтвердило ранее приведенные данные о сведении до минимума числа рецидивов и сокращении длительности терапии при данном методе терапии.

Глава 3.10. Оценка показателей качества жизни до и после лечения изотретиноином

Субъективным критерием оценки тяжести процесса и эффективности лечения у больных акне является оценка качества жизни. С этой целью определены три индекса качества жизни – CADI, APSEA, ДИКЖ, до и после лечения с учетом пола больных клинических форм акне и разрешения процесса с образованием рубцов (Таблица 30).

Таблица 30 – Показатели индексов качества жизни у пациентов с различными клиническими формами акне до лечения (баллы)

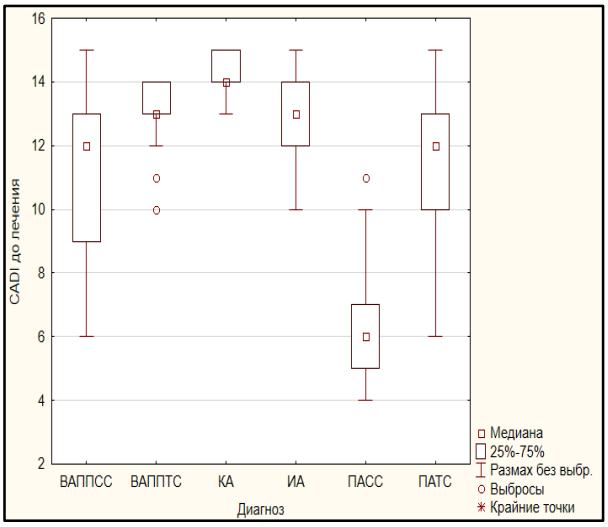
Клиническая форма акне	CADI	APSEA	ДИКЖ
Вульгарные папуло-пустулезные средней степени (N=71)	11,0±2,8	115,2±19,4	20,8±3,8
Вульгарные папуло-пустулезные тяжелой степени (N=108)	13,1±0,9	137,1±4,1	25,1±3,2
Поздние акне средней степени (N=177)	6,3±1,3	76,8±16,4	16,5±2,4
Поздние акне тяжелой степени (N=72)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

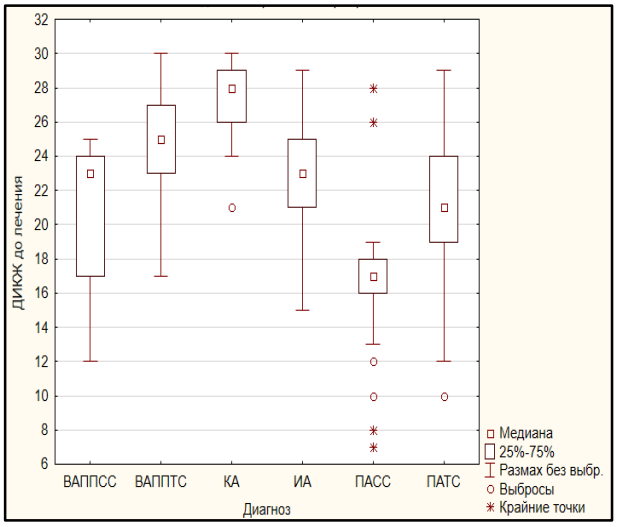
Минимальное значение индекса CADI имели пациенты с поздними акне средней степени тяжести (6,3±1,3 балла), которое достоверно отличалось от всех остальных форм заболевания (11,0±2,8 –14,2±0,7) ($p<0,05$). Максимальное значение зарегистрировано у пациентов с вульгарными папуло-пустулезными акне тяжелой степени (13,1±0,9) и конглобатными акне (14,2±0,7). При вульгарных папуло-пустулезных акне тяжелой степени индекс CADI достоверно отличался от такового при всех формах акне, кроме инверсных (12,7±1,2), а при конглобатных акне – от всех форм (6,3±1,3–13,1±0,9).

Минимальное значение индекса APSEA также зарегистрировано при поздних акне средней степени тяжести (76,8±16,4), которое достоверно отличалось от всех остальных форм заболевания (115,2±19,4–138,3±4,0) ($p<0,05$). Максимальное значение имели пациенты с вульгарными папуло-пустулезными

акне тяжелой степени (137,1±4,1) и конглобатными акне (138,3±4,0), которые достоверно отличались от такового уже при всех остальных формах заболевания (76,8±16,4 – 125,8±11,4) (p<0,05).

При определении ДИКЖ выявлена закономерность, как при индексе CADI. Минимальное значение индекса ДИКЖ имели пациенты с поздними акне средней степени тяжести (16,5±2,4 балла), которое достоверно отличалось от всех остальных форм заболевания (20,8±3,8 –27,4±1,9) (p<0,05). Максимальное значение зарегистрировано у пациентов с вульгарными папуло-пустулезными акне тяжелой степени (25,1±3,2) и конглобатными акне (27,4±1,9). При первой форме ДИКЖ достоверно отличался от такового при всех формах акне, кроме инверсных (23,1±3,4), а при второй – от всех форм (16,5±2,4 – 21,5±4,1) (p<0,05).





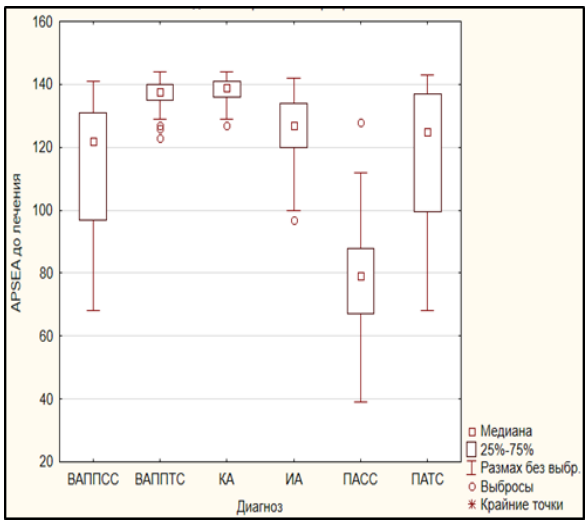


Рисунок 102 – Показатели индексов качества жизни CADI, APSEA, ДИКЖ у пациентов с различными клиническими формами акне до лечения (баллы)

Опыт работы с большим контингентом больных акне свидетельствует, что качество жизни после проведенной терапии связано с возрастом и характером разрешения акне элементов – с рубцами и без них. Значимым фактором является и вид рубцов – атрофические, гипертрофические и келоидные (Таблица 31).

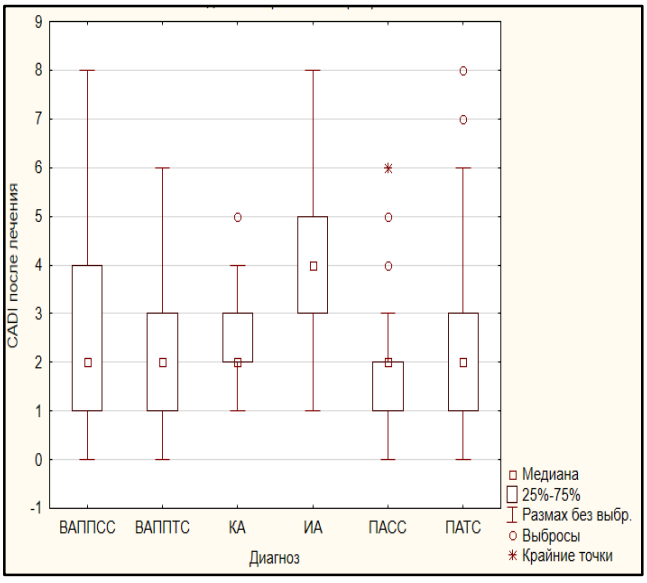
Таблица 31 – Оценка качества жизни по CADI, APSEA, ДИКЖ с использованием U критерия Манна-Уитни у больных с различными клиническими формами акне после проведенной терапии

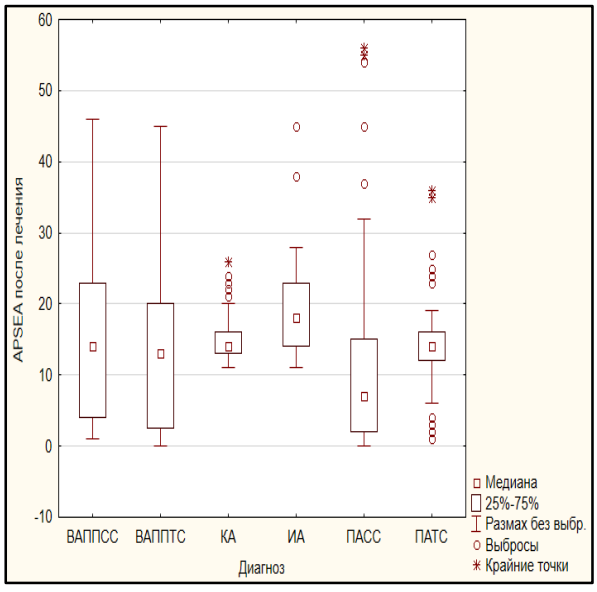
Индексы	Все группы U критерий Манна-Уитни По перем.: диагноз Отмеченные критерии значимы на уровне p<0,05								
	Сумм.ранг ВА	Сумм.ранг ПА	U	Z	p-уров	Z скорр.	p-уров.	N	N
CADI	102899,5	40480,50	9105,5	14,8653	0,00	14,92971	0,00	284	250
APSEA	104628,0	38752,00	7377,0	15,8342	0,00	15,83588	0,00	284	250
ДИКЖ	99060,0	44320,00	12945,0	12,7130	0,00	12,74197	0,00	284	250

Показатели качества жизни больных после проведенной терапии достоверно изменяются у больных с вульгарными, конглобатными, инверсными и поздними формами акне (p<0,05). В связи с эти в таблице 32 и рисунке 103 представлены значения этих показателей.

Таблица 32 – Значение показателей качества жизни CADI, APSEA, ДИКЖ до и после лечения

ДИАГНОЗ	CADI		APSEA		ДИКЖ	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Вульгарные папуло-пустулезные акне средней степени (ВАППСС) (N=71)	11,0±2,8	2,5±1,8	115,2±19,4	14,7±10,1	20,8±3,8	3,7±2,4
Вульгарные папуло-пустулезные тяжелой степени (ВАППТС) (N=108)	13,1±0,9	2,3±1,5	137,1±4,1	12,4±9,3	25,1±3,2	2,6±1,8
Инверсные акне (ИА) (N= 37)	12,7±1,2	3,7±1,5	125,8±11,4	19,7±8,6	23,1±3,4	4,7±1,4
Конглобатные акне (КА) (N=69)	14,2±0,7	2,5±1,3	138,3±4,0	15,5±7,8	27,4±1,9	3,5±1,5
Поздние акне средней степени (ПАСС) (N=177)	6,3±1,3	1,7±1,5	76,8±16,4	9,6±10,1	16,5±2,4	1,8±1,6
Поздние акне тяжелой степени (ПАТС)(N=72)	11,3±2,5	2,3±1,5	117,2±19,6	13,9±6,9	21,5±4,1	2,4±1,7





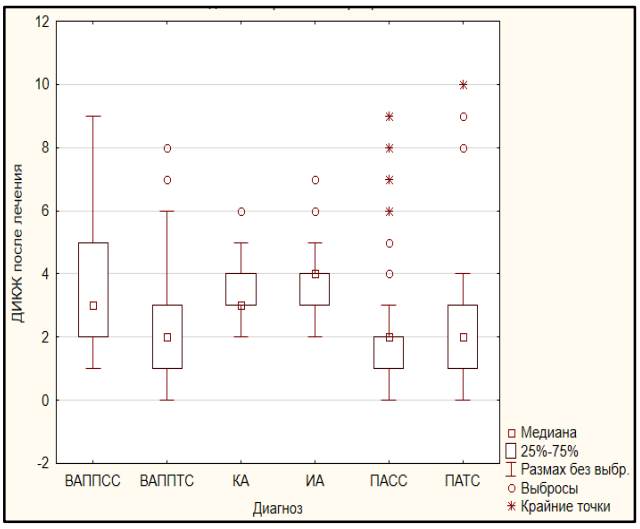


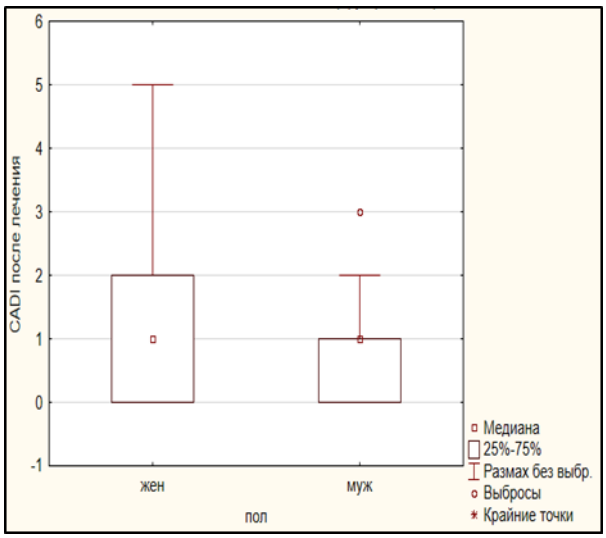
Рисунок 103 – Значение показателей качества жизни CADI, APSEA, ДИКЖ после лечения

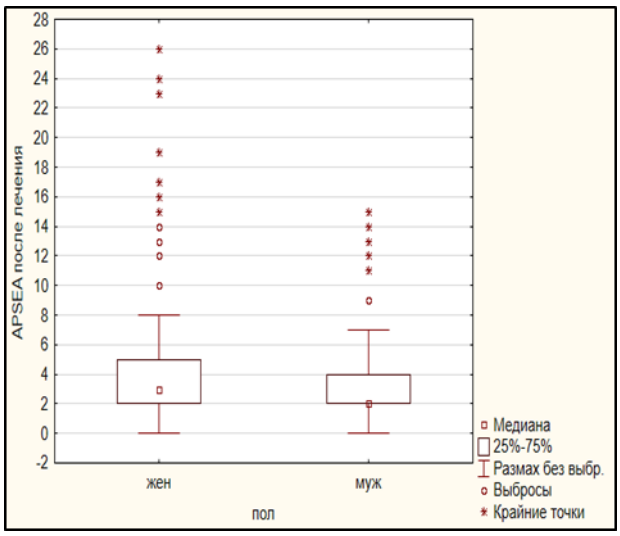
Качество жизни по всем используемым индексам снижалось при всех клинических формах акне. Максимальное значение CADI, APSEA, ДИКЖ зарегистрированы при инверсных акне (3,7±1,5; 19,7±8,6; 4,7±1,4, соответственно), которое достоверно отличалось от всех остальных форм заболевания, за исключением поздних акне средней степени (1,7±1,5; 9,6±10,1; 1,8±1,6, соответственно), достоверно отличающиеся от инверсных акне, по всем трем индексам ($p<0,05$).

Проводили исследование качества жизни после лечения с учетом пола. Данные таблицы 33 и рисунка 104 свидетельствуют, что взаимосвязь между полом, качеством жизни у больных при отсутствии рубцов не выявлена ни по одному из используемых индексов качества жизни ($p>0,05$).

Таблица 33 – Значение показателей качества жизни CADI, APSEA, ДИКЖ с учетом пола и разрешения акне-элементов без рубцов до и после лечения

	CADI		APSEA		ДИКЖ	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Мужчины (N=49)	8,7±3,6	0,9±1,5	94,7±30,3	2,8±9,3	18,4±5,2	0,9±1,4
Женщины (N=145)	9,4±3,6	1,1±1,6	104,9±30,1	3,6±9,6	20,1±5,1	1,2±1,9





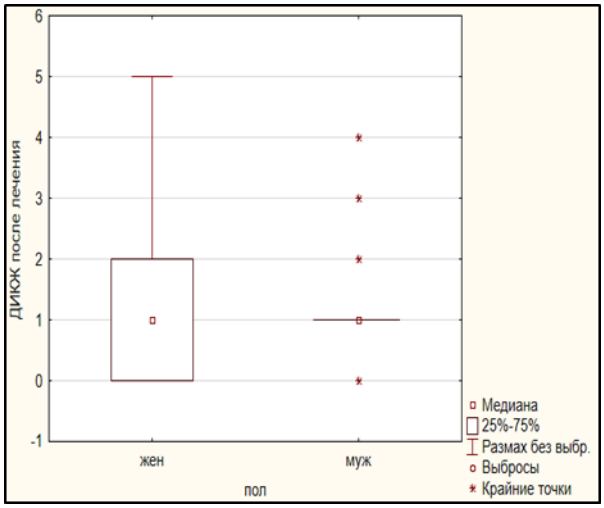


Рисунок 104 – Оценка качества жизни по CADI, APSEA, ДИКЖ с использованием U критерия Манна-Уитни у пациентов с различными клиническими формами акне с учетом пола и разрешения акне-элементов без рубцов

Динамика качества жизни при формировании у больных атрофических рубцов на месте разрешения акне элементов представлена в таблице 34.

Таблица 34 – Значение показателей качества жизни CADI, APSEA, ДИКЖ с учетом пола и разрешения акне-элементов атрофическими рубцами до и после лечения

	CADI		APSEA		ДИКЖ	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Мужчины (N=76)	11,0±3,5	2,1±1,6	116,2±29,7	12,6±9,5	22,5±5,1	2,8±1,9
Женщины (N=188)	11,1±3,5	2,6±1,6	116,5±29,3	15,2±9,5	22,5±5,0	3,2±1,9

Данные таблицы 34 и рисунка 105 свидетельствуют, что взаимосвязь между полом, качеством жизни при разрешении акне-элементов атрофическими рубцами при использовании индексов CADI, APSEA, ДИКЖ также не выявлена (p>0,05).

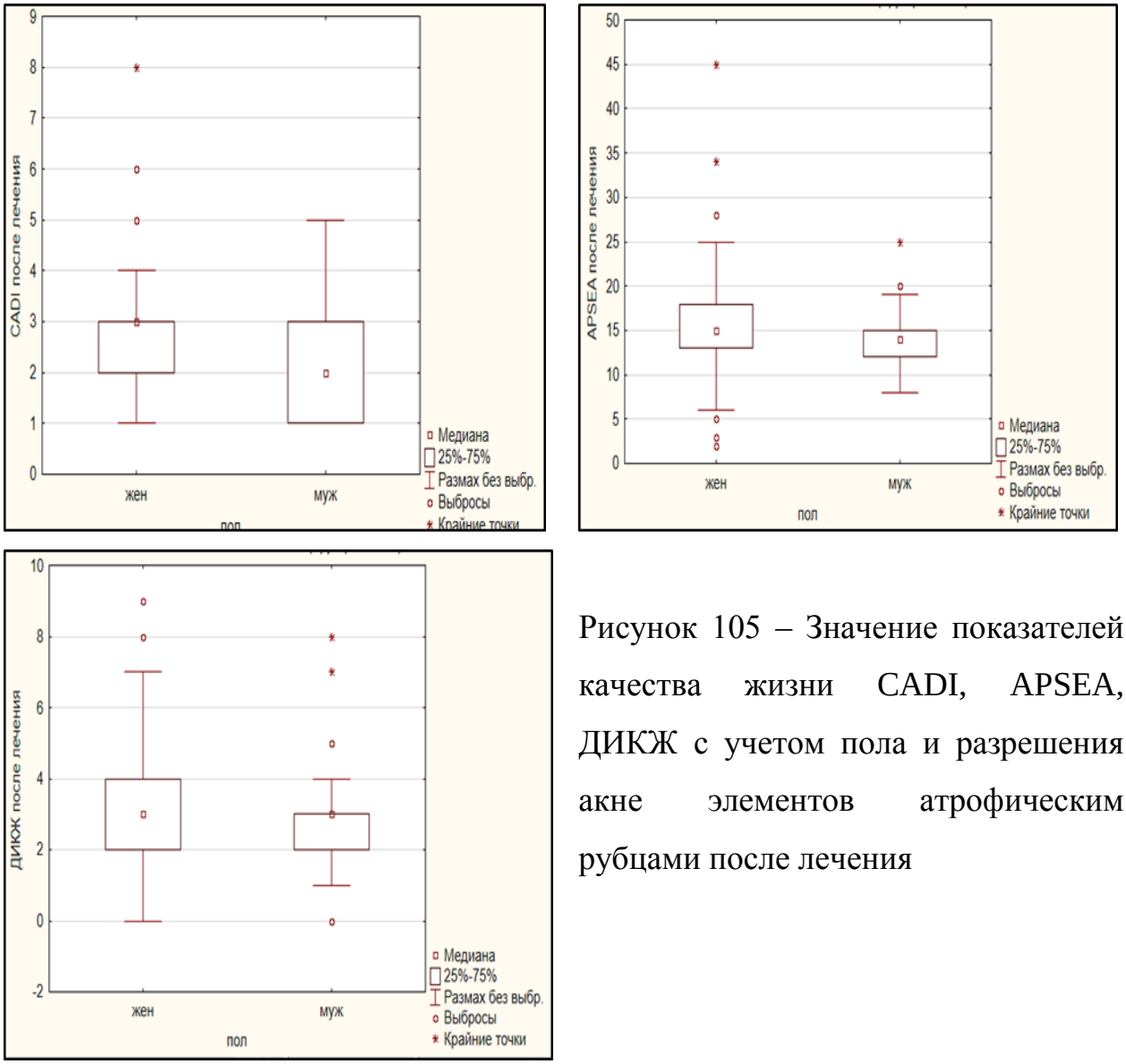
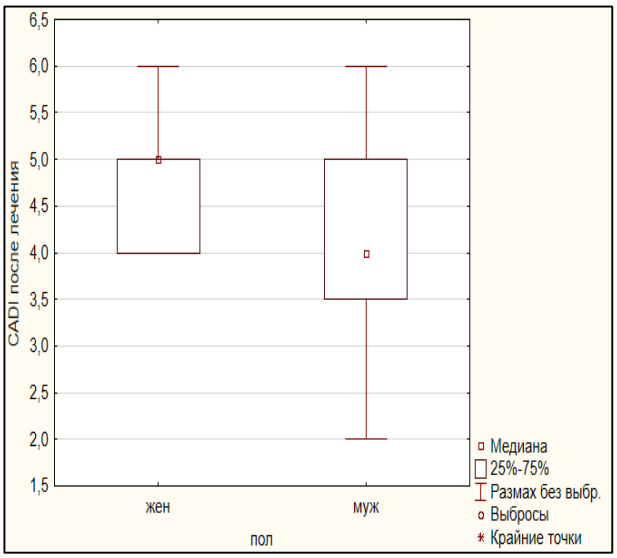


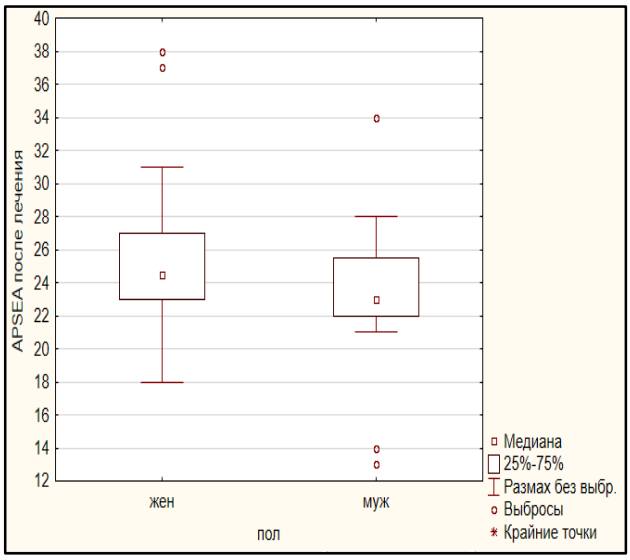
Рисунок 105 – Значение показателей качества жизни CADI, APSEA, ДИКЖ с учетом пола и разрешения акне элементов атрофическим рубцами после лечения

В таблице 35 и рисунке 106 представлена динамика качества жизни по CADI, APSEA, ДИКЖ у пациентов с гипертрофическими рубцами на месте разрешения акне-элементов. Установлено, что качество жизни при использовании CADI, APSEA, ДИКЖ при разрешении акне-элементов гипертрофическими рубцами не зависит от пола и одинаково снижено, как у мужчин, так и у женщин (p>0,05).

Таблица 35 – Значение показателей качества жизни CADI, APSEA, ДИКЖ с учетом пола и разрешения акне-элементов гипертрофическими рубцами до и после лечения

	CADI		APSEA		ДИКЖ	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Мужчины (N=24)	12,0±3,5	4,2±1,6	123,6±30,1	23,5±9,5	21,9±5,1	3,6±1,8
Женщины (N=22)	12,5±3,6	4,6±1,6	126,8±30,3	25,6±9,6	24,4±5,1	4,0±1,9





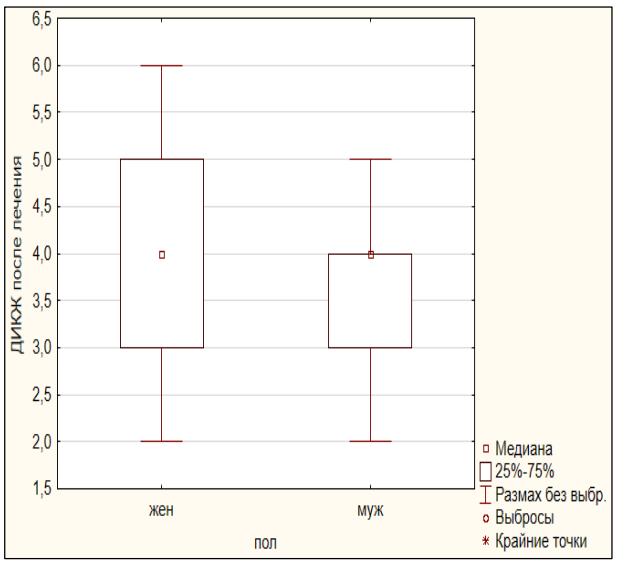


Рисунок 106 – Оценка качества жизни по CADI, APSEA, ДИКЖ с использованием U критерия Манна-Уитни у пациентов с различными клиническими формами акне с учетом пола и разрешения акне-элементов гипертрофическими рубцами.

Установлено, что качество жизни при использовании CADI, APSEA, ДИКЖ при разрешении акне-элементов келоидными рубцами не зависит от пола и одинаково снижено, как у мужчин, так и у женщин (p>0,05) (Таблица 36).

Таблица 36 – Значение показателей качества жизни CADI, APSEA, ДИКЖ с учетом пола и разрешения акне-элементов келоидными рубцами до и после лечения

	CADI		APSEA		ДИКЖ	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Мужчины (N=13)	8,9±3,6	4,2±1,5	100,8±30,5	27,8±9,3	20,0±5,2	5,6±1,8
Женщины (N=18)	8,7±3,6	5,7±1,5	89,1±31,0	33,4±9,9	18,3±5,3	6,1±1,8

Анализ индексов CADI, APSEA, ДИКЖ показал, что значимым фактором является вид рубцов – атрофические, гипертрофические и келоидные. Минимальные показатели качества жизни зарегистрированы у больных различными клиническими формами акне с разрешением акне-элементов без рубцов. Достоверных отличий по полу CADI (мужчины – 0,7±1,5; женщины – 1,1±1,6), APSEA (мужчины – 2,8±9,3; женщины – 3,6±9,6), ДИКЖ (мужчины – 0,9±1,4; женщины – 1,2±1,9) не выявлено (p>0,05).

На рисунках 107-109 представлено графическое изображение данных, представленных в таблице.

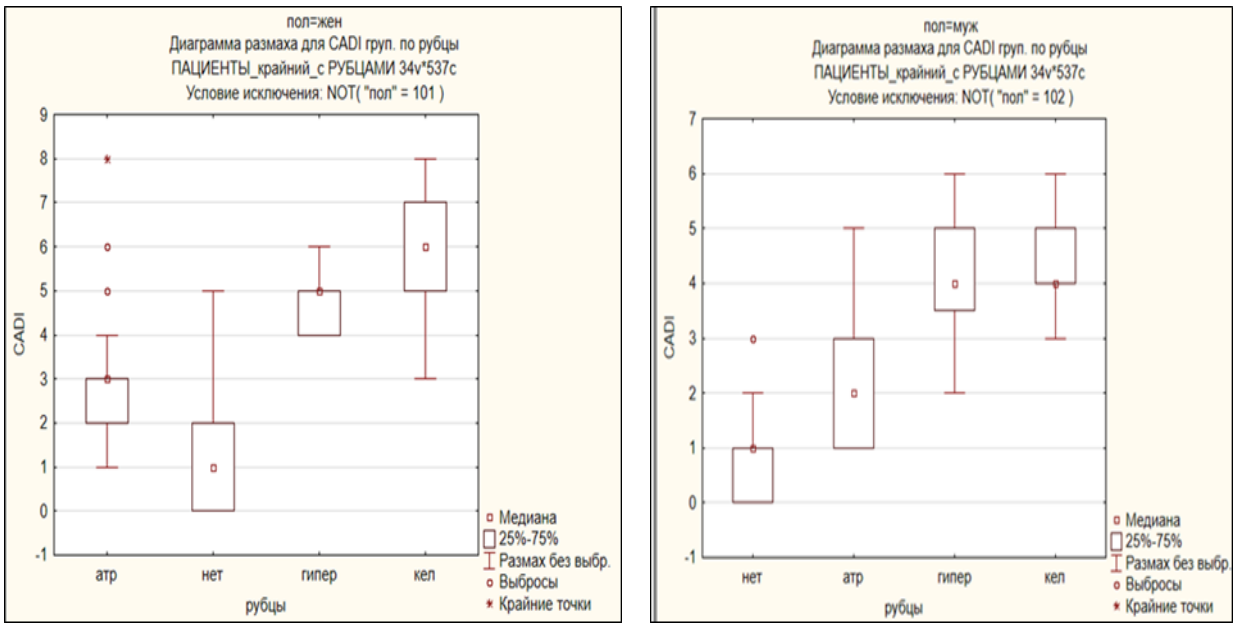


Рисунок 107 – Оценка качества жизни по CADI с различными акне с учетом пола и разрешения акне-элементов без рубцов и келоидными, гипертрофическими и атрофическими рубцами

Максимально негативное влияние на качество жизни оказывало разрешение акне-элементов келоидными и гипертрофическими рубцами по всем трем индексам. Однако достоверные отличия отмечались только по CADI. У мужчин при разрешении акне-элементов келоидными (4,2±1,5) и гипертрофическими (4,2±1,6) рубцами качество жизни было в 2 раза ниже (2,1±1,6) по сравнению с пациентами с атрофическими рубцами и в 6 раз ниже по сравнению с пациентами без рубцов (0,7±1,5) ($p<0,05$). У женщин также качество жизни было достоверно ниже при келоидных (5,7±1,5) и гипертрофических (4,6±1,6) рубцах по сравнению с больными с атрофическими (2,6±1,6) рубцами и без рубцов (1,1±1,6) ($p<0,05$). Достоверных различий между мужчинами и женщинами при разрешении акне-элементов келоидными и гипертрофическими рубцами не выявлено ($p>0,05$).

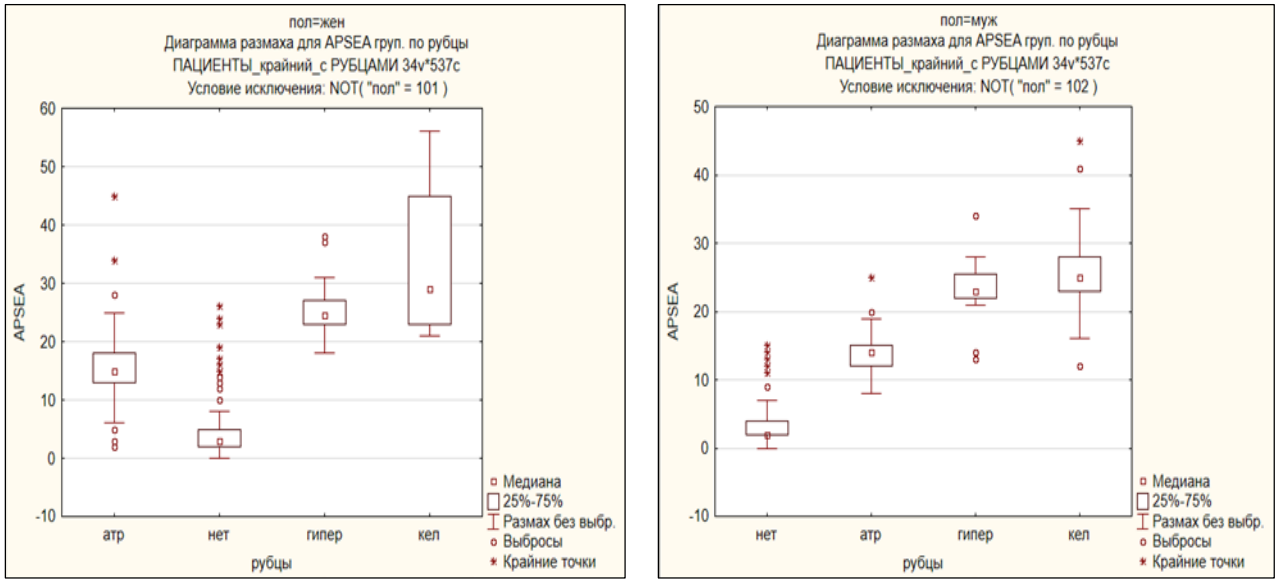


Рисунок 108 – Оценка качества жизни по APSEA с различными акне с учетом пола и разрешения акне-элементов без рубцов и келоидными, гипертрофическими и атрофическими рубцами

При анализе качества жизни с использованием APSEA достоверные отличия выявлены только по сравнению с пациентами без рубцов. При келоидных рубцах у мужчин APSEA составил (27,8±9,3), гипертрофических (23,5±9,5) и атрофических (12,6±9,5), что в 9,9 – 8,4 – 4,5 раз ниже по сравнению с больными без рубцов. У женщин формирование келоидных (33,4±9,9), гипертрофических (25,6±9,6) и атрофических рубцов (15,2±9,5) также приводило к более значимому снижению качества жизни по сравнению с больными без рубцов (3,6±9,6) ($p<0,05$). При сравнении по полу различий в показателях APSEA в зависимости от видов рубцов не выявлено.

ДИКЖ у мужчин с келоидными рубцами был достоверно в 1,6 – 2 – 6,2 раз ниже у больных с келоидными рубцами (5,6±1,8) при сравнении с гипертрофическими (3,6±1,8), атрофическими (2,8±1,9) рубцами и без рубцов (0,9±1,4). У женщин с келоидными рубцами индекс равнялся 6,1±1,8, что достоверно ниже при сравнении с гипертрофическими (4,0±1,9), атрофическими рубцами (3,2±1,9) и без рубцов (1,2±1,9) ($p<0,05$). Достоверных отличий по полу не выявлено.

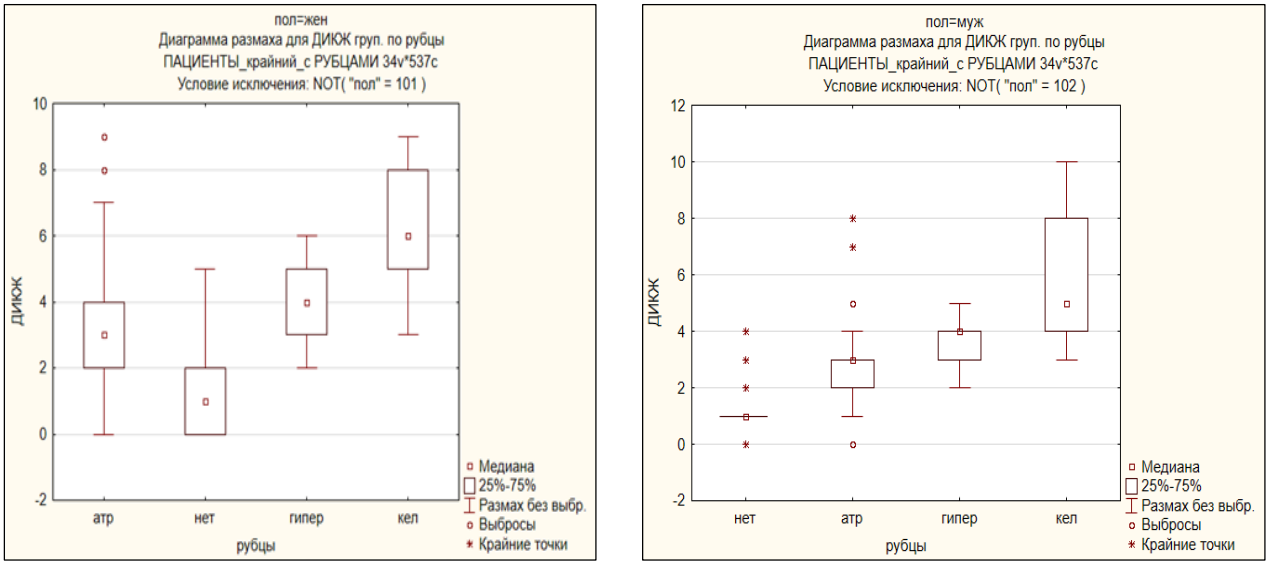


Рисунок 109 – Оценка качества жизни по ДИКЖ с различными акне с учетом пола и разрешения акне-элементов без рубцов и келоидными, гипертрофическими и атрофическими рубцами

В заключение следует сказать, что оценка качества жизни больных акне с использованием индексов CADI, ДИКЖ, APSEA показала аналогичную реакцию больных при различных клинических формах. Минимальные значения до лечения всех индексов зарегистрированы при поздних акне средней тяжести, максимальные – при вульгарных папуло-пустулезных акне тяжелой степени и конглобатных акне. После лечения отмечалась положительная динамика по CADI, ДИКЖ, APSEA показателей качества жизни, более значимая при поздних акне средней степени тяжести. 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, у которых акне-элементы разрешались без рубцов ($p<0,05$), и от пола не зависели ($p>0,05$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Актуальность проведенного исследования обусловлена глобальным распространением в популяции человека акне, которое занимает 4-е место в структуре общей заболеваемости и наблюдается у 3,9%-9,4% населения, а у подростков достигает 72,3%-95% [161,166,310,359,374,377]. Среди разнообразия клинических форм заболевания за последние десятилетия, выросло число больные с поздними акне среди которых преобладают женщины среднего возраста (12%-51,4%), а также пациенты со средними и тяжелыми степенями акне (20%-35%). Эти исследования носят фрагментарный характер, нередко противоречивы и неоднозначны. В связи с этим назрела необходимость проведения ретроспективного анализа частоты регистрации различных форм акне в структуре дерматологической патологии и анализ эффективности предшествующей терапии. Не освящены вопросы приверженности к терапии, возраста дебюта, влияния различных триггерных факторов на обострение процесса, длительности курсов лечения и др, что явилось обоснованием проведения многофакторного анализа с изучением особенностей течения акне при различных клинических формах заболевания.

В патогенезе заболевания особое внимание уделяется генетическим аспектам и роли врожденного и адаптивного иммунитета в развитии дерматоза. Многочисленные исследования нарушений функциональной активности эффекторов врожденного иммунитета у больных акне [188,229,233] носят противоречивый характер. Подобные исследования, проведенные в России единичны [20,89,110] и проводились только у больных вульгарными и конглобатными акне. Изучение изменений экспрессии различных иммунологических маркеров на морфологических элементах кожи при акне встречались также редко и только у зарубежных исследователей [341]. Что касается изучения роли иммунологоических маркеров при других клинических формах акне (поздние и инверсныее) и в морфологических элементах кожи при различных клинических формах заболевания в доступной литературе эти сведения не найдены.

В последнее десятилетие исследования генетических механизмов патогенеза акне показали, что в развитии заболевания участвует множество генов, влияющих на тяжесть дерматоза [254,328,424,428]. Особое внимание отводится генам, влияющим на эффективность лечения ИТ. Одним из них является липокалин-2 (LCN2) [329,330,332]. Вышесказанное обосновывает целесообразность изучения взаимосвязи показателей иммунологических и генетических маркеров с клинической формой заболевания, что обуславливает выбор тактики и эффективность лечения при различных клинических формах заболевания.

Несмотря на многолетний клинический опыт и значительные успехи в лечении акне ИТ полный регресс высыпаний зарегистрирован, по данным разных авторов, у 89-95% больных, а у при тяжелых акне – у 70%, а рецидивы отмечаются у 10-41% больных [71,103]. В связи с этим особую актуальность представляет сравнительный многофакторный анализ эффективности терапии акне ИТ, выполненный одним автором, на статистически значимом контингенте больных с учетом клинической формы заболевания.

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.

Материал для исследования получен при обследовании и лечении 534 больных с различными клиническими формами: вульгарные папуло-пустулезные средней (N=71) и тяжелой (N=108) степени, конглобатные (N=69), инверсные (N=37), поздние акне средней (N=177) и тяжелой (N=72) степени.

Для выполнения поставленных задач использованы следующие методы исследования.

Клинические методы (использовали классификацию, предложенную European Evidence-based (S3) Guidelines for the Treatment of Acne (2012, EADV), деление пациентов с поздними акне на подгуппы 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. Изучение комплаенса проводили по Шкале Мориски-Грина (Morisky D.E., Green L.W., Levine D.M., 1986). Для оценки степени тяжести акне использовали дерматологический индекс акне (ДИА).

Инструментальные методы включали дерматоскопию с использованием цифрового USB-микроскопа «Webbers digital microscope f-2cn» с увеличением 50-200 крат.

Лабораторные методы исследования: общий анализ крови, биохимическое исследование крови проводили до начала лечения и ежемесячно до окончания курса терапии.

Генетические исследования: ПЦР в «реальном времени».

Иммунологические исследования: проточная цитометрия, ИФА.

Определение качества жизни пациентов проводили с использованием Кардиффского индекса социальной дезадаптации (Cardiff Acne Disability Index – CADI), индекса оценки психологического и социального эффекта акне (Assessment of Psychological and Social Effect of Acne – APSEA) и руссифицированной версии опросника Дерматологический индекс качества жизни (ДИКЖ) (Dermatology Life Quality Index(DLQI) – Finlay, 1994.

Для статистической обработки результатов исследования использовали пакета статистических программ «Statistica 16.0» для персонального компьютера.

Ретроспективный анализ за 13 лет более 30 тыс. амбулаторных карт показал, что в структуре дерматологической патологии встречаемость акне составила 12,6%. Среди больных с акне женщины преобладали над мужчинами в 1,7 раза (63,5% (2417) против 36,5% (1391). Преобладала возрастная группе 21-30 лет (46,4%), минимальная встречаемость была в возрастных группах 41-50 лет (ж – 2,4%, м – 3,2%), и старше 50 лет (ж – 0,5%, м – 1%) ($p<0,05$). Встречаемость поздних акне из года в год возрастала и к 2015 г. увеличилась в 1,4 – 1,5 – 1,7 – 1,8 – 2,0 – 2,1 – 2,2 –2,4 – 2,4 – 2,5 –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. 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 ($p<0,05$). Лечение различными методами получали 78,7% больных, женщины в 3 раза чаще.

Приверженных к терапии среди больных акне было 68,8%. Показатель комплаенса зависел от пола. тяжести заболевания, его давности и разрешения акне-элементов с образованием рубцов. Среди неприверженных к терапии мужчины преобладали в 2,1 раза, больные с вульгарными акне средней степени (53,2%), с давностью заболевания менее 5 лет (73,1% против 26,9%) и разрешении акне-элементов без образования рубцов (72,5%).

Многофакторный анализ особенностей клинического течения акне средней и тяжелой степеней у 534 больных показал наличие значимых различий. 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%) ($p<0,05$). При вульгарных папуло-пустулезных акне в 1,5 раза преобладали больные с тяжелыми формами (20,2% против 13,3%). Конглобатные (12,9%) и инверсные (6,9%) акне регистрируются реже.

Изучение значимости триггерных факторов показало, что 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%).

Определена статистически значимая взаимосвязь между клиническими проявлениями акне с дебютом, полом, распространённостью и топикой процесса, формированием рубцов. Тяжесть течения акне (ДИА) зависела от сроков дебюта заболевания и пола больных. У мужчин, независимо от сроков дебюта тяжелая степень акне преобладала, а у женщин регистрировалась при дебюте в возрасте 11-15 и 15-18 лет с менее значимыми различиями по сравнению с мужчинами. Оценка степени тяжести акне у мужчин и женщин с использованием ДИА

свидетельствует, что вульгарные папуло-пустулезные акне тяжелой степени по тяжести процесса можно сопоставить с конглобатными акне и инверсными акне. Первые протекают значительно тяжелее, чем поздние акне тяжелой степени, как стойкого течения, так и позднего дебюта. Распространенный процесс преобладал при всех формах заболевания (85,9–100%). Поражение двух областей чаще отмечалось при вульгарных папуло-пустулезных акне, трех – при поздних и четырех – при конглобатных акне. На груди встречаемость высыпаний колеблалась от 50,7% до 82,6%, на спине – от 44,6 до 75,9%. Плечевой пояс чаще вовлекался 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 преобладали у женщин, а келоидные и гипертрофические, кроме поздних акне тяжелой степени, – у мужчин.

Наследственная предрасположенность была значима при всех клинических формах акне (43,2-87%) и коррелировала 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 наследственная предрасположенность коррелировала с полом и регистрировалась в 1,6 раза чаще у женщин. Установлена 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).

При проведении генетических исследований 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.

Сопоставление результатов генетического исследования с особенностями клиники акне показало, что у всех пациентов с мутантным аллелем, независимо от чувствительности и резистентности к ИТ, регистрировалась средняя степень тяжести вульгарных папуло-пустулезных и поздних акне. Наследственную предрасположенность имели 80% больных с генетической мутацией (критерий Вилкоксона, $p<0,05$, H_0 опровергается и связь доказана) больных. При поздних акне заболевание носило стойкий характер. Рубцы у пациентов с мутантным аллелем гена LCN2 не формировались. При наличии келоидных рубцов у больных, обследованных с использованием генетического метода, данная мутация не выявлена.

Проведение комплексного исследования некоторых иммунологических показателей врожденного иммунитета (TLR2, TLR4, TLR9 и α-дефенсина HNP1) у пациентов с различными клиническими формами акне тяжелой и средней тяжести позволило выявить однонаправленные нарушения функциональной активности эффекторов врожденного иммунитета в морфологических элементах кожи и на МЛПК. При тяжелых формах эти изменения более значимы для вульгарных папуло-пустулезных и поздних акне по сравнению с конглобатными и инверсными 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±0,7) и минимальный уровень α-дефенсина HNP1 (32,9±7,1) указывают на выраженное хроническое воспаление.

Все больные с различными клиническими формами акне получали системную монотерапию ИТ (акнекутан). Больные с тяжелыми формами акне получали терапию стандартными дозами ИТ, больные с поздними формами – низкими дозами.

Оценка частоты рецидивов после проведения полного курса терапии ИТ при различных клинических формах акне зависела от схемы лечение. В целом по выборке рецидивы зарегистрированы в 6,9% случаев, причем у мужчин в 2,9 раза чаще, чем у женщин (12,5% против 4,3%) ($p<0,05$). Максимальное число рецидивов зарегистрировано при лечении вульгарных папуло-пустулезных (81,7%) и поздних (18,6%) акне средней степени тяжести низкими дозами ИТ. Редко рецидивы наблюдались при использовании стандартных доз ИТ при тяжелых формах поздних (8,3%), конглобатных (10,1%) и вульгарные папуло-пустулезных (13,0%). Исключение составляли инверсные акне (48,6%). Наследственная предрасположенность влияла на эффективность лечения ИТ. Рецидивы возникали в 1,5 раза чаще при средней тяжести вульгарных папуло-пустулезных (85,1%) и в 2,4 раза чаще при поздних акне (23,3%), а длительность курса терапии была продолжительнее более, чем на месяц. В связи с этим больных с вульгарными папуло-пустулезными (N=35) и поздними акне стойкого течения (N=30) средней степени тяжести, имеющих наследственную предрасположенность к заболеванию, в дальнейшем лечили стандартными дозами ИТ (0,4-0,6 мг/кг/сут.) (курсовая доза – 100-108 мг/кг), что позволило достичь 100% выздоровления и снизить число рецидивов по сравнению с терапией низкими дозами в 7,5 и 2,9 раза, соответственно.

Оценка динамики экспрессии TLR2,4,9 после лечения как тяжелых, так и средних форм акне показала одинаковую закономерность. Экспрессия TLR2, TLR4 и TLR9 при всех клинических формах, за исключением инверсных акне, снижалась и от контроля не отличалась. При инверсных акне показатели экспрессии TLR2,4,9, сниженные до лечения, после его завершения незначительно увеличились, однако при сравнении с контролем экспрессия TLR2 была достоверно ниже в 1,6 раза ($p<0,05$), а TLR4 и TLR9 от контроля не отличалась ($p>0,05$).

Использовании 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.

При тяжелой степени этих форм акне после лечения уровень α-дефенсина HNP1 повысился в 2 раза ($p<0,05$) и от контроля не отличался ($p>0,05$).

Оценка качества жизни больных акне с использованием CADI, ДИКЖ, APSEA до начала лечения показала аналогичную реакцию больных при различных клинических формах. Минимальные значения до лечения индексов зарегистрированы при поздних акне средней тяжести, максимальные – при вульгарных папуло-пустулезных акне тяжелой степени и конглобатных акне. После лечения отмечается положительная динамика по CADI, ДИКЖ, APSEA показателей качества жизни, более значимая при поздних акне средней степени тяжести. 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, у которых акне-элементы разрешались без рубцов ($p<0,05$), и от пола не зависели ($p>0,05$).

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 Spearmen 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±0,7) и минимальный уровень α-дефенсина HNP1 (32,9±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 лечение. 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 значимо 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 выше 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 СОКРАЩЕНИЙ

17β-ГСТ - 17β–гидроксистероиддегидрогеназа

17-ОН прогестерона – 17-гидроксипрогестерон

5α-редуктаза – фермент человека, участвующий в стероидогенезе

Akt – (RAC-alpha serine/threonine-protein kinase, Protein kinase B alpha) – киназа-внутриклеточный фермент, один из трех членов семейства протинкиназ

CD – номенклатура дифференцированный лейкоцитов человека

CYP17 – ген фермента цитохрома CYP17

CYP21 – гена стероид 21-гидроксилазы

FGF – фактор роста фибробластов

FGFR2 –рецептора фактора роста фибробластов-2 (fibroblast growth factor receptor-2)

Ig – иммуноглобулин

IL – интерлейкин

IGF – инсулиноподобный фактор роста

LCN2 – фермент и ген липокалин 2

NK – натуральные киллеры

P. acnes - Propionibacterium acnes

P450c17A – цитохром P450, семейстова 17, подсемейство A

PCNA – (proliferating cell nuclear antigen) - ядерный антиген пролиферирующих клеток

PCNA – ядерный антиген пролиферирующих клеток

PEM – полиморфный эпителиальный муцин

PI3K – ферменты фосфоиноитид-3-киназа

PI3K / Akt / FoxO1 – внутриклеточный сигнальный путь

PMPAs – патоген-ассоциированные молекулярные структуры

PPAR - рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами

PRP-терапия – плазмолифтинг, плазмопластика

ROR – ретиноид орфановый рецептор (retinoid-related orphan receptor)

SNP - single nucleotide polymorphism – однонуклеарный полиморфизм

SREBP-1 – белок, связывающий элемент-стерола-1

Th – Т-хелперы

TIMP – ингибитор металлоролтеиназы

TLR – Толл-подобный рецептор

TNF– фактор некроза опухоли (ФНО, Tumor necrosis facror)

АКТГ – адренокортикотропный гормон

АКТГ – адренокортикотропный гормон

АМП – антимикробные пептиды

гена AR – ген андрогенового рецептора

ГМ-КСФ – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор

ГСПГ – глобулин, связывающий половые гормоны

ДГТ - дегидротестостерон

Дефенсин – катионный пептид иммунной системы, активный в отношении бактерий, грибков, вирусов

ДЭА-S – дегидроэпиандростерон-сульфат (ДГЭА, ДГЭА-С)

ИФН – интерферон

МЛПК – мононуклеарные лейкоциты периферической крови

ММР – матриксная металлопротиназа

мРНК – матричная рибонуклеинованя кислота

PAMP – патогенассоциированные молекулярные паттерны, образы патогенности (Pathogen-associated molecular patterns)

ТФР – трансформирующий фактор роста

mTORC1 – мишень млекопитающих рапамицинового комплекса 1

NF-κB – nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells – внутриклеточный сигнальный путь, центральным компонентом которого является транскрипционный фактор NF-κB

NGAL – желатиназа-ассоциированный липокалин нейтрофилов

LXR – печеночного Х рецептора

ДИКЖ – Дерматологический индекс качества жизни (Dermatology Life Quality Index, DLQI)

APSEA – (Assessment of Psychological and Social Effect of Acne) Оценка психологического и социального эффекта акне

13cRA – 13 цис-ретиноевая кислота

РНК – рибонуклиновая кислота

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераз

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

ЛПВП – липопротеиды высокой плотности

КОК – комбинированные оральные контрацептивы

АТФ – фденозинтрифосфорная кислота

MAPK - mitogen-activated protein kinase – митоген-активируемая протеинкиназа

EGCG – галлат эпигаллокатехина

Nd: YAG – твердотельный лазер

ДИА – дерматологический индекс акне

ПЦР – полимеразная цепная реакция

ИТ – изотретиноин

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ЛГ – лютеинизирующий гормон

CADI – (Cardiff Acne Disability Index) Кардиффский индекс акне-инвалидизации

ЦПА - ципротерона ацетат

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдухаликова, М.Л. Терапия среднетяжелых форм acne vulgaris системным изотретиноином; выбор доз и схем приема препарата / М.Л. Абдухаликова, И.О. Малова, И.М. Михалевич // Сибирский медицинский журнал. – 2015. – №3, Т. 134. – С. 63-67.

2. Авгериноу Г. Европейское руководство по лечению дерматологических болезней: руководство / Г. Авгериноу, Л. Андереасси, К. Антониу; под ред. А.Д. Кацамбаса, Т.М. Лотти. – М. МЕДпресс-информ. – 2014. – 705 с.

3. Аверина, В.И. Современный подход к терапии возрастного акне у женщин/ В.И. Аверина, И.В. Саламова // Медицинский совет. – 2014. – №7. – С. 62-67.

4. Адаскевич, В.П. Акне вульгарные и розовые / В.П. Адаскевич. – М.: Медицинская книга, 2005. – 160 с.

5. Альбанова, В.И. Дифференциальный диагноз угрей / В.И. Альбанова // Косметика и медицина. – 2017. – № 2. – С.24-28.

6. Анойко, Е.А. Психоэмоциональные аспекты акне / Е.А. Анойко, О.С. Мухина // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2017. – Т.7. – № 7. – С. 699.

7. Аравийская, Е.А. Современный взгляд на лечение акне: состояние проблемы и новые возможности/ Е.А. Аравийская // Лечащий врач. – 2003.– №4. – 4–6.

8. Аравийская, Е.Р. Эффективность средств ухода за кожей у больных акне / Е.Р. Аравийская, Е.В. Соколовский // Вестник дерматологии и венерологии. – 2013. – № 2. – С. 67-71.

9. Аравийская, Е.Р. Тяжелое течение акне: анализ ряда современных методов лечения / Е.Р. Аравийская // Фарматека. Дерматология/Аллергология. – 2017. – Спец.выпуск. – С. 38-43.

10. Арзуманян, В.Г. Миноциклин и стафилококковая микробиота при акне / В.Г. Арзуманян, С.А. Масюкова, Д.В. Гребенюк, И.В. Ильина, А.Ю. Сергеев, З.А. Алиева, Т.А. Артемова, Л.М. Бутовченко // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2016. – № 4. – С. 80-85.

11. Арзуманян, В.Г. Активность секретируемых антимикробных пептидов, иммуноглобулины и микробиота кожи при акне / В.Г. Арзуманян, С.А. Масюкова, А.Ю. Сергеев, Д.В. Гребенюк, И.В. Ильина, Н.О. Вартанова, О.А. Шмелёва // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2017. – № 1. – С. 88-94.

12. Арипова, М.Л. Психоэмоциональное состояние пациентов с тяжелой степенью акне на фоне терпаии изотретиноином / М.Л. Арипова, С.А. Хардикова // Вестник дерматологии и венерологии – 2015. – №5. – С.122-127.

13. Багрец, А.Н. Роль локального стероидогенеза в регуляции пролиферации себоцитов при акне: дис. …канд. мед. наук: 14.01.10 / Багрец Анна Николаевна. – Красноярск., 2014. – 100 с.

14. Бакулев, А.Л. Длительная терапия больных с тяжелым течением акне: выбор доз и схем приема системного изотретиноина / А.Л. Бакулев, С.С. Кравченя, А.Н. Платонова, И.А. Игонина // Вестник дерматологии и венерологии. – 2014. – №1. – С. 81-88.

15. Баранов, И.И. Комбинированные оральные контрацептивы: принципы индивидуального подбора, предупреждение нежелательной беременности и возможных побочных эффектов, лечебное и профилактическое действие / И.И. Баранов // РМЖ. – 2013. – №14. – С. 745.

16. Баринова, О.А. К вопросу терапии акне топическими антибиотиками: современный взгляд на проблему. / О.А. Баринова // Эффективная фармакотерпия. –Дерматология и венерология. – 2014. – №3-4. – С. 16-22.

17. Баткаев, Э.А. Акнекутан в терапии акне: новая схема низких доз / Э.А. Баткаев, Ю.С. Молодова // Клиническая дерматология и венерология. – 2014. – №2. – С. 79-85.

18. Баткаев, Э.А. Опыт применения низких доз изотретиноина при лечении acne vulgaris / Э.А. Баткаев, Ю.С. Молодова // Вестник последипломного медицинского образования. – 2014. – №1. – С. 46-47.

19. Белоусова, Т.А. Антибиотики в терапии угревой болезни: проблема рационального выбора / Т.А. Белоусова, М.В. Горячкина // Эффективная

фармакотерапия. Дерматовенеролоия и дерматокосметология. – 2104. – №1. – С. 24-30.

20. Боровая, А.С. Экспрессия антимикробных пептидов у больных акне, получающих лечение системным изотретиноином: дис. … канд. мед. наук: 14.01.10 / Боровая Алёна Сергеевна, 2013. – 162 стр.

21. Бочарова, В.А. Клинико-морфологические параллели вульгарных и розовых угрей / В.А. Бочарова, Г.П. Пеклина, В.В. Бочаров, А.Е. Романовский, С.В. Мокиенко // Науковый огляд. – 2015. – №14, Т.4. – С. 83-91.

22. Бочаров, В.А. Генетические аспекты развития дисморфофобий и депрессии при хронических дерматозах / В.А. Бочаров, Л.В. Куц, В.В. Бочарова // Естественно-гуманитарные исследования. – 2016. – №12(2). – С. 109-114.

23. Бочаров, В.В. Нейрогенные аспекты воспалительной реакции кожи при угревой болезни / В.В. Бочаров, // Дерматология и венерология. – 2015. – №2. – С. 42-48.

24. Бронова, И.М. Оценка эффективности лечения больных акне с учетом результатов обследования с помощью психометрической методики / И.М. Бронова // Дерматология и венерология. – 2016. – № 2 (72). – С. 55-61.

25. Бронова, И.М. Проблемы общения с больными акне и пути их преодоления лечащим врачом / И.М. Бронова // Дерматология и венерология. – 2017. – № 1(75). – С. 65-69.

26. Бронфман, С.А. Угревая болезнь: современные представления о патогенезе и возможности комплексной коррекции аллопатическими и нелекарственными методами / С.А. Бронфман, Т.Ф. Шерина, Л.П. Иванова, Л.М. Кудаева // Вестник новых медицинских технологий. – 2016. – № 1. – С. 235-240.

27. Бутарева, М.М. Принципы комбинированной терапии акне / М.М. Бутарева, Л.Ф. Знаменская, И.А. Каппушева, Е.В. Спиридонова, Ю.Ю. Егорова // Вестник дерм.и венерол. – 2011. – № 6. – С. 13-17.

28. Васильева, Е.С. Оптимизация системы комплексного применения физиотерапевтических технологий, иммуномодуляторов и пробиотиков в лечении

и профилактике акне (acne vulgaris): дис. …док. мед. наук: 14.00.36: / Васильева Екатерина Станиславовна. – Москва., 2010. – 257с.

29. Вильсон, С. Оценка способности лимфоцитов к активации на фоне местного инъекционного введения кислого пептидогликана у пациентов с акне / С. Вильсон, А.Л. Тищенко, В.С. Горский // Аллергология и иммунология. – 2015. –№ 3, Т. 16. – С. 269-271.

30. Вилсон, С. Клинико-патогенетические основы применения кислого пептидогликана в терапии акне: дис. …канд. мед. наук: 14.01.10 / Вилсон Сония. – Москва., 2016. – 169 с.

31. Владимиров, В.В. Фотодинамическая терапия при лечении вульгарных акне / В.В. Владимиров, О.Ю. Олисова, Е.Ю. Вертиева, М.В. Горячкина, К.В. Смирнов // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2014. – №5. – С. 54-58.

32. Волкова, Н.В. Комплексная терапия acne vulgaris с учетом коморбидных психических расстройств: автореф. дис. …канд. мед. наук: 14.01.10 / Волкова Наталья Владимировна. – Екатеринбург., 2013. – 28 с.

33. Головач, Н.А. Оценка состояния систем ПОЛи АСО у больных акне с сопутствующей патологией желудочно-кишечного тракта при включении в комплексную терапию апипрепаратов / Н.А.Головач, Н.П. Ермолина, С.А. Исаков // Российский медико-биологический вестник имени И.П. Пирогова. – 2014. – №1. – С. 38-41.

34. Головач, Н.А. Новое в терапии акне / Н.А. Головач, С.А. Корсунская, Р.Р. Шилин // Перспективы внедрения инновационных технологий в фармации. Сборник материалов заочной научно-практической конференции с международным участием. – 2016. – С. 244-251.

35. Голуосенко И.Ю. Акне у женщин: этиологические и патогенетические механизмы, диагностика и лечение: дис. … д-ра мед. наук: 14.01.10 / Голуосенко Игорь Юрьевич. – М., 2013. – 311 с.

36. Голуосенко, И.Ю. Лечение женщин с акне и надпочечниковой гиперандрогенией / И.Ю. Голуосенко // Фарматека. Дерматология. Аллергология. – 2017. – Спец.выпуск. – С.26-30.

37. Горячкина, М.В. Современные представления о патогенезе, клинике и терапии акне у женщин. / М.В. Горячкина, Т.А. Белоусова // Медицинские аспекты здоровья женщин. – 2013. – № 5(69). – С. 60-65.

38. Горячкина, М.В. Комбинированная терапия акне у женщин: поиск оптимальных решений. / М.В. Горячкина, Т.А. Белоусова // Вестник дерматологии и венерологии. – 2014. – № 2. – С. 90-95.

39. Горячкина, М.В. Комплексная терапия поздних акне у женщин. / М.В. Горячкина, Т.А. Белоусова // Consilium Medicum. Дерматология. – 2014. – № 3. – С. 8-12.

40. Гродницкая, Е.Э. Патогенез и лечение акне при синдроме гиперандрогении у женщин. / Е.Э. Гродницкая, М.А. Курцер. // Вестник дерматологии и венероргии. – 2012. – № 3. – С. 100-103.

41. Гродницкая, Е.Э. Комбинированные оральные контрацептивы в терапии акне / Е.Э. Гродницкая // Акушерство и гинекология. – 2015. – № 3. – С. 100-102.

42. Губина-Вакулик, Г.И. Патогенетическая терапия акне и патоморфологические аспекты изменений кожи в процессе саногенеза / Г.И. Губина-Вакулик, И.М. Бронова // Актуальні проблеми сучасноі медицини: Вісник українськоі медичноі стоматологічноі академіі. – 2017. – №2(58). Т.17. – С. 98-107.

43. Дворникова, Е.В. Ретиноиды в комплексной терапии хронических дерматозов / Е.В. Дворникова, И.Г. Сергеева, Н.В. Коротаева, Е.Е. Агафонова, И.М. Корсунская // Клиническая дерматология и венерология. – 2012. – №4. – С. 58-60.

44. Демина, О.М. Клинико-патогенетические особенности и методы терапии поздних форм угревой болезни у женщин / О.М. Демина, Н.Н. Потекаев, А.В. Картелишев // Клиническая дерматология и венерология. – 2015. –№6, Т.14.– С. 133-137.

45. Дядикова, И.Г. Акне и проявление нарушений микронутриентного баланса / И.Г. Дядикова, В.А. Дударева, Л.А. Дударева, М.Г. Черная, О.Э. Кушнарева, К.Ю. Федорова // Улучшение качества первичной медицинской помощи через призму

подготовки высокопрофессиональных врачебных кадров: акценты на профилактику, раннюю диагностику и рациональную лекарственную терапию сборник статей V конгресса врачей первичного звена здравоохранения Юга России, XI конференции врачей общей практики (семейных врачей) Юга России. – 2016. – С. 137-139.

46. Ерофеева, Л.В. Комбинированная гормональная контрацепция, и не только… / Л.В. Ерофеева // Медицинский совет. – 2017. – № 2. – С. 38-44.

47. Желтышева, А.С. Обоснование применения семакса и низкоинтенсивного лазерного излучения в комплексном лечении больных акне с учетом клинических и психологических особенностей / А.С. Желтышева, Л.А. Новикова, К.М. Резников // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2011. – № 2. – С. 43-47.

48. Жильцова, Е.Е. Психосоматические аспекты качества жизни у больных акне / Е.Е. Жильцова, Н.П. Ермошина // Архив внутренней медицины. – 2016. – № 2. – С. 115-120.

49. Журавлева, С.Ш. Азелаиновая кислота – препарат выбора при местной терапии акне / С.Ш. Журавлева // Успехи современной науки. – 2017. — №3, Т.2. – С. 174-176.

50. Загртдинова, Р.М. Показатели социальной адаптации и качества жизни пациентов с акне / Р.М. Загртдинова, Р.Н. Загртдинова // Здоровье, демография, экология финно-угорскиих народов. – 2015. – №1. – С. 26-27.

51. Загртдинова, Р.Н. Препараты цинка в комплексной терапии акне / Р.Н. Загртдинова, Н.В. Ляшенко, Л.П. Арзикеева // Здоровье, демография, экология финно-угорскиих народов. – 2015. – №1. – С. 54-56.

52. Загртдинова, Р.М. Иммунологические аспекты формирования акне / Р.М. Загртдинова, Р.Н. Загртдинова, М.В. Лекомцева, Е.Г. Редькина // Здоровье, демография, экология финно-угорскиих народов. – 2016. – №4, Т.15. – С. 65-72.

53. Заднипряная, О.И. Психосоциальные аспекты acne vulgaris у женщин, или болезнь с характером / О.И. Заднипряная, О.С. Третьякова // Психиатрия, психотерапия и клиническая психология. – 2016. – №2(24). – С. 266-276.

54. Калашникова, Н.Г. Возможности лазеротерпии в коррекции рубцов / Н.Г. Калашникова // Вестник последипломного медицинского образования – 2014. – №1. – С. 53.

55. Калашникова, Н.Г. Лазерное лечение акне: обоснование применения, методы и тенденции / Н.Г. Калашникова // Косметика и медицина. – 2017. – №2. – С. 30-37.

56. Катханова, О.А. Акне с позиции дерматолога и косметолога. / О.А. Катханова, А.М. Катханов. / Вестник дерматологии и венерологии. – 2014. – №4. – С. 75-82.

57. Клименкова, Н.В. Современные подходы к лечению акне и постакне / Н.В. Клименкова, И.Г. Шиманская // Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. – 2017. – №3(26). – С. 59-68.

58. Колобова, Д.Д. Современные косметологические методы лечения и реабилитации пациентов со средней и тяжеой стадией акне / Д.Д. Колобова // Актуальные вопросы профилактики, ранней диагностики, лечения и медицинской реабилитации больных с неинфекционными заболеваниями и травмами. Материалы IV Межрегиональной научно-практической конференции Центрального федерального округа с международным участием для специалистов, оказывающих помощь по медицинской реабилитации. – 2016. – С. 186-188.

59. Колчевая, П.А. Коррекция постакне методом воздействия радиочастотными фракционными микроиглами / П.А. Колчевая, О.В. Жукова // Физиотерапевт. – 2015. – №5. – С. 15-20.

60. Коляденко, В.Г. Терапия акне с применением гомеопатических средств / В.Г. Коляденко, Д.Я. Головченко, Л.И. Попова // Альманах клинической медицины. – 2014. – № 34. – С. 91-95.

61. Кондратьева, Ю.С. Сравнительный анализ эффективности комбинированной топической терапии больных папуло-пустулезной формой акне легкой и средней степени тяжести / Ю.С. Кондратьева, Т.Н. Шепилева, О.А.

Кокина, Е.А. Субботин // Вестник дерматологии и венерологии. – 2015. – №3. – С. 135-140.

62. Копыльчук, Г.П. Активность компонентов системы цитохрома Р450 и синтазы оксида азота в печени мышей при отсутствии запасов ретиноидов / Г.П. Ковальчук, И.А. Шмараков, И.М. Бучковская, М.М. Марченко, В.С. Бленер // Биохимическая химия. – 2012. – Т.58. вып.5. – С. 549-555.

63. Кормилицына, А.В. Роль провоспалительных цитокинов в инициации и течении угревой болезни: современный взгляд / А.В. Кормилицына, Н.М. Калинина // Инфекция и иммунитет. – 2017. – Т.7. – №1. – С.21-26.

64. Кормилицына, А.В. Роль провоспалительных цитокинов в инициации и течении угревой болезни: современный взгляд / А.В. Кормилицина, Н.М. Калинина // Инфекция и иммунитет. – 2017. – № 1, Т. 7. – С.21-26.

65. Корнева, Л.В. Иммунотропная терапия в комплексном лечении тяжелых форм вульгарных угрей: дис. …канд.мед.наук: 14.00.36, 14.00.11 / Корнева Любовь Вячеславовна. – Москва., 2007. – 133с.

66. Корнева, Л.В. Опыт применения изотретиноина в лечении акне / Л.В. Корнева, В.А. Молочков // Клиническая дерматология и венерология. – 2015. – №1. – С. 52-56.

67. Коротаева, Н.Н. Комплексная терапия акне у женщин / Н.Н. Коротаева, Е.В. Дворянкова, И.М. Корсунская // Эффективная фармакотерапия. Дерматовенерология и дерматокосметология – 2013 – №3. – С. 28-30.

68. Корсунская, И.М. Преимущества терапии акне оральными контрацептивами / И.М. Корсунская, Е.В. Дворянкова // Медицинский совет. – 2017. – № 11. – С. 88-90.

69. Корчевая, Т.А. Наружная терапия при акне – Зинерит. / Т.А. Корчевая // Вестник дерматологии и венерологии. – 2014. – № 2. – С. 78-82.

70. Корюкина, Е.Б. Комплексная терапия акне с применением средств линии лечебной косметики Topicrem для жирной и комбинированной кожи / Е.Б. Корюкина, Д.И. Селиванова // Южно-Уральский медицинский журнал. – 2016. – № 3. – С. 14-17.

71. Кохан, М.М. Эффективность и безопасность терапии больных акне с применением системного изотретиноина: доказательные данные и клинический опыт / М.М. Кохан, Ю.В. Кениксфест, Ю.Б. Шайбакова, Н.В. Полякова, Е.П. Топычканова, Я.В. Кащеева // РМЖ. – 2015. – № 19, Т.23. – С. 1150-1155.

72. Кошель, М.В. Оценка качества жизни больных акне в сочетании с дисплазией соединительной ткани / М.В. Кошель, Н.В. Чеботарева, И.Е. Ворушилина, М.Е. Евсевьева // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2013. – №8(1). – С. 65–67.

73. Кривоногова, П.Л. Патогенетическое обоснование методов лечения акне: обзор современных представлений и собственные данные / П.Л. Кривоногова, О.А. Биткина, А.К. Мартусевич // Медицинский альманах. – 2017. – №2 (47). – С. 122-126.

74. Круглова, Л.С. Современный взгляд на инновационные методы терапии патологических рубцовых деформаций / Л.С. Круглова, С.Г. Течиева, А.Г. Стенько, А.А. Шматова // Клиническая дерматология и венерология. – 2014. –№ 5, Т.12. – С. 105-116.

75. Кунгуров, Н.В. Потенциал разработки топических препаратов азелаиновой кислоты для терапии больных акне / Н.В. Кунгуров, Н.В. Зильберг, М.М. Кохан, А.И Полищук // Международный журнал прикладных и фундоментальных исследований. – 2015. – №2. – С. 50-53.

76. Ледина, А.В. Гормональный статус и кожа. / А.В. Ледина, М.Б. Хамошина, Т.Н. Бебнева, А.В. Аграновская // Эффективная фармакотерапия Дерматология и венерология. – 2016. – №30. – спец.выпуск. – С. 22-26.

77. Лепехина, Е.М. Применение 15%-ного геля азелаиновой кислоты и средств базового ухода Джойскин в терапии вульгарных акне лёгкой степени тяжести / Е.М. Лепехина, Т.П. Писклакова, В.А. Лившиц // Эффективная фармакотерпия. Дерматология и венерология. – 2016. – №13. – С. 14-19.

78. Липова, Е.В. Поздние акне у женщин / Е.В. Липова, С.А. Шкода, И.И. Глазко // Вестник РУДН, сер. Медицина. Акушерство и гинекология. – 2011. – № 6. – С. 254-262.

79. Лоранская, И.Д. Применение антидепрессантов в лечении синдрома раздраженного кишечника / И.Д. Лоранская, Ю.А. Козлова // Consilium Medicum – 2014. – №08. – С. 42-46.

80. Лукьянов, А.М. Эффективность использования топического средства «AC Medis Spot Treatment» (Kamedis, Израиль) при легких и среднетяжелых формах акне / А.М. Лукьянов, А.П. Музыченко, Т.А. Сикорская, А.Л. Дамарад // Медицинские новости. – 2014. – №4. – С. 67-73.

81. Лукьянов, А.М. Эффективность местной терапии угревой болезни средней степени тяжести цинк эритромициновым комплексом / А.М. Лукьянов, О.В. Артамонова // Поликлиника – 2014. – №1 (1). – С. 90-95.

82. Лукьянов, А.М. Угревая болезнь: выбор рациональной терапии / А.М. Лукьянов // Дерматовенерология. Косметология. – 2015. – №3(03). – С. 55-57.

83. Максимов, М.Л. Изотретиноин. Проблемы выбора препарата / М.Л. Максимов, А.И. Малыхина // Клиническая дерматология и венерология. – 2013. – №3 – С. 1-6.

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

85. Малышев, А.С. Диагностические возможности дерматоскопии в дерматологии / А.С. Малышев, В.И. Прохоренков, Т.А. Яковлева // Сибирский журнал дерматологии и венерологии. 2009. – №2.(10). – С. 35-37.

86. Маслова, Е.В. Клинико-иммунологические особенности тяжелого течения акне и обоснование патогенетической терапии: дис. …канд.мед.наук; 14.00.11 / Маслова Елена Васильевна. – Владивосток., 2009. – 145с.

87. 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.

88. Матушевская, Е.В. Актуальные подходы к наружной терапии акне, дерматозов, осложненных вторичной инфекцией и остроконечных кондилом в практике врача-дерматовенеролога / Е.В. Матушевская // Эффективная фармакотерапия. – 2017. – №15. – С. 46-54.

89. Махмудов А. В., Олисова О. Ю., Боровая А.С. Изменение уровня антимикробного пептида LL-37 у пациентов с угревой болезнью. Российский журнал кож. и вен. болезней. 2012.-№ 4, С.51-53.

90. Миченко, А.В. Дерматоскопия в дифференциальной диагностике дерматозов: обзор литературы и клинические иллюстрации / А.В. Миченко, О.Л. Иванов, А.Н. Львов, А.А. Халдин // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2009. – № 4. – С. 20-23.

91. Монахов, К.Н. Терапия акне: азелаиновая кислота и базовый уход // К.Н. Монахов, Д.К. Домбровская // Вестник дерматологии и венерологии. – 2015. – № 4. – С. 113-118.

92. Монахов, С.А. Дифференцированная терапия акне с учетом тяжести кожного процесса и спектра психо-эмоциональных расстройств: дис. …канд. мед. наук: 14.00.11 / Монахов Сергей Анатольевич. – М., 2005. – 107 с.

93. Монахов С.А., Иванов О.Л. Акне (методическое пособие для врачей). М. – 2010. – С. 32.

94. Монахов, С.А. Инновационное решение в наружной терапии акне / С.А. Монахов, А.Е. Богадельникова // Клиническая дерматология и венерология. – 2013. – № 2. – С. 36-38.

95. Мубаракшина, О.А. Возможности использования препаратов природного происхождения в терапии себореи и акне / О.А. Мубаракшина, М.Н. Сомова, Л.А. Соловьева // Фарматека. Дерматология/Аллергология. – 2017. – Спец.выпуск. – С. 18-21.

96. Мурашкин, Н.Н. Вопросы эффективности и безопасности применения системных ретиноидов в терапии акне у подростков / Н.Н. Мурашкин, А.М. Иванов, Д.В. Заславский, Т.А. Камилова // Вестник дерматологии и венерологии. – 2010. – №5. – С. 112-116.

97. Мурашкин, Н.Н. Антибиотикорезистентность P.acne в терапии акне. Пути решения проблемы / Н.Н. Мурашкин // Вестник дерматологии и венерологии. – 2013. – № 6. – С. 1-5.

98. Наход, Е.П. Особенности местного иммунитета и цитокинового статуса у мужчин с угревой болезнью: дис. …канд.мед.наук: 14.00.36 / Наход Елена Викторовна. – Владивосток., 2009. – 173с.

99. Ниязи, Н.Ф. Опыт лечения больных акне препаратом акнекутан / Н.Ф. Ниязи // Инфекционные болезни как междисциплинарная проблема. Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. – 2016. – С. 180-184.

100. Новикова, Л.А. Опыт системной терапии больных акне / Л.А. Новикова, Т.М. Бахметьева, Л.Н. Борзунова, А.А. Бехметьева // Актуальные вопросы дерматовенерологии. Материалы Всероссийской научно-практической конференции. – 2017. – С. 54-57.

101. Ногеров, А.Р. Минимально-инвазивные эстетические процедуры для молодых пациентов: современные возможности и коррекция рубцов / А.Р. Ногеров // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2016. – Т.6. – №5. – С. 605.

102. Носачева, О.А. Психоэмоциональное состояние детей и подростков с угревой болезнью / О.А. Носачева, Г.А. Каркашадзе, Л.С. Намазова-Баранова // Педиатрическая фармакология. – 2012 –№4, Т. 9. – – С. 42-47.

103. Олисова, О.Ю. Эффективность системных ретиноидов при акне. / О.Ю. Олисова // Российский медицинский журнал. – 2016. – № 10. – С. 602-606.

104. Парфенова, И.А. Возможности мезотерапии акне в различном возрасте / И.А. Парфенова // Инъекционные методы в косметологии. – 2015. – № 3. – С. 84-92.

105. Пеклина, Г.П. Альтернативные методы коррекции нарушений микробиоты кожи при угревой болезни / Г.П. Пеклина, В.А. Бочаров, М.Н. Лебедюк, В.В. Бочарова / Естественно-гуманитарные исследования. – 2015. – №2(8). – С. 78-83.

106. Перламутров, Ю.Н. Современные аспекты эффективной терапии acne vulgaris. /Ю.Н. Перламутров, К.Б. Ольховская // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2014. – № 5. – С. 51-54.

107. Перламутров, Ю.Н. Терапия больных с тяжелой и средней степенью тяжести акне. /Ю.Н. Перламутров, К.Б. Ольховская // Вестник дерматологии и венерологии. – 2015. – № 3. – С. 141-146.

108. Перламутров, Ю.Н. Эффективность и переносимость терапии акне с использованием системного изотретиноина / Ю.Н. Перламутров, К.Б. Ольховская, М.М. Кохан, Ю.В. Кениксфест, Ю.Б. Шайбакова, Н.В. Полякова, Е.П. Топычканова, Я.В. Кащеева, А.В. Самцов, А.В. Стаценко, И.Э. Белоусова, В.Р. Хайрутдинов, С.В. Волкова, А.С. Жуков // Вестник дерматологии и венерологии. – 2015. – № 5. – С. 128-133.

109. Петренко, А.В. Сопоставление генетической составляющей в семьях больных акне / А.В. Петренко // Дерматологія и венерологія. – 2017. – №1(75). – С. 20-23.

110. Петренко, А.В. Тяжесть течения акне в зависимости от генных полиморфизмов / А.В. Петренко, И.Г. Шиманская // Дерматологія и венерологія. – 2017. – №2(76). – С. 33-36.

111. Петрова, К.С. Комплексный уход за кожей с помощью средств лечебной косметики у больных акне / К.С. Петрова, М.С. Колбина // Эффективная фармакология. Дерматовенерология и дерматокосметология. – 2015. – №1. – С. 10-12.

112. Плиева, Л.Р. Применение антибактериальных препаратов в терапии дерматозов / Л.Р. Плиева // РМЖ Дерматология и венерология. – 2014. – №8. – С. 631.

113. Попова, О.В. Нейрогуморальные механизмы патогенеза угревой болезни и их психоэмоциональная коррекция в практике врача-терапевта / О.В. Попова, С.И. Кузнецов // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2011. – №3. – С. 122-125.

114. Потекаев, Н.Н. Акне (угревая болезнь): современный взгляд на проблему / Н.Н. Потекаев, М.В. Горячкина, Т.А. Белоусова // Приложение Consilium medicum Болезни кожи / Неинфекционные воспалительные заболевания. – 2010. – №1. – С. 12-15.

115. Родин, А.Ю. Применение полиненасыщенных незаменимых жирных кислот и антиоксидантов в терапии акне / А.Ю. Родин, Т.Н. Заклякова // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2014. – №2. – С. 44-48.

116. Родин, А.Ю. Коррекция липидного дисбаланса как важный патогенетически обоснованный компонент комплексной терапии акне / А.Ю. Родин, Т.Н. Заклякова // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2015. – №1(53). – С. 71-74.

117. Рукавишников, Г.В. Психическое состояние и качество жизни пациенток с акне в динамике терапии наружными ретиноидными препаратами / Г.В. Рукавишников, С.С. Леденцова, Н.Н. Петрова, И.О. Смирнова // Вестник Санкт-Петербугского университета. – 2013. – Вып.3, Сер.11. – С. 85-90.

118. Русак, Ю.Э. Микробная флора у больных угревой болезнью / Ю.Э. Русак, А.В. Куяров, Л.Г. Сприндис, Е.Н. Ефанова, Е.А.Васильева // Вестник Сургутского Государственного университета. Медицина. – 2016. – №2(28). – С. 53-55.

119. Русак, Ю.Э. Коротковолновые ультрафиолетовые лучи в терапии угревой болезни / Ю.Э. Русак, А.В. Куяров, Л.Г. Сприндис, Е.Н. Ефанова // Вестник Сургутского Государственного университета. Медицина. – 2017. – №2(32). – С. 68-70.

120. Рюмин, Д.В., Современные возможности лечения акне / Д.В. Рюмин, Т.А. Шашлова, Е.М. Савельева // Клиническая дерматология и венерология. – 2013. – №4. – С. 68-72.

121. Рябова, В.В. Клинический случай фульминантных акне / В.В. Рябова, С.В. Кошкина, Г.А. Зайцева, А.Л. Евсеева // Вятский медицинский вестник. – 2017. – №1. – С. 16-19.

122. Саверская, Е.Н. Трудности лечения пациентов с микозами стоп: фокус на комплаенс / Е.Н.Саверская, К.В.Монтес Росель, А.П. Малярчук // Косметика и Медицина. – 2017. –№ 1. – С. 84-89.

123. Савоськина, В.А. Гнойный гидраденит (hidradenitis suppurativa): клиника, диагностика, возможности терапии / В.А. Савоськина // Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология. – 2015. – №8(87). – С. 30-32.

124. Сакания, Л.Р. Новое в терапии тяжелых форм акне / Л.Р. Сакания, К.Т. Плиева, И.В. Голембиовская, И.М. Корсунская // Эффективная фармакотерапия. Дерматовенерология и дерматокосметология. – 2015. – №2. – С. 10-12.

125. Самодай, О.В. Оптимизация фармакотерапии угревой болезни средней степени тяжести / О.В. Самодай, К.М. Резников // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2016. – Т.15. – №4. – С. 602-605.

126. Самцов А.В. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных акне. / А.В. Самцов, Е.Р. Аравийская // М. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. – 2013. 20 с.

127. Самцов, А.В. Акне и акнеформные дерматозы: монография / А.В. Самцов – 2-е изд. доп. и перераб. – М. ООО «ФАРМТЕК». – 2014. –352 с.

128. Самцов, А.В. Клиничнеская эффективность крема-геля Циновит в терапии больных акне. / А.В. Самцов, А.В. Стеценко, В.Р. Хайрутдинов // Эффективная фармакотерпия. Дерматология и венерология. – 2014. – № 3-4 (48). – С. 10-14.

129. Самцов, А.В. Новое в изучении акне у женщин / А.В. Самцов // Вестник дерматологии и венерологии. – 2014. – №1. – С. 64-68.

130. Свирщевская, Е.В. Комбинированные топические ретиноиды в терапии акне / Е.В. Свирщевская, Е.В. Матушевская // Consilium medicum. – 2011. – № 3. – С. 4-6.

131. Сергеева, И.Г. Клинико-морфологическая характеристика состояния кожи пациентов с акне в динамике терапии изотретиноином в форме Lidose / И.Г. Сергеева, Ю.М. Криницына, В.В. Онипченко, М.А. Гвоздарева, А.А. Дягилева // Вестник дерматологии и венерологии. – 2012. – № 5.– С.1-6.

132. Сергеева, И.Г. Акне легкой степени тяжести: опыт наружной терапии / И.Г. Сергеева, Ю.М. Криницына, Н.Г. Макарова, А.А. Дягилева // Consilium Medicum Дерматология – 2013. – № 4. – С. 3-6.

133. Силина, Л.В. Фармакоэкономическая эффективность антибактериального лечения акне средней степени тяжести / Л.В. Силина, А.И. Овод, О.Е. Бендрик, К.В. Оганисян // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2014. –№18(189), Т. 27 – С. 129-133.

134. Снарская, Е.С. TLR-2 REGUL COMPLEX – топический модулятор реакций врожденного иммунитета в терапии дерматозов высокого риска инфицирования / Е.С. Снарская // Сборник статей. Актуальные вопросы дерматовенерлогии и дерматоонкологии/ Снарская Е.С.; под редакцией Шумского В.И. – М. МОНИКИ. – 2013. – С. 89-90.

135. Сорокина, Е.В. Комбинированная терапия инверсных акне с учетом особенностей иммунного ответа и микробиоты кожи. / Е.В. Сорокина, С.А. Масюкова, Э.А. Ахметова, Н.К. Ахматова, М.А. Кузьминская // Дерматология в России. – 2018. – №S1. – 151-153.

136. Софинская, Г.В. К наружной терапии первых проявлений вульгарных угрей у детей / Г.В. Софинская // Consilium medicum Педиатрия. – 2012. – № 3.– С. 92-94.

137. Стаценко, А.В. Клинический опыт применения изотретиноина в терапии тяжелых форм акне / А.В. Стаценко, И.Э. Белоусова, В.Р. Хайрутдинов, С.В. Волкова, А.С. Жуков // Эффективная фармакотерапия. Дерматовенеролоия и дерматокосметология. – 2014.– № 1. – С. 4-6.

138. Стаценко, А.В. Опыт применения азелаиновой кислоты в терапии больных акне. / А.В. Стаценко, Ю.Г. Горбынов, В.Р. Хайрутдинов, Н.Е. Шестопалов, О.В. Антонова // Вестник дерматологии и венерологии. – 2014. – № 5. – С. 100-105.

139. Султанова, И.Х. Анализ микробиоценоза кожи у лиц, страдающих акне / И.Х. Султанова, Е.В. Свиридова // Шаг в будущее: теоретические и прикладные исследования современной науки. Материалы VII молодежной международной

научно-практической конференции студентов, аспирантов и молодых учёных 18-19 марта 2015 года. – 2015. – С. 57-58.

140. Таймазова, Ф.Н. Применение системной озонотерапии у больных акне / Ф.Н. Таймазова, В.Т. Базаев, О.В. Дашевская, Д.Г. Джаваева // Кубанский научный медицинский вестник. – 2014. – № 5. – С. 122-127.

141. Талыбова, А.П. Эффективность комбинированного применения неодимового (1064 НМ) лазера и фракционного фототермолиза в коррекции гормонально-зависимых атрофических рубцов / А.П. Талыбова, А.Г. Стенько // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2017. – №4, Т.16. – С. 177-181.

142. Тан, Дж. Акне. Лечение и базовый уход. / Дж. Тан // Эффективная фармакотерпия. Дерматология и венерология. – 2014.– №3-4. – С.48.

143. Успенская, Ю.Б. Хронические заболевания кожи через призму патологии желудочно-кишечного трака / Ю.Б. Успенская // Эффективная фармакотерапия. – 2016. – № 30. – С. 34-46.

144. Хазиева, А.М. Оценка эффективности лечения акне препаратами «Авен Триакнеаль» эксперт» и «Авен Клинанс» / А.М. Хазиева, К.В. Чванова, И.В. Фалимонова, М.Г. Рябикина // Сборник 71-й межвузовской (VI Всероссийской) итоговой научной студенческой конференции с международным участием. – 2017.–С. 218-219.

145. Хайрутдинов, В.Р. Место изотретиноина в терапии акне / В.Р. Хайрутдинов, Н.Е. Шестопалов, О.В. Антонова, С.В. Волкова, Ю.Г. Горбунов // Российский медицинский журнал. – 2015. –№9, Т.23. – С. 504-507.

146. Хардикова, С.А. Открытое сравнительное исследование по изучению эффективности и безопасности применения 15% геля азелаиновой кислоты, 0,1% геля адапалена, 1% геля клиндамицина в комбинированной терапии больных папуло-пустулезной формой акне легкой и средней степени тяжести / С.А. Хардикова, Е.В. Казанцева, М.Л. Арипова // Клиническая дерматология и венерология. – 2016. – №2, Т.15. – С. 53-58.

147. Хлебникова, А.Н. Влияние азелаиновой кислоты на патогенез акне. /А.Н. Хлебникова // Вестник дерматологии и венерологии. – 2015. – №5. – С. 116-121.

148. Цой, Н.О. О возможности иммунорегуляторной роли гормонов, патогенетически значимых при тяжелых формах угревой болезни / Н.О. Цой, О.Г. Цой // Медицина. – 2013. – №9. – С. 69-73.

149. Чеботарева, В.В. Поздние акне у женщин: особенности течения заболевания / В.В. Чеботарева, И.Б. Козьмина, М.В. Кошель, А.В. Одинец, А.О. Коробейникова // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2016. –№4, Т. 11. – С. 544-547.

150. Шакирова, А.Т. Влияние комплаенса у пациентов молодого возраста с акне средней и тяжелой степени на эффективность лечения и показатели качества жизни / А.Т. Шакирова // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2017. – №2. – С. 33-37.

151. Шиманская, И.Г. Методы коррекции рубцовых изменений кожи у пациентов на фоне угревой болезни / И.Г. Шиманская, А.В. Волотовская // Медицинские новости. – 2015. – №1. – С. 70-79.

152. Юсупова, Л.А. Особенности патогенеза и терапии больных акне / Л.А. Юсупова, Е.И. Юнусова, З.Ш. Гареева, Г.И. Мавлютова // Лечащий врач. – 2017. – №7. – С. 71.

153. Юцковская, Я.А. Постпубертатное акне у женщин / Я.А. Юцковская, М.Г. Таран, А.С. Суханова // Клиническая дерматология и венерология. – 2014. – №5. – С. 112-117.

154. Яакуби, Р Особенности микробного пейзажа кожи у больных угревой болезнью / Р. Яакуби // Дерматология и венерология. – 2017. – №1(75). – С. 30-33.

155. Abd, E.l. Immunohistochemical expression of interleukin 8 in skin biopsies from patients with inflammatory acne vulgaris / E.l. Abd, H.S. All, N.S. Shoukry, R. A. El. Maged, M.M. Ayada // Diagnostic Pathology. – 2007. – №2, Vol. 4. – P. 1-6.

156. Adityan, B. Scoring systems in acne vulgaris coring systems in acne vulgaris / B. Adityan, R.Kumari, D.M.Thappa // Indian J. Dermatol Venereol Leprol. – 2009. – №3, Vol. 75. – P. 323-326.

157. Agak, G.W. Propionibacterium acnes induces an IL-17 response in acne vulgaris that is regulated by vitamin A and vitamin D / G.W. Agak, M. Qin, J. Nobe, M.H. Kim,

S.R. Krutzik, G.R. Tristan, D. Elashoff, H.J. Garban, J. Kim // J. Invest Dermatol. – 2014. – №2, Vol. 134. – P. 366-373.

158. Aktan, S. Anxiety, depression and nature of acne vulgaris in adolescents / S. Aktan, E. Ozmen, B. Sanli // Int J. Dermatol. – 2000. – № 5,Vol. 39. – P. 354-357.

159. Al Robaee, A.A. Association of interleukin 4 (-590 T/C) and interleukin 4 receptor (Q551R A/G) gene polymorphisms with acne vulgaris / A.A. Al Robaee, A. Al Zolibani, H.A. Al Shobaili, A. Settinb // Ann Saudi Med. – 2012. – №4, Vol. 32. – P. 349-354.

160. Al-Hammadi, A. Topical, Biological and Clinical Challenges in the Management of Patients with Acne Vulgaris / A. Al-Hammadi, A. Al-Ismaily, S. Al-Ali, R. Ramadurai, R. Jain, L McKinley-Grant, T.I. Mughal // Sultan Qaboos Univ Med J. – 2016. – №2, Vol. 16. – P. 152-160.

161. Allayali, A.Z. Assessment of Prevalence, Knowledge, Attitude, and Psychosocial Impact of Acne Vulgaris among Medical Students in Saudi Arabia [Электронный ресурс] / A.Z. Allayali, B.N. Asseri, N.I. AlNodali, R.N.M. Alhunaki, S.F.G. Algoblan // Journal of Clinical & Experimental Dermatology Research. – 2017. – № 4, Vol. 8. – Режим доступа: http://dx.doi.org/10.4172/2155-9554.1000404

162. Ando, I. A large number of tandem repeats in the polymorphic epithelial mucin gene is associated with severe acne / I. Ando, A. Kukita, G. Soma, H. Hino // The Journal of Dermatology – 1998. – № 3, Vol. 25. – P. 150-152.

163. Argenziano G. Dermoscopy – the ultimate tool for melanoma diagnosis / G. Argenziano, G. Ferrara, S. Francione, K. Di Nola, A. Martino, I. Zalaudek – Semin Cutan Med Surg. – 2009. – №3, Vol. 28. – P.142-148.

164. Arnett E. The multifaceted activities of mammalian defensins / E. Arnett, S. Seveau // Current Pharmaceutical Design. – 2011. – № 38, Vol. 17. – 4254–4269.

165. Ascenso, A. Cabral Acne in the Adult / A. Ascenso, H. Marques // Mini-Reviews in Medicinal Chemistry. – 2009. – №1, Vol. 9. – P. 1-10.

166. Augustin, M. Prevalence of skin lesions and need for treatment in a cohort of 90 880 workers / M. Augustin, K. Herberger, S. Hintzen et al. // Br J Dermatol. – 2011. – №4, Vol. – 165. – P.865–873.

167. Ayer, J. Acne: more than skin deep / J. Ayer, N. Burrows // Postgrad Med J. – 2006. – № 82, Vol. 970. – P. 500–506.

168. Azoulay, L. Isotretinoin therapy and the incidence of acne relapse: a nested case–control study / L. Azoulay, D. Oraichi, A. Berard // Journal Compilation 2007 British Association of Dermatologists • British Journal of Dermatology. – 2007. – №6, Vol. 157. – P. 1240–1248.

169. Bagatin, E. Acne vulgaris: prevalence and clinical forms in adolescents from São Paulo, Brazil / E. Bagatin, D.L. Timpano, L.R. Guadanhim, V.M.A. Nogueira, L.R. Terzian, D. Steiner, M. Flore // An Bras Dermatol. – 2014 – № 3, Vol. 89. – P.428-35.

170. Bahattab, E.S. Acne Vulgaris and Its Influence on Quality of Life of Female Patients, Makkah, Saudi Arabia / E.S. Bahattab, A.A. Alharbi, B.A Alsulami et al. // Int J. Med Res Prof. – 2017. – №1, Vol. 3. – P. 184-188.

171. Balachandrudu, B. Hormonal Pathogenesis of Acne – Simplified / B. Balachandrudu, V. Niveditadevi, T.P. Rani // International Journal of Scientific Study. – 2015. – № 1, Vol. 3. – P. 183-185.

172. Barbieri, J.S. Duration of oral tetracycline-class antibiotic therapy and use of topical retinoids for the treatment of acne among general practitioners (GP): A retrospective cohort study / J.S. Barbieri, O. Hoffstad, D.J. Margolis // Journal of the American Academy of Dermatology. – 2016. – №6, Vol.75. – P. 1142-1150.

173. Barlev, D. Hidradenitis suppurativa: a review with a focus on treatment data / D. Barlev, D.B. Eisen, A. Alikhan // Skin Therapy Lett. – 2015. – №4, Vol. 20. – P. 1-8.

174. Bataille, V. The influence of genetics and environmental factors in the pathogenesis of acne: a twin atudy of acne in women / V. Bataille, H. Sneider, A.J. MacGregor et al // J. Invest. Dermatol. – 2002. – № 6. Vol. 119. – P. 1317-1322.

175. Baz, K.A. Association between tumor necrosis factor-alpha gene promoter polymorphism at position - 308 and acne in Turkish patients / K.A. Baz, M.E. Erdal, A.C.Yazaca, F. Soylemez, U. Guvenc, B. Taodelen, G. Ikizoflu // Arch Dermatol Res. – 2008. – № 300. – P. 371-376.

176. Behnam, B. Psychological Impairments in the Patients with Acne / B. Behnam, R. Taheri, R. Ghorbani, P. Allameh // Indian J. Dermatol. – 2013. – №1, Vol. 58. – P. 26-29.

177. Behzadi, E. Propionibacterium acnes and the skin disease of acne vulgari / E. Behzadi, P. Behzadi, C. Voicu // Romanian journal of clinical and experimental dermatologe. – 2016. – №2, Vol. 3. – P. 117-120.

178. Bhambri, S. Pathogenesis of acne vulgaris: recent advances / S. Bhambri, J Q. Del Rosso, A. Bhambri // J. Drugs Dermatol. – 2009; – №7, Vol. 8. – P. 615-618.

179. Bhate, K. Epidemiology of acne vulgaris / K. Bhate, H.C. Williams // Br. J. Dermatol. – 2013. – №3, Vol. 168. – P. 474-485.

180. Bhatia, A. Propionibacterium acnes and chronic diseases / A. Bhatia, J.F. Maisonneuve, D.H. Persing // The Infectious Etiology of Chronic Diseases. – 2004. – 216 p.

181. Bienenfeld, A. Oral Antibacterial Therapy for Acne Vulgaris: An Evidence-Based Review / A. Bienenfeld, A.R. Nagler, S.J. Orlow //. Am. J. Clin Dermatol. – 2017. – №4, Vol. 18. – P. 469-490.

182. Bowe, W.P. Acne vulgaris, probiotics and the gut-brain-skin axis - back to the future? / W.P. Bowe, A.C. Logan // Gut Pathog. – 2011. – №1, Vol. 3. – P. 1-11.

183. Bowe, W. Acne vulgaris, probiotics and the gut-brain-skin axis: from anecdote to translational medicine / W. Bowe, N.B. Patel, A.C. Logan // Beneficial Microbes, – 2014. – №2, Vol. 5. – P. 185-199.

184. Bowe, W. Therapeutic update: acne / W. Bowe, M. Kober // J. Drugs Dermatol. – 2014. – №3, Vol. 13. – P. 235-238.

185. Boyum, A. Separation of leucocytes from blood and bone marrow // Scand. J. Clin. Lab. Invest. – 1976. – № 5. – P. 9-15.

186. Braff, M.H. Cutaneous defense mechanisms by antimicrobial peptides / M.H. Braff, A. Bardan, V. Nizet et al // J. Invest Dermatol. – 2005. –№ 1, Vol. 125. – P. 9-13.

187. Brar, G. Is less more with isotretinoin and acne? / G. Brar, P. Grewal, C. Korownyk // Can Fam Physician. – 2016. – №5, Vol. 62. – P. 409.

188. Brown, R.A. The R753Q polymorphism abrogates Toll-like receptor 2 signaling in response to human cytomegalovirus / R.A. Brown, J.H. Gralewski, R.R. Razonable // Clin Infect Dis. – 2009. – №9, Vol. 49. – P. 96–99.

189. Brown, R.A. R753Q single-nucleotide polymorphism impairs Toll-like receptor 2 recognition of hepatitis C virus core and nonstructural 3 proteins / R.A. Brown, J.H. Gralewski, A.J. Eid, B.M. Knoll, R.W. Finberg, R.R. Razonable // Transplantation. – 2010. – №7, Vol. 89. – P. 811-815.

190. Burke, B.M. The assessment of acne vulgaris: The Leeds technique / B.M. Burke, W.J. Cunliffe // Br. J. Dermatol. – 1984. – №1, Vol. 111. – P. 83-92.

191. Burkhart C.G. Acne: a review of immunologic and microbiologic factors /C.G Burkhart, C.N. Burkhart, P.F. Lehmann // Postgraduate medical journal. – 1999. – №1, Vol. 75. – P. 328-331.

192. Çerman, A.A. Dietary glycemic factors, insulin resistance, and adiponectin levels in acne vulgaris / A.A. Çerman, E. Aktaş, I.K. Altunay, J.E. Arıc, A. Tulunay, F.Y. Ozturk // Journal of the American Academy of Dermatology. – 2016. – № 1, Vol. 75. – P. 155-162.

193. Chang, J.H. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 inhibits the differentiation and migration of T(H)17 cells to protect against experimental autoimmune encephalomyelitis [Электронный ресурс] / J.H. Chang, H.R. Cha, D.S. Lee, K.Y. Seo, M.N.Kweon // PloS one. – 2010. – №5, Vol. 12. – Режим доступа: doi:10.1371/journal.pone.0012925

194. Choi, J.Y. Propionibacterium acnes stimulates pro-matrix metalloproteinase-2 expression through tumor necrosis factor-alpha in human dermal fibroblasts / J.Y. Choi, M.S. Piao, J.B. Lee, J.S. Oh, I.G. Kim, S.C. Lee // J. Invest Dermatol. – 2008. – №4, Vol. 128. – P. 846–854.

195. Clatici, V.G. Acne in adult women: a retrospective study / V.G. Clatici, C.A. Medeleanu, A.L. Duța, I.M. Maftei Antoneag Giurcăneanu C // RoJCED. – 2014. – № 1, Vol. 1. – P. 10-17.

196. Contassot, E. New Insights into Acne Pathogenesis: Propionibacterium Acnes Activates the Inflammasome / E. Contassot, L.E. French // Journal of Investigative Dermatology. – 2014. – №2. Vol. 134. – P. 310-313.

197. Cook, C.H. An acne grading method using photographic standards / C.H. Cook, R.L. Centner, S.E. Michaels // Arch Dermatol. – 1979. – №5, Vol. 115. – P. 571-575.

198. Cordain, L. Acne vulgaris: a disease of Western civilization / L. Cordain, S. Lindeberg, M. Hurtado, K. Hill, S.B. Eaton, J. Brand-Miller // Arch Dermatol. – 2002. – №12, Vol. 138. – P. 1584-1590.

199. Cunliffe, W.J. Acne and unemployment / W.J. Cunliffe // Br. J. Dermatol. – 1986. – №3, Vol. 115. – P. 386.

200. Cunliffe, W.J. A randomized, double-blind comparison of a clindamecin phosphate/benzoyl peroxide gel formulation and a matching clindamycin gel with respect to microbiologic activity and clinicfl efficacy in the topical treatment of acne vulgaris / W.J. Cunliffe, K.T. Holland, R. Bojar at al // Clin Ther. – 2002. – №7, Vol. 24. – P. 1117-1133.

201. Cunningham, F. Comment on standardized laboratory monitoring with use of isotretinoin in acne / F. Cunningham, G. Wylie // Journal of the American Academy of Dermatology. – 2017. – №4, Vol. 76. – P. 133.

202. Dai, R. The effect of milk consumption on acne: a meta-analysis of observational studies [Электронный ресурс] / R. Dai, W. Hua, W. Chen, L. Xiong, L. Li // JEADV. – 2018. – Режим доступа: https://doi.org/10.1111/jdv.15204

203. Degitz, K. Pathophysiology of acne / K. Degitz, M. Placzek, C. Borelli, G. Plewig // Journal compilation. – 2007. – №4, Vol. 5. – P. 316-323.

204. Dehghani, F. Alexithymia in different dermatologic patients / F. Dehghani, F. Dehghani, P. Kafaie, M.R. Taghizadeh // Asian Journal of Psychiatry. – 2017. – № 25. – P. 42-45.

205. Del Rosso J.Q. Face to Face with Oral Isotretinoin / J.Q. Del Rosso // J. Clin Aesthet Dermatol. – 2012. – № 5, Vol. 11. – P. 17-24.

206. Del Rosso, J.Q. Topical and oral antibiotics for acne vulgaris / J.Q. Del Rosso // Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery. – 2016, – №2, Vol. 35. – P. 57-61.

207. Del Rosso, J.Q. Clindamycin phosphate-tretinoin combination gel revisited: status report on a specific formulation used for acne treatment / J.Q. Del Rosso // Cutis. – 2017. – №3, Vol. 99. – P. 179-183.

208. Delost, G.R. The impact of chocolate consumption on acne vulgaris in college students: A randomized crossover study / G.R. Delost, M.E. Delost, J. Lloyd // Journal of the American Academy of Dermatology. – 2016. – №1, Vol. 75. – P. 220-222.

209. Demirkaya, S.K. Assessment of oxidative stress in adolescents with acne vulgaris and anxiety disorders / S.K. Demirkaya, S.D. Pektas, M. Kuçukkose, O. Ertuğrul, O. Ere // Biomedical Research. – 2016. – №3, Vol. 27. – P. 888-892.

210. Dessinioti, C. Are normal serum levels of insulin-like growth factor-1 clinically relevant in acne? / C. Dessinioti, E. Koukkou, G. Kontochristopoulos, C. Antoniou // Journal of the American Academy of Dermatology. – 2017. – №6, Vol. 76. – P. 223.

211. Di Landro, A. Group for Epidemiologic Research in Dermatology Acne Study Group. Adult female acne and associated risk factors: Results of a multicenter case-control study in Italy / A. Di Landro,' S Cazzaniga, F. Cusano, A. Bonci, C. Carla, M.L. Musumeci, A. Patrizi, V. Bettoli, E. Pezzarossa, M. Caproni, A.B Fortina, E. Campione, V. Ingordo, L.Naldi // Journal of the American Academy of Dermatology. –2016. – №6, Vol. 75. – P. 1134-1141.

212. Di Petrillo, A. Tyrosinase inhibition and antioxidant properties of Asphodelus microcarpus extracts / A. Di Petrillo, A.M. González-Paramás, B. Era, R. Medda, F. Pintus, C. Santos-Buelga, A. Fais // BMC Complement Altern Med. – 2016. – №1, Vol. 16. – P. 453.

213. Di Petrillo, A. Broad-range potential of Asphodelus microcarpusleaves extract for drug development / A. Di Petrillo, A. Fais, F. Pintus, C. Santos-Buelga, A.M. González-Paramás, V. Piras, G. Orrù, A. Mameli, E. Tramontano, A. Frau // BMC Microbiol. – 2017. – № 17, Vol. 159. – P. 1-9.

214. Dispenza M.C. Immunomodulatory effects of isotretinoin in vivo / M.C. Dispenza // A Dissertation in Physiology by Melanie Claire Dispenza. – 2011. – 171 p.

215. Dispenza, M.C. Systemic isotretinoin therapy normalizes exaggerated TLR-2-mediated innate immune responses in acne patients / M.C. Dispenza, E.B. Wolpert, K.L Gilliland et al // J. Invest Dermatol. – 2012. – №9, Vol. 132. – P. 2198-2205.

216. Do, J. Psychosocial aspects of acne vulgaris: A community-based study with korean adolescents / J. Do, S. Cho, S. In // Ann Dermatol. – 2009. – №2, Vol. 21. – P 125-129.

217. Doshi, A. A comparison of current acne grading systems and proposal of a novel system / A. Doshi, A. Zaheer, M.J. Stiller // Int. J. Dermatol. – 1997. – №6, Vol. 36. – P. 416-418.

218. Dreno, B. An expert view on the treatment of acne with systemic antibiotics and/or oral isotretinoin in the light of the new European recommendations / B. Dréno, V. Bettoli, F. Ochsendorf, M. Perez-Lopez, H. Mobacken, H. Degreef, A. Layton // Eur. J. Dermatol. – 2006. – №5, Vol. 16. – P. 565-571.

219. Dreno, B. A therapeutic algorithm in acne: Why? Un algorithme thérapeutique dans l'acné: pourquoi? / B. Dreno // Ann Dermatol Venereol. – 2010. – № 12, Vol. 137. – P. 19-21.

220. Dréno B. Recent data on epidemiology of acne / B. Dréno, // Ann Dermatol Venereol. – 2010. – № 137(S2). – P. 49-51.

221. Dreno, B. Adult female acne: a new paradigm / B. Dreno, A. Layton, C.C. Zouboulis, J.L. Lopez-Estebaranz, A. Zalewska –Janowska, E. Bagatin, V.A. Zampeli, Y. Yutskovskaya, J.C. Harper // J. Eur Acad Dermatol Venereol. – 2013. – №9, Vol. 27. – P. 1063-1070.

222. Dreno, B. Treatment of adult female acne: a new challenge [Электронный ресурс] / B. Dreno // J. Eur Acad Dermatol Venereol. – 2015. – Vol. 29. – P. 14-19. Режим доступа: doi: 10.1111/jdv.13188.

223. Dreno, B. Understanding innate immunity and inflammation in acne: implications for management [Электронный ресурс] / B. Dreno, H.P. Gollnick, S. Kang, D. Thiboutot, V. Bettoli, V Torres, J. Leyden, Global Alliance to Improve Outcomes in Acne // J. Eur Acad Dermatol Venereol. – 2015. – Vol. 29. – P. 3-11. Режим доступа: doi: 10.1111/jdv.13190.

224. Dreno, B. What is new in the pathophysiology of acne, an overview [Электронный ресурс] / B. Dreno // J. Eur Acad Dermatol Venereol. – 2017. – Vol. 31. – P. 8-12. – Режим доступа: doi: 10.1111/jdv.14374.

225. Dréno B. The influence of exposome on acne / B. Dréno, V. Bettoli, E. Araviiskaia, M. Sanchez Viera, A. Bouloc // J Eur Acad Dermatol Venereol. –2018. – №5, Vol. 32. – P. 812-819.

226. Ebede, T.L. Hormonal treatment of acne in women / T.L. Ebede, E.L. Arch, D. Berson // J. Clin Aesthet Dermatol. – 2009. – № 2, Vol. 12. – P. 16-22.

227. Emanuele, E. Anti-inflammatory effects of a topical preparation containing nicotinamide, retinol, and 7-dehydrocholesterol in patients with acne: a gene expression study / E. Emanuele, M. Bertona, K. Altabas, V. Altabas, G. Alessandrini // Clin Cosmet Investig Dermatol. – 2012. – № 5. – P. 33-37.

228. Esraa, S.B. Acne Vulgaris and Its Influence on Quality of Life of Female Patients, Makkah, Saudi Arabia / S.B. Esraa, A.A. Abrar, A.A. Bashayr et al // Int J. Med Res Prof. – 2017. – №1, Vol. 3. – P. 184-188.

229. Etem, E.O. Investigation of Association Between Tlr2 And Tlr4 Gene Polymorphisms and Acne in Turkish Subjects / E.O. Etem, I. Kokcam, S. Oguz, H. Elyas, Y. Askin // Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi (Journal of Harran University Medical Faculty). – 2014. №1, Vol.11. – P. 1-9.

230. Faghihi G. Comparing the Efficacy of Low Dose and Conventional Dose of Oral Isotretinoin in Treatment of Moderate and Severe Acne Vulgaris / G.Faghihi, F. Mokhtari, N.M. Fard, N. Motamedi, S.M. Hosseini // Journal of Research in Pharmacy Practice. – 2017. – №6(4). – P.233-238.

231. Fathy A. Expression of toll-like receptor 2 on peripheral blood monocytes of patients with inflammatory and noninflammatory acne vulgaris / A. Fathy, R.W. Mohamed, N.A. Ismael, M.A. El-Akhras // Egypt J. Immunol. – 2009. – №1, Vol.16. – P. 127-134.

232. Fawaz, L. Comparative effect of 25(OH)D3 and 1,25(OH)2D3 on Th17 cell differentiation [Электронный ресурс] / L. Fawaz, M.F. Mrad, J.M. Kazan, S. Sayegh, R. Akika, S.J. Khoury // Clin Immunol. – 2016. – Vol.166. – P. 59-71. Режим доступа: doi: 10.1016/j.clim.2016.02.011.

233. Ferwerda, B. Functional consequences of Toll-like receptor 4 polymorphisms / B. Ferwerda, M.B. McCall, K. Verheijen, B.J. Kullberg, A.J. van der Ven, J.W. van der Meer et al // Mol Med. – 2008. – № 14. – P.346-352.

234. Findlay, G.H. The age incidence of common skin diseases in the white population of the Transvaal / G.H. Findlay // Br. J. Dermatol. – 1967. – № 79. – P.538-542.

235. Fitz-Gibbon, S. Propionibacterium acnes strain populations in the human skin microbiome associated with acne / S. Fitz-Gibbon, S. Tomida, B. H. Chiu, L. Nguyen, C. Du, M. Liu et al // J. Invest. Dermatol. – 2013. – №9, Vol.133. – P. 2152-2160.

236. Freyre, E.A. The prevalence of facial acne in Peruvian adolescents and its relation to their ethnicity / E.A. Freyre, R.M. Rebaza, D.A. Sami, C.P. Lozada // J. Adolesc Health. – 1998. – №6, Vol. 22. – P. 480-484.

237. Friedman, G.D. Twin studies of disease heritability based on medical records: application to acne vulgaris / G.D. Friedman // Acta Genet Med Gemellol [Roma]. – 1984. – №3, Vol. 33. – P. 487-495.

238. Ganceviciene, R. The role of neuropeptides in the multifactorial pathogenesis of acne vulgaris / R. Ganceviciene, M. Bohm, S. Fimmel, Ch. C. Zouboulis // Dermatoendocrinology. –2009. – №3, Vol.1. – P. 170-176.

239. Gao, Y. Acne, sexual orientation, and mental health among young adults in the United States: A population-based, cross-sectional study / Y. Gao, E.K. Wei, S.T. Arron, E. Linos, D.J. Margolis, M.D. Mansh // Journal of the American Academy of Dermatology. – 2017. – №5, Vol.77. – P. 971-973.

240. Gheita, T.A.Toll-like receptor 9 in systemic sclerosis patients: relation to modified Rodnan skin score, disease severity, and functional status. / T.A. Gheita, S. Sayed , G.S. Azkalany, N. Abaza, N. Hammam, A.H. Eissa // Clin Rheumatol. – 2018. – № 3, Vol. 37. – P. 757-763.

241. Ghodsi, S.Z. Prevalence, Severity, and Severity Risk Factors of Acne in High School Pupils: A Community-Based Study / S.Z.Ghodsi, H. Orawa, C.C. Zouboulis // Journal of Investigative Dermatology. – 2009. – №9, Vol. 129, P. 2136-2141.

242. Ghosh, S. Profiling and Hormonal Therapy for Acne in Women / S. Ghosh, S. Chaudhuri, V.K. Jain, K. Aggarwal // Indian J. Dermatol. – 2014. – № 2, Vol. 59. – P. 107-115.

243. Gold, L.S., Moderate and Severe Inflammatory Acne Vulgaris Effectively Treated with Single-Agent Therapy by a New Fixed-Dose Combination Adapalene 0.3%/Benzoyl Peroxide 2.5% Gel: A Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Controlled Study / L.S. Gold, J.Weiss, M.J. Rueda, Liu H., Tanghetti E. // Am J Clin Dermatol. – 2016. – №17. – P. 293-303.

244. Grange, P.A. Nicotinamide inhibits Propionibacterium acnes-induced IL-8 production in keratinocytes through the NF-kB and MAPK pathways / P.A. Grange, J.l. Raingeaud, V. Calvez, N. Dupin // Journal of Dermatological Science. – 2009. – №2, Vol. 56. – P. 106-112.

245. Grawford, W.W. Laboratory induction and clinical occurrence of combined clindamycin and erythromycin resistance in Corynebacterium acnts / W.W. Grawford, I.P. Grawford, R.B. Stoughton et al. // J. Invest Dermatol. – 1979. – №4, Vol.72. – P. 187-190.

246. Greywal, T. Evidence-based recommendations for the management of acne fulminans and its variants / T. Greywal, A.L. Zaenglein, H.E. Baldwin, N. Bhatia, K.A. Chernoff, J.Q. Del Rosso, L.F. Eichenfield, M.H. Levin, J.J. Leyden, D.M. Thiboutot, G.F. Webster, S.F. Friedlander // Journal of the American Academy of Dermatology. – 2017. – № 1, Vol.77. – P. 109-117.

247. Guarna, M.M. Anti-inflammatory activity of cationic peptides: application to the treatment of acne vulgaris / M.M. Guarna, R. Coulson, E. Rubinchik // FEMS Microbiol Lett. – 2006. – №7, Vol.257. – P.1-6.

248. Gupta, P. Generic, twice-daily minocycline versus branded, extended-release minocycline for acne: A retrospective comparison of treatment escalation / P. Gupta, T. Shin, J. Sopkovich, S. Massick, B.H. Kaffenberger // Journal of the American Academy of Dermatology. – 2017. – № 6, Vol. 76. – P. 1195-1197.

249. Hall, J.A. Essential Role for Retinoic Acid in the Promotion of $CD4^+$ T Cell Effector Responses via Retinoic Acid Receptor Alpha / J.A. Hall, J.L. Cannons, J.R. Grainger, L.M. Dos Santos // Immunity. – 2011. – №3, Vol. 34. – P. 290-292.

250. Hansen, T.J. Standardized laboratory monitoring with use of isotretinoin in acne / T.J. Hansen, S. Lucking, J.J. Miller, J.S. Kirby, D.M. Thiboutot, A.L. Zaenglein // Journal of the American Academy of Dermatology. – 2016. – №2, Vol. 75. – P. 323-328.

251. Haryati, I. Profile of acne patients in the Philippines requiring a second course of oral isotretinoin / I. Haryati, S.S. Jacinto // Internat. J. Dermatol. – 2005. – №12, Vol. 44. –P. 999-1001.

252. Hayashi, N. Establishment of grading criteria for acne severity / N. Hayashi, H. Akamatsu, M. Kawashima, Acne Study Group // J. Dermatol. – 2008. – №5, Vol. 35. – P. 255-260.

253. He, L. The relationship between CYP17 –34T/C polymorphism and acne in Chinese subjects revealed by sequencing / L. He, Z. Yang, H. Yu, B. Cheng, W. Tang, Y. Dong, C. Xiao // Dermatol. – 2006. – №4, Vol. 212. – P. 338-342.

254. He, L. Two new susceptibility loci 1q24.2 and 11p11.2 confer risk to severe acne / L. He, W.J. Wu, J.K. Yang et al // Nat Commun. – 2014. – № 5. – P. 2870-2877.

255. Herane, M.I. Acne in infancy and acne genetics / M.I. Herane. I. Ando // Dermatology. – 2003. – №1, Vol. 206. – P. 24-28.

256. Holland, C. Proteomic identification of secreted proteins of Propionibacterium acnes [Электронный ресурс] / C Holland, T.N. Mak, U. Zimny-Arndt, M. Schmid, T.F. Meyer, P.R. Jungblut // BMC Microbiol. – 2010. – №10, Vol. 230. doi: 10.1186/1471-2180-10-230.

257. Huang, Y.C. Isotretinoin treatment for acne and risk of depression: A systematic review and meta-analysis / Y.C. Huang, Y.C. Cheng // Journal of the American Academy of Dermatology. – 2017. – №6, Vol.76. – P. 1068-1076.

258. Hunger, R.E. Toll-like receptor 2 is highly expressed in lesions of acne inversa and colocalizes with C-type lectin receptor / R.E. Hunger, A.M. Surovy, A.S. Hassan, L.R. Braathen, N. Yawalkar // BJD. – 2016. – №5, Vol.63. – P. 691-697.

259. Ikeda, U. 1α,25-Dihydroxyvitamin D3 and all-trans retinoic acid synergistically inhibit the differentiation and expansion of Th17 cells / U. Ikeda, D. Wakita, T. Ohkuri, K. Chamoto, H. Kitamura, Y. Iwakura, T. Nishimura // Immunol Lett. – 2010. – №1, Vol.134. – P. 7-16.

260. Isaacsson, V.C. Dissatisfaction and acne vulgaris in male adolescents and associated factors / V.C. Isaacsson, HL. Jr. Almeida, R.P. Duquia, Jde. A. Breunig, P.R. Souza // An Bras Dermatol. – 2014. – №4, Vol.89. – P. 576-579.

261. Isard,O. Propionibacterium acnes Activates the IGF-1/IGF-1R System in the Epidermis and Induces Keratinocyte Proliferation / O. Isard, A.C. Knol, M.F. Anes, J. Nguyen, A. Khammari, N. Castex-Rizzi, B. Dreno // Journal of Investigative Dermatology. – 2011. – №1, Vol. 131. – P. 59-66.

262. Jalian, H.R. All-trans retinoic acid shifts Propionibacterium acnes-induced matrix degradation expression profile toward matrix preservation in human monocytes / H.R. Jalian, P.T. Liu, M. Kanchanapoomi, J.N. Phan, A.J. Legaspi, J. Kim // J. Invest Dermatol. – 2008. – №12, Vol. 128. – P. 2777-2782.

263. Jeremy, A.H. Inflammatory events are involved in acne lesion initiation / A.H. Jeremy, D.B. Holland, S.G. Roberts, K.F. Thomson, J. William, W.J. Cunliffe // The journal of investigative dermatologyvol. – 2003. № 1. Vol. 121. – P. 20-27.

264. Jończyk-Matysiak, E. Prospects of Phage Application in the Treatment of Acne Caused by Propionibacterium acnes / E. Jończyk-Matysiak, B. Weber-Dąbrowska, M. Żaczek, R. Międzybrodzki, S. Letkiewicz, M. Łusiak-Szelchowska, A. Górski // Front Microbiol. – 2017. – № 8. – P. 1-11.

265. Jugeau, S. Induction of toll-like receptors by Propionibacterium acnes / S. Jugeau, I. Tenaud, A.C. Knol, V. Jarrousse, G. Quereux, A. Khammari, B. Dreno // Br J. Dermatol. – 2005. – №6, Vol. 153. – P. 1105-1113.

266. Kang, S. Inflammation and extracellular matrix degradation mediated by activated transcription factors nuclear factor-kappaB and activator protein-1 in inflammatory acne lesions in vivo / S. Kang, S. Cho, J.H. Chung, C. Hammerberg, G.J. Fisher, J.J. Voorhees // Am J. Pathol. – 2005. – №6, Vol. 166. – P. 1691–1699.

267. Kang, S.S. Toll-like receptors: applications to dermatologic disease / S.S. Kang, L.S. Kauls, A.A.Gaspari // J Am Acad Dermatol. – 2006. –№ 6, Vol. 54. – P. 951–983.

268. Kawasaki, T. Toll-Like Receptor Signaling Pathways / T. Kawasaki, T. Kawai // Front Immunol. – 2014. – № 5. – P. 461.

269. Kelhala, H.L. IL-17/Th17 Pathway Is Activated in Acne Lesions / H.L. Kelhala, R. Palatsi, N. Fyhrquist, S. Lehtimaki, J.P. Vayrynen, M. Kallioinen, M.E. Kubin, D. Greco, K. Tasanen, H. Alenius, B. Bertino, I. Carlavan, B. Mehul, S. Deret, P. Reiniche, P. Martel, C. Marty, U. Blume-Peytavi, J.J. Voegel, A. Lauerma // PLoS One. – 2014. – №8, Vol. 9. P. 1-18.

270. Kelhala, H.L. The effect of systemic treatment on immune responses and skin microbiota in acne / H.L. Kelhala // University of Oulu Graduate School; University of Oulu, Faculty of Medicine Acta Univ. Oul. D 1385. – 2016. University of Oulu, P.O. Box 8000, FI-90014 University of Oulu, Finland. – p. 98.

271. Kelhala, H.L, Isotretinoin treatment reduces acne lesions but not directly lesional acne inflammation / H.L. Kelhala, N. Fyhrquist, R. Palatsi, S. Lehtimäki, J.P. Vayrynen, M.E. Kubin, M. Kallioinen, H. Alenius, K. Tasanen, A. Lauerma // Exp Dermatol. – 2016. – №6, Vol. 25. – P. 477-478.

272. Kelhala, H.L. Isotretinoin and lymecycline treatments modify the skin microbiota in acne / H.L. Kelhala, V.T.E. Aho, N. Fyhrquist, P.A.B. Pereira, M.E. Kubin, L. Paulin, R. Palatsi, P. Auvinen, K. Tasanen, A. Lauerma // Exp Dermatol. – 2017. – №1, Vol.27. P.30-36.

273. Khodaeiani, E. Topical 4% nicotinamide vs. 1% clindamycin in moderate inflammatory acne vulgaris / E. Khodaeiani, R.F. Fouladi, M. Amirnia, M. Saeidi, E.R. Karimi // International Journal of Dtrmatology. – 2013. – №8, Vol. 52. – P. 999-1004.

274. Kim, J. Activation of Toll-Like Receptor 2 in Acne Triggers Inflammatory Cytokine Responses / J. Kim, M-T. Ochoa, S.R. Krutzik, O. Takeuchi, S. Uematsu, A.J. Legaspi, H.D. Brightbill, D. Holland, W.J. Cunliffe, S. Akira, P.A. Sieling, P.J. Godowski, R.L. Modlin // The Journal of Immunology. – 2002. – №3, Vol.169. – P. 1535-1541.

275. Kim, J. Review of the innate immune response in acne vulgaris: activation of Toll-like receptor 2 in acne triggers inflammatory cytokine responses / J. Kim // Dermatology. – 2005. – №3, Vol.211. – P. 193-198.

276. Kim, K.C. MUC1 mucin: a peacemaker in the lung / K.C. Kim, E.P. Lillehoj // Am J. Respir Cell Mol Biol. – 2008. – №6, Vol. 39. – P. 644-647.

277. Kistowska, M. IL-1β drives inflammatory responses to propionibacterium acnes in vitro and in vivo / M. Kistowska, S. Gehrke, D. Jankovic, K. Kerl, A. Fettelschoss, L. Feldmeyer et al // J. Invest Dermatol. – 2014. – №3, Vol. 134. – P. 677-685.

278. Kistowska, M. Propionibacterium acnes Promotes Th17 and Th17/Th1 Responses in Acne Patients / M. Kistowska, B. Meier, T. Proust, L. Feldmeyer, A. Cozzio, T. Kuendig, E. Contassot, LE. French // Journal of Investigative Dermatology. – 2015. – №1, Vol. 135. – P. 110-118.

279. Kloppenburg, M. The influence of tetracyclines on T cell activation / M. Kloppenburg, C.L. Verweij, A.M. Miltenburg et all // J. Clin Microbiol. – 1977. – № 6. – P. 555-558.

280. Knight, J.C. Regulatory polymorphisms underlying complex disease traits / J.C. Knight // J. Mol Med. – 2005. – №2, Vol. 83. – P. 97-109.

281. Kober, M.M. The effect of probiotics on immune regulation, acne, and photoaging / M.M. Kober, W.P. Bowe // International Journal of Women's Dermatology. – 2015. – №2, Vol. 1. – P. 85-89.

282. Kokandi, A. Evaluation of Acne quality of life and clinical severity in Acne female adults [Электронный ресурс] / A. Kokandi // Dermatology Research and Practice. – 2010. Режим доступа: doi:10.1155/2010/410809

283. Koreck. A. TLR2 and TLR4 Polymorphisms Are Not Associated with Acne Vulgaris / A. Koreck, K. Kis, K. Szegedi, V. Paunescu, R. Cioaca, R. Olariu, S. Negru, Z. Bata- Csorgo, L. Kemeny, A. Dobozy, M. Szell // Dermatology. – 2006. – №3, Vol. 213. – P. 267-269.

284. Kucharska A. Significance of diet in treated and untreated acne vulgaris / A. Kucharska, A. Szmurło, B. Sińska // Postepy Dermatol Alergol. – 2016. – №2. Vol. 33. – P. 81-86.

285. Kurmuş G.I. Acne, Conglobata / G.I. Kurmuş // Romanian journal of clinical and experimental dermatology. – 2017. – №2(4). – P.68-73.

286. Kurokawa, I. New developments in our understanding of acne pathogenesis and treatment / I. Kurokawa, F.W. Danby, Q. Ju, X. Wang, L.F. Xiang, L. Xia, W. Chen, I. Nagy, M. Picardo, D.H. Suh, R. Ganceviciene, S. Schagen, F. Tsatsou, C.C. Zouboulis // Exp Dermatol. – 2009. – №10, Vol. 18. – P. 821-832.

287. Kuwahara, K. Nadifloxacin? an antiacne quinolone antimicrobial, inhibits the production of proinflammatory cytokines by human peripheral blood mononuclear cells and normal human keratinocytes / K. Kuwahara, T. Kitazawa, H. Kitagaki et all. // J. Dermatol Sci. – 2005. – №1, Vol. 38. – P. 47-55.

288. Lai, Y. Toll-like receptors in skin infections and inflammatory diseases / Y. Lai, R.L. Gallo // Infect Disord Drug Targets. – 2008. –№3, Vol. 8. P. – 144-155.

289. Lallas A. Dermoscopy in general dermatology: practical tips for the clinician / Lallas A., Giacomel J., Argenziano G., García-García B., González-Fernández D., Zalaudek I., Vázquez-López F. // British Journal of Dermatology. – 2014. – № 3, Vol. 170. – P. 514-526.

290. LaRosa, C.L. Consumption of dairy in teenagers with and without acne / C.L. LaRosa, K.A. Quach, K. Koons, A.R. Kunselman, J. Zhu, D.M. Thiboutot, A.L. Zaenglein // Journal of the American Academy of Dermatology. – 2016. – №2, Vol. 75. – P. 318-322.

291. Layton, A.M. Ten years' experience of oral isotretinoin for the treatment of acne vulgaris / A.M. Layton, Jm. Stainforth, Wj. Cunliffe // Journal of Dermatological Treatment. – 1993. – №2, Vol. 4. – P. 52-55.

292. Layton, A.M. Scarred for life? / A.M. Layton, D. Seukeran, W.J. Cunliffe // Dermatology. – 1997. – № 195. – P. 15-21.

293. Layton, A. The use of isotretinoin in acne / A. Layton // Dermato-Endocrinology. – 2009. – №3, Vol. 1. – P 162-169.

294. Layton, A.M. Oral Spironolactone for Acne Vulgaris in Adult Females: A Hybrid Systematic Review / A.M. Layton, E.A. Eady, H. Whitehouse, J.O. Del Rosso, Z.

Fedorowicz, E.J. Zuuren // American Journal of Clinical Dermatology. – 2017. – №2, Vol. 18. – P. 169-191.

295. Lee, W. Effect of dihydrotestosterone on the upregulation of inflammatory cytokines in cultured sebocytes / W. Lee, H.D. Jung, S.G. Chi, B.S. Kim, S.J. Lee , D.W. Kim, M.K. Kim, J.C. Kim // Arch Dermatol Res. – 2010. – №6, Vol. 302. – P. 429-433.

296. Lehmann, H.P. Acne therapy: a methodologic review / H.P. Lehmann, K.A. Robinson, J.S. Andrews, V. Holloway, S.N. Goodman // J. Am Acad Dermatol. – 2002. – №2, Vol. 47. – P. 231-240.

297. Lehrer, R. I. Multivalent binding of carbohydrates by the human α-defensin, HD5 / R.I. Lehrer, G. Jung, P. Ruchala, S. Andre, H.J. Gabius, W. Lu // The Journal of Immunology. – 2009. – №1, Vol.183. – P. 480–490.

298. Lehrer, R.I. Primate defensins. Nature Reviews Microbiology / R.I. Lehrer – 2004. – №2, Vol.9. – 727–738.

299. Leikina, E. Carbohydrate-binding molecules inhibit viral fusion and entry by crosslinking membrane glycoproteins / E. Leikina, H. Delanoe-Ayari, K. Melikov, M.S. Cho, A. Chen, A.J. Waring, W. Wang, Y. Xie, J.A. Loo, R.I. Lehrer, L.V. Chernomordik // Nature Immunology. – 2005. – №10. Vol.6. – P. 995–1001.

300. Leyden, J.J. Clinical cjnsiderations in the treatment of acne vulgaris and other inflammatory skin disorders: focus on antibiotic resistance / J.J. Leyden, J.Q. Del Rosso, G.F. Webster // Cutis. – 2007. – №6, Vol. 79. – P. 9-25.

301. Li, D. The prevalence of acne in Mainland China: a systematic review and metaanalysis / D. Li, Q. Chen, Y. Liu, T. Liu, W. Tang, S. Li // BMJ Open. – 2017. – 7:e015354. doi:10.1136/bmjopen-2016-015354

302. Li, Z.J. Propionibacterium acnes Activates the NLRP3 Inflammasome in Human Sebocytes / Z.J. Li, D.K. Choi, K.C. Sohn, M.S. Seo, H.E. Lee, Y. Lee, Y.J. Seo, Y.H. Lee, G. Shi, C.C. Zouboulis, C.D. Kim, J.H. Lee, M. Im // Journal of Investigative Dermatology. – 2014. – №11, Vol. 134. – P. 2747-2756.

303. Liu, P.T. Cutting edge: all-trans retinoic acid down-regulates TLR2 expression and function / P.T. Liu, S.R. Krutzik, J. Kim et al // J. Immunol. – 2005. – №5, Vol. 174. – P. 2467-2470.

304. Liu, P.F. Propionibacterium acnes in the pathogenesis and immunotherapy of acne vulgaris / P.F. Liu, Y.D. Hsieh, Y.C. Lin, A. Two, C.W. Shu, C.M. Huang // Curr Drug Metab. – 2015. – №4, Vol. 16. – P. 245-254.

305. Lopez-Estabaranz, J.L. Consensus-Based Acne Classification System and Treatment Algorithm for Spain / J.L. Lopez-Estabaranz, P. Herranz-Pinto, D. Dreno // Actas Dermo-Sifiliograficas. – 2017. – №2, Vol. 108. – P. 120-131.

306. Lucky, A.W. A multirater validation study to assess the reliability of acne lesion counting / A.W. Lucky, B.L. Barber, C.J. Girman, J. Williams, J. Ratterman, J.Waldstreicher // J. Am Acad Dermatol. – 1996. – №4, Vol. 35. – P. 559-565.

307. Lumsden, K.R. Isotretinoin Increases Skin Surface Levels of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin in Patients Treated for Severe Acne / K.R. Lumsden, A.M. Nelson, M.C. Dispenza, K.L. Gilliland, Z. Cong, A.L Zaenglein, D.M. Thiboutot // Br J. Dermatol. – 2011. – №2, Vol. 165. – P. 302-310.

308. Maiti, R. Efficacy and Safety of Tazarotene 0.1% Plus Clindamycin 1% Gel Versus Adapalene 0.1% Plus Clindamycin 1% Gel in Facial Acne Vulgaris: A Randomized, Controlled Clinical Trial / R. Maiti, C.S. Sirka, M.A. Ashique Rahman, A. Srinivasan, S. Parida, D. Hota // Clin Drug Investig. – 2017. – №11, Vol. 37. – P. 1083-1091.

309. Makrantonaki, E. An update on the role of the sebaceous gland in the pathogenesis of acne / E. Makrantonaki, R. Ganceviciene, C. Zouboulis // Dermatoendocrinol. – 2011. – №1, Vol. 3. – P. 41-49.

310. Margesson, L.J. Hidradenitis suppurativa / L.J Margesson, F.W. Danby // Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. – 2014. – №7, Vol. 28. – P. 1013-1027.

311. McInturff, J.E. The role of toll-like receptors in the pathogenesis and treatment of dermatological disease / J.E. McInturff, R.L. Modlin, J. Kim // J Invest Dermatol. – 2005. – №1, Vol. 125. – P.1–8.

312. McInturff, J.E. The role of toll-like receptors in the pathophysiology of acne / J.E. McInturff, J. Kim // Semin Cutan Med Surg. – 2005. – № 2, Vol. 24. – P. 73–78.

313. Melnik, B.C. Unilateral segmental acneiform naevus: a model disorder towards understanding fibroblast growth factor receptor 2 function in acne? / B.C. Melnik, F. Vakilzadeh, C. Aslanidis, G. Schmitz // Br J. Dermatol. – 2008. – №6, Vol. 158. – P. 1397-1399.

314. Melnik, B.C. Anti-Acne Agents Attenuate FGFR2 Signal Transduction in Acne / B.C. Melnik, G. Schmitz, C.C. Zouboulis // Journal of Investigative Dermatology. – 2009. – №8, Vol. 129. – P. 1868-1877.

315. Melnik, B.C. Role of FGFR2-signaling in the pathogenesis of acne / B.C. Melnik // Dermatoendocrinology. – 2009. – № 1. – P. 141-156.

316. Melnik, B.C. The role of transcription factor FoxO1 in the pathogenesis of acne vulgaris and the mode of isotretinoin action / B.C. Melnik // G Ital Dermatol Venereol. – 2010. – №5, Vol. 145. – P. 559-571.

317. Melnik, B.C. FoxO1 - the key for the pathogenesis and therapy of acne? / B.C. Melnik // J.Deutsch Dermatol.Gesellschaft. – 2010. – № 2, Vol. 8. – P. 105-114.

318. Melnik, B.C. Evidence for acne-promoting effects of milk and other insulinotropic dairy products / B.C. Melnik // Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program. – 2011. – № 67. – P. 131-145.

319. Melnik, B.C. Potential role of FoxO1 and mTORC1 in the pathogenesis of Western diet-induced acne / B.C. Melnik, C.C. Zouboulis // Exp Dermatol. – 2013. – №5, Vol. 22. – P. 311-315.

320. Michaelsson, G. Oral zinc sulphate therapy for acne vulgaris / G. Michaelsson, L. Juhlin, A. Vahlquist // Acta Derm Venereol. – 1977. – №4, Vol. 57. – P. 372.

321. Midwood, K.S. Tissue repair and the dynamics of the extracellular matrix / K.S. Midwood, L.V. Williams, J.E. Schwarzbauer // Int J. Biochem Cell Biol. – 2004. – № 6, Vol. 36. – P. 1031-1037.

322. Miller, L.S. Toll-like receptors in skin / L.S. Miller // Adv Dermatol. – 2008. –№ 24. – P. 71–87.

323. Mirdamadi, Y. Insulin and insulin-like growth factor-1 can modulate the phosphoinositide-3-kinase / Akt/ FoxO1 pathway in SZ95 sebocytes in vitro / Y. Mirdamadi, A. Thielitz, A. Wiede, A. Goihl, E. Papakonstantinou, R. Hartig, C.C. Zouboulis, D. Reinhold, L Simeoni, U, Bommhardt, S. Quist, H Gollnick // Mol Cell Endocrinol. – 2015. – №5, Vol.415. – P. 32-44.

324. Morales-Cardona, C.A. Acne Relapse Rate and Predictors of Relapse Following Treatment with Oral Isotretinoin. Tasa de recaída y factores pronóstico de recaída después del tratamiento con isotretinoína oral en pacientes con acné quístico / C.A. Morales-Cardona, G. Sánchez-Vanegas // Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition). – 2013. – №1, Vol. 104. – P. 61-66.

325. Mucida, D. Reciprocal TH17 and regulatory T cell differentiation mediated by retinoic acid / D. Mucida, Y. Park, G. Kim, O. Turovskaya, I. Scott, M. Kronenberg, H. Cheroutre // Science. – 2007. – №13, Vol. 317. – P. 256-260.

326. Napolitano, M. Hidradenitis suppurativa: from pathogenesis to diagnosis and treatment / M. Napolitano, M. Megna, E.A. Timoshchuk, C. Patruno, N. Balato, G. Fabbrocini, G. Monfrecola // Clin Cosmet Investig Dermatol. – 2017. – №10. – P. 105–115.

327. Nast, A. European Evidence-based (S3) Guidelines for theTreatment of Acne / A. Nast, B. Dréno, V. Bettoli, K. Degitz, R. Erdmann, A.Y. Finlay, R. Ganceviciene, M. Haedersdal, A. Layton, J.L. López-Estebaranz, F. Ochsendorf, C. Oprica, S. Rosumeck, B. Rzany, A. Sammain, T. Simonart, N.K. Veien, M.V. Zivković, C.C. Zouboulis, H. Gollnick // JEADV. – 2012. – № 1, Vol.26. – P. 1-29.

328. Navarini, A.A. Genome-wide association study identifies three novel susceptibility loci for severe acne vulgaris / A.A. Navarini, M.A. Simpson, M. Weale et al. // Nat Commun. – 2014. – № 5. – P. 4020.

329. Nelson, M. 13-cis Retinoic Acid Induces Apoptosis and Cell Cycle Arrest in Human SEB-1 Sebocytes / M. Nelson, K.L. Gilliland, Z. Cong, D.M. Thiboutot //Journal of Investigative Dermatology. – 2006. – №10, Vol. 126. – P. 2178-2189.

330. Nelson, A.M. Neutrophil gelatinase–associated lipocalin mediates 13-cis retinoic acid–induced apoptosis of human sebaceous gland cells / A.M. Nelson, W. Zhao, K.L.

Gilliland, A.L. Zaenglein, W. Liu, D.M. Thiboutot // J. Clin. Invest. – 2008. – №4, Vol. 118. – P. 1468-1478.

331. Nelson, A.M. Early gene changes induced by isotretinoin in the skin provide clues to its mechanism of action / A.M. Nelson, W. Zhao, L. Gilliland, A.L. Zaenglein, W. Liu, D.M. Thiboutot // Dermato-Endocrinology. – 2009. – №2, Vol. 1. – P. 100-101.

332. Nelson, A.M. Temporal changes in gene expression in the skin of patients treated with isotretinoin provide insight into its mechanism of action / A.M. Nelson, W. Zhao, K.L.Gilliland, A.L. Zaenglein, W. Liu, D.M. Thiboutot // Dermatoendocrinol. – 2009. – № 3, Vol.1. – P. 177-187.

333. Nelson, K. Anti-Acne Activity of Italian Medicinal Plants Used for Skin Infection / K. Nelson, J.T. Lyles, T. Li, A. Saitta, E.Addie-Noye, P. Tyler, C.L. Quave // Front Pharmacol. – 2016. – №7, Vol.10. – P. 425.

334. Nguyen, H.L. Endocrine disorders and hormonal therapy for adolescent acne / H.L. Nguyen, M.M. Tollefson // Curr Opin Pediatr. – 2017. – №4, Vol. 29. – P. 455-465.

335. Nguyen, C.T.H. Up-regulated expression of CD86 on circulating intermediate monocytes correlated with disease severity in psoriasis / C.T.H. Nguyen, N. Kambe, F. Yamazaki, I. Ueda-Hayakawa, I. Kishimoto, H. Okamoto // J Dermatol Sci. – 2018. – № 2, Vol. 90. – 135-143.

336. Niazi, S.A. Propionibacterium acnes and Staphylococcus epidermidis isolated from refractory endodontic lesions are opportunistic pathogens / S.A. Niazi, D. Clarke, T. Do, S.C. Gilbert, F. Mannocci, D. Beighton // J. Clin. Microbiol. – 2010. – №11, Vol. 48. – P. 3859-3869.

337. Niermann, H. Report on 230 twins with skin diseases / H Niermann // Z Mensch Vererb Konstitutionsl. – 1958. – №5, Vol. 34. – P. 483-487.

338. Oberemok, S.S. Acne Vulgaris, I: Pathogenesis and Diagnosis / S.S. Oberemok, A. R. Shalita // Continuing Medical Education. – 2002. – №2, Vol. 70. – P. 101-105.

339. Ochsendorf, F.R. Medikamentöse Therapie der Akne / F.R. Ochsendorf, K. Degitz // Der Hautarzt. – 2008. – №7, Vol. 59. – P. 579-590.

340. Ostlere, L.S. Carrier status for steroid 21-hydroxylase deficiency is only one factor in the variable phenotype of acne / L.S. Ostlere, G. Rumsby, P. Holownia, H.S. Jacobs, M.H. Rustin, J.W. Honour // Clin Endocrinol (Oxf). – 1998. – №2, Vol. 48. – P. 209-215.

341. Ozlu, E. Comparison of TLR-2, TLR-4, and antimicrobial peptide levels in different lesions of acne vulgaris / E. Ozlu, A.S. Karadag, S. Ozkanli, S. Oguztuzun, M. Kilic, E. Zemheri, O. Akbulak, N. Akdeniz // Cutan Ocul Toxicol. – 2015. – №4, Vol. 35. – P. 300-309.

342. Ozuguz1, P. Evaluation of Alexithymia in Patients Admitted to the Dermatology Clinic / P. Ozuguz1, S.D Kacar1, A.H Alpaslan, B. Celep, H. Uze // International Neuropsychiatric Disease Journal. – 2016. – №3, Vol. 5. – P. 1-8.

343. Pacini, L. UV Radiation Activates Toll-Like Receptor 9 Expression in Primary Human Keratinocytes, an Event Inhibited by Human Papillomavirus 38 E6 and E7 Oncoproteins / L. Pacini, M.G. Ceraolo, A. Venuti, G. Melita, U.A. Hasan, R. Accardi, M. Tommasino // J Virol. – 2017. – № 19, Vol. 91. – P. 1-13.

344. Pang, Y. Combination of short CAG and GGN repeats in the androgen receptor gene is associated with acne risk in North East China / Y. Pang, C.D. He, Y. Liu, K.B. Wang, T. Xiao, Y.K. Wang, H. Zhu, B. Wei, N. Zhao, Y. Jiang, H.C. Wei, H.D. Chen // JEADV. – 2008. – №12, Vol. 22. – P. 1445-1451.

345. Papakonstantinou, E. Matrix metalloproteinases of epithelial origin in facial sebum of patients with acne and their regulation by isotretinoin / E. Papakonstantinou, A.J. Aletras, E. Glass, P. Tsogas, A. Dionyssopoulos, J. Adjaye, S. Fimmel, P. Gouvousis, R. Herwig, H. Lehrach, C.C. Zouboulis, G. Karakiulakis // J. Invest Dermatol. – 2005. – №4, Vol. 125. – P. 673-684.

346. Paraskevaidis, A. Polymorphisms in the human cytochrome P-450 1A1 gene (CYP1A1) as a factor for developing acne / A. Paraskevaidis, N. Drakoulis, I. Roots, C.E. Orfanos, C.C. Zouboulis // Dermatology. – 1998. – №1, Vol. 196. – P.171-175.

347. Park, R.G. The age distribution of common skin disorders in the Bantu of Pretoria, Transvaal / R.G. Park // Br J. Dermatol. – 1968. – №11, Vol. 80. – P. 758-761.

348. Pena, S. Reply to: "Is treatment of acne as simple as encouraging primary care physicians to prescribe more retinoids?" / S. Pena, D. Hill, S.R. Feldman // Journal of the American Academy of Dermatology. – 2017. – №1, Vol. 76. – P. 39.

349. Philpott, M.P. Defensins and acne. / M.P. Philpott // Mol Immunol. –2003. –№ 7, Vol. 40. – P. 457-62.

350. Picosse, F.R. Treatment of moderate to severe acne vulgaris with an oral isotretinoin similar to the reference product / F.R. Picosse, D.C. Bonatto, K.M. Hassun, S.T Filho, D.R, Azulay, E. Bagatin // Surg Cosmet Dermatol. – 2016. – №2, Vol. 8. – P. 121-127.

351. Plewig G. A Acne and rosacea. 3-rd Completely revised and enlarged edition / G. Plewig, Kligman A.M. // Springer. – 2012. – 743p.

352. Pochi, P.E. Report of the Consensus Conference on Acne Classification / P.E. Pochi, A.R. Shalita, J.S. Strauss, S.B. Webster, W.J. Cunliffe, H.I. Katz, A.M. Kligman, J.J. Leyden, D.P. Lookingbill, G. Plewig et al. // J. Am Acad Dermatol. – 1991. – №3, Vol. 24. – P. 495-500.

353. Qiang-Dong, X. The TLRs family expression in lesions and peripheral blood of patients with acne and their regulating effect on the synthesis of inflammatory mediators / X. Qiang-Dong, Q. Li, Z. Rong-Hua, Z. Ya-Jie, W. Qi-Cao, Q. Jia-Ling // Journal of Hainan Medical University. – 2017. – №8, Vol. 23. – P. 163-166.

354. Rademaker, M. Isotretinoin: dose, duration and relapse. What does 30 years of usage tell us? / M. Rademaker // Australas J. Dermatol. – 2013. – №3, Vol. 54. – P. 157-162.

355. Raghunath, R.S. The menstrual cycle and the skin / R.S. Raghunath, Z.C. Venables, G.W. Millington // Clin. Exper. Dermatol. – 2015. – № 2, Vol.40. – P. 111-115.

356. Rahaman, S.M.A. Association of insulin-like growth factor (IGF)-1 gene polymorphisms with plasma levels of IGF-1 and acne severity / S.M.A. Rahaman, D. De, S. Handa, A. Pal, N. Sachdeva, T. Ghosh, P. Kamboj // Journal of the American Academy of Dermatology. – 2016. – №4, Vol. 75. – P. 768-773.

357. Raverdeau, M. Modulation of T Cell and Innate Immune Responses by Retinoic Acid / M .Raverdeau, H.G. Kingston, K.H.Mills // J. Immunol. – 2014. – №7, Vol. 192. – P. 2953-2958.

358. Ritvo, E. Psychosocial judgements and perceptions of adolescents with acne vulgaris: A blinded, controlled comparison of adult and peer evaluations / E. Ritvo, J. Del Rosso, M. Stillman et al // BiopsychoSocial Medicine. – 2011. – №1, Vol.5. – P. 11-26.

359. Rocha, M.A. Adult-onset acne: prevalence, impact, and management challenges / M.A. Rocha, E. Bagatin // Clin Cosmet Investig Dermatol. – 2018 – №11. – P 59–69.

360. Russo T. Recent advances in dermoscopy [Электронный ресурс] / T. Russo, V. Piccolo, A. Lallas G. // Argenziano Journal List. – 2016. – № 5. Режим доступа: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmid/26949523/.

361. Sardana, K.Propionibacterium acnes and the Th1/Th17 Axis, implications in acne pathogenesis and treatment / K. Sardana**,** G. Verma // Indian J Dermatol. – 2017. – №4, Vol. 62. – P. 392-394.

362. Sartorius, K. Objective scoring of hidradenitis suppurativa reflecting the role of tobacco smoking and obesity / K. Sartorius, L. Emtestam, G.B. Jemec, J. Lapins //Br J. Dermatol. – 2009. – №4, Vol.161. – P. 831-839.

363. Sato, T. Novel anti-acne actions of nadifloxacin and clindamycin that inhibit the production of sebum, prostaglandin E(2) and promatrix metalloproteinase-2 in hamster sebocytes / T. Sato, T. Shirane, N. Noguchi, M. Sasatsu, A. Ito // J. Dermatol. – 2012. – №9, Vol. 39. – P. 774-780.

364. Schaefer, O. When the Eskimo comes to town / O. Schaefer // Nutr Today. – 2010. – № 6. – P. 8-16.

365. Schauber, J. Expanding the roles of antimicrobial peptides in skin: alarming and arming keratinocytes / J. Schauber, R.L. Gallo // J. Invest Dermatol. – 2007. – № 3, Vol. 127. – P. 510-512.

366. Schroder, N.W. High frequency of polymorphism Arg753Gln of the Toll-like receptor-2 gene detected by a novel allele-specific PCR / N.W. Schroder, C. Hermann,

L. Hamann, U.B. Göbel, T. Hartung, R.R. Schumann // J. Mol Med. – 2003. – №6, Vol. 81. – P. 368-372.

367. Schrom, K. Depression screening using health questionnaires in patients receiving oral isotretinoin for acne vulgaris / K. Schrom, T. Nagy, E. Mostow // Journal of the American Academy of Dermatology. – 2016. – №1, Vol. 75. – P. 237-239.

368. See J.A. Optimizing the use of topical retinoids in Asian acne patients / J.A. See, C.L. Goh, N. Hayashi, D.H. Suh, F.A. Casintahan // Journal of Dermatology. – 2018. – №5, Vol.45. – P. 522–528

369. Selway, J.L. Toll-like receptor 2 activation and comedogenesis: implications for the pathogenesis of acne [Электронный ресурс] / J.L. Selway, T. Kurczab, T. Kealey, K. Langlands // BMC Dermatol. – 2013. – №1, Vol. 13. Режим доступа: 1doi: 10.1186/1471-5945-13-10.

370. Selway, J.L. Toll-like receptor 2 activation and comedogenesis: implications for the pathogenesis of acne / J.L. Selway, T. Kurczab, T. Kealey, K. Langlands // BMC Dermatology. – 2013. – № 13, Vol. 10. – P. 2-7.

371. Shaheen, B. Acne sans P. acnes / B. Shaheen, M. Gonzalez // JEADV. – 2013. – №1, Vol. 27. – P. 1-10.

372. Shakoor, A. Association of anxiety and depression with acne: evaluation of pathoplastic effect of adolescence on this comorbidity / A. Shakoor, J.A. Shaheen, J.I. Khan // Journal of Pakistan Association of Dermatologists. – 2012. – №4, Vol. 22. – P. 336-341.

373. Sharma, Y.K. Measuring severity of acne vulgaris and impairment in quality of life of its patients and aiming for their concomitant reduction facilitates comprehensive management / Y.K. Sharma, A. Gupta // Journal of Health Researh and Reviews in Developing Countries. – 2016. – №3, Vol.3. – P. 81-85.

374. Sharma, R.K. Epidemiological patterns of acne vulgaris among adolescents in North India: A cross-sectional study and brief review of literature / R.K. Sharma**,** S. Dogra**,** A. Singh**,** A.J. Kanwar // Indian journal of paediatric dermatology. – 2017. – №3, Vol.18. P. 196-201.

375. Shemer, A. Topical minocycline foam for moderate to severe acne vulgaris: Phase 2 randomized double-blind, vehicle-controlled study results / A. Shemer, J. Shiri, J. Mashiah, R. Farhi, A.K. Gupta // Journal of the American Academy of Dermatology. – 2016. – №6, Vol. 74. – P. 1251-1252.

376. Siemens, H.W. Die Zwillingspathologie, Ihre Bedeutung, Ihre Methodik, Ihre Bisherigen Ergebnisse / H.W. Siemens // Berlin: J. Springer. – 1924. – 103 p.

377. Skroza, N. Adult Acne Versus Adolescent Acne / N.Skroza, E. Tolino, A. Mambrin, S. Zuber, V. Balduzzi, A. Marchesiello, N. Bernardini, I. Proietti, C. Potenza // J Clin Aesthet Dermatol. – 2018. – №1, Vol. 11. – P. 21-25.

378. Smith, T.M. IGF-1 induces SREBP-1 expression and lipogenesis in SEB-1 sebocytes via activation of the Phosphoinositide 3-kinase (PI3-K)/ / T.M. Smith, K. Gilliland, G.A. Clawson, D. Thiboutot // Akt pathwayJ Invest Dermatol. – 2008. – №5, Vol. 128. – P. 1286-1293.

379. Smithard, A. Acne prevalence, knowledge about acne and psychological morbidityin mid-adoles cence: a community-based study / A. Smithard, C. Glazebrook, H.C. Williams // Br. J. Dermatol. – 2001. – №2, Vol. 145. – P. 274-279.

380. Sobjanek, M. Lack of association between the promoter polymorphisms at positions_238 and _308 of the tumour necrosis factor alpha gene and acne vulgaris in Polish patients / M. Sobjanek, M. Zabłotna, B. Nedoszytko, M. Sokołowska-Wojdyło, A. Włodarkiewicz // J. Eur Acad Dermatol Venereol. – 2009. – №3, Vol. 23. – P. 331-332.

381. Stainforth, J.M. Isotretinoin for the treatment of acne vulgaris: which factors may predict the need for more than one course? / J.M. Stainforth, A.M. Layton, J.P. Taylor et al // Br J. Dermatol. – 1993. – № 3, Vol. 129. – P. 297-301.

382. Stein Gold, L. Moderate and Severe Inflammatory Acne Vulgaris Effectively Treated with Single-Agent Therapy by a New Fixed-Dose Combination Adapalene 0.3 %/Benzoyl Peroxide 2.5 % Gel: A Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Controlled Study / L Stein Gold, J. Weiss, M.J. Rueda, H. Liu, E. Tanghetti // Am. J. Clin Dermatol. – 2016. – № 3, Vol. 17. – P. 293-303.

383. Stein Gold, L. Management of Severe Acne Vulgaris With Topical Therapy / L. Stein Gold, H.E. Baldwin, T. Lin // J. Drugs Dermatol. – 2017. – № 11, Vol. 16. – P. 1134-1138.

384. Steiner, P.E. Necropsies on Okinawans: anatomic and pathologic observations / P.E. Steiner /Arch Pathol. – 2010. – №4, Vol. 42. – P. 359-380.

385. Stewart, M.E. Possible genetic control of the proportions of branched-chain fatty acids in human sebaceous wax esters / M.E. Stewart, M.W. McDonnell, D.T. Downing // J. Invest Dermatol. – 1986. – №6, Vol 86. – P. 706-708.

386. Sunay, D. Alexithymia and acne vulgaris: a case control study / D. Sunay, M. Baykir, G. Ateş, M. Eksioglu // Psychiatry Investig. – 2011. – №4, Vol. 8. – P. 327-333.

387. Sundstrom, A. Association of suicide attempts with acne and treatment with isotretinoin: retrospective Swedish cohort study [Электронный ресурс] / A. Sundstrom, L. Alfredsson, G. Sjolin-Forsberg et al // BMJ. – 2010. – Vol. 341. – Режим доступа: doi: 10.1136/bmj.c5812.

388. Szabó, K. Interleukin-1A +4845(G> T) polymorphism is a factor predisposing to acne vulgaris / K. Szabó, G. Tax, K. Kis, K. Szegedi, D.G. Teodorescu-Brinzeu, C. Diószegi, A. Koreck, M. Széll, L. Kemény // Tissue Antigens. – 2010. – №5, Vol. 76: – P. 411-415.

389. Szabó, K. TNFα gene polymorphisms in the pathogenesis of acne vulgaris / K. Szabó, G. Tax, D. Teodorescu-Brinzeu, A. Koreck, L. Kemény // Archives of Dermatological Research. – 2010. – №1, Vol. 303. – P. 19-27.

390. Szabo, K. Studying the genetic predisposing factors in the pathogenesis of acne vulgaris / K. Szabo, L. Kemeny // Hum Immunol. – 2011. – №9, Vol. 72. – P. 766-773.

391. Tan, J.K. Divergence of demographic factors associated with clinical severity compared with quality of life impact in acne / J.K. Tan, Y. Li, K. Fung, A.K. Gupta, D.R. Thomas, S. Sapra et al // J. Cutan Med Surg. – 2008. – №5, Vol. 12. – P. 235-242.

392. Tanghetti, E.A. Understanding the Burden of Adult Female Acne / E.A. Tanghetti, A.K. Kawata, S.R. Daniels, K. Yeomans, C.T. Burk, V.D. Callender // J Clin Aesthet Dermatol. – 2014. – № 2, Vol.7. – P. 22–30.

393. Taplin, M.E. Androgen receptor mutations in androgen-independent prostate cancer: Cfncer and Leukemia Group B Stady 9663 / M.E. Taplin, B. Rajeshkumar, S. Halabi, C.P. Werner, B.A. Woda, J. Picus, W. Stadler, D.F. Hayes, P.W. Kantoff , N.J. Vogelzang // J. Clin. Oncol. – 2003. – № 14, Vol. 21. – P. 2673-2678.

394. Tasli, L. Insulin-like growth factor-I gene polymorphism in acne vulgaris / L. Tasli, S. Turgut, N. Kacar, C. Ayada, M. Coban, R. Akcilar, S. Ergin // J. Eur Acad Dermatol Venereol. – 2013. – № 2, Vol. 27. – P. 254-257.

395. Tasoula, E. E. Tasoula, S. Gregoriou, J. Chalikias, D. Lazarou, I. Danopoulou, A. Katsambas, D. RigopoulosAn Bras Dermatol. – 2012. – № 6, Vol. 87. – P. 862-869.

396. Tchaptchet, S. TLR9-Dependent and Independent Pathways Drive Activation of the Immune System by Propionibacterium Acnes [Электронный ресурс] / S. Tchaptchet, M. Gumenscheimer , C. Kalis , N. Freudenberg , C.Holscher, C.J. Kirschning , M. Lamers, C. Galanos, M.A. Freudenberg // PLoS One. – 2012. – №6, Vol.7. Режим доступа: doi: [10.1371/journal.pone.0039155]

397. Theodoropoulos, G. Molecular signaling in the regulation of mucins / G. Theodoropoulos, K.L. Carraway // J. Cell Biochem. – 2007. – № 5, Vol. 102. – P. 1103-1116.

398. Thiboutot, D. Human Skin is a Steroidogenic Tissue: Steroidogenic Enzymes and Cofactors Are Expressed in Epidermis, Normal Sebocytes, and an Immortalized Sebocyte Cell Line (SEB-1) / D. Thiboutot, S. Jabara, J. M. McAllister, A. Sivarajah, K. Gilliland, Z. Cong, G. Clawsonzy // The journal of investigative dermatology. – 2003. – № 6, Vol. 120, — P. 905-914.

399. Thiboutot, D.M. IL-17: A Key Player in the P. acnes Inflammatory Cascade? / D.M. Thiboutot, A.M. Layton, E.A. Eady // Journal of Investigative Dermatology. – 2014. – №2, Vol. 134. – P. 307-310.

400. Tian, L.M. Association study of tumor necrosis factor receptor type 2 M196R and toll-like receptor 2 Arg753Gln polymorphisms with acne vulgaris in a Chinese Han ethnic group / L.M. Tian, H.F. Xie, T. Yang, Y.H. Hu, J. Li, W.Z. Wang // Dermatol. – 2010. – №3, Vol. 221. – P. 276-284.

401. Tomida, S, Pan-genome and comparative genome analyses of *Propionibacterium acnes* reveal its genomic diversity in the healthy and diseased human skin microbiome [Электронный ресурс] / S. Tomida, L. Nguyen, B.H. Chiu, J. Liu, E. Sodergren, G.M. Weinstock, H. Li // MBio. – 2013. №3, Vol.4. Режим доступа: doi: 10.1128/mBio.00003-13.

402. Torzecka, J.D. The use of isotretinoin in low doses and unconventional treatment regimens in different types of acne: a literature review / J.D. Torzecka, B. Dziankowska-Bartkowiak, Z. Gerlicz-Kowalczuk, A. Wozniacka // Postepy Dermatol Alergol. – 2017. – №1, Vol. 34. – P. 1-5.

403. Trivedi, N.R. Gene array expression profiling in acne lesions reveals marked upregulation of genes involved in inflammation and matrix remodeling / N.R. Trivedi, K.L. Gilliland, W. Zhao, W. Liu, D.M. Thiboutot // J. Invest Dermatol. – 2006. – №5, Vol. 126. – P. 1071-1079.

404. Tsybikov, N.N. Plasma α-defensins are elevated during exacerbation of atopic dermatitis / N.N. Tsybikov, I.V. Petrisheva, E.V. Fefelova, B.I. Kuznik, E. Magen // Clin Exp Dermatol. – 2016. – № 3, Vol. 41. – P.253-259.

405. Tuchayi, S.M. Acne vulgaris / S. Moradi Tuchayi, E. Makrantonaki, R. Ganceviciene, C. Dessinioti, S.R. Feldman, C.C. Zouboulis // Nat Rev Dis Primers. – 2015. – №1. – P.1-20.

406. Uhlenhake, E. Acne vulgaris and depression: a retrospective examination / E. Uhlenhake, B. Yentzer, S. Feldman // J. Cosmet Dermatol. – 2010. – №1, Vol. 9. – P. 59-63.

407. Vaidya, T. Examining the race-specific prevalence of hidradenitis suppurativa at a large academic center; results from a retrospective chart review [Электронный ресурс] / T. Vaidya, R. Vangipuram, A. Alikhan // Dermatol Online J. – 2017. – № 6, Vol. 23. – Режим доступа: pii: 13030/qt9xc0n0z1

408. Valins, W. The Expression of Toll-like Receptors in Dermatological Diseases and the Therapeutic Effect of Current and Newer Topical Toll-like Receptor Modulators / W. Valins, S. Amini, B. Berman // J. Clin Aesthet Dermatol. – 2010 – № 9, Vol. 3. – P. 20-29.

409. Van Rijn, B.B. Single step high-throughput determination of Toll-like receptor 4 polymorphisms / B.B. Van Rijn, M. Roest, A. Franx, H.W. Bruinse, H.A. Voorbij // J. Immunol Methods. – 2004. – № 1, Vol. 289. – P. 81-87.

410. Vemula, S. Assessing the safety of superficial chemical peels in darker skin: A retrospective study / S. Vemula, M.B.C. Maymone, E.A. Secemsky, R. Widjajahakim, N.M. Patzelt, D. Saade, N.A. Vashi // JAAD – 2018. – №3, Vol. 79. – P.508-513.

411. Walton, S. Genetic control of sebum excretion and acne-a twin study / S. Walton, E.H. Wyatt, W.J. Cunliffe // Br J. Dermatol. – 1988. – №8, Vol. 11. – P. 393-396.

412. Wang, W. Activity of α- and θ-defensins against primary isolates of HIV-1 / W. Wang, S.M. Owen, D.L. Rudolph, A.M. Cole, T. Hong, A.J. Waring, R.B. Lal, R.I. Lehrer // The Journal of Immunology. –2004. – №1, Vol. 173. – 515–520.

413. Wang, S.X. Effects of psychological stress on small intestinal motility and bacteria and mucosa in mice / S.X. Wang, W.C. Wu // World J. Gastroenerol. – 2005. – №13, Vol. 11. – P. 2016-2021.

414. Weiss, J. Customized Single-agent Therapy Management of Severe Inflammatory Acne: A Randomized, Double-blind, Parallel-group, Controlled Study of a New Treatment--Adapalene 0.3%-Benzoyl Peroxide 2.5% Gel / J. Weiss, L. Stein Gold, M. Leoni, M.J. Rueda, H. Liu, E. Tanghetti // J. Drugs Dermatol. – 2015. – №12, Vol.14. – P. 1427-1435.

415. Xu, J.H. A multicentre, randomized, single-blind comparison of topical clindamycin 1%/benzoyl peroxide 5% once-daily gel versus clindamycin 1% twice-daily gel in the treatment of mild to moderate acne vulgaris in Chinese patients / J.H. Xu, Q.J. Lu, J.H. Huang, F. Hao, Q.N. Sun, H. Fang, J. Gu, X.Q. Dong, J. Zheng, D. Luo, F.Q. Li, G. Wang, H. Gu, H.Q. Tian, H.L. Yang, L.Y. Xi, M. Li, M. Zheng, Y. Wu, Y.T. Tu, Y.L. He, G. Zhao, W.X. Sheng, J. Li, A.G. Hamedani // JEADV. – 2016. – №7, Vol.30. – P. 1176-1182.

416. Yang, Z. Relationship between the CAG Repeat Polymorphism in the Androgen Receptor Gene and Acne in the Han Ethnic Group / Z. Yang, H.Yu, B. Cheng, W. Tang, Y. Dong, C. Xiao, L. He // Dermatology. – 2009. – №4, Vol. 218. – P. 302-306.

417. Yaykasli, K.O. Polymorphisms in the promoters of MMP-2 and TIMP-2 genes in patients with acne vulgaris / K.O. Yaykasli, H. Turan, E. Kaya, O.F. Hatipoglu // Int J. Clin Exp Med. – 2013. – №10? Vol. 6. – P. 967-972.

418. Yoon, J.Y. Epigallocatechin-3-Gallate Improves Acne in Humans by Modulating Intracellular Molecular Targets and Inhibiting P. acnes / J.Y. Yoon, H.H. Kwon, S.Uk. Min, D.M. Thiboutot, D.H. Suh // Journal of Investigative Dermatology. – 2013. – №2, Vol. 133. – P. 429-440.

419. Yugal, K. S.. Measuring severity of acne vulgaris and impairment in quality of life of its patients and aiming for their concomitant reduction facilitates comprehensive management / K.S.Yugal, G.Aayush // J. Health Researh&Reviews. – 2016. – № 3, Vol. 3. – P. 81-85.

420. Zaenglein, A.L. Guidelines of care for the management of acne vulgaris / A.L. Zaenglein, A.L. Pathy, B.J. Schlosser, A. Alikhan, H.E. Baldwin, D.S. Berson, W.P. Bowe, E.M. Graber, J.C. Harper, S. Kang, J.E. Keri, J.J. Leyden, R.V. Reynolds, N.B. Silverberg, L.F. Stein Gold, M.M. Tollefson, J.S. Weiss, N.C. Dolan, A.A. Sagan, M. Stern, K.M. Boyer, R. Bhushan // J. Ам. Acad Dermatol. – 2016. – № 5, Vol. 74. – P. 945-973.

421. Zeichner, B.J. Rethinking the Pathogenesis and Treatment of Acne Vulgaris [Электронный ресурс] / B.J. Zeichner // Practical dermatology. – 2013. – P. 45-46. Режим доступа: http://practicaldermatology.com/pdfs/pd1013_clinicalfocus.pdf

422. Zeichner, J.A. Emerging Issues in Adult Female Acne / J.A. Zeichner, H.E. Baldwin, F.E. Cook-Bolden, L.F. Eichenfield, S.F. Friedlander, D.A. Rodriguez // J. Clin Aesthet Dermatol. – 2017. – №16 Vol. 10. – P. 37-46.

423. Zhang, H. Mechanisms underlying effects of 1,25-Dihydroxyvitamin D_3 on the Th17 cells / H. Zhang, D.Q. Shih, X. Zhang // Eur J. Microbiol Immunol (Bp). – 2013. – №4, Vol. 3. – P. 237-240.

424. Zhang, M. A genome-wide association study of severe teenage acne in European Americans / M. Zhang, A.A. Qureshi, D.J. Hunter, J. Han // Hum Genet. – 2014. – №3, Vol. 133. – P. 259-264.

425. Zhou, B. Dihydrotestosterone induces SREBP-1 expression and lipogenesis through the phosphoin–ositide 3-kinase/Akt pathway in HaCaT cells [Электронный ресурс] / B. Zhou, Q. Huang, Y. Xu, D. Wu, Z. Yin, D. Luo // Lipids in Health and Disease. – 2012. – № 11, Vol. 156. Режим доступа: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3528431/pdf/1476-511X-11-156.pdf

426. Zouboulis, C.C. Exploration of retinoid activity and the role of inflammation in acne: issues affecting future directions for acne therapy / C.C. Zouboulis // J. Eur Acad Dermatol Venereol. – 2001. – №3, Vol. 15. – P. 63-67.

427. Zouboulis, C.C. Updete and Futur of Sestemic Acne treatment / C.C. Zouboulis, J. Piquero-Martin // Dermatology. – 2003. – №1, Vol. 206. – P. 37-53.

428. Zoubolis, C.C. Pathogenesis and treatement of acne and rosacea / C.C Zoubolis, A. Katsambas, A. Kligman // Springer is part of Springer Science+Business Media – 2014. – 768 p.

429. Zouboulis, C.C. Management of severe acne / C.C. Zouboulis, V. Bettoli // Br J Dermatol. – 2015. – №1, Vol. 172. – P. 27-36.

430. Zouboulis, C.C. Hidradenitis suppurativa/acne inversa: a practical framework for treatment optimization – systematic review and recommendations from the HS ALLIANCE working group [Электронный ресурс] / C.C. Zouboulis, F.G. Bechara, J.L. Dickinson-Blok, W. Gulliver, B. Horváth, R. Hughes, A.B. Kimball, B. Kirby, A. Martorell, M. Podda, E.P. Prens, H.C. Ring, T. Tzellos, H.H. Zee, K.R. Straalen, ARJV Vossen, GBE Jemec // J Eur Acad Dermatol Venereol. – 2018. – Режим доступа: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30176066

Приложение 1.

Индивидуальная карта больного акне

Дата заполнения анкеты

Общие сведения о пациенте

1. ФИО пациента
2. Дата рождения
3. Пол муж
4. Адрес места жительства:
5. Телефон
6. Социальный статус:

 работает

 учится

 безработный

7. Анамнез заболевания:

Лечение	Нет	Да	Длительность лечения	Дата проведения лечения	Эффективность предшествующей терапии
Антибиотики					
Антиадрогены					
Изотретиноин					
Вит.А					
Местные средства • Азелаимновая к-та • Адапален • Базирон • Салициловая к-та • Зиннерит • Болтушки и др. антисептики					
Лечение у косметолога					

8. Достигалась ремиссия

улучшение

без эффекта

ухудшение

9. Наследственность отягощена:

10. Сопровождались ли они образованием рубцов:

□ - да

Атрофические

Гипертрофические

Келоидные

□ - нет

11. Сопутствующая патология:

Заболевание	Дата постановки диагноза	Дата снятия диагноза	Проводимое лечение

12. Исходная клиническая оценка заболевания

Элементы / Локализация	Лицо	Шея		Область груди	Спина	Плечевой пояс	Аксиллярные впадины	Паховая область	Область ягодиц	В/ч головы
		Переднебоковая поверхность	Задняя поверхность							
Комедоны закрытые или открытые										
Отсутствуют										
Единичные (до 5)										
Умеренные (6-15)										
Много (более 15)										
Папулы										
Отсутствуют										
Единичные (до 5)										
Умеренные (6-15)										
Много (более 15)										
Пустулы										
Отсутствуют										
Единичные (до 5)										
Умеренные (6-15)										

Много (более 15)										
Узлы/Кисты										
Отсутствуют										
Единичные (до 5)										
Умеренные (6-15)										
Много (более 15)										
Воспаление										
Отсутствует										
Выражено										
Сильное										
Очень сильное										
Рубцы										
атрофические										
гипертрофические										
келоидные										

13. Дерматологический индекс акне (до лечения)

Количество элементов	Комедоны	Папулы	Пустулы	Узлы
Отсутствуют				
Единичные (до 5)				
Умеренные (6-15)				
Много (более 15)				

Дерматологический индекс акне (до лечения)

Количество элементов	Комедоны	Папулы	Пустулы	Узлы
Отсутствуют				
Единичные (до 5)				
Умеренные (6-15)				
Много (более 15)				

14. Диагноз:

15. Рекомендовано:

16. Результаты дополнительного обследования:

Общий анализ крови:

Биохимический анализ крови:

Показатели	Норма		
АлАТ (ед/л)	до 38,0		

АсАТ (ед/л)	до 42,0		
Билирубин (мкмоль/л)	3,4-20,5		
Щелочная фосфатаза (ед/л)	до 260,0		
Холестерин общий (ммоль/л)	3,3-5,8		
Креатинин (мкмоль/л)	мужчины - 44-97 женщины - 62-124		
ЛПВП (ммоль/л)	< 3,0		
ЛПНП (ммоль/л)	мужчины - 1,0 женщины - ≥1,2		
Глюкоза (ммоль/л)	3,5-6,2		

17. Оценка качества жизни

До лечения

- Индекс CADI
- Индекс APSEA
- ДИКЖ

После лечения

- Индекс CADI
- Индекс APSEA
- ДИКЖ

Приложение 2.

Cardiff Acne Disability Index
Кардиффский индекс акне-инвалидизации

1.	Приходилось ли Вам испытывать раздражение, расстройство или смущения из-за прыщей на коже за последний месяц?	Да, очень часто Часто Редко Совсем нет	3 2 1 0
2.	Влиял ли факт наличия высыпаний на Вашу общественную и личную жизнь, отношения с лицами противоположного пола в течение последнего месяц?	Очень сильно, на все сферы жизни Заметно, на некоторые сферы Незначительно, лишь на отдельные сферы Вовсе нет	3 2 1 0
3.	Приходилось ли Вам из-за высыпаний на коже избегать общественной деятельности или ношения открытой одежды за последний месяц?	Все это время Большую часть времени Изредка Совсем нет	3 2 1 0
4.	Как бы вы описали свои чувства по поводу состояния Вашей кожи за последний месяц?	Депрессия, сильная подавленность Серьезное беспокойство Обеспокоенность, но лишь изредка Не беспокоит	3 2 1 0
5.	Опишите, как Вы оцениваете состояние Вашей кожи сейчас?	Так плохо, что хуже не бывает Это очень большая проблема для меня Это проблема, но не большая Это для меня не проблема	3 2 1 0

Приложение 3.

APSEA: Assessment of Psychological and Social Effect of Acne

Оценка психологического и социального эффекта акне

1.	За прошедшую неделю тревожные мысли беспокоят меня	Большую часть времени Много Время от времени Лишь иногда	a) 9 b) 6 c) 3 d) 0
2.	Я могу успокоиться и расслабиться	Совсем не могу Редко Иногда Обычно	a) 9 b) 6 c) 3 d) 0
3.	Я чувствую себя неспокойно, как будто мне надо куда-то идти, торопиться	Очень сильно Сильно Не очень сильно Совсем нет	a) 9 b) 6 c) 3 d) 0
4.	В данный момент мне нравится, как я выгляжу на последних фотографиях	Не нравится Иногда Часто Почти всегда	a) 9 b) 6 c) 3 d) 0
5.	В данный момент мне хотелось бы выглядеть лучше	Почти всегда Очень часто Иногда Совсем нет	a) 9 b) 6 c) 3 d) 0
6.	В данный момент в целом я собой довольна	Абсолютно не согласна Не согласна Согласна Совершенно согласна	a) 9 b) 6 c) 3 d) 0

Визуально аналоговая шкала (продолжение Индекс APSEA

7. То, что радовало меня раньше, не доставляет сейчас наслаждение											
Никогда	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Всегда
8. Я более раздражителен (льна), чем обычно											
Никогда	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Всегда
9. Я чувствую себя беспомощным(ой) и ненужным(ой)											
Никогда	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Всегда
Никогда	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Всегда
Насколько состояние Вашей кожи ограничило, затруднило, сделало менее приятным данный вид Вашей деятельности или сделало это трудным или неудобным, либо менее приятным с тех пор, как у Вас появились акне?											
10. Поход за покупками											

Никогда	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Всегда
11. Общение с друзьями, социальная активность												
Никогда	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Всегда
12. Поездка на выходные, каникулы, за город (пикинк, экскурсия)												
Никогда	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Всегда
13. Обед в ресторане, в гостях												
Никогда	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Всегда
14. посещение фитнеса, бассейна, пляжа и т.д.												
Никогда	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Всегда
15. Помешает ли, по Вашему мнению, Ваша внешность шансам на получение работы?												
Никогда	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Всегда

Приложение 4.

ДИКЖ – Дерматологический индекс качества жизни

(Dermatology Life Quality Index, DLQI)

1. Насколько сильно чесалась, ныла, болела или «горела» Ваша кожа в последнее время?	3.Очень сильно 2.Сильно 1.Не очень 0.Вообще нет
2. Насколько застенчивы, подавлены или замкнуты Вы были из-за Вашего кожного заболевания?	3. Очень сильно 2.Сильно 1.Не очень 0.Вообще нет
3. Как сильно в последнее время Ваши кожные проблемы мешали ходить по магазинам или работать по дому или в саду?	3. Очень сильно 2.Сильно 1.Не очень 0.Вообще нет
4. Насколько Ваш выбор одежды зависел от состояния кожи?	3. Очень сильно 2.Сильно 1.Не очень 0.Вообще нет
5. Как сильно влияло состояние кожи на Вашу социальную активность и отдых?	3. Очень сильно 2.Сильно 1.Не очень 0.Вообще нет
6. Насколько сильно состояние кожи в последнее время затрудняло Ваши занятия какими-либо видами спорта?	3. Очень сильно 2.Сильно 1.Не очень 0.Вообще нет
7. Вынуждены ли Вы были на прошлой неделе не ходить на работу или учебу из-за состояния кожи? Если «нет», насколько сильно Ваша кожа создавала Вам проблемы на работе или на учебе?	3. Очень сильно 2.Сильно 1.Не очень 0.Вообще нет
8. Как часто из-за состояния кожи у Вас возникали проблемы общения с партнерами или с кем-либо из близких друзей или родственников?	3. Очень сильно 2.Сильно 1.Не очень 0.Вообще нет
9. Насколько сильно состояние Вашей кожи в последнее время создавало Вам сексуальные трудности?	3. Очень сильно 2.Сильно 1.Не очень 0.Вообще нет

10. Насколько большими были проблемы, связанные с лечением Вашего кожного заболевания (беспорядок в доме из-за этого или нехватка времени на другие дела и т.п.).	3. Очень сильно 2.Сильно 1.Не очень 0.Вообще нет

Приложение 5.

Схемы лечения больных акне средней и тяжелой степени тяжести

Клиническая форма акне	Суточная доза мг/кг/день	Кумулятивная доза (мин.-макс.), мг/кг	Длительность лечения (мес.)
Вульгарные папуло-пустулезные акне тяжелой степени	0,6-0,8	110-120	6-9
Конглобатные акне	0,8	118-120	6-11
Инверсные акне	0,8	118-120	6-11
Поздние акне тяжелой степени стойкие / позднего дебюта	0,6-0,8	110-120	6-12
Вульгарные папуло-пустулезные акне средней степени	0,2-0,4	44-100	5-7
Поздние акне средней степени стойкие / позднего дебюта	0,2-0,4	44-100	5-7