

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ  
УЗБЕКИСТАН**

**САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ**

**У.Д.К. 616.53-002.25**

**Толибов Мансур Махмудович**

**Разработка и клинико-микробиологическое обоснование нового  
комбинированного метода терапии *acne vulgaris***

**5A510108 - ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ**

**МАГИСТЕРСКАЯ ДИССЕРТАЦИЯ**

**Научный руководитель:**

кандидат медицинских наук,

доц. Нарзикулов Р.М.

**Научный консультант:**

PhD Клеблеева Г.Д.

**Самарканд-2023**

## СОДЕРЖАНИЕ

<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ</b>		4
<b>ВВЕДЕНИЕ</b>		5
<b>ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМ ЭПИДЕМИОЛОГИИ, МИКРОБИОЛОГИИ И ТЕРАПИИ АКНЕ</b>		13
<b>1.1</b>	Общие концепции этиологии и патогенеза акне	13
<b>1.2</b>	Оценка тяжести течения акне и качества жизни пациентов	14
<b>1.3</b>	Потенциал флуоресцентной диагностики акне	17
<b>1.4</b>	Оценка психоэмоционального статуса и качества жизни пациентов с акне	19
<b>1.5</b>	Микробиом кожи и сально-волосяных фолликулов желез	22
<b>1.6</b>	Антибиотическая резистентность микробиома у пациентов с акне	27
<b>1.7</b>	Оценка эффективности наружной терапии	28
<b>1.7.1</b>	Топические ретиноиды	30
<b>1.7.2</b>	Топические антибактериальные препараты	31
<b>1.7.3</b>	Комбинированная наружная терапия акне	33
<b>1.7.4</b>	Оценка эффективности наружной терапии	36
<b>1.8</b>	Комплаентность пациентов к лечению	37
<b>ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b>		41
<b>2.1</b>	Общий дизайн исследования	41
<b>2.2</b>	Клиническая характеристика пациентов	42
<b>2.3</b>	Лабораторные методы исследования	42
<b>2.4</b>	Группы клинического наблюдения	44
<b>2.5</b>	Статистическая обработка	45
<b>ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ МИКРОБИОМА КОЖИ ПАЦИЕНТОВ С АКНЕ</b>		46
<b>3.1</b>	Общая клиническая характеристика пациентов	46

<b>3.2</b>	Результаты микробиологического исследования	47
<b>3.2.1</b>	Результаты определения чувствительности <i>Staphylococcus aureus</i> к противомикробным препаратам	50
<b>3.2.2</b>	Результаты определения чувствительности <i>Staphylococcus aureus</i> к оксацилину	51
<b>3.3</b>	Результаты клинического исследования пациентов с акне	52
<b>3.3.1</b>	Результаты терапии акне	52
<b>3.3.2</b>	Динамика тяжести акне в ходе терапии	53
<b>3.3.3</b>	Оценка безопасности терапии	55
<b>3.3.4</b>	Оценка эффективности и переносимости терапии пациентами	58
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ</b>		60
<b>ВЫВОДЫ</b>		66
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ</b>		68
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ</b>		69

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БПО - бензоила пероксид

ДИКЖ - дерматологический индекс качества жизни, Dermatology Life Quality Index

ЖСА - желточно-солевой агар

ИМТ - индекс массы тела

КОЕ - колониеобразующие единицы

СПР - средний процент регресса (MPR, mean percent reduction)

ТА - топические антибиотики

ТР - топические ретиноиды

ФД - флуоресцентная диагностика

AAD - American Academy of Dermatology, американская академия дерматологии

APSEA - Assessment of Psychological and Social Effect of Acne, индекс психологического и социального воздействия акне на пациента

CADI - Cardiff Acne Disability Index, кардиффский индекс социальной дезадаптации, связанной с акне

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

тяжести акне MRSA - methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*,

метициллин-резистентные *St.aureus*

TAL - Total Acne Load, индекс общей угревой нагрузки

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** Угри вульгарные (*acne vulgaris*, акне) являются одним из самых распространенных заболеваний кожи. Среди больных акне преобладают лица молодого возраста. Лица в возрасте 12-24 лет составляет 90% и сохраняется после 30 лет у 43% больных *acne vulgaris* [4]. Встречаемость тяжелых форм составляет, 5-14% общей заболеваемости акне. Клиническая картина *acne vulgaris*, характеризуется полиморфизмом высыпаний (папулы, пустулы, комедоны, узлы, кисты), а при длительном течении – постэруптивными косметическими дефектами (рубцами, псевдоатрофиями, дисхромиями) [6, 7, 14, 24, 27, 36].

С позиций современной дерматологии *acne vulgaris* рассматривается как хроническое воспалительное заболевание сально-волосяных фолликулов, протекающее гиперпродукцией секрета сальных желёз, образованием фолликулярного гиперкератоза, закрытием протока сально-волосяных фолликулов с последующим развитием гнойного воспаления, связанного с активностью бактерий и незавершённым фагоцитозом.

Долгое время в этиологии обыкновенных угрей главенствовал *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) [14, 24, 33, 35, 36]. В 2016 году было выделено новый род бактерии, относящийся к нему вид *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*) [24,50]. Вопрос главенствование *C. acnes* в развитии акне поддерживается многими авторами [24,50]. Однако по данным некоторых зарубежных и отечественные дерматологов, главной причиной возникновения акне трактуют иначе, согласно которой *C. acnes* является лишь одним из участников патологического процесса, наряду с аэробным условно-патогенным микробиомом: *malassesia spp.*, *Staphylococcus spp.* и др. [9, 21]. В связи с этим, оценка микробиома из очагов акне дает противоречивые и не всегда легко интерпретируемые результаты. В посевах из комедонов *C. acnes* и стафилококки высеваются с равной частотой, в

воспалительных элементах преобладают *S. acne*, при этом 20-54% папул оказываются стерильными [9, 21, 24,50]. Оценку микробиома при акне может осложнять носительство *S. aureus*, в том числе резистентных штаммов [4, 12, 18, 21, 25, 34, 28]. Устойчивость к антибиотикам для одновременно выделяемых и стафилококков не всегда удается продемонстрировать, даже при лечении антибактериальными препаратами в анамнезе [10, 25]. Тем не менее, известен феномен плазмидного переноса резистентности к антибиотикам между стафилококками и другими родами бактерий в микробных ассоциациях, что на практике приводит к неудачам в терапии акне [32, 34].

Таким образом, проблема резистентности к антимикробным средствам при акне не ограничивается лишь *S. acne*, а распространяется на весь микробиом [23, 34]. Большим недостатком подобных исследований является малая выборка пациентов. Устойчивость микробиома кожи к антибиотикам набирает рост во всем мире, что обусловлено частым и длительным применением антибактериальных средств, в том числе при лечении акне [9, 21, 27]. В клинических рекомендациях по лечению акне подчеркивается целесообразность применения антибиотиков только в составе комбинированной терапии с ретиноидами [9, 13, 15, 20, 31].

Однако выбор антибактериального препарата по-прежнему остается эмпирическим, без предварительного исследования микробного профиля кожи и оценки его чувствительности к антибиотикам.

В настоящее время целью терапии при акне является нормализация секреции кожного сала и процесса ороговения, снижение количества *S. acne*, а также предотвращение появления косметических дефектов и, как следствие, улучшение психологического статуса. Наружная терапия применяется при акне легкой или средней степени тяжести [5, 8, 11, 12, 17, 20, 22, 31]. Препаратами выбора при этом являются топические ретиноиды (ТР) в виде монотерапии или в сочетании с топическими антибиотиками

(ТА) [9, 13, 20, 31]. Применение комбинированной терапии ТР с ТА не всегда даёт желаемого эффекта, потому что все препараты применяемые в лечении акне готовятся на основе вазелина или масел. При этом они вместо лечения акне наоборот препятствуют выхода сала, тем самым закрывают просвет сально-волосяного фолликула. По нашему мнению в основе лечения акне в первую очередь надо открыть закрытые устья волосяных фолликулов. Для этого, скорее всего надо применять местно спиртовые растворы, состоящие из салициловой кислоты. Этот препарат помимо снижения гиперпродукции секрета сальных желёз также обладает кератолитическим действием. К спиртовому раствору также можно добавлять антибиотик (выбранный путём определения чувствительности микробиом к антибиотикам) и витамина В<sub>12</sub> (цианокобаламин). По данным исследователей современности цианокобаламин усиливает иммунитет, увеличивает энергию, участвует в производстве аминокислот, биосинтезе нуклеиновых кислот, холина, цистеина, является коферментами различных ферментов и факторов кроветворения, регулирует обмен веществ, синтез и количество гормонов. Обеспечивает переход РНК в ДНК.

Учитывая вышеизложенных данных, оптимизация и изыскание новых методов лечения акне является важным и актуальным. В связи с этим представляет интерес изучение возможности совместного применения препаратов салициловой кислоты, бета лактамного антибиотика и цианокобаламина в местной терапии акне является более оптимизированным и по нашему мнению эффективным методом терапии .

**Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация.** Тема диссертационной работы включена в план НИР СамГМУ.

Целью комплексных исследований явилось разработка оптимизированного местного метода лечения *acne vulgaris* с учётом клинико-микробиологического статуса организма больных.

Задачи исследования

1. Дать клиническую характеристику патологическим очагам *acne vulgaris*.
2. Исследовать микробиома кожи в очагах угревой сыпи, провести анализ его чувствительности к современным антибактериальным препаратам.
3. Клинически оценить действия топических ретиноидов и антибактериальных препаратов в угревых очагах.
4. Разработать оптимальный метод местной комбинированной терапии для больных *acne vulgaris* и дать сравнительную оценку его эффективности.

**Материалы исследования:** является 120 больных с различными формами *acne vulgaris* в возрасте от 12 до 50 лет.

**Предмет исследования:** для изучения показателей будут использован биосубстрат организма (гной), анкетирование больных.

**Методы исследования.** Будут использованы клинические, лабораторные и статистические методы исследования.

Клинические методы исследования

1. Диагноз пациентам устанавливается на основе жалобы больных, целенаправленного сбора анамнестических сведений и данных клинического осмотра. При подсчёте дерматологического индекса акне учитывается количество комедонов, папул, пустул и узлов по следующим параметрам:  
1 степень *Acne comedonica* - комедоны менее 20, папулы и пустулы менее 10, узлов и кист нет, воспаления нет, рубцов нет.



2 степень *Acne papulopustulosa* (легкая) - комедоны более 20, папулы до 10, пустулы 10-20, узлов и кист нет, воспаление четкое, рубцов нет.

3 степень *Acne papulopustulosa* (средняя) - комедоны более 20, папулы 10-20, пустулы более 20, узлов и кист мало, воспаление сильное, рубцы есть.

4 степень *Acne conglobata* (тяжелая) - комедоны множественные, папулы более 20, пустулы множественные, узлов и кист много, воспаление очень сильное и глубокое, рубцы есть.

#### Лабораторные методы исследования

Микробиологическое исследование проводится на питательных средах Эндо, Мюллера-Хентона, солевом агаре с маннитом. Посевы берут методом отпечатки с пораженных участков кожи лица и туловища на агаровую среду, помещенную в бакпечатки. Бакпечатки - стерильные герметичные пластиковые контейнеры диаметром 2,4 см и площадью 4,52 см кв, заполненные 1,5 мл желточно-солевого агара (среда ЖСА) [21, 24, 29]. При сборе материала бакпечатку, осторожно прижимают к поражённой коже и сохраняют в таком положении в течение 20 секунд, после чего закрывают и помещают в термостат при температуре 37,5 С на 48 часов. Результат анализа оценивают на основании следующих показателей: наличие данного вида (рода) микроорганизмов в перечне клинически значимых и количество колониеобразующих единиц (КОЕ) в расчете на 1 дм кв кожи. Расчет производят по формуле:  $КОЕ1 \times 20 = КОЕ2$ , где КОЕ1 - число колоний, выросших на бакпечатке, КОЕ2 - количество КОЕ на 1 дм кв кожи.

Определения чувствительности микробиом: определение чувствительности к препаратам проводят дискодиффузионным способом по усовершенствованному методу Кирби-Бауэра с помощью индикаторных дисков с антибиотиками марки ДИ-ПЛС-50-01. [33]. Чувствительность выделенной фракции микробиома планируется определять к следующим антибактериальным препаратам: цефуроксим, цефоперазон, цефотаксим, гентамицин, неомицин, тетрациклин, доксициклин, эритромицин,

азитромицин, кларитромицин, рокситромицин, клиндамицин, линкомицин, ципрофлоксацин, офлоксацин, ко-тримоксазол, хлорамфеникол, фузидовая кислота. При определении чувствительности микробиом к антибактериальным препаратам учитывается содержания антибиотика в нитроцефинном диске (мкг), пограничные значения диаметров зон подавления роста (мм) и МПК – минимальная концентрация, подавляющая видимый рост исследуемого микроорганизма на плотной среде (мг/л).

Клинические и биохимические анализы: будут выполнены в лаборатории «Самаркандского кожно-венерологического диспансера» с помощью набора реактивов фирмы “Mindray” (Китай) на автоматическом биохимическом анализаторе Mindray BS-240.

#### Статистические методы исследования

Результаты исследования будут обработаны с помощью программного обеспечения для статистического анализа в пакете EXCEL, методом вариационной статистики с вычислением средних арифметических значение (M), их стандартных ошибок (m), относительных величин (частота, %).

Статистическая значимость полученных измерений при сравнении средних величин будет определяться по критерию Стьюдента (t) с вычислением вероятности ошибки (p) при проверке нормальности распределения (по критерию эксцесса) и равенства генеральных дисперсий (F- критерий Фишера). За статистически значимые изменения принимали уровень достоверности  $p < 0,05$ .

#### **Научная новизна исследования** заключается в следующем:

- ❖ на основании изучения этиологических факторов будут выделены особые формы *acne vulgaris*, для которых будут разработаны критерии местной терапии акне;
- ❖ впервые будет показана взаимосвязь клинических проявлений болезни с формой и степенью тяжести *acne vulgaris*;

- ❖ впервые будут проведены определение чувствительности выделенных микробиом к современным антабактериальным препаратам и будет определяться взаимосвязь с формой и степенью тяжести *acne vulgaris*;
- ❖ Впервые будет предложен новый оптимизированный местный комплексный метод лечения больных *acne vulgaris*.

**Практические результаты исследования** заключаются в следующем: практическая значимость результатов исследований характеризуется разработкой нового местного метода терапии *acne vulgaris* с учетом клинико-микробиологического статуса и оптимизации метода терапии;

Будет разработана и внедрена в практическую дерматологию местный комплексный метод лечения *acne vulgaris* в зависимости от этиологических факторов, заключающийся в использовании современных противобактериальных препаратов. Полученные результаты позволяют оценить клиническое течение различных форм *acne vulgaris*, выявить провоцирующие факторы и рекомендовать ту или иную схему местного комплексного лечения при патологии, учитывая необходимость проведения и специальных противорецидивных и профилактических мероприятий;

разработанный местный метод лечения *acne vulgaris* может значительно повысить терапевтическую эффективность и до минимума сводить рецидивы болезней.

Полученные данные обосновывают необходимость ограничить применение антибиотиков группы макролидов в системной терапии акне, что дает возможность увеличить эффективность лечения данной нозологии.

Показана высокая терапевтическая эффективность фиксированной комбинации топических препаратов 1% адапалена и 1% клиндамицина для лечения легкой и средней степени тяжести акне.

Результаты исследования указывают на целесообразность использования флуоресцентной видеодерматоскопии кожи у пациентов с акне в ходе проводимой терапии.

**Достоверность результатов исследования** обосновывается правильностью примененного в работе теоретического подхода, методов, методологически правильностью произведенных проверок, достаточностью количества больных, обработкой статистическими методами исследования, а также сопоставлением полученных результатов с зарубежными и отечественными исследователями, подтверждением заключения полученных результатов полномочными структурами.

**Внедрение результатов исследования.** На основе полученных результатов научного исследования по асне vulgaris:

Будут разработаны и внедрены в практику здравоохранения местный метод лечения асне vulgaris.

Научные результаты по методу терапии различных форм асне vulgaris будут внедрены в практическое здравоохранение, в том числе в практическую деятельность областного кожно-венерологического диспансера Самарканда.

**Апробация результатов исследования.** Результаты данного исследования будут обсуждены на международных и республиканских научно-практических конференциях.

**Публикация результатов исследования.** По теме диссертации будут опубликованы 5 научных работ, из них 2 тезисов и 3 научных статей, в том числе 2 в республиканских и 1 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертации.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация будет изложена на 84 страницах компьютерного текста, состоявшаяся из введения, обзора литературы, главы материалов и методов исследования, 3 глав, содержащих результаты собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и литературного указателя.

# ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМ ЭПИДЕМИОЛОГИИ, МИКРОБИОЛОГИИ И ТЕРАПИИ АКНЕ

## 1.1. Общие концепции этиологии и патогенеза акне

Угри обыкновенные (акне, *acne vulgaris*) - хроническое полиморфное заболевание волосяных фолликулов и сальных желез. Акне по-прежнему представляется мультифакториальным заболеванием, этиопатогенез которого может быть обусловлен рядом микробиологических, гормональных, наследственных и иммунологических составляющих, а также связан с расстройствами центральной и вегетативной нервной систем, поражением желудочно-кишечного тракта и другими коморбидными состояниями [3, 20, 28, 126]. Несмотря на многочисленные исследования, многие стороны характеристики акне (социально-эпидемиологические, патогенетические и клинические) остаются не до конца изученными, а данные как отечественных, так и зарубежных авторов нередко противоречивы [11, 12, 20, 49, 76].

Парадигма о главенствующей роли *C. acnes* в патогенезе акне в последние годы показывает свою несостоятельность. Одна из гипотез, выдвинутых ей на смену, заключается в том, что первичным звеном (до формирования микрокомедонов) является развитие субклинического воспаления в коже [76]. Оно характеризуется увеличением числа Т-лимфоцитов, макрофагов, экспрессии IL-1a, Е-селектина и других цитокинов [99], что меняет механизмы взаимодействия сапрофитного микробиома с организмом-хозяином. По данным Jahns AC с соавт. (2012) способность *C. acnes* формировать биопленку на коже больных акне значительно возрастает (37% против 13% в контрольной группе,  $p=0,21$ ) [63]. Высказывается предположение, что механизмы, позволяющие кутибактериям организовать биопленку, могут приводить к «склеиванию» кератиноцитов и формированию микрокомедонов. На следующем этапе

стафилококки проникают в сформированные микрокомедоны [112].

Клиническая картина акне характеризуется полиморфизмом, и важным шагом к рациональной терапии считается определение степени тяжести акне. Клиническая картина акне представлена как первичными элементами (открытые и закрытые комедоны, папуло-пустулы, кисты, инфильтраты и др.), так и вторичными - постэруптивными косметическими дефектами (рубцами, псевдоатрофиями, дисхромиями). Так же выделяют следующие клинические формы акне: невоспалительную, воспалительную, смешанную, узловато- конглобаратную. Хроническое течение акне, сложность ее патогенеза определяют необходимость комплексного и дифференцированного подхода к терапии в зависимости от клинической тяжести процесса [11, 14, 20]. Помимо произвольных описаний и авторских классификаций клинического многообразия акне, в последнее время получают распространение градации клинических проявлений по условной «тяжести», нередко связанные с подсчетом площади или количества элементов сыпи.

## **1.2. Оценка тяжести течения акне и качества жизни пациентов**

Опубликовано более 20 систем классификации для оценки степени тяжести акне. Большое количество этих систем может указывать на отсутствие консенсуса и тем более — единого стандарта оценки. При использовании метода подсчета элементов акне учитывают количество открытых и закрытых комедонов, папул, пустул и узлов. При использовании фотографического метода, фотография пациента сравнивается с фотографическим стандартом [40, 88]. Основная трудность в разработке стандартизированной шкалы является плеоморфный характер высыпаний.

В 1975 году G. Plewig и A.M. Kligman представили численный метод оценки степени тяжести акне. По этому методу рассчитывали отдельно комедоны и папулезно-пустулезную сыпь, а общая степень тяжести

оценивалась с 1 до 4 в зависимости от количества повреждений. В целях экономии времени расчет проводили на половине лица [117].

В 1979 году Кук и соавторы предложили использовать фотографии для оценки степени тяжести акне. Восемь градаций (0-2-4-6-8), которые выделяются по указанной шкале, позволяют определить количественную и качественную характеристику степени тяжести, учитывая площадь поражения и количество высыпаний. Различие между градацией 0 и 2 должно быть тем же самым, что и при 2 и 4, 4 и 6, 6 и 8. Градации 1, 3, 5, 7 могут быть применены для промежуточных случаев. Кук с коллегами разработали систему для фотографирования обеих сторон лица пациента на одну экспозицию с использованием передней поверхности зеркала. К фотографиям прилагалась таблица, по которой можно было оценить степени тяжести акне. В дальнейшем этот метод стал очень популярным, так как он позволяет не только наблюдать за динамикой кожного процесса, но и оценивать эффективность лечения и качество ухода за кожей [88, 117].

Тест на общую угревую нагрузку (TAL, Total Acne Load) позволяет оценить общую тяжесть акне, основывается на подсчете разных элементов сыпи, как на всем теле, или на каком-нибудь одном его участке [71, 103].

Американская академия дерматологии (AAD) представила классификацию акне, дополнения в которую внесены в 2000 г. группой авторов [86]. Российские дерматологи, придерживающиеся в клинической практике AAD, считают, что данная система классификации наиболее полно отражает тяжесть течения акне. Однако данный метод часто используют в модификации, согласно которой классификация AAD отражает только различные степени тяжести проявлений акне: I степень - закрытые и открытые комедоны, а также единичные папулы; II степень - от 10-15 папул и незначительное количество пустул; III степень - выраженные воспалительные элементы, представленные множественной папуло-пустулезной сыпью, единичными узлами; IV степень - выраженная

воспалительная реакция в глубоких слоях дермы, с крупными узлами, кистами [122] .

В 1997 году Doshi с коллегами представили метод Global Acne Grading System (GAGS). На основании этого метода, на лице, груди и спине были выделены 6 зон (лоб, каждая щека, нос, подбородок, грудь и верхняя часть спины). Оценка для каждой зоны состоит из наиболее тяжелых поражений, умноженных на площадь поражения, баллы затем складываются. При общей оценке от 1 до 18, степень классифицируется как легкая, от 19 до 30 - умеренная, 31-38 - тяжелая степень и больше 39 - очень тяжелая [88].

В 1998 году Dreno и его коллегами был предложен метод оценки СТА - Leeds Acne Grading System, а в 1999 году пересмотрен и преименован в Leeds Revised Acne Grading System O'Brien и его коллегами [88, 117]. Данный метод оценки опирался на фотографический стандарт акне для лица, спины и груди, в нем было выделено 12 степеней тяжести для лица и 8 степеней тяжести для верхней части груди и спины.

Оценочная шкала для общей тяжести IGA (Investigator's Global Assessment scale) была предложена Allen и Smith Jr. Они представили исключительно текстовые описания для линейной шкалы от 0 до 8 в отличие от шкалы Кука. Оценочная шкала IGA коррелирует с воспалительными и невоспалительными элементами акне и применяется для оценки степени тяжести при наличии высыпаний на лице, груди и спине [60]. Для IGA был продемонстрирован более высокий уровень корреляции по сравнению с Leeds Revised Acne Grading System [103].

Метод оценки Comprehensive Acne Severity Scale (CASS) - модификация IGA был введен в клиническую практику в Малайзии. Оценки степени тяжести акне, полученные с помощью CASS, статистически значимо коррелировали с оценками Leeds как в начале исследования, так и через 6 месяцев после стандартного лечения акне. Однако, как отмечают исследователи, CASS проще в использовании, чем техника Leeds и больше



подходит для клинической практики [103].

Учитывая накопленный опыт и большое количество методов оценки степени тяжести акне, врачи-дерматологи пытаются выбрать наиболее эффективные и воспроизводимые в существующих условиях методы, актуализируя задачу унификации и контроля применения этих методов. Для этого в ряде стран приняты стандарты для оценки тяжести клинических проявлений акне и применения лекарственных средств для терапии этого заболевания, учитывающие международный опыт, рекомендации экспертов и национальные особенности. Так, например, в США широко применяется - IGA, в Малазии - CASS. В настоящее время в Российской Федерации, в отличие от других стран нет общепринятой методики оценки степени тяжести акне. Отсутствуют и удобные механизмы расчета, позволяющие быстро оценивать тяжесть акне в повседневной практике и клинических исследованиях [2].

### **1.3. Потенциал флуоресцентной диагностики акне**

Проводя клиническое обследование, врачи используют методы прямой визуальной оценки, а также обычную или цифровую фотографию со вспышкой для оценки степени тяжести акне [93]. Однако эти методы являются во многом субъективными и оценка отдельных элементов акне (например, микрокомедонов) с точной классификацией степени тяжести не представляются возможными, как и оценка микроповреждений кожи. Наиболее совершенным фотографическим методом диагностики считается цифровая флуоресцентная фотография в параллельно-поляризованном свете, используемая как для оценки акне- повреждений, так и для изучения динамики патологического процесса в коже на фоне терапии [125].

Флуоресцентная диагностика - это неинвазивный метод диагностики, основанный на индуцированной и эндогенной флуоресценции порфиринов, вырабатываемых *S. acne*. Диагностику пораженных участков кожи

проводят с помощью спектров флуоресценции, при этом происходит четкая визуализация наличия, расположения и границ элементов акне. При проведении флуоресцентной диагностики акне врач наблюдает флуоресцентное фолликулярное свечение. В качестве диагностических критериев могут выступать различия в эмиссионных спектрах или спектрах возбуждения собственной флуоресценции [19, 26, 110]. Доказано, что интенсивность фолликулярной флуоресценции увеличивается пропорционально степени тяжести акне. Следовательно, объективным признаком раннего регресса заболевания является достоверно определяемое снижение фолликулярной флуоресценции на фоне терапии [93].

В 1996 г. L.C. Lucchina с коллегами предложили метод флуоресцентной диагностики акне [73]. А уже в 1997 г. S.B. Phillips с соавторами стали первой группой, которая изучила возможность использования флуоресцентной фотографии в параллельно-поляризованном свете для диагностики акне. Исследователи показали, что при использовании флуоресцентной фотографии в параллельно-поляризованном свете повышается визуализация особенностей кожи, цвета, а за счет этого облегчается подсчет акне-элементов. Отечественные исследователи под руководством О.М. Деминой также показали, что свечение в ультрафиолетовом спектре у больных акне отличается от здоровых лиц [7]. Однако по данным, полученным Richter С. с соавторами, применявшими флуоресцентный анализ для оценки тяжести акне, он уступает подсчету элементов акне, видимых невооруженным глазом [91]. Кроме того, есть указания на то, что у части пациентов вообще не обнаруживается связанной с *S.acnes* флуоресценции [119]. Таким образом, использование феномена флуоресценции *in vivo* в оценке эффективности терапии акне остается дискуссионным.

E.Rizova и A.Kligman использовали флуоресцентную фотографию в параллельно-поляризованном свете в сочетании с видеомикроскопией и

измерением выработки кожного сала. Они также рассматривали влияние 0,1% геля адапален на воспалительные и невоспалительные элементы акне. Было выявлено, что адапален эффективен в предотвращении развития новых поражений и хорошо подходит для лечения как воспалительных, так и не воспалительных акне [93].

В последние годы за рубежом активно вводится новый эффективный неинвазивный метод определения степени тяжести акне - цифровая эпилюминесцентная микроскопия (дерматоскопия). Эпилюминесцентная микроскопия позволяет изучать кожу, не повреждая её в режиме реального времени [26]. Методика дерматоскопии за последние десятилетие значительно усовершенствовалась и широко внедряется в практическое здравоохранение Австралии, США, Канады и стран Евросоюза (Австрия, Германия, Италия). Это связано с тем, что эпилюминесцентная микроскопия является полезным инструментом в диагностике многих заболеваний кожи, увеличивает точность клинической диагностики и усиливает уверенность дерматолога в клиническом диагнозе [25, 34].

Таким образом, цифровая эпилюминесцентная микроскопия - это диагностическая технология "*in vivo*", которая позволяет видеть кожу под увеличением и уменьшает количество отражённого от поверхности кожи света, уменьшает рефракционные и дифракционные искажения, помогая врачу- дерматологу лучше визуализировать исследуемые структуры [25]. В этом плане представляет интерес методика, которая позволила бы объединить возможности видеодерматоскопии и флуоресцентной диагностики кожи.

#### **1.4. Оценка психоэмоционального статуса и качества жизни пациентов с акне**

Акне может быть психологически разрушительной болезнью для пациента, т. к. заболевание проявляется на видимых частях тела (лицо, зона

декольте, спина). У многих пациентов, длительное время страдающих акне, специалисты наряду с дерматозом часто выявляют тревогу, депрессию, социофобию. Акне может приводить к неприятию своей внешности (дисморфофобии), что сопровождается высоким риском самоубийства [3, 9, 78, 81, 90].

Исследователи отмечают, что в жалобах пациентов чаще всего преобладают психосоциальные переживания, а не конкретные кожные недостатки [35]. Раздражительность, обидчивость, депрессивное состояние, чувство собственной неполноценности, неверие в возможное излечение - все это усугубляет течение акне. Вполне оправданно отнести акне к числу психосоматических дерматозов, для которых характерно наличие психовегетативных нарушений, нахождение в состоянии хронического стресса, социальной дезадаптации [89]. Наличие хронического кожного процесса в сочетании с персистирующей психотравматической ситуацией может приводить к фиксации больного на своем заболевании и заранее определять неэффективность общепринятой терапии [3, 106].

Потребность в изучении и измерении степени психоэмоционального неблагополучия при акне привела к созданию психологических тестов - APSEA, CADI, ДИКЖ, оценивающих психоэмоциональное состояние и качество жизни специально для пациентов, страдающих акне. Оценка влияния акне на качество жизни позволяет понять дерматологу болезнь с точки зрения пациента и помогает в выборе наиболее подходящего лечения для больного [48]. Данные тесты можно использовать как до, так и после лечения. Психологические тесты помогают пациенту повысить психологическую мотивацию к лечению [103].

Дерматологический индекс качества жизни (ДИКЖ или DLQI) - это простой опросник, состоящий из 10 вопросов, разработан в 1994 году Finlay и Khan и стал первым в дерматологической практике инструментом для оценки качества жизни [53]. ДИКЖ является наиболее часто используемым

инструментом в изучении рандомизированных контролируемых исследований в области дерматологии. ДИКЖ используется для оценки влияния различных дерматозов (например, псориаз, витилиго и др.) на качество жизни больных [2].

Шкала APSEA была разработана для оценки психологического и социального эффекта акне. Позволяет оценить влияние акне на повседневную жизнь человека, его настроение и самооценку. Опросник включает в себя 15 пунктов, 9 из которых оценивается по линейной визуальной аналоговой шкале от 0 до 10, а остальные 6 - выбор ответа, оценивающийся 0, 3, 6 или 9. Максимально возможное значение 144 демонстрирует очень сильное влияние акне на повседневную жизнь респондента [103].

Тест ADI состоит из 48 пунктов и затрагивает 8 различных областей жизни человека: психологическую, физическую, отдых, занятость, самосознание, социальную реакцию, уход за кожей и финансовую. Тест CADi представляет собой упрощенный опросник ADI, состоящий из 5 пунктов. CADi был разработан для рутинного клинического использования. Пункты 1 и 2 относятся к психологическим и социальным последствиям акне; 3 - к распространению процесса на груди и спине; 4 - психологическое состояние пациента; 5 - субъективная оценка пациента о текущей серьезности высыпаний. Чем выше оценка, тем хуже качество жизни пациента. Индекс CADi оценивает степень социальной дизадаптации, связанной с акне [2].

Aspe-QoL состоит из 19 пунктов внутри 4 областей (самовосприятие, ролевые эмоциональные, ролевые социальные и симптомы), основано на выборе ответа. Каждый пункт оценивается от 0 до 6 [52, 103]. Тест Aspe-Q4 - это сокращенный до 4 пунктов опросник Aspe-QoL, имеет более короткое время завершения, является практичным и клинически значимым для использования дерматологами в амбулаторных условиях.

С.А. Монахов (2005) предложил метод, направленный на повышение эффективности терапии акне и устранение психоэмоциональных расстройств у больных. Данный метод основывается на математическом расчете терапевтического индекса акне Монахова (ТИАМ), включающего оценку тяжести и распространенности кожного поражения, пол пациента, наличие ПЭР, что позволяет осуществить дифференцированный подход к назначению конкретных схем терапии. Расчет ТИАМ производится по специальной системе, где каждое значение оценивается по 2-х балльной шкале. В основу оценки степени тяжести акне положена модифицированная классификация ААД [2].

Несмотря на участвовавшее использование ряда оценочных механизмов для качества жизни при акне, большинство исследований ориентировано на сбор информации в ходе интервью с врачом на клиническом приеме, что ограничивает масштаб сбора данных и может влиять на их интерпретацию. В этом отношении представляет интерес сбор данных непосредственно у пациента, в частности — с помощью анонимных опросников. Не хватает данных и о динамике оценочных показателей качества жизни в ходе лечения, а также их взаимосвязи с предыдущим опытом лечения.

### **1.5. Микробиом кожи и сально-волосяных фолликулов желез**

Кожу человека сегодня рассматривают, с одной стороны, как барьер, защищающий макроорганизм от внешних воздействий, а с другой - как микробиом, сложную экосистему, где сообщества микроорганизмов живут в диапазоне определенных физиологических условий. Эти условия, как и результаты исследований кожного микробиома, определяются локализацией - исследуемым участком кожи [8, 50, 66].

Классическими микробиологическими и современными молекулярногенетическими исследованиями показано, что на состав микробиома кожи влияют: возраст, пол, участок кожи, уровень гигиены и

тип используемых моющих средств, климат, раса, профессия, и другие [85]. Филогенетический анализ последовательностей генов 16S рРНК выявил большее видовое разнообразие, чем при использовании культивирования [66], что можно объяснить тем, что большинство жизнеспособных микроорганизмов, населяющих кожу, не дают роста на питательных средах [85]. В целом установлено, что физиологически сопоставимые участки кожи заселены сходными сообществами микроорганизмов. Среди крупных таксонов преобладают Actinobacteria (51,8% биоты), Firmicutes (24,4%), Proteobacteria (16,5%), Bacteroidetes - 6,3%. Среди 205 выявленных родов бактерий, более чем 62% исследуемого материала пришлось на *Corynebacterium* (22,8%; Actinobacteria), *Cutibacterium* (23,0%; Actinobacteria), *Staphylococcus* (16,8%; Firmicutes). На коже взрослого человека так же распространены *Micrococcus*, *Brevibacterium*, *Acinetobacter*, *Dermabacter* и др [50, 66]. Количество микроорганизмов на коже у здорового человека постоянно меняется и зависит от сезона, достигая максимума зимой и минимальных значений - летом [22]. С 1980-х гг. изучается роль этих групп бактерий и дрожжей рода *Malassezia* при наиболее распространенных ассоциированных с ними заболеваниях кожи - акне, атопическом дерматите, себорейном дерматите и др.

Особой формой организации микробиома является биопленка - подвижное, непрерывно изменяющееся гетерогенное сообщество [50]. Известная роль, бактериальных и грибковых биопленок в патогенезе и устойчивости к терапии многих инфекций. Образование биопленки - многоступенчатый процесс, с последовательным прикреплением микробов к поверхности, затем перманентной адгезией к субстрату, и, по мере размножения микроорганизмов и роста колоний - дифференцировкой и обменом генами. На последнем этапе следует формирование внеклеточного полимерного вещества, приводящего к прочному прикреплению бактерий к поверхности, в том числе - к стенкам сальноволосяного фолликула, что

может иметь значение при формировании комедонов [64]. Биопленка существенно повышает толерантность микроорганизмов, находящихся в матриксе, к антимикробным агентам, иммунной системе хозяина и стрессам окружающей среды: например, ограничения в питании и кислороде. Концентрации большинства антибиотиков, требуемые для удаления или уничтожения бактериальной биопленки, фактически превышают максимальные терапевтические дозы [42].

Резистентные к антибиотикам бактерии могут выделять связывающие антибиотик белки или защитные ферменты, защищая все чувствительные к данному препарату бактерии в биопленке [116]. Возможна передача генов устойчивости к антибиотикам, в том числе между различными видами и родами бактерий [33]. Выявлена передача генов кожными стафилококками, от симбионта *S. epidermidis* к высоко патогенному штамму резистентного к метициллину (MRSA) *S. aureus* [47].

На участках кожи, богатых сальными железами, преобладают кутибактерии и стафилококки [66]. Сальная железа формирует почти лишённую кислорода нишу, заселяемую у основания такими факультативными анаэробами, как *Cutibacterium* spp., а в области устья - липофильными аэробами, например, *Malassezia* spp. Плотность заселения кожи кутибактериями на лице и голове может достигать  $1 \times 10^5$  КОЕ/см<sup>2</sup>, заметно возрастая в пубертатном периоде и стабилизируясь к 25 годам [99].

Постоянство состава микробиома сальных зон кожи, наряду с доступностью триглицеридов для преобладающих там кутибактерий, считается характерным для кожи человека. Преобладание гидрофильной грамм-негативной фракции микробиома и стафилококков с постоянными сменами видового состава характерно для участков кожи, богатых потовыми железами. Считается, что на сальных участках кожи как среда кожного сала, так и деятельность кутибактерий, препятствуют колонизации кокковой флорой [99].



Удаление резидентного микробиома в ходе противомикробной терапии может приводить к заселению сальных участков кожи нетипичным для них микробиомом. Кроме того, действие фармакологических препаратов, стимулирующих или подавляющих активность сальных желез, оказывает заметное влияние на содержание кутибактерий. Отмечено, что у мужчин старше 20 лет *S. acnes* выделяются с кожи в меньших количествах, чем у женщин [99].

Оценку микробиома при акне и других дерматозах в современных условиях может осложнять распространяющееся носительство кожных стафилококков, включая *S. aureus* и их устойчивость к антибиотикам. В частности, в дерматологической клинике *S. aureus* выделяется у 13-59% пациентов и у 15-26% медицинского персонала, 45-61% из них - MRSA штаммы [46, 83]. Регулярное, с частотой около 26%, выделение *S. aureus* отмечается также у родственников пациентов с разными нозологиями и у врачей общей практики [55, 113].

Для оценки микробиома сально-волосяного фолликула используются методы соскобов, отпечатков или пункционная биопсия отдельных фолликулов. Однако даже последний, эффективный и трудоемкий метод показывает, что не из каждого фолликула могут быть выделены микроорганизмы. J. Leeming с коллегами показали, что в норме лишь из 12% фолликулов выделяются кутибактерии. Выделяемость из фолликулов стафилококков, в основном *S. epidermidis*, составляет около 4%, а грибов *Malassezia* - 13 %, не менее трети фолликулов являются стерильными. При акне кутибактерии и стафилококки выделяются из 17% и 10% фолликулов, соответственно [69; 99].

Оценки микробиома из очагов акне также может давать расходящиеся и не всегда легко интерпретируемые результаты. Посевы из комедонов дают равную или сходную частоту выделения кутибактерий и стафилококков - 51-96%. Сложные методы оценки микробиома: цианоакрилатный метод и

микросрезы при биопсиях кожи не выявили существенных различий между содержанием *C. acnes* на неповрежденной коже и в элементах акне, а часть комедонов оказалась стерильной [99]. Из папулезных элементов акне при посеве чаще выделяются кутибактерии, в большей степени из зрелых элементов сыпи. При этом стерильными оказываются 20-54% папул. Часть пустул при акне также оказывается стерильной, однако чаще выделяются и кутибактерии (около 70%), и стафилококки (около 60%) [99]. По данным С.Н. Рахмановой и соавторов из 34 видов микроорганизмов, выделенных из комедонов, чаще встречались: кутибактерии, *Malassezia* spp., стафилококки и *Candida* spp.; из пустул - стафилококки, *Candida* spp., *Malassezia* spp. и кутибактерии (в порядке уменьшения частоты выявления) [22].

Критика концепции, рассматривающей *C. acnes* как единственную бактерию - «виновника» воспалительных явлений при акне, основывается не только на неудачах обнаружения ее в фолликулах и различных элементах акне [126]. Показано, что до 28% воспалительных элементов акне могут развиваться *de novo*, минуя стадию комедонов, что дает больше оснований для взаимосвязи воспаления и присутствия бактерий на поверхности кожи [126].

Представления о неспособности *C. acnes* индуцировать комедогенез или запускать первичные звенья воспалительного процесса основываются, прежде всего, на суждениях *post hoc*. С этих позиций, динамика роста *C. acnes* и других микроорганизмов при акне является не причиной, а следствием изменившейся среды сально-волосяного фолликула [99]. Допускается роль *C. acnes* как участника воспаления за счет метаболизма липидов [62] или индуктора каскадов цитокиновых реакций, лиганда рецепторов кератиноцитов и иммунокомпетентных клеток (интегрины, Toll-подобные рецепторы) [104].

Патогенный потенциал других родов микроорганизмов, выделяемых

с кожи, из сально-волосяных фолликулов и различных элементов акне почти с той же частотой, что и *S. acnes*, так же описаны. Общеизвестны липофильность и участие в метаболизме кожного сала *Malassezia spp.*; взаимодействие кожных стафилококков с рецепторами иммунокомпетентных клеток кожи и кератиноцитов подробно изучены на моделях псориаза, атопического дерматита и пиодермий. Кроме того, данные исследований о потенциальной роли и характеристиках тех или иных микроорганизмов в патогенезе акне следует рассматривать применительно к представлениям как о фазах протекающего во времени процесса, так и о различной популяции пациентов с акне. Очевидно, что состав микробиома на начальных стадиях развития элементов акне и в развитой стадии воспаления, в комедональной, пустулезной и узловой формах заболевания может различаться [99]. Точно так же можно рассудить, что у подростков с дебютом акне и у зрелых пациентов с многолетним анамнезом и опытом лечения, в том числе антимикробными препаратами, состав микробиома может быть различным. Однако этот вопрос требует специального исследования.

#### **1.6. Антибиотическая резистентность микробиома у пациентов с акне**

Исследования, нацеленные на изучение резистентности *S. acnes* к антибиотикам у больных акне, весьма многочисленны [10, 49, 79, 111]. На большой выборке из ряда европейских стран в 2003 г. была показана повсеместная устойчивость *S. acnes* к макролидным антибиотикам, в том числе перекрестная к эритромицину и клиндамицину. Достоверной оказалась взаимосвязь между устойчивостью кутибактерий к эритромицину и ранее применявшимся в лечении акне у тех же пациентов наружным препаратам эритромицина и системным антибиотикам [95]. Данные по *S. acnes* европейских исследователей дополняются работой Hassanzadeh с

коллегами, использовавших штаммы, полученные в анаэробных и аэробных культурах от больных с пустулезной и кистозно-узловой формами акне, и везде получивших обильный рост *S. aureus* и *S. epidermidis*. Устойчивость к эритромицину и клиндамицину в данной работе была выявлена в 52% и 50% штаммов бактерий, соответственно [59]. Устойчивость к антибиотикам для одновременно выделяемых *C. acnes* и *S. aureus* не всегда удается продемонстрировать, несмотря на достоверную взаимосвязь устойчивости с предшествующим лечением антибиотиками [109]. Тем не менее, известен феномен плазмидного переноса резистентности к эритромицину между стафилококками и другими родами бактерий [68].

Некоторые вторы выделили 85,2% штаммов, устойчивых к эритромицину, 43,8% - к клиндамицину и 47,1% - к доксициклину. Однако в данной работе обследован всего 61 пациент, и при большом количестве оцененных антибиотиков и антисептиков изучение взаимосвязи устойчивости с клинической картиной и опытом предшествовавшего лечения не проводилось. Показано, что в ходе лечения акне наружными препаратами эритромицина в течение 12 недель вероятность обнаружения популяции коагулазо-негативных стафилококков на коже вырастает до 98% и не снижается впоследствии, причем не только в зонах лечения, но и на коже других локализаций и на слизистой носа [77].

Вопрос о колонизации кожи *S. aureus* в ходе лечения акне антибиотиками и развитии устойчивой к тетрациклину популяции этих бактерий вызывает дискуссию в последнее время [51]. Однако такая взаимосвязь показана для штаммов *S. aureus* и *Streptococcus pyogenes* из полости рта и глотки, что поднимает вопрос о влиянии терапии акне на устойчивость возбудителей других инфекций [75].

### **1.7. Оценка эффективности наружной терапии**

Одним из наиболее рациональных методов оценки эффективности

наружной терапии считается средний процент регресса (СПР) всех или определенных элементов сыпи (MPR, mean percent reduction) [38]. Процент регресса обычно рассчитывается для определенного типа элементов сыпи как доля от их исходного количества к концу периода наблюдения. В сравнительных исследованиях этот показатель может определяться как относительный, т.е. разность СПР изучаемой (т.н. «активной») схемы терапии и плацебо, или схемы сравнения. В частности, при анализе двух крупных сравнительных исследований III фазы для современных комбинированных препаратов в форме геля, выпускаемых за рубежом, были установлены следующие показатели СПР: 49% для Duac (5% ВРО и 1% клиндамицин), 47% для Benzacilin (5% ВРО и 1% клиндамицин) и 41% для Ziana (0,025% третиноин и 1,2% клиндамицин) [38]. При этом для большинства наружных препаратов, изученных в терапии акне за рубежом, средние абсолютные показатели СПР обычно находятся в пределах 40-50% к концу стандартного 12-недельного периода наблюдения [38, 57].

Использование показателей СПР и сходных принципов оценки требует подсчета элементов сыпи в одной или нескольких локализациях. В отечественной литературе можно указать на два исследования, включавшие отдельный подсчет воспалительных и невоспалительных элементов - многоцентровое исследование эффективности терапии азелаиновой кислотой [13] и исследование эффективности геля «Изотрексин» [15]. Эти исследования не были сравнительными, однако включили достаточное количество пациентов (110 и 32, соответственно). В первом из них, где наружное средство использовалось в составе комплексной терапии, к концу 8-недельного срока наблюдения средние показатели индекса ТАЛ изменились с 33,4 до 13 при легкой форме акне и с 47,1 до 28,5 при средней форме, т.е. СПР составил 61% и 39,4% соответственно. Во втором - к концу 8-недельного срока наблюдения были отмечены СПР по невоспалительным элементам акне 38,3%, а по воспалительным - 31,2%. Подсчет элементов

сыпи может стать более объективным, если его сочетать с клинической фотографией или видеодерматоскопией.

### 1.7.1. Топические ретиноиды

Эффективность применения топических ретиноидов (ТР) при акне доказана в многочисленных двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях (класс рекомендаций I/II, уровень достоверности A) [39, 74]. Она обусловлена действием ретиноидов на основные патогенетические механизмы развития акне: комедонолитический эффект, устранение фолликулярного гиперкеркератоза, противовоспалительное действие, что приводит к снижению количества *S. acne* за счет устранения анаэробных условий в протоках [107].

На сегодняшний день в наружной терапии акне применяется следующие дериваты витамина А: третиноин, изотретиноин, адапален и тазаротен [122], из них в Узбекистане разрешены к применению изотретиноин и адапален. Различия в эффективности и переносимости различных ретиноидов объясняются их взаимодействием с разными рецепторами к ретиноевой кислоте (retinoic acid receptor, RAR). Действие третиноина опосредовано альфа-, бета- и гамма- рецепторами, тазаротена и адапалена бета- либо гамма-рецепторами.

Топические ретиноиды являются препаратом выбора при комедональной форме акне, а также в качестве поддерживающего лечения после терапии системными ретиноидами. В комбинации с другими агентами ТР входят в стандарты лечения средних и тяжелых форм акне. В мировой практике применяются комбинированные препараты ретиноидов с БПО (2,5% БПО + адапален 0,1%) и клиндамицина фосфатом (1,2% клиндамицин + третиноин 0,025%) [122].

Преимущество ТР над системными ретиноидами - это возможность

проводить терапию дерматозов, не вызывая различных системных побочных эффектов. Применение ТР может быть ограничено только развитием ретиноидного дерматита, который проявляется сухостью, шелушением и эритемой кожи в области нанесения препарата. Ретиноидный дерматит не требует проведения специальных мероприятий по его устранению. Более того, выраженность дерматита в начале лечения предвещает лучший терапевтический и косметический эффекты к концу терапии [20]. Побочные эффекты можно снизить при использовании косметических увлажняющих кремов, что не снижает эффективности лечения [24, 67]. Фоточувствительность, развивающаяся в ходе терапии ТР, требует назначения фотозащитных средств в дневное время.

Эффективность ТР возрастает прямо пропорционально увеличению их концентрации, одновременно, возрастает риск развития побочных эффектов [41, 43]. По данным многочисленных исследований, эффективность ТР убывает в ряду тазаротен > адапален > третиноин [43, 65, 100, 115]. Переносимость адапалена лучше, чем различных концентраций третиноина [56]. Однако сравнительный анализ эффективности и безопасности ТР затрудняется тем, что во всех исследованиях применяются различные формы и дозировки ТР.

### **1.7.2. Топические антибактериальные препараты**

Топические антибиотики (ТА) накапливаются в сально-волосяном фолликуле и, предположительно, оказывают противовоспалительное и антибактериальное действие [77]. Однако ТА не оказывают комедонолитического действия, поэтому рекомендуется их применять при преобладании у больного папуло-пустулезных элементов [20, 21]. Эффективность наружной антибиотикотерапии доказана в клинических исследованиях (класс рекомендаций I/II, уровень достоверности А) [5, 30, 32, 37, 70], однако их применение ограничивается развитием резистентности микробиома кожи.

Рост резистентности микроорганизмов к антибиотикам является общемировой проблемой. Если в 1978 году только 20% *S. acnes* были резистентны к антибиотикам, то на сегодняшний день сообщается об устойчивости 2/3 штаммов [70, 94]. Во многих странах к макролидам резистентно до 50% штаммов *S. acnes* [111], в Индии и Испании - более 90% штаммов [95, 96]. Данные об устойчивости к клиндамицину в различных странах отличаются: от минимальных в Японии (8,3-18,8%) до максимальных (75-90%) в Испании, Греции и Индии [79, 95, 96]. Минимальная резистентность *S. acnes* отмечается в Нидерландах, Венгрии и Чили, что связано с рецептурным отпусканием антибиотиков, либо с их меньшей доступностью [95, 97]. По данным Н.Н. Потекаева, в Узбекистане 35-40% штаммов *S. acnes* резистентны к одному или более антибиотикам, 8% штаммов - к 3 антибиотикам и более. 26,5% штаммов *S. acnes* резистентны к эритромицину, 13% - к тетрациклину и доксициклину. Мало штаммов, устойчивых к клиндамицину и миноциклину [21]. В то же время, группой В.Г.Арзуманян выявлена устойчивость 85,2% штаммов *Staphylococcus spp.* к эритромицину, 43,8% - к клиндамицину и 47,1% - к доксициклину [10].

В 2009 году эксперты Глобального альянса разработали ряд мер по предотвращению роста антибиотикорезистентности, основной из которых является применение антибиотиков только в составе комбинированной терапии с ретиноидами или с ВРО. Рекомендуется также не прерывать лечения антибиотиками, не применять разные антибиотики одновременно наружно и системно; не менять антибиотики в ходе курса терапии акне; не применять антибиотики для длительной поддерживающей терапии [107].

Монотерапия ТА приводит не только к неудачам в терапии акне, но также переносу факторов резистентности другим бактериям и появлению мультирезистентных штаммов микробиома кожи [45, 77, 111]. Показано, что наружное применение эритромицина приводит к росту резистентной



микробиома не только в области нанесения, но и в отдаленных локализациях [77].

В настоящее время в наружной антибактериальной терапии акне наиболее широко применяются эритромицин и клиндамицин (класс рекомендаций I/II, уровень достоверности A) [122]. Анализ применения ТА при акне в США, охватывающий 94,5 миллионов посещений дерматологов по поводу акне за 20-летний период, показал увеличение частоты применения клиндамицина, тогда как эритромицин практически не назначается [32]. Эта тенденция полностью соответствует отечественным и зарубежным клиническим рекомендациям, предпочтение в которых отдается клиндамицину, благодаря его большей эффективности и меньшей вероятности развития резистентности *C. acnes* или *Staphylococci* [27, 122].

Эффективность клиндамицина в качестве монопрепарата доказана в клинических исследованиях [5, 23, 37, 118]. По данным мета-анализа, охватывающего 14 клинических исследований, 10-12 недельная монотерапия 11,2% клиндамицином позволяет снизить общее число воспалительных элементов акне на 45% [98]. В. Bhavsar с соавт. сообщают об уменьшении воспалительных элементов на 60,6% при применении 1% геля клиндамицина фосфата и на 73,4% при применении нано-эмульсии - новой формы клиндамицина. Индекс TAL в этой работе снизился на 51,9% и 69,3%, соответственно [37]. Топический клиндамицин хорошо переносится пациентами, побочные эффекты включают жжение, шелушение и чувство стянутости кожи. Представляет интерес изучение клинических эффектов доступных лекарственных форм клиндамицина.

### **1.7.3. Комбинированная наружная терапия акне**

Эффективность наружной терапии акне возможно повысить за счет комбинирования препаратов, действующих на различные патогенетические механизмы развития акне. При этом происходит потенцирование действия активных компонентов препарата, снижается вероятность развития

резистентности микробиома к ТА, увеличивается комплаенс, улучшается переносимость одного или нескольких компонентов препаратов, что позволяет сократить сроки лечения УС [15, 24, 70, 107, 115]. В 2009 году эксперты Глобального альянса на основании данных 36 масштабных исследований с участием 16000 пациентов признали комбинированные препараты ТР и ТА приоритетным подходом в терапии большинства больных, страдающих акне легкой или среднетяжелой степени (доказательная база - уровень А1). Комбинированные препараты «ТА+ТР» оказывают влияние на 3 из 4 звеньев патогенеза развития акне: нарушение фолликулярной кератинизации, колонизацию *P.acnes* и воспаление, ТР оказывают комедонолитический и антикомедоногенный эффекты, в некоторой степени — противовоспалительный эффект, а ТА — антимикробный и противовоспалительный эффекты [107].

В Федеральных клинических рекомендациях по ведению больных акне в качестве комбинации «ТР+ТА» выбраны адапален и клиндамицин, которые рекомендуется назначать курсом на 2-4 недели с последующим переходом на наружную терапию ретиноидами [27]. Эффективность этой комбинации по сравнению с монотерапией ТА доказана в нескольких работах. В мультицентровом рандомизированном слепом исследовании с участием 249 пациентов с легкой и средней степенью тяжести акне показана эффективность комбинированной терапии 0,1% гелем адапалена и 1% лосьоном клиндамицина фосфатом по сравнению с монотерапией клиндамицином. По окончательной оценке через 12 недель от начала терапии у пациентов, получавших комбинированную терапию, отмечено достоверное снижение общего числа элементов УС, а также воспалительных и невоспалительных элементов на 46.7%, 75.1% и 55.0%, соответственно. В этой группе также достоверно чаще отмечались побочные эффекты в виде жжения, покраснения и сухости кожи [118]. В работе Zhang JZ. с совт. с применением такой же комбинированной терапии

сообщается об уменьшении общего числа элементов УС, воспалительных и невоспалительных элементов на 75.2%, 42.5% и 75.5%, соответственно [124].

В своей работе Y. Kubota с коллегами сравнивали эффективность комбинации 1% геля клиндамицина и 0,1% геля адапалена в течении 4 недель с последующим переходом на поддерживающую 4-х недельную терапию 0,1% гелем адапалена 1 раз в день или дважды в неделю. Сравнение эффективности проводили по степени тяжести акне, количеству микрокомедонов, количеству кожного сала и индексу оценки качества жизни Skindex-16. Оба протокола показали равную клиническую эффективность. [67].

Известно, что лекарственная форма препаратов может повлиять на эффективность терапии. В рандомизированном открытом многоцентровом исследовании с участием 209 пациентов Prasad S. с соавт. доказали высокую эффективность фиксированной комбинации 0,1% адапалена и 1% клиндамицина в виде нано-эмульсии по сравнению с классической формой геля такого же состава. Достоверные различия выявлены по числу воспалительных элементов и общего их количества и акне: 88,7%, 79.7% и 71.4%, 62.7%, соответственно. Авторы наблюдали побочные эффекты легкой степени выраженности только в группе контроля [87].

Спектр применяемых препаратов ТР, а также их комбинации с ТА, отличается и за рубежом, поэтому данные иностранных исследователей трудно экстраполировать на клиническую практику отечественных врачей. не проводилась сравнительная оценка эффективности и безопасности различных схем комбинированной наружной терапии ТР и ТА при акне в фиксированных и свободных комбинациях. Вместе с тем, такое исследование предоставляется особенно перспективным при условии включения в него разных лекарственных форм, произведенных как в России, так и за рубежом.

Сравнительная оценка результатов, полученных в разных исследованиях, сопряжена с рядом трудностей и до сих пор не находит консенсуса в экспертном сообществе [57, 102]. Наряду с методологическими особенностями учета эффективности, в частности, выбором между фотодокументацией, подсчетом всех элементов полиморфной сыпи, или так называемыми общими или глобальными произвольными оценками, затрудняют изучение сами принципы сопоставления результатов по подгруппам сравнения.

#### **1.7.4. Оценка эффективности наружной терапии**

Одним из наиболее рациональных методов оценки эффективности наружной терапии считается средний процент регресса (СПР) всех или определенных элементов сыпи (MPR, mean percent reduction) [38]. Процент регресса обычно рассчитывается для определенного типа элементов сыпи как доля от их исходного количества к концу периода наблюдения. В сравнительных исследованиях этот показатель может определяться как относительный, т.е. разность СПР изучаемой (т.н. «активной») схемы терапии и плацебо, или схемы сравнения. В частности, при анализе двух крупных сравнительных исследований III фазы для современных комбинированных препаратов в форме геля, выпускаемых за рубежом, были установлены следующие показатели СПР: 49% для Duac (5% ВРО и 1% клиндамицин), 47% для Benzacilin (5% ВРО и 1% клиндамицин) и 41% для Ziana (0,025% третиноин и 1,2% клиндамицин) [38]. При этом для большинства наружных препаратов, изученных в терапии акне за рубежом, средние абсолютные показатели СПР обычно находятся в пределах 40-50% к концу стандартного 12-недельного периода наблюдения [38, 57].

Использование показателей СПР и сходных принципов оценки требует подсчета элементов сыпи в одной или нескольких локализациях. В отечественной литературе можно указать на два исследования, включавшие отдельный подсчет воспалительных и невоспалительных элементов -

многоцентровое исследование эффективности терапии азелаиновой кислотой [13] и исследование эффективности геля «Изотрексин» [15]. Эти исследования не были сравнительными, однако включили достаточное количество пациентов (110 и 32, соответственно). В первом из них, где наружное средство использовалось в составе комплексной терапии, к концу 8-недельного срока наблюдения средние показатели индекса ТАЛ изменились с 33,4 до 13 при легкой форме акне и с 47,1 до 28,5 при средней форме, т.е. СПР составил 61% и 39,4% соответственно. Во втором - к концу 8-недельного срока наблюдения были отмечены СПР по невоспалительным элементам акне 38,3%, а по воспалительным - 31,2%. Подсчет элементов сыпи может стать более объективным, если его сочетать с клинической фотографией или видеодерматоскопией.

#### **1.8. Комплаентность пациентов к лечению**

Как правило, для лечения акне необходимо несколько месяцев, а иногда и лет, а также поддерживающее лечение, которое обеспечит более высокую клиническую результативность и значимое улучшение качества жизни пациентов [11, 61, 80, 107]. Однако невыполнение больными врачебных рекомендаций существенно снижает эффективность лечения [3, 78, 123].

В зарубежной литературе показатель, который отражает степень выполнения пациентом рекомендаций врача, получил название «комплаентность» (англ. «compliance» - готовность, согласие). И хотя комплаентность больного имеет решающее значение для эффективных терапевтических результатов, вопрос о приверженности пациента в значительной степени игнорируется в дерматологической практике при лечении акне [29].

Существуют две основные причины, которые непосредственно влияют на несоблюдение предписаний дерматолога: (1) трудности

отношения пациента с врачом (пациенты неправильно понимают инструкции врача; стратегия выбора лечения не достаточно объяснена; ожидаемый темп улучшения и потенциальные результаты терапии не адекватно воспринимаются пациентом); (2) вопросы, связанные с лечением (пациенты не понимают какие возможны побочные эффекты лечения; пациенту слишком трудно следовать инструкциям и схеме лечения; забывают применять лекарства; пациенты считают, что лечение подобрано неправильно; считают, что стоимость лечения непомерно высока; препарат обладает неприятным запахом; не подходит лекарственная форма и др.) [29, 78].

Чаще при хронических заболеваниях, таких как акне, когда курс лечения длителен и пациент сталкивается с ежедневной рутинной, не все больные следуют рекомендуемой схеме лечения. Более того, эксперты полагают, что много больных, страдающих акне, которые не обращаются за помощью, потому что они считают, что нет подходящего лечения [101, 106].

Фиксированные комбинации лекарственных средств были разработаны с целью улучшения комплаентности пациентов и показали повышенную эффективность при наружной терапии акне по сравнению с монопрепаратами [31, 101]. Входящие в состав комбинированного препарата активные ингредиенты взаимно дополняют друг друга и суммирующий эффект их взаимодействия усиливается. Это упрощает схему лечения и снижает частоту приема лекарственного средства, что значительно улучшает комплаентность наружной терапии [80, 101]. Выявлено, что комбинация 1% клиндамицина с 5% БПО превосходит монотерапию каждого отдельного активного ингредиента. Кроме того, исследователи отмечают, что нанесение комбинированного лекарственного средства 1 раз в сутки для лечения акне, является эффективным и способствует повышению комплаентности пациента [98, 101]. Y.Kubota с коллегами в своем исследовании продемонстрировали равную

эффективность поддерживающей терапий как при применении адапалена ежедневно, так и дважды в неделю. Снижение частоты применения адапалена значительно улучшает комплаенс наружной терапии [67].

Удобная лекарственная форма так же может существенно повлиять на комплаентность и эффективность терапии [29, 98]. Например, БПО широко доступен в различных лекарственных формах: мыло, очищающее средство, крем, гель и лосьон, и выпускается в концентрации от 1% до 10%. Тип кожи и локализация акне-элементов являются определяющими для выбора лекарственной формы. Пациентам с чувствительной кожей следует пользоваться кремом или лосьоном. Однако если поражена значительная площадь груди или спины, то более удобным для больного является применение БПО в форме мыла, при этом улучшается комплаентность [57]. В ходе 12-недельного сравнительного мультицентрового слепого рандомизированного исследования (592 больных) эффективности и безопасности терапии пациенты, страдающих акне, применяли 1% гель клиндамицина 1 раз в день, или наносили 1% раствор клиндамицина на кожу 2 раза в день. Выявлено, что терапия акне 1% гелем клиндамицина, назначаемым 1 раз в день по эффективности превосходит лечение 1% раствором клиндамицином, наносимым 2 раза в день [30].

Комплаентность повышается за счет хорошей коммуникативной связи «врач-больной». Хорошо, если врач сможет завоевать доверие своих пациентов, рассмотрит возможность более частых визитов, особенно в начале лечения акне, проявит озабоченность пациентом, который пропустил назначения (например, пошлет электронное напоминание), тем самым поможет больному достичь лучших результатов [101, 104, 121].

Не менее важно и то, что низкая приверженность пациентов при наружной терапии антибиотиками может привести к появлению резистентных штаммов возбудителей. Поэтому обоснованным предоставляется предостережение, которые эксперты FDA предлагают

указывать в инструкции по применению любого антибиотика, что «... пропуск приема очередной дозы препарата или преждевременное окончание рекомендованного курса антибактериальной терапии могут сопровождаться снижением эффективности терапии и повышения вероятности развития лекарственной резистентности микроорганизмов» [122].

Таким образом, использование принципа комплаентности является важным как для пациента, так и для лечащего врача дерматолога, а исследование данного феномена перспективно для оценки перспектив наружной терапии УС.



## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Общий дизайн исследования

Исследование проводилось на базе Самаркандского регионального филиала Республиканского специализированного научно-практического центра дерматовенерологии и косметологии с 2020 по 2023 гг. Первый этап отбора пациентов в исследование проводился заочно через систему регистрации, размещенную на сайте

Таблица 1 - Критерии отбора пациентов в исследование

<b>Критерии включения пациентов с акне в исследование:</b>	<b>Критерии исключения пациентов с акне из исследования:</b>
- возраст от 12 до 50 лет	- сведения о непереносимости или гиперчувствительности хотя бы к одному из компонентов предполагаемой терапии
- преимущественная локализация сыпи на лице	- ожидаемое использование косметических процедур в течение срока наблюдения
- легкая и средняя тяжесть акне, не требующие назначения системной терапии	- ожидаемый прием гормональных контрацептивов с антиандрогенами (дроспиренон, ципротерона ацетат (для женщин))
- системная терапия антибиотиками в течение года до начала исследования	
- согласие пациента на участие в исследовании (обследование, регистрация результатов, нанесением препарата)	- ожидаемый прием анаболических стероидов в течение всего срока

- отсутствие беременности
---------------------------

## **2.2. Клиническая характеристика пациентов**

Микробиологический профиль оценивался в группе из 120 пациентов с акне, из которых 80 - женщины, 40 - мужчины (66,7% и 33,3%, соответственно) в возрасте от 12 до 50 лет, средний возраст составил  $30 \pm 8,5$  лет [ $M \pm m$ ]. В соответствии с критериями, тяжелую степень акне имели 12 пациента (10%), среднюю тяжесть - 79 (65,8%) и легкую - 29 (24,2%).

Подгруппу контроля составили 56 лиц без признаков воспалительных заболеваний кожи: 22 мужчины (39%) и 34 женщины (61%) в возрасте от 12 до 50 лет. В подгруппе контроля 27 человек являлись медицинскими работниками (врачами различных специальностей поликлинического звена, средним медицинским персоналом). У всех пациентов регистрировались данные анамнеза: история предыдущих обращений к врачу-дерматологу для лечения акне, применение системных и местных антибактериальных препаратов и системного изотретиноина в течение последнего года.

## **2.3. Лабораторные методы исследования**

Посевы проводили методом отпечатков с наиболее пораженных участков кожи лица и туловища на агаровую среду, помещенную в бакпечатки. Бакпечатки - стерильные герметичные пластиковые контейнеры диаметром 2,4 см и площадью  $4,52 \text{ см}^2$  (производитель «Ленмедполимер», С.-Петербург), заполненные 1,5 мл желточно-солевого агара (среда ЖСА) [1]. Для сбора материала бакпечатку открывали, осторожно прижимали к коже и сохраняли в таком положении в течение 20 секунд, после чего закрывали и помещали в термостат ( $t - 37,5^{\circ}\text{C}$ ) на 48 часов.

Результат анализа оценивали на основании следующих показателей: наличие данного вида (рода) микроорганизмов в перечне клинически

значимых и количество колониеобразующих единиц (КОЕ) в расчете на 1 дм<sup>2</sup> кожи. Расчет производили по формуле:

$$\text{КОЕ1} \times 20 = \text{КОЕ2}, \text{ где}$$

КОЕ1 - число колоний, выросших на бакпечатке,

КОЕ2 - количество КОЕ на 1 дм<sup>2</sup> кожи.

Определение чувствительности к препаратам проводили дискодиффузионным способом по усовершенствованному методу Кирби-Бауэра с помощью индикаторных дисков с антибиотиками марки ДИ-ПЛС-50-01 производства НИЦФ, Санкт-Петербург [17]. Чувствительность выделенной фракции микробиома определяли к следующим антибактериальным препаратам: Оксациллин, Гентамицин, Офлоксацин, Тетрациклин, Эритромицин, Клиндамицин, Хлорамфеникол. Популяцию метициллин-резистентных *S.aureus* (MRSA) оценивали в подгруппе из 45 пациентов с использованием оксациллина. Критерии оценки чувствительности стафилококков представлены в Таблица 2.

Таблица 2 - Критерии оценки чувствительности *Staphylococcus spp.* к антибактериальным препаратам [17]

Антибактериальные препараты	Содержание в диске (мкг)	Диаметры зон ингибиции (мм)			МПК* (мкг/мл)		
		Р	П	Ч	Р	П	Ч
<b>Беталактамы</b>							
Оксациллин	1	<10	11-12	>13	>4	-	<2
Гентамицин	10	<12	13-14	>15	>16	8	<4
Офлоксацин	5	<12	13-15	>16	>8	4	<2
Тетрациклин	30	<14	15-18	>19	>16	8	<4
Эритромицин	15	<13	14-22	>23	>8	1-4	<0,5
Клиндамицин	2	<14	15-20	>21	>4	1-2	<0,5
Хлорамфеникол	30	<12	13-17	>18	>32	8	<16

\*МПК - минимальная концентрация, подавляющая видимый рост исследуемого микроорганизма на плотной среде.

## 2.4. Группы клинического наблюдения

Из числа больных, осмотренных врачом на первом визите, было отобрано 120 пациентов для участия в клиническом исследовании. Средний возраст пациентов составил  $22 \pm 2,3$  года [M $\pm$ m], из них 66,7 % были женщины (n=80), 33,3 % - мужчины (n=40), 33 пациентов имели акне средней тяжести, 87 пациента - легкую.

Все пациенты осматривались врачом на 0, 14, 28, 56 и 84-й день (на протяжении 12 недель). Тяжесть акне у пациентов оценивалась врачом на каждом визите, для чего врачом заполнялась анкета

Для сравнения эффективности различных схем наружной терапии пациенты были рандомизировано разделены на три подгруппы:

- I. Пациенты основной группы (n=40) в качестве наружной терапии получали 1% адапален (гель «Клензит», «Гленмарк», Индия). и 10% хлорамфеникол (линимент «Синтомицин», «Торимед фарм», Узбекистан) с последующим переходом на 1% адапален (гель «Клензит», «Гленмарк», Индия). Каждый из препаратов наносили на пораженные участки кожи 1 раз в сутки.
- II. Пациенты сравнительной группы 1 (n=40) применяли 1% адапален (гель «Дифферин», «Галдерма СА», Швейцария) через день с 1% клиндамицином (гель «Далацин», «Пфайзер», США) с последующим переходом на 1% адапален (гель «Дифферин», «Галдерма СА», Швейцария). Препараты наносили на пораженные участки 1 раз в сутки.
- III. Пациенты сравнительной группы 2 получали фиксированную комбинацию 0,005% изотретиноина и 2% эритромицина (гель «Изотрексин», «Стифел Лабараториз», Ирландия), с последующим

переходом на 0,05% изотретиноин (0,05% мазь «Ретиноевая», «Ретиноиды ФННП» ЗАО, Россия). Препараты наносили на пораженные участки 1 раз в сутки.

Таким образом, в дизайне исследования в каждой подгруппе сравнения был заложен переход на схему лечения без антибиотиков монотерапией наружными ретиноидами. Время перехода в каждой подгруппе определялось врачом по результатам лечения (степень регресса воспалительных элементов акне) во время 3-го или 4-го визита. В ходе наблюдения на каждом визите проводились осмотр пациента, подсчет количества элементов сыпи в разных локализациях, расчет индекса тяжести акне, анкетирование по шкалам качества жизни, оценка соблюдения пациентом схемы лечения и субъективное отношение к ходу терапии.

Оценка эффективности наружной терапии проводилась с помощью расчета среднего процента регресса (СПР), который рассчитывается для определенного типа элементов сыпи как доля от их исходного количества к концу периода наблюдения [38].

## **2.5. Статистическая обработка**

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакета прикладных программ SPSS. Использованы методы сравнения средних, включая однофакторный дисперсионный анализ, а также непараметрического анализа (критерии Манна-Уитни и Вилкоксона), анализ таблиц сопряженности с оценкой критериях и анализ ранговой корреляции по Спирмену, а так же вычисление показателя межочечного согласия.

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ МИКРОБИОМА КОЖИ ПАЦИЕНТОВ С АКНЕ

### 3.1. Общая клиническая характеристика пациентов

С целью сравнения эффективности различных схем наружной терапии акне нами было проведено клиническое исследование, которое являлось открытым рандомизированным, одноцентровым. Отбор пациентов с акне для участия в исследовании проводился в соответствии с критериями, указанными в Таблица 1, однако возраст пациентов был ограничен 12-50 годами. Таким образом, на амбулаторном приеме врачом-дерматологом было отобрано 120 участников, которых рандомизированно разделили на 3 подгруппы, по 40 пациентов в каждой. Основные демографические и клинические характеристики пациентов, принявших участие в исследовании, представлены в Таблица 3. Из таблицы видно, что среди пациентов преобладали женщины (соотношение с мужчинами составило 1:3,1, соответственно) с типом кожи «нормальная к жирной».

Таблица 3 - Основные демографические и клинические характеристики пациентов с акне

Характеристики	Подгруппа			Всего (N=120)
	Подгруппа I (N=40)	Подгруппа II (N=40)	Подгруппа III (N=40)	
<b>Пол</b>				
мужчины, n (%)	9 (22,5)	9 (22,5)	10 (25)	28 (23,3)
женщины, n (%)	31 (77,5)	31 (77,5)	30 (75)	92 (76,7)
возраст (M±m)	21,5±2,3 (18-24)	21,5±2,2 (18-24)	23±2,3 (18-25)	22±2,3 (18-25)
возраст дебюта акне,	13,8 ± 3,8	13,12 ± 1,5	15,08 ± 1,6	14±2,3

возраст макс. клинических проявлений акне (M±m)	15,7 ± 3,5	16,05±3,1	16,4 ± 1,8	16,05 ± 2,8
---	------------	-----------	------------	-------------

### 3.2. Результаты микробиологического исследования

У всех пациентов с акне и лиц подгруппы контроля производился забор мазков-отпечатков с участков кожи, как описано в Главе 2. Из 120 мазков-отпечатков, полученных от пациентов с акне, в 56 (46,7%) случаях забор производили с кожи лица, груди и спины одновременно, в 54 (45%) - с очагов на коже лица, в 6 (5%) - с кожи груди и спины, в 4 (3.3%) - с кожи лица и шеи.

При оценке обсемененности кожных покровов больных акне плотность выделенных культур составила  $3,58 \times 10^3$  КОЕ/дм<sup>2</sup>. Обсемененность оказалась достоверно выше ( $p=0,02$ ) у пациентов-мужчин, чем у женщин ( $4,49$  и  $3,23 \times 10^3$  КОЕ/дм<sup>2</sup>, соответственно). Корреляции между возрастом пациентов и обсемененностью кожных покровов выявлено не было.

Степень обсемененности достоверно коррелировала с локализацией очагов угревой сыпи ( $p=0,013$ ): большие значения выявлены для посевов с кожи лица, меньшие - с кожи спины и груди ( $3,9$  и  $3,0 \times 10^3$  КОЕ /дм<sup>2</sup>, соответственно).

При сравнении обсемененности кожи больных основной и контрольных подгрупп выявлено, что плотность выделенных культур у больных акне выше ( $3,58$  и  $2,15 \times 10^3$  КОЕ /дм<sup>2</sup>, соответственно). Важно отметить, что достоверные различия в обсемененности кожных покровов у больных акне отмечаются только в сравнении с подгруппой медицинского персонала ( $p=0,03$ ). В этой подгруппе обсемененность была выше на коже груди и спины, но не на лице. При сравнении с подгруппой дерматологических пациентов без акне и воспалительных дерматозов, различий в обсемененности выявлено не было.

Степень обсемененности не имела достоверной взаимосвязи с опытом обращения к врачу-дерматологу или лечением системными ретиноидами. Однако, при наличии в анамнезе лечения пероральными формами тетрациклинов показатели обсемененности были несколько выше ( $4,8$  против  $3,57 \times 10^3$  КОЕ / $\text{дм}^2$ ).

Отмечалась взаимосвязь с наличием рубцовых изменений и более тяжелой формой акне ( $p < 0,003$ ). Средние показатели обсемененности составили  $3,46$ ,  $3,62$  и  $4,79 \times 10^3$  КОЕ/ $\text{дм}^2$  для легкой, среднетяжелой и тяжелой форм акне, соответственно.

На втором этапе исследования проводилось определение видового состава стафилококковой фракции микробиома кожи пациентов с акне. Было выделено всего 120 штаммов бактерий, представленных 5 видами рода *Staphylococcus spp.*: 78 штаммов *S.aureus* (65,4%), 20 штамм *S.intermedius* (16,3%), 15 - *S.epidermidis* (12,6%), 5 - *S.haemolyticus* (3,8%) и 2 - *S.saprophyticus* (1,9%) (Рисунок 1). Среди выделенных бактерий преобладали коагулазо-положительные стафилококки (81,7%).

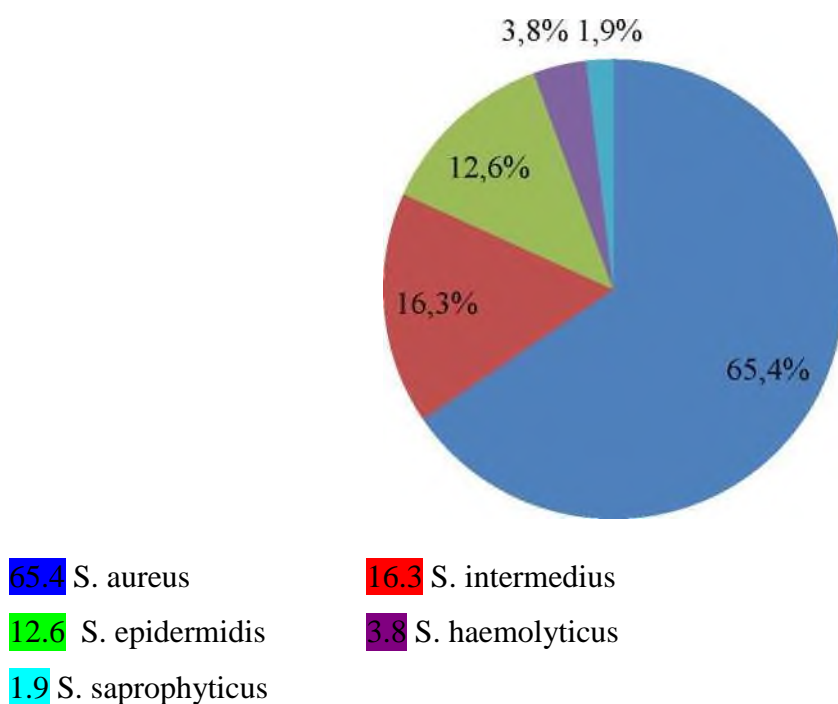


Рисунок 1 - Видовой состав *Staphylococcus spp.* выделенных из очагов



поражения у пациентов с акне

В подгруппе контроля доля штаммов *S.aureus* составила 64,2%, *S.epidermidis* - 7,2%, *S.intermedius* - 21,4% и *S.saprophyticus* - 7,2%. Однако, в контрольной подгруппе *S.haemolyticus* выделен не был (Таблица 4).

Таблица 4 - Видовой состав микробиома кожи пациентов с акне и лиц контрольной подгруппы

Виды стафилококков	подгруппа наблюдения	
	Число выделенных штаммов (n)	% от общего количества штаммов
<i>S. aureus</i>	78	65,4
<i>S. intermedius</i>	20	16,3
<i>S. epidermidis</i>	15	12,6
<i>S. haemolyticus</i>	5	3,8
<i>S. saprophyticus</i>	2	1,9
Итого	120	100,0

Для каждого из выделенных видов *Staphylococcus spp.* в контрольной подгруппе степень обсемененности была в 1,56-2,5 раза ниже, чем в подгруппе пациентов с акне ( $p < 0,05$ ), однако для *S. aureus* это было заметно в меньшей степени. В контрольной подгруппе медперсонала *S. epidermidis* и *S. saprophyticus* были выделены лишь однократно.

### 3.2.1. Результаты определения чувствительности *Staphylococcus aureus* к противомикробным препаратам

Так как основным возбудителем инфекций кожи среди стафилококков является *S.aureus*, мы провели анализ чувствительности

выделенных штаммов *S.aureus* к антибактериальным препаратам. Результаты исследования представлены в Таблица 6 и Таблица 7.

При рассмотрении результатов, полученных в подгруппе пациентов с акне, выявлено, что большинство изолятов *S.aureus* устойчивы к эритромицину, кларитромицину, рокситромицину, азитромицину и тетрациклину: 94,0%, 92,9%, 93,6% и 88,3%. Напротив, чувствительность стафилококков к цефуроксиму, хлорамфениколу, цефотаксиму составила 4,9%, 1,6% и 2,5%, соответственно.

В сравнении пациентов с акне в подгруппе контроля выявлена более высокая резистентность *S.aureus* к эритромицину и рокситромицину ( $p=0,0001$ ). В отношении резистентности *S.aureus* к кларитромицину, котримоксазолу и хлорамфениколу между двумя подгруппами достоверных различий выявлено не было ( $p=0.07$ )

Таблица 6 - Результаты определения чувствительности к антимикробным препаратам штаммов *S.aureus*, выделенных в группе контроля

Противомикробный препарат	Протестировано штаммов	Чувствительности штаммов <i>S.aureus</i> , выделенных от пациентов с акне к противомикробным препаратам					
		Высокочувствительны		Умеренно		Нечувствительны	
		Число штаммов (n)	%	Число штаммов (n)	%	Число штаммов (n)	%
Цефуроксим	33	30	90,9	3	9,1	0	0
Хлорамфеникол	33	32	97,0	1	3,0	0	0
Цефотаксим	33	32	97,0	1	3,0	0	0
Гентамицин	33	25	75,8	3	9,1	5	15,1

Тетрациклин	33	11	33,3	15	45,5	7	21,2
Неомицин	33	16	48,5	7	21,2	10	30,3

Доксициклин	33	12	36,4	12	36,4	9	27,3
Эритромицин	33	0	0	0	0	33	100
Кларитромицин	33	0	0	2	6,1	31	93,9
Рокситромицин	33	0	0	0	0	33	100
Азитромицин	33	1	3,0	8	24,2	24	72,8
Клиндамицин	33	20	60,6	8	24,2	5	15,2
Линкомицин	33	19	57,6	7	21,2	7	21,2
Офлоксацин	33	27	81,8	5	15,2	1	3,0
Ципрофлоксацин	33	26	78,8	6	18,2	1	3,0
Ко-тримоксазол	20	1	5,0	5	25,0	14	70,0
Фузидовая кислота	33	29	87,9	3	9,1	1	3,0

### 3.2.2. Результаты определения чувствительности *Staphylococcus aureus* к оксациллину

В связи с тем, что в настоящее время растет число метициллин-резистентных штаммов *S.aureus* (MRSA), на следующем этапе работы мы определяли их наличие тестированием чувствительности к оксациллину. Оксациллин применяется с этой целью наряду с метициллином для выявления штаммов *S.aureus*, резистентных к **в-лактамам** антибиотикам. Выбор оксациллина обусловлен его более высокой стабильностью при хранении по сравнению с метициллином [6].

Важно подчеркнуть, что такие штаммы ни в одной из исследуемых подгрупп обнаружены не были. Тем не менее, в контрольной подгруппе дерматологических пациентов были выделены устойчивые к оксациллину штаммы *S. saprophyticus* и *S.epidermidis*.

### 3.3. Результаты клинического исследования пациентов с акне

#### 3.3.1. Распространенность сыпи в ходе терапии

Шестнадцать участников выбыли из исследования после 3-го и 4-го визитов (после одного и двух месяцев наблюдения, соответственно). У пациентов, завершивших полный курс лечения через 3 месяца на лице сохранялись элементы сыпи хотя бы в одной из указанных зон. В то же время, анализ динамики распространенности акне позволил выявить ряд различий между показателями на первом и последнем визитах (Таблица 16).

Таблица 16 - Распространенность акне до и после лечения

Локализация элементов сыпи	Доля пациентов с наличием элементов акне, по подгруппам					
	I группа		II группа		III группа	
	Исходн.	3 мес.	Исходн.	3 мес.	Исходн.	Исходн.
<i>Лицо, в том числе:</i>						
Лоб	83,3%	16,8%	78,9%	90,9%	95,7%	100%
Нос	100,0%	13,7%	89,5%	90,9%	82,6%	100%
Щеки	94,4%	12,8%	94,7%	81,8%	91,3%	80,0%
Периоральная	77,8%	9,7%	73,7%	90,9%	69,6%	83,3%
Височная область	88,9%	12,9%	78,9%	100,0%	87,0%	83,3%
Подбородок	100,0%	17,8%	89,5%	100,0%	91,3%	100%
Шея	5,6%	0%	5,3%	9,1%	17,4%	16,7%
Грудь	38,9%	2,3%	42,1%	27,3%	52,2%	50,0%
Спина	38,9%	1,3%	42,1%	54,5%	60,9%	66,7% %

При анализе данных Таблица 16 видно, что в I группе к последнему визиту уменьшилось число пациентов с наличием высыпаний в 5-ти из 6-ти

зон лица, на шее, груди и спине. Во II группе отмечалась положительная динамика в одной из зон лица и на груди, в III подгруппе - в 2-х из 6-ти зон лица, на шее и на груди. В то же время, в каждой из подгрупп были локализации, доля пациентов с наличием элементов акне в которых не изменялась или возрастала. Что может быть объяснено меньшей комплаентностью к назначенному лечению или регионарными особенностями расположения сально-волосяных фолликулов.

### **3.3.2. Динамика тяжести акне в ходе терапии**

Оценка динамики тяжести акне на каждом контрольном визите проводилась путем подсчета всех элементов сыпи. Учитывались как отдельные типы элементов, так и их варианты, входящие в шкалу TAL. Также суммарно оценивали число воспалительных (папулы, пустулы) и невоспалительных (комедоны) элементов.

Среди общего числа больных акне (n=120) достоверные различия среднего числа воспалительных и невоспалительных элементов регистрировались уже со 2 недели по сравнению с началом терапии ( $p<0,001$ ). Выявлены достоверные различия значения индекса TAL на первом визите и на каждом последующем ( $p<0,001$ ).

Общая динамика тяжести акне, оцененная с помощью индекса TAL, представлена в Таблица 8.

Таблица 8 - Динамика тяжести акне по индексу TAI в ходе лечения

Номер визита и срок наблюдения	Значения индекса TAI в подгруппах сравнения		
	Подгруппа I	Подгруппа II	Подгруппа III
1 визит (исходные значения)	36±12	40±26	43±21
2 визит (2 недели)	2±9	34±37	40±23
3 визит (1 мес.)	22±7	24±20	33±20
4 визит (2 мес.)	19±10	24±23	35±18
5 визит (3 мес.)	13±10	16±16	25±14

Изначально наиболее высокие значения индекса TAI отмечены в подгруппах I и III. Однако наиболее выраженная тенденция к снижению индекса наблюдалась к концу терапии в I и II подгруппах. Наиболее выраженная динамика отмечалась в подгруппе II ко 2-ой неделе лечения, а в подгруппе I - к концу 1-го месяца лечения. Однако статистически достоверных различий в динамике индекса TAI на каждом визите выявлено не было. Наиболее выраженное снижение индекса TAI отмечалось в подгруппе I (22,4±24,5), тогда как в подгруппе II при меньшей разнице значений индекса наблюдалась меньшая его вариация.

Средний процент регресса (СПР) невоспалительных элементов акне к концу срока наблюдения (12 недель) составил 80% в подгруппе I, 43% - в подгруппе II, 31% - в подгруппе III. СПР воспалительных элементов составил 64% - в подгруппе I, 54% в подгруппе - II и 58% - в подгруппе III. По индексу TAI показатели СПР составили 50% - в подгруппе I, 52% - в подгруппе II, 46% - в подгруппе III.

### 3.3.3. Оценка безопасности терапии

Безопасность лечения оценивали по наличию или отсутствию

побочных эффектов, о которых сообщали пациенты во время контрольных визитов.

Побочные эффекты на протяжении всего срока наблюдения зафиксированы у 76,7% (23) пациентов в подгруппах I и II и у 63,3% (19) пациентов в подгруппе III. Наличие побочных эффектов на различных этапах терапии в каждой из подгрупп представлено на Рисунок 4.

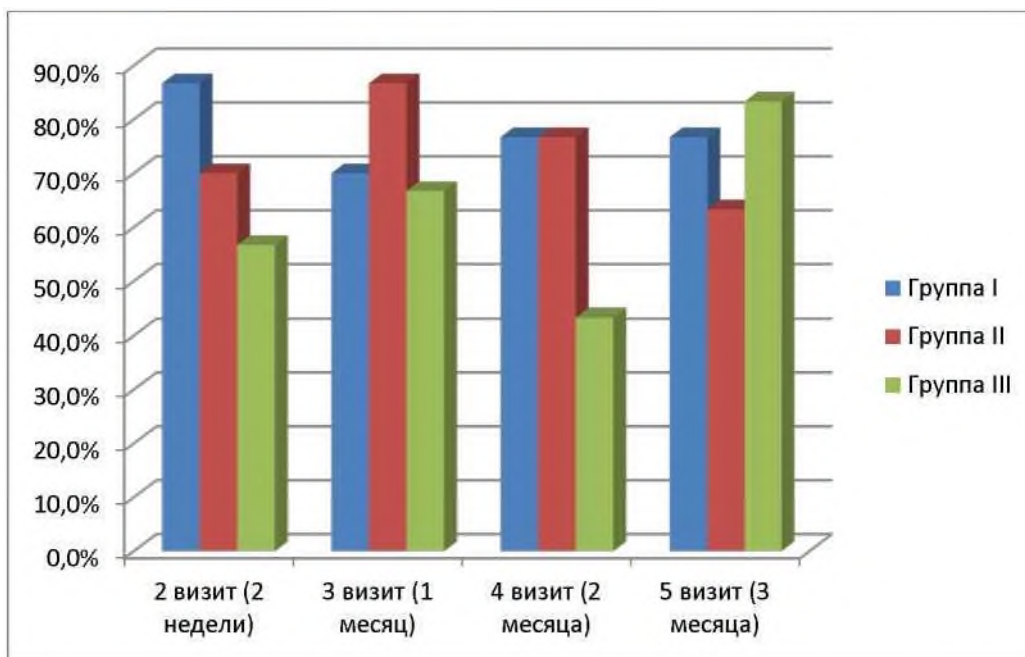


Рисунок 4 - Наличие побочных эффектов терапии на различных ее этапах

Наиболее частыми побочными эффектами являлись сухость и краснота кожи в области нанесения препаратов, реже пациенты указывали на ощущение жжения. На протяжении всего срока лечения в подгруппе I сухость кожи, краснота и жжение зафиксированы у 52% (21), 30% (12) и 15% (6) пациентов, соответственно. В подгруппе II они отмечались у 76,7% (23), 56,7% (17) и 26,7% (8) больных, в подгруппе III — у 66,7% (20), 20% (6) и 20% (6). Оценка эффективности и переносимости терапии пациентами

Оценка переносимости, эффективности и удобства лечения осуществлялась самими пациентами по 4-х балльной шкале: 2-плохо, 3-удовлетворительно, 4- хорошо, 5-отлично. Опрос пациентов проводился на

каждом контрольном визите к врачу, а также в удаленном режиме перед записью на прием.

Средняя оценка эффективности лечения за весь срок наблюдения составила 3,92 для подгруппы I, 3,97 для подгруппы II и 3,87 для подгруппы III. Оценка пациентами эффективности терапии на каждом из контрольных визитов представлена в Таблица 9.

Выявлена достоверная взаимосвязь оценки эффективности лечения пациентами с индексом TAL на каждом из визитов к врачу (критерий Уилкоксона,  $p < 0,001$ ). Однако средний балл самооценки за весь срок лечения с индексом TAL не коррелировал ( $p = 0,07$ ). Вместе с тем, средний балл самооценки коррелировал со степенью сокращения невоспалительных элементов акне ( $\gamma$ -Спирмена = -0,4,  $p < 0,05$ ).

Таблица 9 - Самооценка пациентами эффективности лечения

Номер визита и срок наблюдения	Самооценка пациентами эффективности лечения. средний балл		
	Подгруппа I	Подгруппа II	Подгруппа III
2 визит (2 недели)	4,0	3,9	3,8
3 визит (1 мес.)	4,1	3,5	3,8
4 визит (2 мес.)	4,3	4,2	4,0
5 визит (3 мес.)	4,5	4,2	3,7
Средний балл за весь срок наблюдения	4,2	3,97	3,87

Пациенты I подгруппы оценивали удобство лечения в целом в 5,0 баллов, подгруппы II - в 3,52 балла, подгруппы III - в 3,34 балла. Различия между подгруппами являлись достоверными в тесте Крускала-Уоллиса ( $p < 0,01$ ) и при дисперсионном анализе. Установлена корреляция между оценкой удобства использования препарата и снижением индекса TAL ( $\gamma$ -Спирмена = 0,41,  $p < 0,05$ ).



Общая оценка пациентами лечения в целом за весь срок лечения составила 3,51 балл в подгруппе I, 3,52 балла - в подгруппе II и 3,34 балла - в подгруппе III, без достоверных различий между подгруппами (Рисунок 5). На рисунке видно, что в I и II подгруппах оценка лечения имела тенденцию к увеличению, тогда как в III подгруппе она снижалась в ходе терапии. Однако достоверных различий между подгруппами выявлено не было.

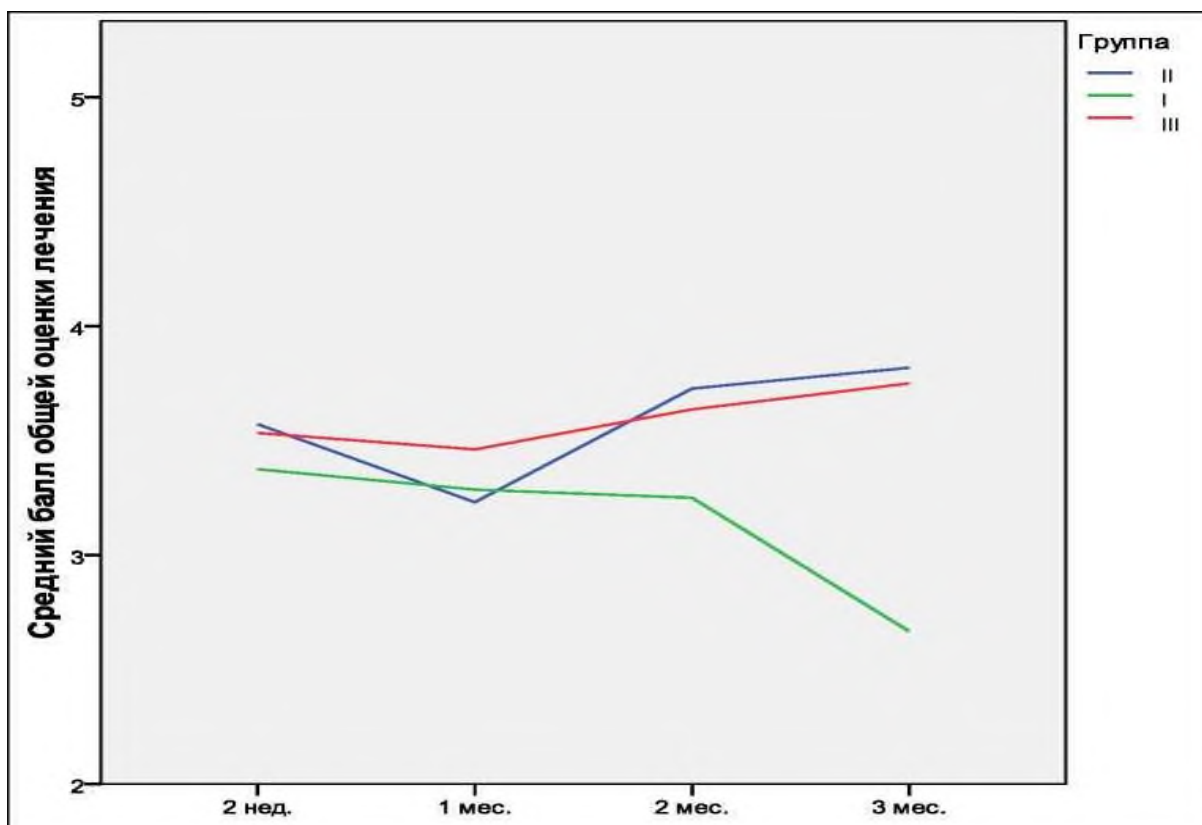


Рисунок 5 - Динамика общей оценки лечения пациентами

### 3.3.4. Оценка эффективности и переносимости терапии пациентами

Оценка переносимости, эффективности и удобства лечения осуществлялась самими пациентами по 4-х балльной шкале: 2-плохо, 3-удовлетворительно, 4- хорошо, 5-отлично. Опрос пациентов проводился на каждом контрольном визите к врачу, а также в удаленном режиме перед записью на прием.

Средняя оценка эффективности лечения за весь срок наблюдения

составила 3,92 для подгруппы I, 3,97 для подгруппы II и 3,87 для подгруппы III. Оценка пациентами эффективности терапии на каждом из контрольных визитов представлена в Таблица 10.

Выявлена достоверная взаимосвязь оценки эффективности лечения пациентами с индексом TAL на каждом из визитов к врачу (критерий Уилкоксона,  $p < 0,001$ ). Однако средний балл самооценки за весь срок лечения с индексом TAL не коррелировал ( $p = 0,07$ ). Вместе с тем, средний балл самооценки коррелировал со степенью сокращения невоспалительных элементов акне ( $\gamma$ -Спирмена = -0,4,  $p < 0,05$ ).

Таблица 10 - Самооценка пациентами эффективности лечения

Номер визита и срок наблюдения	Самооценка пациентами эффективности лечения. средний балл		
	Подгруппа I	Подгруппа II	Подгруппа III
2 недели	4,0	3,9	3,8
1 мес.	4,1	3,5	3,8
2 мес.	4,3	4,2	4,0
3 мес.	4,5	4,2	3,7
Средний балл за весь срок наблюдения	4,2	3,97	3,87

Средняя оценка переносимости лечения пациентами за весь срок лечения составила 3,77 баллов в подгруппе I, 3,86 баллов - в подгруппе II, 3,96 баллов - в подгруппе III. Если на 2 визите к врачу самооценка переносимости лечения составляла в подгруппе I 3,5 балла, в подгруппе II - 3,64 балла, в подгруппе III - 3,94 балла, то к концу срока наблюдения средний балл в каждой подгруппе возрос до 4,0 баллов. Оценка переносимости достоверно коррелировала с частотой побочных эффектов, наиболее выраженная взаимосвязь установлена с сухостью кожи ( $r$ -

Спирммена = -0,56,  $p=0,003$ ).

Пациенты I подгруппы оценивали удобство лечения в целом в 5,0 баллов, подгруппы II - в 3,52 балла, подгруппы III - в 3,34 балла. Различия между подгруппами являлись достоверными в тесте Крускала-Уоллиса ( $p<0,01$ ) и при дисперсионном анализе. Установлена корреляция между оценкой удобства использования препарата и снижением индекса TAL ( $r$ -Спирмена=0,41,  $p<0,05$ ).

Общая оценка пациентами лечения в целом за весь срок лечения составила 3,51 балл в подгруппе I, 3,52 балла - в подгруппе II и 3,34 балла - в подгруппе III, без достоверных различий между подгруппами (Рисунок 9). На рисунке видно, что в I и II подгруппах оценка лечения имела тенденцию к увеличению, тогда как в III подгруппе она снижалась в ходе терапии. Однако достоверных различий между подгруппами выявлено не было.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Акне является одним из самых распространенных заболеваний кожи не только среди подростков, но и среди лиц среднего возраста. На современном дерматологическом приеме, как показывает наш опыт, можно встретить женщин работоспособного возраста с акне adultorum. Воспалительный процесс при среднетяжелых и тяжелых формах акне приводит к появлению косметических дефектов (рубцов, псевдоатрофий, дисхромий). Независимо от степени тяжести акне, заболевание сопровождается изменением качества жизни, снижая самооценку пациентов, расстраивая психологическое и эмоциональное состояние, вызывая социальную дезадаптацию.

Психические расстройства, развивающиеся на фоне акне, способны нарушать комплаентность к проводимой терапии. Длительное хроническое течение заболевания, нереалистичные ожидания и ложные представления пациентов о современном лечении акне также снижают приверженность к

терапии.

Концепция патогенеза акне основана на сочетании повышенной активности сальных желез, усиленного ороговения устьев волосяных фолликулов и воспаления, связанного с активностью бактерий. С этих позиций подавление комедогенеза и антибактериальная терапия остаются ведущими принципами терапии акне. В большинство клинических рекомендаций для лечения акне легкой и средней степени тяжести показана комбинированная терапия топическими ретиноидами с топическими антибиотиками или бензоила пероксидом. Такие рекомендации отчасти обусловлены тем, что антибактериальная монотерапия приводит к резистентности микробиома не только кожи, но и отдаленных локализаций. В последние десятилетия во всем мире отмечается увеличение устойчивых штаммов микроорганизмов. Относительно пациентов с акне, это не только проблема чувствительности *C. acnes*, но и представителей других видов микроорганизмов, например, *Staphylococcus spp.*, что подтверждается последними исследованиями в области формирования резистентности: плазмидным переносом между разными родами бактерий в микробных ассоциациях и др. Тем не менее, выбор антибактериального препарата клиницистами по-прежнему остается эмпирическим, без предварительной анализа чувствительности к антибиотикам.

Отечественные исследования микробного профиля кожи и антибиотикорезистентности у пациентов с акне ограничивались небольшой выборкой пациентов. Спектр применяемых в Узбекистане препаратов топических ретиноидов и антибиотиков отличается от зарубежных, поэтому данные, полученные иностранными исследователями, трудно экстраполировать на клиническую практику отечественных врачей.

В данном исследовании была поставлена цель масштабной оценки эпидемиологических и клинико-микробиологических особенностей акне в отечественной популяции, а также совершенствование диагностики и

терапии на основе полученных данных.

К эпидемиологическому исследованию нам удалось привлечь большую выборку респондентов, которые заочно отвечали на вопросы анкеты, самостоятельно оценивая тяжесть акне (по критериям РОДВК и индексу TAL) и ее влияние на качество жизни (с помощью индексов ДИКЖ и APSEA). Эти данные сопоставлялись с результатами, полученными врачом при осмотре 1436 пациентов с акне на очном приеме. Только у 36,9% пациентов самооценка тяжести акне совпала с оценкой врача, при этом 49,1% пациентов были склонны «утяжелять» заболевание, а 14% оценивали его как менее тяжелое. При оценке тяжести акне по индексу TAL оценки врача и пациентов достигли согласия только после 4 недели терапии (индекс конкордантности  $k > 0,4$ ), что свидетельствует о возможности обучения пациентов адекватной самооценке состояния. Более 73% респондентов отметили отрицательное влияние акне на качество жизни, в том числе на психоэмоциональный статус и общение, 43% - испытывали проблемы в профессиональной сфере.

Средние показатели индекса ДИКЖ составили  $10,24 \pm 6,1$  балла, индекса APSEA -  $67,6 \pm 26,7$  баллов, что соответствует средней степени психологического и социального воздействия акне на пациента. Оценки качества жизни врачом и пациентом по индексу APSEA отличались только на первом визите ( $p = 0,003$ ), что выглядело как аггравация и могло оказывать влияние на выбор врачом тактики лечения. Однако в ходе терапии отмечалось снижение индекса APSEA и рост показателей межочечного согласия  $k$ , что также указывает на целесообразность обучения пациентов. Индексы ДИКЖ и APSEA были достоверно выше у пациентов, ранее имевших проблемы с лечением ( $p < 0,001$ ).

Полученные данные позволяют продемонстрировать различия в исходной оценке состояния кожи врачом и самим пациентом, а также расхождения объективной и субъективной оценок качества жизни. Важно

отметить, что в ходе терапии акне эти различия сглаживались.

В литературе встречаются противоречивые данные о составе микробиома кожи и ее устойчивости к антибактериальным препаратам у пациентов с акне. В проведенном нами микробиологическом исследовании участвовало

В нашем исследовании эффективности различных схем наружной терапии показатели среднего процента регресса элементов акне к 5 визиту (12 недель) составили: по невоспалительным элементам 42% в подгруппе I, 43% - в подгруппе II, 31% - в подгруппе III, а по воспалительным элементам: 64% - в подгруппе I, 54% в подгруппе - II и 58% - в подгруппе III. По индексу TAL показатели СПР составили 50% - в подгруппе I, 52% - в подгруппе II, 46% - в подгруппе III. Таким образом, наиболее эффективной по регрессу комедонов оказались схемы «адапален+хлорамфеникол»/«адапален».

Однако, при достоверности различий между значениями TAL и количеством разных элементов акне в начале и конце периода наблюдения, достоверных различий между подгруппами мы не установили. Это объясняется сочетанием сравнительно небольшого размера групп сравнения и вариабельности симптомов по критериям включения (одновременно легкая и средняя тяжести акне), сжатыми сроками и одноцентровым характером исследования. Поэтому подсчет сравнительных показателей среднего процента регресса (например, путем вычитания процентов меньшей динамики из большей динамики) не является целесообразным в данном случае.

В то же время, при сопоставлении этих показателей с опубликованными данными зарубежных исследований эффективности терапии акне наружными препаратами адапалена и клиндамицина, можно отметить ряд соответствий. В частности, группы J.Wolf и соавт. и J. Zhang и соавт. также отмечали достоверный регресс всех элементов сыпи при сочетании клиндамицина и адапалена с 4 по 12 недели наблюдения [118,

124]. Поддерживающая терапия адапаленом в дальнейшем периоде наблюдения дала к 24 неделе показатели СПР около 40% [124]. При этом сопоставление показателей СПР для наружных ретиноидов в разных подгруппах сравнения, при дроблении их по схемам использования препаратов, также дает вариацию показателей СПР. Например, в случае изотретиноина, третиноина и тазаротена - в пределах 17-81% к 12 неделе наблюдения, в том числе при мета-анализе данных [92].

Мы склонны к реалистичным оценкам эффективности наружной монотерапии акне, в том числе с использованием современных комбинированных препаратов. Доказательные сведения об эффективности, которые можно извлечь только из тщательно организованных сравнительных исследований, ограничены возможностями этих исследований, которые в свою очередь, зависят от лимита организационных ресурсов и природы пациента. Так, наш опыт показывает, что проблема комплаентности - одна из главных проблем терапии акне в целом - сказывается и на организации исследования. При возрастающем сроке наблюдения молодые пациенты, не наблюдая абсолютного эффекта от использования новых препаратов, даже при полном информировании и постоянном обучении их лечащим врачом, склонны пропускать дни лечения или вообще выбывают из исследования. Рапортовать об эффективности и случаях излечения до 8-12 недель при наружной монотерапии даже легких форм акне не представляется возможным. Высокие показатели эффективности терапии акне, встречающиеся в отечественной литературе, можно объяснить либо «комплексной» терапией, т.е. использованием в ходе наблюдения других методов лечения и косметологических процедур, не указанных исследователями, либо продолжительными сроками наблюдения, либо нестандартными схемами лечения.

Применение каждой из изученных нами схем терапии сопровождалось типичными для наружных ретиноидов побочными

эффектами. Различий в общей и отдельных частотах каких-либо нежелательных явлений между подгруппами не установлено. Общая средняя частота регистрируемых побочных эффектов на всем сроке наблюдения составила 63-78%. Среди них, главным образом, были представлены (в порядке убывания): сухость кожи, эритема и чувство жжения. Частота побочных эффектов не влияла на комплаентность и не приводила к отмене лечения.

Приходя на приемы к врачу, пациенты с акне приносят свои представления о заболевании и его лечении, нередко отличные от представлений врача. Врач и пациент зачастую вообще говорят на разных языках в отношении болезни, что может вызывать проблемы в лечении и профилактике заболевания [72, 106, 121]. В нашем исследовании, по удобству терапии пациенты отдавали 1% адапалена с 10% хлорамфениколом с переходом на 1% адапален (различия достоверны в тесте Крускала-Уоллиса,  $p < 0,01$ ). Полученные данные подтверждают, что подход к лечению акне должен быть комплексным и учитывать социально-психологическую составляющую, комплаентность, качество жизни пациентов и их собственную оценку эффективности терапии.

Для подкрепления результатов клинических наблюдений использовали новый метод объективной оценки состояния кожи *in vivo* - флуоресцентную видеодерматоскопию. Наше исследование показало возможность использования микрофотографий для стандартизации оценки тяжести и эффективности терапии акне. Однако для того, чтобы рекомендовать широкое применение этого метода, необходимы дальнейшие исследования, включающие большие сроки наблюдения, сравнительный анализ с клиническими и лабораторными показателями воспаления, а также количественным анализом конкретных штаммов *C.acnes* с помощью генодиагностики.

## **ВЫВОДЫ**



1. На крупной выборке пациентов с акне в Узбекистане установлено, что 73% пациентов испытывает выраженное влияние заболевания на качество жизни. Изменения качества жизни при акне, выраженные в оценочных индексах, достоверно зависят от тяжести заболевания ( $p < 0,001$ ). Выявлены расхождения в оценке пациентом тяжести своего заболевания и объективной оценкой врачом при подсчете элементов сыпи. Значения APSEA при заочном анкетировании пациентов в начале лечения были завышены по сравнению с интервью в присутствии врача ( $p = 0,003$ ). В ходе лечения отмечалось снижение показателя APSEA и рост конкордантности оценок врачом и пациентом клинической тяжести акне и показателей качества жизни, что свидетельствует о возможностях обучения пациентов с целью повышения комплаентности.
2. У 65,4% взрослых пациентов с акне в стафилококковой фракции перифолликулярного микробиома преобладает *S. aureus*, что достоверно более выражено у мужчин, чем у женщин ( $p = 0,02$ ). Выделенные у пациентов с акне штаммы *Staphylococcus spp.* высокочувствительны к хлорамфениколу, цефотаксиму и цефуроксим. Однако большинство штаммов стафилококков проявляло устойчивость к Тетрациклину и ко-тримоксазолу. У пациентов с акне достоверно чаще, по сравнению с контрольной группой, выделяются штаммы, устойчивые к тетрациклину ( $p = 0,04$ ) и ко-тримоксазолу ( $p < 0,001$ ). Выявлена достоверная взаимосвязь наличия резистентных штаммов у пациентов с акне с применением антибактериальных средств в анамнезе. Ни в одной из исследуемых групп не было выявлено метициллин-резистентных штаммов *S. aureus*.
3. Комбинированная терапия топическими ретиноидами и топическими антибиотиками пациентов с легкой и средней степенью тяжести акне позволяет сократить число воспалительных и невоспалительных элементов акне, что отмечается уже со 2 недели терапии ( $p < 0,001$ ). Это

сопровождается регрессом индуцированной флуоресценции из сально-волосяных фолликулов в очагах поражения, оцененной при видеодерматоскопии. Выявлены достоверные различия индекса TAL на первом и на каждом последующем визитах ( $p < 0,001$ ) по группе наблюдения, что свидетельствует о стабильном регрессе заболевания. Регресс невоспалительных элементов сыпи составил 31-43%, воспалительных 54-64%. Динамика улучшения качества жизни по шкале APSEA в среднем составила 29,7-37,9%, динамика регресса по индексу тяжести акне TAL - 46-52%, без достоверных различий между подгруппами.

4. Общая оценка пациентами схем терапии и динамика индексов качества жизни оказались достоверно выше для схемы с фиксированной комбинацией адапалена и хлорамфеникола (при  $p < 0,01$ )

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. При подборе рациональной антибактериальной терапии пациентам с акне рекомендуется проводить исследование чувствительности *Staphylococcus spp.*, учитывая опыт предыдущей антибиотикотерапии и высокую частоту устойчивых штаммов;
2. Ограничить применение в системной терапии акне антибиотиков группы макролидов;
3. Рекомендовать схему лечения акне средней и легкой степени тяжести фиксированной комбинацией топического ретиноида и топического антибиотика с переходом на монотерапию топическим ретиноидом на 4-8 неделе терапии;
4. Проводить обучение пациента самостоятельной оценке тяжести акне, а также правилам применения наружной терапии;

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Арзуманян, В.Г. Определение кокковой и дрожжевой микробиоты кожи у больных с кожной патологией / В.Г.Арзуманян, Е.В.Зайцева, Р.М.Темпер, И.А. Баснакьян // Пособие для врачей. - М.: Медицина, 2004.- 30с.
2. Адаскевич, В.П. Диагностические индексы в дерматологии. - М.: БИНОМ, 2014 - 352 с.
3. Волкова, Н.В. Психосоматические аспекты акне / Н.В. Волкова, Л.К. Глазкова // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2013.- N 4. - С.51-54.
4. Всемирная организация здравоохранения. Ожирение и избыточный вес. Информационный бюллетень № 311. [Электронный ресурс]. - 2015. - Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/ru/>.
5. Горячкина, М.В. Клинический опыт применения 1% геля клиндамицина при папулопустулезных акне / М.В. Горячкина, Т.А.Белоусова, В.В.Владимиров, Е.Ю. Вертиева // Consilium medicum. Дерматология (Приложение). - 2014.- N4. - С.10-14.
6. Дехнич, А.В. Выявление резистентности к метициллину и другим в-лактамам антибиотикам методом скрининга. Методические рекомендации для микробиологов / А.В. Дехнич // клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. - 1999. - №1. - С.89-91.
7. Демина, О. М. Патофизиологическое значение уровня эндогенных порфиринов в коже у больных акне/ О.М. Демина // Дерматология в России. - 2017- S1. - С.17.
8. Джораева, С.К. Состав и функции микробиоценозов различных биотопов макроорганизма и клиническая значимость их нарушений / С.К. Джораева, В.В.Гончаренко, Е.В. Щеголева // Дерматология и венерология. - 2015. - N2. - С.5-19.

9. Иванов, О.Л. Краткий очерк психодерматологии / О.Л. Иванов, А.Н. Львов // Психиатрия и психофармакотерапия: журнал для психиатров и врачей общей практики. - 2004. - Т.6 - №6. - С.266-267.
10. Кабаева, Т.Н. Изучение чувствительности штаммов Staphylococcus spp., выделенных от пациентов с акне, к антибиотикам / Т.Н.Кабаева, В.Г.Арзуманян, Е.В.Зайцева, Н.А. Орова// Иммунопатология, аллергология, инфектология. - 2004. - №4.- С. 70-73.
11. Кохан, М.М. Обоснованный выбор наружной терапии различных форм акне / М.М. Кохан, Ю.В. Кенигсфест, А.И. Полищук // Вестник дерматологии и венерологии - 2016. - №2. - С.81-86.
12. Кубанова, А.А. Системное лечение тяжелых форм акне: опыт использования изотретиноина в Узбекистане/ А.А.Кубанова, Е.Р.Аравийская, Е.В. Соколовский // Вестник дерматологии и венерологии. - 2013. -№5. - С. 102-113.
13. Кунгуров, Н.В. Опыт использования нового препарата азелаиновой кислоты - геля скинорен - в терапии угревых сыпей / Н.В.Кунгуров, М.М. Кохан, О.В. Шабардина // Клиническая дерматология и венерология.- 2005. -№1. - С.31-36.
14. Кунгуров, Н.В. Патогенетическая и клиническая основа результативности комбинированной терапии больных акне и постакне/ Н.В.Кунгуров, Н.В.Зильберберг, А.И.Толстая, М.М. Кохан // Лечащий врач.- 2013.- №10.- С.24—28.
15. Львов, А.Н. Опыт применения комбинированного геля "Изотрексин" в наружной терапии различных форм угревой болезни/ А.Н.Львов, А.А.Халдин // Российский журнал кожных и венерических болезней.- 2008. -№5. - С.83-85.
16. Монахов, К.Н. Комплексная наружная терапия вульгарных угрей/ К.Н.Монахов, Д.К. Добровская // Вестник дерматологии и венерологии. - 2012.- №3 .- С. 104-106.

17. МУК 4.2.1890-04 Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам. Методические указания. [Утверждены и введены в действие 4 марта 2004 г. Текст правового акта по состоянию на декабрь 2016г.] - М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России.- 2004. - 94с.
18. Олисова О.Ю. Эффективность системных ретиноидов при акне / О.Ю. Олисова // РМЖ. - 2016. - №10. - С.602-606.
19. Пат. 2265463 РФ/ Способ диагностики и фотодинамической терапии угревой сыпи (*acne vulgaris*)/ Г.Н. Ворожцов // Бюл. 2005. - №34. -с. 1-13.
20. Перламутров, Ю.Н. Современные аспекты патогенетических механизмов и тактики лечения пациентов с акне / Ю.Н.Перламутров, К.Б. Ольховская // Пластическая хирургия и косметология.- 2010.- N1.- С.81.
21. Потекаев, Н.Н. Клиндамицин в наружной антибиотикотерапии вульгарных угрей / Н.Н. Потекаев // Клинология дерматология и венерология. - 2011. - N2 - С.70-72.
22. Рахманова, С.Н. Структура и иерархия таксономических групп микробиоты кожи больных УБ в Приморском крае/ С.Н.Рахманова, В.А.Шаркова, А.Д. Юцковский // Тихоокеанский медицинский журнал. - 2011. - N3. - С. 34-36.
23. Самцов, А.В. Топические антибиотики в лечении акне / А.В. Самцов // Вестник дерматологии и венерологии. - 2011. - N1. - С.84-85.
24. Свирцевская, Е.В. Комбинированные топические ретиноиды в терапии акне/ Свирцевская Е.В., Матушевская Е.В.// Дерматология. - 2011.- N3.- С.4-6.
25. Сергеев, В.Ю. Видеодерматоскопия: новое в повседневной врачебной практике дерматовенеролога/ Сергеев Ю.В., Иванов О.Л. // Российский журнал кожных и венерических болезней. - 2009. - N4 - С.15-20.
26. Соколов, Д.В. История развития метода поверхностной эпифлюоресцентной микроскопии (дерматоскопии) кожи/ Д.В.Соколов,

- Л.В.Демидов, Т.С.Белышева, Н.Н. Потекаев // Клиническая дерматология и венерология. - 2009. - N1 - С. 11-14.
27. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. - М.: Деловой экспресс, 2016.- 768с.
28. Юцковская, Я.А. Эстетические аспекты комбинированной гормональной терапии с антиандрогенными прогестагенами в различные периоды жизни женщин / Я.А Юцковская, С.В. Юренева // Пластическая хирургия и косметология. - 2011.- N3.- С.385-576.
29. Ahn, CS. Adherence in dermatology / CS Ahn, L Culp, WW Huang, SR. Feldman // J Dermatolog Treat. - 2016.- N15. - P.1-10.
30. Alireza!, M. Results of a randomised, multicentre study comparing a new waterbased gel of clindamycin 1% versus clindamycin 1% topical solution in the treatment of acne vulgaris / M. Alireza!, B. Gerlach, A. Horvath, D. Forsea et all// Eur J Dermatol. - 2005.- V.15. - N.4.- P.274-8.
31. Anderson, K.L. Frequency of Primary Nonadherence to Acne Treatment / K.L. Anderson, E.H. Dothard, K.E. Huang, S.R. Feldman// JAMA Dermatol. - 2015 V.151.- N.6- P.623-6.
32. Austin, B.A. The extinction of topical erythromycin therapy for acne vulgaris and concern for the future of topical clindamycin / B.A.Austin, A.B. Jr. Fleischer // J Dermatolog Treat. - 2016.- N.2.- P.1-4.
33. Bollenbach T. Antimicrobial interactions: mechanisms and implications for drug discovery and resistance evolution / T. Bollenbach // Curr Opin Microbiol. - 2015.- N.27.- P.1-9.
34. Benvenuto-Andrade, C. Differences between polarized light dermoscopy and immersion contact dermoscopy for the evaluation of skin lesions / C.

- Benvenuto- Andrade, S.W. Dusza, A.L.Agero, A. Scope et al. // Arch Dermatol. - 2007.- V.143.- N.3.- P.329-38.
35. Bez, Y. High social phobia frequency and related disability in patients with acne vulgaris/ Y. Bez, Y. Yesilova, M.C. Kaya, A. Sir// Eur J Dermatol. - 2011.-V.21.- N.5.- P.756-60.
36. Bhate, K. Epidemiology of acne vulgaris/ K.Bhate, H.C.Williams // B J Dermatology. - 2013. - N.168. - P.474-485.
37. Bhavsar, B. Clindamycin 1% Nano-emulsion Gel Formulation for the Treatment of Acne Vulgaris: Results of a Randomized, Active Controlled, Multicentre, Phase IV Clinical Trial / B. Bhavsar, B. Choksi, J. Sanmukhani, A. Dogra // J Clin Diagn Res. - 2014. - V.8. - N.8. - P.YC05-9.
38. Bikowski, J. A new approach to comparing efficacy results from clinical trials of topical acne vulgaris treatments/ J. Bikowski // J Drugs Dermatol. - 2007.- V.6. - N.7. - P.688-92.
39. Campbell, JL. A comparative review of the efficacy and tolerability of retinoid-containing combination regimens for the treatment of acne vulgaris / J.L.Campbell// J Drugs Dermatol. - 2007.- V.6.- N.6. - P.625-629.
40. Chiang, A. Skin lesion metrics: role of photography in acne / A.Chiang, F. Hafeez, H.I.Maibach // J Dermatolog Treat. - 2014.- V.25. - N.2. - P.100-5.
41. Christiansen, JV. Topical tretinoin, vitamin A acid (Ainol) in acne vulgaris. A controlled clinical trial / J.V. Christiansen, E. Gadborg, K. Ludvigsen, C.H. Meier et al.// Dermatologica. 1974. V. 148. N.2. P.82-9.
42. Coenye, T. In vitro and in vivo model systems to study microbial biofilm formation / T. Coenye, H.J. Nelis // J Microbiol Methods. - 2010.- V.83.- P.2. - P.89105.
43. Cunliffe, W.J. Clinical efficacy and safety comparison of adapalene gel and tretinoin gel in the treatment of acne vulgaris: Europe and U.S. multicenter

- trials/ W.J. Cunliffe, R. Caputo, B. Dreno, L. Forström // J Am Acad Dermatol. - 1997.- V.36. - N.6.-Pt.2.- P.S126-34.
44. Delost, G.R. Staphylococcus aureus carriage rates and antibiotic resistance patterns in patients with acne vulgaris / G.R. Delost, M.E. Delost, J. Armile, J. Lloyd // J Am Acad Dermatol. - 2016.- N.14.-P.S0190-9622(15)02497-4.
45. Del Rosso, J.Q. Topical and oral antibiotics for acne vulgaris / J.Q. Del Rosso// Semin Cutan Med Surg. - 2016. - V.35. - N.2). - P.57-61.
46. Del Rosso JQ. Status Report from the Scientific Panel on Antibiotic Use in Dermatology of the American Acne and Rosacea Society: Part 3: Current Perspectives on Skin and Soft Tissue Infections with Emphasis on Methicillin-resistant Staphylococcus aureus, Commonly Encountered Scenarios when Antibiotic Use May Not Be Needed, and Concluding Remarks on Rational Use of Antibiotics in Dermatology / JQ Del Rosso, T. Rosen, D. Thiboutot, GF Webster et all. // J Clin Aesthet Dermatol. - 2016. - V.9. - №6. - P.17-24.
47. Diep, B.A. Complete genome sequence of USA300, an epidemic clone of community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus / B.A. Diep, S.R. Gill, R.F. Chang, T.H. Phan// Lancet. - 2006. - V.4. - N.367(9512). - P.731-9.
48. Dreno, B. Assessing Quality of Life in Patients with Acne Vulgaris: Implications for Treatment / B. Dreno// Am J Clin Dermatol. - 2006. - V.7. - N.2. - P.99—106.
49. Dreno, B. Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. Antibiotic stewardship in dermatology: limiting antibiotic use in acne/ B. Dreno, D. Thiboutot, H. Gollnick et al.// Eur J Dermatol. - 2014.- V.24. - N.3. - P.330-4.
50. Dreno, B. Microbiome in healthy skin, update for dermatologists/ B. Dreno, E. Araviiskaia, E. Berardesca, G. Gontijo et al.// J Eur Acad Dermatol Venereol. - 2016.- V.30.- N. 12. - P.2038-2047.
51. Fanelli, M. Antibiotics, acne, and Staphylococcus aureus colonization / M. Fanelli, E. Kupperman, E. Lautenbach, P.H. Edelstein, D.J.Margolis et al.



- //Arch Dermatol. - 2011.- V.147. - N.8. -P.917-21.
52. Fehnel, S.E. Responsiveness of the Acne-Specific Quality of Life Questionnaire (Acne-QoL) to treatment for acne vulgaris in placebo-controlled clinical trials/ S.E. Fehnel, L.D. McLeod, J.Brandman, D.I.Arbit et al.// Qual Life Res. - 2002.- V.11.- N.8. - P.809-16.
53. Finlay, A.Y Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure  
for routine clinical use/ A.Y Finlay, G.K. Khan// Clin Exp Dermatol. - 1994.- V19. - N.3. - P.210-6.
54. Fournier, B. The function of TLR2 during staphylococcal diseases/ B.Fournier//  
Front Cell Infect Microbiol. - 2013.- V.4. - N.2. - P167.
55. Fritz, S.A. Staphylococcus aureus colonization in children with community-associated Staphylococcus aureus skin infections and their household contacts / S.A. Fritz, P.G. Hogan, G. Hayek, K.A. Eisenstein et al. // Arch Pediatr Adolesc Med. - 2012. - V.166. - N.6. - P.551-7.
56. Galvin, S.A. Comparative tolerance of adapalene 0.1% gel and six different tretinoin formulations / S.A. Galvin, R.Gilbert, M. Baker, F.Guibal et al.// Br J Dermatol. - 1998. - N.139. - Suppl 52. - P.34-40.
57. Gollnick, H. Management of acne: a report from a Global Alliance to Improve  
Outcomes in Acne / H. Gollnick, W.Cunliffe, D. Berson, B. Dreno et al.// J Am Acad Dermatol. - 2003. - V.49. - Suppl.1. - P. S1-37.
58. del Giudice, P. Long-term use of tetracycline and Staphylococcus aureus tetracycline resistance: not only a problem of acne / P. del Giudice, T. Hubiche, J. Etienne // Arch Dermatol. 2012 Mar; 148(3):402.
59. Hassanzadeh, P. Bacterial resistance to antibiotics in acne vulgaris: an in vitro  
study / P. Hassanzadeh, M. Bahmani, D. Mehrabani // Indian J Dermatol. -

- 2008.- V.53. - N.3.- P.122-4.
60. Hayashi, N. Acne Study Group. Establishment of grading criteria for acne severity/ N. Hayashi, H. Akamatsu, M. Kawashima// J Dermatol. - 2008.- V.35. - N.5. - P.255-60.
61. Huang, K.E. The duration of acne treatment / K.E. Huang, S.E. Carstensen, S.R. Feldman // J Drugs Dermatol. - 2014.- V. 13. - N.6. - P.655-6.
62. Iinuma, K. Involvement of Propionibacterium acnes in the augmentation of lipogenesis in hamster sebaceous glands in vivo and in vitro/ K. Iinuma, T. Sato, N. Akimoto, N. Noguchi et al.// J Invest Dermatol. - 2009. - V. 129. - N.9. - P.2113-9.
63. Jahns, A.C. An increased incidence of Propionibacterium acnes biofilms in acne vulgaris: a case-control study/ A.C. Jahns, B. Lundskog, R. Ganceviciene et al.// Br J Dermatol. - 2012. - N.167. - P.50-58.
64. Jahns, A.C. Spatial distribution of bacterial-fungal communities in facial skin / A.C. Jahns, I. Golovleva, R.H. Palmer, O.A. Alexeyev// J Dermatol Sci. - 2013.- V.70. - N.1. - P.71-3.
65. Kakita, L. Tazarotene versus tretinoin or adapalene in the treatment of acne vulgaris / L. Kakita// J Am Acad Dermatol. - 2000. - V.43. - N.2. - Pt 3. P.S51-4.
66. Kong, H.H. Skin microbiome: genomics-based insights into the diversity and role of skin microbes/ H.H. Kong // Trends Mol Med. - 2011. - V.17.- N.6. - P.320-8.
67. Kubota, Y. Effect of sequential application of topical adapalene and clindamycin phosphate in the treatment of Japanese patients with acne vulgaris/ Y. Kubota, A. Munehiro, Y. Shirahige, K. Nakai et al.// J Dermatolog Treat. - 2012. - V.23.

- N.1. - P.37-45.
68. Kumar, S. Biochemistry of bacterial multidrug efflux pumps / S. Kumar, M.F. Varela // *Int J Mol Sci.* - 2012/ - V.13. - N.4. - P.4484-95.
69. Leeming, J.P. The microbial colonization of inflamed acne vulgaris lesions / J.P. Leeming, K.T. Holland, W.J.Cuncliffe // *Br J Dermatol.* 1988 Feb;118(2):203-8.
70. Leyden, JJ. In vivo antibacterial effects of tretinoin-clindamycin and clindamycin alone on *Propionibacterium acnes* with varying clindamycin minimum inhibitory / J.J.Leyden // *J Drugs Dermatol.* 2012. V.11. N.12. P.1434-8.
71. Liden, S. Clinical evaluation in acne / S. Liden, K. Goransson, L.Odsell // *Acta Dermatovener (Stockholm).* - 1980. - Supplement 89. - P. 47-52
72. de Lucas, R. Adherence to drug treatments and adjuvant barrier repair therapies are key factors for clinical improvement in mild to moderate acne: the ACTUO observational prospective multicenter cohort trial in 643 patients/ R. de Lucas , G. Moreno-Arias, M. Perez-Lopez, A.Vera-Casano et al.// *BMC Dermatol.* - 2015. - V.11. - N.15. - P.17.
73. Lucchina, L.C. Fluorescence photography in the evaluation of acne/ L.C. Lucchina, N. Kollias, R.Gillies, S.B. Phillips et al.// *J Am Acad Dermatol.* - 1996.- V.35. - N.1. - P.58-63.
74. Lucky A.W. Double-blind, vehicle-controlled, multicenter comparison of two 0.025% tretinoin creams in patients with acne vulgaris/ A.W. Lucky, S.I. Cullen, T. Funicella, M.T. Jarratt et al.// *J Am Acad Dermatol.* - 1998. - V.38. - N.4. - P.S24- 30.
75. Margolis, D.J. Association of pharyngitis with oral antibiotic use for the treatment of acne: a cross-sectional and prospective cohort study / D.J. Margolis, M. Fanelli, E. Kupperman, M. Papadopoulos et al.// *Arch Dermatol.*

- 2012. - V.148. - N.3. - P.326-32.
76. Metiko, B. Is the current model for acne pathogenesis backwards? / B. Metiko, K. Brooks, C.G. Burkhart, C.N. Burkhart // *J Am Acad Dermatol.* - 2015. - V.72. - N.6. - P.e167.
77. Mills, O. Jr. Bacterial resistance and therapeutic outcome following three months of topical acne therapy with 2% erythromycin gel versus its vehicle / O. Mills Jr, C. Thornsberry, C.W. Cardin, K.A. Smiles et al.// *Acta Derm Venereol.* - 2002. - V82. - N.4. - P.260-5.
78. Moradi Tuchayi, S. Interventions to increase adherence to acne treatment / S. Moradi Tuchayi, T.M. Alexander, A. Nadkarni, S.R. Feldman // *Patient Prefer Adherence.* 2016. V.11. N.10. P.2091-2096.
79. Nakase, K. Relationship between the severity of acne vulgaris and antimicrobial resistance of bacteria isolated from acne lesions in a hospital in Japan/ K. Nakase, H. Nakaminami, Y. Takenaka, N. Hayashi// *J Med Microbiol.* - 2014. - V.63. - N.Pt 5. - P.721-8.
80. Nast, A. European Dermatology Forum.. European evidence-based (S3) guidelines for the treatment of acne / A. Nast, B. Dreino, V. Bettoli, K. Degitz et al.// *J Eur Acad Dermatol Venereol.* - 2012. - V.26.- Suppl 1. - P.1-29.
81. Nguyen, C.M. The psychosocial impact of acne, vitiligo, and psoriasis: a review / C.M. Nguyen, K. Beroukhim, M.J. Danesh, A. Babikian et al.// *Clin Cosmet Investig Dermatol.* - 2016. - V.20. - N.9. - P.383-392.
82. Nishijima, S. The bacteriology of acne vulgaris and antimicrobial susceptibility of *Propionibacterium acnes* and *Staphylococcus epidermidis* isolated from acne lesions / S. Nishijima, I. Kurokawa, N. Katoh, K. Watanabe// *J Dermatol.* - 2000. - V.27. - N.5. - P.318-23.

83. Pacheco, R.L. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) carriage in a dermatology unit /R.L. Pacheco ,R.D. Lobo, M.S. Oliveira, E.F. Farina et al.// Clinics (Sao Paulo). - 2011. - V.66. - N.12. - P.2071-7.
84. Patel, M. The development of antimicrobial resistance due to the antibiotic treatment of acne vulgaris: a review/ M. Patel, W.P. Bowe, C. Heughebaert, A.R. Shalita // J Drugs Dermatol. - 2010. - V.9. - N.6. - P.655-64.
85. Percival, S.L. Microbiology of the skin and the role of biofilms in infection / S.L. Percival, C. Emanuel, K.F. Cutting, D.W. Williams // Int Wound J. - 2012. - V.9. - N.1. - P.14-32.
86. Pochi, P.E. Report of the Consensus Conference on Acne Classification. Washington, D.C., March 24 and 25, 1990/ P.E. Pochi, A.R. Shalita, J.S. Strauss, S.B. Webster et al. // J Am Acad Dermatol. - 1991. - V.24- N.3. - P.495-500.
87. Prasad, S. Efficacy and safety of a nano-emulsion gel formulation of adapalene 0.1% and clindamycin 1% combination in acne vulgaris: a randomized, open label, active-controlled, multicentric, phase IV clinical trial/ S. Prasad, A. Mukhopadhyay, A. Kubavat, A. Kelkar et al.// Indian J Dermatol Venereol Leprol. - 2012.- V.78. - N.4. - P.459-67.
88. Ramli, R. Acne analysis, grading and computational assessment methods: an overview/ R. Ramli, A.S. Malik, A.F. Hani, A. Jamil et al.// Skin Res Technol. - 2012. - V.18. - N.1. - P.1-14.
89. Rapp, D.A. Anger and acne: implications for quality of life, patient satisfaction and clinical care/ D.A. Rapp, G.A. Brenes, S.R. Feldman, A.B. Fleischer Jr et al.// Br J Dermatol. - 2004. - V.151. - N.1. - P.183-9.
90. Revol, O. Psychological impact of acne on 21st-century adolescents: decoding for

- better care/ O. Revol, N. Milliez, D. Gerard// *Br J Dermatol.* - 2015. - V.172. - Suppl 1. -P.52-8.
91. Richter, C. Follicular fluorescence quantity to characterize acne severity: a validation study/ C. Richter // *Skin Research and Technology.* - 2016. - N22. - T4. - C. 451-459.
92. Rigopoulos, D. Comparison of topical retinoids in the treatment of acne / D. Rigopoulos, D. Ioannides, D. Kalogeromitros, A.D. Katsambas // *Clin Dermatol*2004 Sep-Oct;22(5):408-11.
93. Rizova, E. Polarized light photography and videomicroscopy greatly enhance the capability of estimating the therapeutic response to a topical retinoid (adapalene) in acne vulgaris/ E. Rizova, P.A. Pagnoni PA, T. Stoudemayer, M. Poncet et al.// *Cutis.* - 2001. - V.68. - 4 Suppl. - P.25-33.
94. Rosen, T. Antibiotic resistance: an editorial review with recommendations/ T. Rosen// *J Drugs Dermatol.* - 2011. -V.10. - N.7. - P.724-33.
95. Ross, J.I. Antibiotic-resistant acne: lessons from Europe/ J.I. Ross, A.M. Snelling, E. Carnegie, P. Coates et al.// *Br J Dermatol.* - 2003. - V.148. - N.3. - P.467-78.
96. Sardana, K. Cross-sectional Pilot Study of Antibiotic Resistance in Propionibacterium Acnes Strains in Indian Acne Patients Using 16S-RNA Polymerase Chain Reaction: A Comparison Among Treatment Modalities Including Antibiotics, Benzoyl Peroxide, and Isotretinoin/ K. Sardana,T. Gupta, B. Kumar, H.K. Gautam et al.// *Indian J Dermatol.* 2016. V.61. -N.1. -P.45-52.
97. Schafer, F. Antimicrobial susceptibility and genetic characteristics of Propionibacterium acnes isolated from patients with acne/ F. Schafer,F. Fich,

- M. Lam, C. Grate//. *Int J Dermatol.* - 2013. - V.52. - N.4- P.418-25.
98. Seidler, E.M. Meta-analysis comparing efficacy of benzoyl peroxide, clindamycin, benzoyl peroxide with salicylic acid, and combination benzoyl peroxide/ clindamycin in acne/ E.M. Seidler, A.B. Kimball // *J Am Acad Dermatol.* - 2010. -N.63. - P.52-62.
99. Shaheen, B. Acne sans C. acnes. / B. Shaheen, M. Gonzalez // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* - 2013. - V.27. - N.1. - P.1-10.
100. Shalita, A. A comparison of the efficacy and safety of adapalene gel 0.1% and tretinoin gel 0.025% in the treatment of acne vulgaris: a multicenter trial/ A. Shalita, J.S. Weiss, D.K. Chalker, C.N. Ellis et al. // *J Am Acad Dermatol.* - 1996.-V.34. - N.3. - P.482-5.
101. Snyder, S. Medical adherence to acne therapy: a systematic review/ S. Snyder, I. Crandell, S.A. Davis, S.R.Feldman // *Am J Clin Dermatol.* - 2014. - V.15. - N.2. - P.87-94.
102. Strauss, J.S. Guidelines of care for acne vulgaris management/ J.S. Strauss, D.P. Krowchuk, J.J. Leyden, A.W. Lucky et al.// *J Am Acad Dermatol.* - 2007. - V.56. - N.4. - P.651-63.
103. Tan, J.K. Effect of quality of life impact and clinical severity on adherence to topical acne treatment/ J.K.Tan, M.Balagurusamy, K.Fung et al. // *J Cutan Med Surg.* - 2009. - V.13. - N.4. - P. 204—208.
104. Tanghetti, E.A. The noncompliant patient with acne/ E.A. Tanghetti// *Skin Therapy Lett.* - 2011. - V.16.- N.10. - P.4-5.
105. Tanghetti, E.A. The role of inflammation in the pathology of acne/ E.A. Tanghetti//. *J Clin Aesthet Dermatol.* - 2013. - V.6. - N.9.- P.27-35.
106. Thiboutot, D. Acne counseling to improve adherence/ D. Thiboutot, B. Dreno, A. Layton // *Cutis.* 2008.- V.81.- N.1.- P.81-6.
107. Thiboutot, D. Global Alliance to Improve Outcomes in Acne.. New insights into the management of acne: an update from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne group/ D. Thiboutot, H. Gollnick, V. Bettoli, B. Dreno et

- al.// J Am Acad Dermatol. - 2009. - V.60. - 5 Suppl. - P.S1-50.
108. Thomas, H.D. Psychosocial Effects of acne/ H.D.Thomas // J Cutan Med Surg. - 2004. - N.8. - P.3-5.
109. Toyne, H. Propionibacterium acnes (P. acnes) resistance and antibiotic use in patients attending Australian general practice/ H. Toyne, C. Webber, P. Collignon, K. Dwan et al. // Australas J Dermatol. - 2012. - V.53. - N.2. - P.106-11.
110. Tuchin, V.V. A pilot study of ICG laser therapy of acne vulgaris: photodynamic and photothermolysis treatment/ V.V. Tuchin, E.A. Genina, A.N. Bashkatov, G.V. Simonenko et al // Lasers Surg Med. - 2003. - V.33. - N.5. - P.296-310.
111. Walsh, T.R. Systematic review of antibiotic resistance in acne: an increasing topical and oral threat/ T.R. Walsh, J. Efthimiou, B. Dreno // Lancet Infect Dis. - 2016. - V.16.- N.3. - P.e23-33.
112. Wang, Y. Staphylococcus epidermidis in the human skin microbiome mediates fermentation to inhibit the growth of Propionibacterium acnes: implications of probiotics in acne vulgaris/ Y. Wang, S.Kuo, M. Shu, A. Yu et al. // Appl Microbiol Biotechnol. - 2014. - V.98. - N.1. - P.411-24.
113. Warren, R. Staphylococcus aureus--a cross sectional study of prevalence and risk factors in one general practice/ R. Warren// Aust Fam Physician. - 2012. - V.41. - N.5. - P.325-8.
114. Webster, G.F. A multicenter, double-blind, randomized comparison study of the efficacy and tolerability of once-daily tazarotene 0.1% gel and adapalene 0.1% gel for the treatment of facial acne vulgaris/ G.F. Webster, L.Guenther, Y.P. Poulin, B.A. Solomon et al.// Cutis. - 2002. - V.69. - 2 Suppl. - P.4-11.
115. Webster, G.F. Evidence-based review: fixed-combination therapy and topical retinoids in the treatment of acne/ G.F.Webster// J Drugs Dermatol. - 2011. - V.10. - N.6. - P.636-44.
116. Wilkins, M. New approaches to the treatment of biofilm-related infections/



- M. Wilkins, L. Hall-Stoodley, R.N. Allan, S.N. Faust // J Infect. - 2014. - V.69. - Suppl 1. - P.S47-52.
117. Witkowski, J.A. The assessment of acne: an evaluation of grading and lesion counting in the measurement of acne/ J.A. Witkowski, L.C. Parish // Clin Dermatol. - 2004. - V.22. - N.5. - P.394-7.
118. Wolf J.E. Efficacy and tolerability of combined topical treatment of acne vulgaris with adapalene and clindamycin: a multicenter, randomized, investigator-blinded study/ J.E. Wolf, D. Kaplan, S.J. Kraus, K.H. Loven et al. // J Am Acad Dermatol. - 2003. - V.49. - 3 Suppl. - P.S211-7.
119. Xu, D.T. Absence or low density of Propionibacterium acnes in comedonal lesions of acne patients? A surface to inside study of skin fluorescence/ D.T. Xu // Experimental dermatology. 2016. - N25. - T9. - C.721-722.
120. Zabelinski, M. Trends and antibiotic susceptibility patterns of methicillin-resistant and methicillin-sensitive Staphylococcus aureus in an outpatient dermatology facility/M. Zabelinski, M.P. McLeod, C. Aber, J. Izakovic et al.// JAMA Dermatol. - 2013. - V.149. - N.4. - P.427-32.
121. Zaenglein, A.L. Psychosocial Issues in Acne Management: Disease Burden, Treatment Adherence, and Patient Support/ A.L. Zaenglein // Semin Cutan Med Surg. - 2015. - V.34. - N.5S. - P.S92-S94.
122. Zaenglein, A.L. Guidelines of care for the management of acne vulgaris/ A.L. Zaenglein, A.L. Pathy, B.J. Schlosser, A. Alikhan et al.// J Am Acad Dermatol. - 2016. - V.74. - N.5. - P.945-73.
123. Zaghoul, SS. Objective assessment of compliance with treatments in acne / S.S. Zaghoul, W.J. Cunliffe, M.J. Goodfield // Br. J. Dermatol. - 2005. - V.152. - N.5. - P.1015-21.
124. Zhang, JZ. A successful maintenance approach in inflammatory acne with adapalene gel 0.1% after an initial treatment in combination with clindamycin topical solution 1% or after monotherapy with clindamycin topical solution 1% / J.Z. Zhang, L.F. Li, Y.T. Tu, J.A. Zheng // J Dermatolog Treat. - 2004.-V.15.-

N.6. - P.372-8.

125. Zouboulis, C.C. Pathogenesis and Treatment of Acne and Rosacea/  
C.C.Zouboulis, A.D. Katsambas, A. M. Kligman // Springer. - 2014. - 768 c.
126. Zouboulis, C.C. Beyond acne: Current aspects of sebaceous gland biology  
and function/ C.C. Zouboulis, M. Picardo, Q. Ju, I. Kurokawa et al.// Rev  
Endocr Metab Disord. - 2016. - V.17. - N.3. - P.319-334.