

Полищук Антон Ильич

**РЕАБИЛИТАЦИОННАЯ ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ
БОЛЬНЫХ АКНЕ В МЕЖРЕЦИДИВНЫЙ ПЕРИОД**

3.1.23. – Дерматовенерология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Екатеринбург – 2024

Работа выполнена в научном клиническом отделе дерматологии государственного бюджетного учреждения Свердловской области «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии»

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Зильберберг Наталья Владимировна**

Официальные оппоненты:

Файзуллина Елена Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Казанский (Приволжский) федеральный университет" Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, Институт фундаментальной медицины и биологии, Центр последипломного образования, кафедра профилактической медицины, профессор кафедры.

Байтяков Владимир Викторович – доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, Медицинский институт, кафедра инфекционных болезней с курсами эпидемиологии, фтизиатрии, дерматовенерологии, профессор кафедры.

Ведущая организация

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства».

Защита диссертации состоится «27» декабря 2024 г. в _____ часов на заседании Диссертационного совета 72.1.018.01 при государственном бюджетном учреждении Свердловской области «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии» по адресу: 620076, г. Екатеринбург, ул. Щербакова, д. 8.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГБУ СО «УрНИИДВиИ» и на сайте www.urniidvi.ru/directions/sovnet/zachita/index.php

Автореферат разослан « ____ » _____ 2024 г.

Ученый секретарь
Диссертационного совета,
доктор медицинских наук, доцент

Куклин Игорь Александрович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Акне – наиболее частое заболевание сально-волосяных фолликулов, поражающее до 9,4% населения Земли [Tan J. et al., 2015], проявляющееся у 80,0–95,0% подростков и лиц молодого возраста, характеризующееся хроническим рецидивирующим течением; способное существенно снижать качество жизни больных [Alanazi M. S. et al., 2018]; в ряде случаев продолжающееся и после пубертатного возраста, при этом процесс существенно ухудшает качество жизни больных. Большинство случаев заболевания, тем не менее, приходится на легкие и среднетяжелые формы. Важным фактором снижения качества жизни у больных акне являются также постакне (персистирующая гиперпигментация, формирование рубцов), сохраняющиеся даже после завершения активного периода заболевания, вызывающие дальнейшее снижение самооценки и психологический дистресс в течение многих лет [Кунгуров Н. В. с соавт., 2005, 2013, Thiboutot D. et al., 1995, Nast A. et al., 2012].

Основными факторами патогенеза заболевания являются тканевая гиперандрогения (в том числе за счет воздействия инсулиноподобного фактора роста-1), гиперфункция сальных желез, гиперкератинизация фолликулов, воздействие *C. acnes* (в первую очередь фило типа IA1), дисбиоз кожи, поддерживающий развитие процесса, высвобождение провоспалительных медиаторов [Самцов А. В. с соавт., 2013, Байтяков В.В. с соавт., 2023, Nast et al., 2016, Dréno V. et al., 2020]. Ряд современных исследований анализирует важную роль в развитии воспалительного процесса при акне также стафилококков (*S. epidermidis* и *S. aureus*) и других микроорганизмов, которые были чаще обнаружены в пораженных фолликулах у больных акне, нежели на «чистой» коже [Martín C. et al., 2022].

В настоящее время актуальными Клиническими рекомендациями для лечения больных с акне определяются различные группы системных и топических препаратов: ретиноиды, антибактериальные препараты (не рекомендованные в качестве монотерапии), бензоила пероксид, в том числе в различных комбинациях, а также азелаиновая кислота (АК). По завершении терапии акне, при достижении клинического эффекта, показано проведение поддерживающей терапии (до 12–24 недель; по некоторым данным и до 12 месяцев), для ее проведения показаны адапален и АК [Федеральные клинические рекомендации. Акне вульгарные, Isard O. et al., 2011, Li N. et al., 2012].

Большинство стандартных методов терапии – системные и топические антибактериальные препараты (особенно при повторных курсах), системные и топические ретиноиды, при доказанной эффективности, – могут качественно и количественно изменять видовой состав представителей микробиоты кожи, приводя к преобладанию резистентных штаммов *C. acnes*, представителей родов *Streptococcus* и *Staphylococcus*, представителей оппортунистической биоты, а также заметно увеличивая удельный вес *S. aureus* среди кожной микробиоты, тем самым обуславливая необходимость использования для поддерживающей

терапии препаратов с противовоспалительным и антимикробным действием, что соответствует новому пониманию патофизиологии акне [Файзуллина с соавт., 2019, Dréno B. et al., 2020].

Крайне важен персонифицированный уход за кожей больных акне с учетом патогенеза заболевания. Рационально выбранный уход за кожей пациентов с акне должен не только проводиться во время основного и поддерживающего курсов лечения, но и продолжаться во время межрецидивного периода, что позволит повысить продолжительность ремиссии акне [Аравийская Е. Р. с соавт., 2008, Альбанова В. И. с соавт., 2009, Санакоева Э. Г. с соавт., 2013].

В настоящее время на фармацевтическом рынке Российской Федерации присутствует большое количество разнообразных уходовых наружных средств. При этом далеко не все уходовые средства в полной мере удовлетворяют требованиям стандартов и технических регламентов Российской Федерации. Также многие из данных продуктов не содержат патогенетически значимых при акне ингредиентов, не все из данных средств обладают доказанной эффективностью в отношении акне. Указанные факты определяют актуальность проведенного нами исследования.

Степень разработанности темы

Среди спектра применяемых наружных средств у больных акне важную роль играют препараты АК, обладающие антимикробным действием, подавляющие рост аэробной и анаэробной флоры, в том числе *C. acnes* и *S. epidermidis*, оказывающие противовоспалительное действие, напрямую блокируя образование активных форм кислорода, и обладающие гипопигментирующим действием. Применение препаратов АК не повышает лекарственную устойчивость бактериальных штаммов, в отличие от топических антибактериальных препаратов. Топические препараты АК в целом не обладают токсическим эффектом, не накапливаются в организме, что дает возможность применения их длительными курсами, в том числе при беременности и лактации [Федеральные клинические рекомендации. Акне вульгарные, Ozkan M. et al., 2000, Rulcova J. et al., 2001, Sarkar R. et al., 2016, Worret W. I. et al., 2006].

По данным Rulcova J. (2001) и Bisht A. et al. (2022), АК обладает бактериостатическим действием в отношении *C. acnes*, *S. epidermidis* и других *Staphylococcus spp.*, а также противовоспалительным, кераторегулирующим, комедолитическим и гипопигментирующим свойствами. Отечественные и зарубежные авторы (Матушевская Е.В. с соавт., 2014, Sutaria A.N. et al., 2023, King S. et al., 2023) указывают на рациональность пролонгированной наружной терапии с применением АК, учитывая ее эффективность и универсальность.

Для реализации терапевтического эффекта АК требуется высокая концентрация активного вещества, однако высокие (15,0–20,0%) концентрации АК приводят к формированию дозозависимых побочных эффектов у больных акне при применении препаратов АК: сухости кожи, покалывания, зуда, жжения в участках аппликации, что

существенно снижает комплаентность к терапии у пациентов с акне [Юцковская Я. А. с соавт., 2011, Worret W. I. et al., 2006, Li N. et al., 2012, Al-Marabeh S. et al., 2017].

В Институте органического синтеза Уральского отделения РАН разработаны оригинальные кремнийорганические глицерогидрогели (КГГ) с интракутанной активностью и способ их получения (патент на изобретение RU 2255939 С2); пенетрирующая способность КГГ выше таковой у титановых соединений в 30–40 раз [Хонина Т. Г., 2012].

КГГ обладает слабой токсичностью, имеет умеренную собственную антибактериальную активность в отношении *S. aureus* и некоторых других бактерий, оксигенирует ткани, защищает их от высыхания или отеков, тем самым, обладает комплексом положительных свойств для использования его при создании новых топических препаратов для лечения акне [Хонина Т. Г., 2012].

Для повышения приверженности пациентов к терапии, в том числе в период ремиссии дерматоза, целесообразна разработка нового наружного средства со сниженной концентрацией АК с потенциально высокой эффективностью и сниженной выраженностью нежелательных явлений.

Вышеизложенное определило **цель исследования:** научное обоснование и разработку нового подхода к ведению больных акне легкой и средней степени тяжести в межрецидивный период с использованием нового наружного средства с азелаиновой кислотой и кремнийорганическим глицерогидрогелем.

Задачи

1. Изучить половозрастные характеристики больных акне, клиничко-анамнестические особенности течения акне, адекватность предшествующей терапии; выявить факторы, определяющие неблагоприятное течение заболевания.

2. Изучить микробиологические характеристики содержимого пустул у пациентов с легкой и средней степенью тяжести акне: исследовать спектр и частоту детекции выявляемых микроорганизмов и их сочетаний, количественные титры обсемененности каждым из выявленных микроорганизмов в аспекте дополнительного влияния особенностей микробного состава пустул на формирование локального воспаления при акне.

3. Разработать новое наружное средство с азелаиновой кислотой на базе кремнийорганического глицерогидрогеля и оценить его эффективность и безопасность при ведении больных акне в межрецидивный период.

4. Научно обосновать оригинальный алгоритм ведения пациентов с акне в межрецидивный период с учетом особенностей течения заболевания и характеристик разработанного нового наружного средства.

Научная новизна

На основании анализа анамнестических, клинических и катамнестических данных установлены группы факторов, статистически значимо определяющих степень тяжести акне,

эффективность проводимой терапии, частоту рецидивов и степень негативного влияния заболевания на качество жизни пациентов.

Показано, что у абсолютного большинства больных легкими и среднетяжелыми формами акне микробиологические характеристики содержимого пустул отличаются разнообразной бактериальной флорой (в том числе патогенной) и гиперпролиферацией условно патогенных микроорганизмов, что формирует сочетанный этиопатогенетический механизм локального воспаления при отсутствии значимой корреляции между бактериальным составом содержимого пустул и половозрастными характеристиками.

Разработан и запатентован компонентный состав нового топического средства с пониженным содержанием азелаиновой кислоты на основе кремнийорганического глицерогидрогеля для больных акне (Патент RU (11) 2 560 698), обеспечивающего эффективный уход за кожей больных акне в межрецидивный период и профилактику рецидивов заболевания.

Научно обосновано применение разработанного нового топического наружного средства, обладающего комплексным противомикробным, противовоспалительным и кондукторным интракутаным действием кремнийорганического глицерогидрогеля, позволяющего снизить концентрацию азелаиновой кислоты до 10,0% (при сохранении ее противовоспалительных свойств и минимизации побочных эффектов), обеспечивающего при применении до 18–24 недель значимое снижение проявлений акне, нормализующего уровень жирности кожи, улучшающего качество жизни пациентов при отсутствии значимых нежелательных явлений в период применения.

Впервые, на основании актуального подхода к патогенезу акне и изменению парадигмы оценки значимости количественных и качественных характеристик бактериальной флоры пустул, с учетом факторов, неблагоприятно влияющих на течение акне, разработан и научно обоснован алгоритм (Патент RU 143882) оптимального применения нового наружного средства, обладающего комплексным интракутаным, противовоспалительным и антимикробным действием; с доказанной эффективностью и безопасностью; обеспечивающего комплаентность при длительном применении в межрецидивный период у больных акне.

Теоретическая и практическая значимость

Для практического здравоохранения обоснована необходимость детального изучения клинико-anamnestических данных у больных акне с длительно рецидивирующим течением и недостаточной эффективностью стандартной терапии с целью установления факторов, влияющих на неблагоприятное течение заболевания, что является дополнительным обоснованием длительного применения наружных средств дерматокосметики в межрецидивный период.

Для практического здравоохранения доказана рациональность проведения бактериологического исследования содержимого пустул у больных акне с недостаточной

эффективностью наружной терапии стандартными средствами и часто рецидивирующим течением в целях выявления наличия и титров микробных агентов, дополнительно способствующих поддержанию локального воспалительного процесса.

Новое наружное средство, содержащее азелаиновую кислоту и кремнийорганический глицерогидрогель с оптимизированной кремовой основой, воздействующее патогенетически, может быть использовано для эффективного ухода за кожей больных акне в период ремиссии дерматоза для снижения частоты рецидивов, в том числе за счет противомикробного, противовоспалительного действия и нормализации жирности кожи.

Доказана рациональность и необходимость пролонгированного (12–18–24 недель) использования у больных акне в межрецидивный период поддерживающего комбинированного наружного средства с интракутаным, противовоспалительным и антимикробным действием.

Для клинической практики предложено рациональное использование разработанного алгоритма, предусматривающего различную длительность поддерживающего применения нового наружного средства, содержащего кремнийорганический глицерогидрогель и азелаиновую кислоту в концентрации 10,0% в кремовой основе, в зависимости от клинико-анамнестических данных, особенностей течения процесса, наличия дополнительных микробиологических и иных факторов, отрицательно влияющих на течение акне у пациентов.

Разработаны учебно-методические пособия для дерматовенерологов и косметологов по ведению больных акне, повышающие эффективность лечения при оказании специализированной дерматологической помощи больным акне.

Положения, выносимые на защиту

1. У пациентов с легкими и среднетяжелыми формами акне отмечаются клинико-анамнестические факторы, определяющие неблагоприятное течение процесса, негативное влияние заболевания на качество жизни пациентов. На формирование локального воспаления, образование пустул у больных акне влияет сочетанный этиопатогенетический механизм, определяемый разнообразной бактериальной флорой, в том числе патогенной, условно патогенной в высоких титрах, ухудшающий течение процесса.

2. Компонентный состав наружного средства, включающий кремнийорганический глицерогидрогель, обеспечивающий интракутанное проникновение, позволяет снизить концентрацию азелаиновой кислоты с сохранением ее антимикробных, противовоспалительных и комедолитических свойств. Комплексное противомикробное и интракутанное действие кремнийорганического глицерогидрогеля и азелаиновой кислоты обеспечивает значимое снижение клинических проявлений акне, нормализует уровень жирности кожи при длительном применении в межрецидивный период.

3. Дифференцированный подход к ведению больных акне в межрецидивный период с применением нового наружного средства обеспечивает значимое снижение проявлений акне,

снижает частоту рецидивов и увеличивает продолжительность ремиссии акне, повышает качество жизни пациентов.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют пунктам № 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 паспорта специальности 3.1.23. – Дерматовенерология.

Внедрение результатов исследования

Разработанные предложения по совершенствованию ведения пациентов с акне в межрецидивный период внедрены в практическую работу ГБУЗ Иркутской области «Областной кожно-венерологический диспансер», ГБУЗ Ставропольского края «Краевой клинический кожно-венерологический диспансер», ГБУЗ Московской области «Московский областной клинический кожно-венерологический диспансер».

Основные положения диссертации включены в образовательную программу клинической ординатуры по специальности 31.08.32 – «Дерматовенерология» ГБУ СО «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии», а также в учебный курс профильных кафедр ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Апробация работы

Основные положения диссертации доложены и обсуждены в ходе межрегиональных научно-практических конференций дерматовенерологов и косметологов Уральского федерального округа: «Итоги работы кожно-венерологических диспансеров Уральского федерального округа» (Екатеринбург, 2014 г., 2015 г.), «Актуальные вопросы дерматовенерологии и косметологии» (Екатеринбург, 2015 г., 2016 г.), «Актуальные вопросы дерматовенерологии» (Екатеринбург, 2017 г.); Евразийских Форумов с международным участием: «Актуальные вопросы дерматовенерологии» (Екатеринбург, 2018 г., 2019 г.); межрегиональных научно-практических конференций дерматовенерологов и косметологов Уральского федерального округа: (Екатеринбург, 2021 г.), «Дерматовенерология: задачи современного периода и их решение» (Екатеринбург, 2022 г.), а также межрегиональных научно-практических конференций Национального альянса дерматовенерологов и косметологов: (Екатеринбург, 2022 г., 2024 г.) и VIII съезда дерматовенерологов и косметологов Республики Узбекистан (Ташкент, 2022 г.), межрегиональных научно-практических конференций дерматовенерологов и косметологов Уральского федерального

округа: «Дерматовенерология и косметология: от инноваций к практике» (Екатеринбург, 2023 г.), «Дерматовенерология: задачи современного периода и их решение» (Екатеринбург, 2024 г.).

Публикации

Материалы диссертации отражены в 20 печатных работах, в том числе в 9 статьях (7 отечественных и 2 зарубежных) в научных изданиях, 4 из которых входят в перечень рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации материалов диссертационного исследования; в 4 патентах на изобретения и промышленные образцы; в 5 учебно-методических пособиях для врачей.

Степень достоверности результатов исследования, личное участие

Достоверность результатов исследования обеспечена обоснованностью исходных теоретических позиций о патогенетически обусловленном положительном влиянии азелаиновой кислоты на комедогенез, ингибирование роста аэробной и анаэробной флоры, и актуальностью разработки наружных средств, достаточным для задач исследования объемом выборок (136 взрослых пациентов с акне для проведения клинико-anamnestического анализа, 72 пациента с акне для проведения культурального исследования, 29 и 59 пациентов для клинических исследований по оценке переносимости и эффективности нового наружного средства) и формированием групп сравнения, применением адекватных для цели и задач исследования физико-химических и микробиологических лабораторных методов (включающих определение совместимости ингредиентов, оценку реологических характеристик наружного средства, культуральные исследования микробиологического содержимого пустул у больных акне и собственной антимикробной активности нового наружного средства; отсутствием противоречия с ранее проведенными исследованиями и наблюдениями, опубликованными в научной литературе по тематике акне.

Данные, содержащиеся в работе, получены при личном участии на всех этапах исследования: информационно-аналитический поиск в отечественных и зарубежных источниках, формирование плана исследования, определение задач исследования, методов и материалов для их выполнения, обследование и ведение пациентов с акне, в том числе в межрецидивный период, а также обработка информации, в том числе статистическая, оценка результатов исследования и формирование выводов, подготовка патентов и статей, оформление текста диссертации.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 172 страницах машинописного текста, содержит 40 таблиц, 12 рисунков, фотографии клинических случаев. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, четырех глав, описывающих результаты собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 158 источников, из которых 48 – отечественные.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Работа выполнена в научном клиническом отделе дерматологии государственного бюджетного учреждения Свердловской области «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии» (директор – профессор, д.м.н. Кунгуров Н.В.).

В соответствии с задачами исследования проводилось клиничко-анамнестическое исследование у 136 больных в возрасте от 18 до 41 года с акне легкой и средней степени тяжести; выявлялись факторы, определяющие неблагоприятное течение заболевания. Пациентами заполнялась анкета, содержащая 8 вопросов, на которые были представлены от 2 до 11 вариантов ответов (отражающих основные клиничко-анамнестические данные), из числа ответов пациенты выбирали соответствующий им вариант.

С целью объективизации оценки тяжести кожного процесса и эффективности терапии использовался показатель балльной оценки общей тяжести угрей – ОТУ [по Liden S. et al., 1980] (баллы), подсчитываемый на каждом из визитов. Со 2 визита также подсчитывалась выраженность регресса показателя ОТУ (регресс показателя в % в сравнении с таковым до лечения); легкой степени акне соответствовало значение показателя около 0–8 баллов, средней степени тяжести акне – около 9–13 баллов ОТУ. В целях дополнительной объективизации клинических параметров акне, а также динамики терапии процесса у исследуемых пациентов проводилась оценка степени выраженности процесса с использованием системы IGA – Investigator's Global Assessment of acne severity [Lehmann H.P. et al., 2002]. В системе предусмотрена оценка тяжести акне по градациям от 0 (чистая кожа) до 4 (тяжелые проявления акне), даны ориентиры определения каждой из градаций. С целью оценки жирности кожи использована визуально-аналоговая шкала жирности кожи (ВАШ), оцениваемая на приеме скалярно в пределах 0–10 баллов (отсутствие признака – максимальная выраженность).

В рамках бактериологического исследования изучены микробиологические характеристики пустул у 72 пациентов с акне легкой и средней степени тяжести, для выделенных микроорганизмов и их сочетаний определены количественные титры обсемененности. Материал у больных акне легкой и средней степени тяжести извлекался в стерильных условиях из пустул с кожи лица и спины; полученный материал выращивался на стандартных питательных средах (мясо-пептонный бульон с глюкозой, жидкая среда Сабуро, агар Мюллера-Хинтона) в течение 72 часов (120–для *Candida albicans*), после чего идентифицировался с помощью метода времяпролетной масс-спектрометрии). Во время забора исключалась контаминация образцов микроорганизмами, составляющими микробиоту кожи.

Физико-химическая совместимость нового наружного средства оценена с помощью инфракрасной (ИК) спектроскопии, центрифугирования и определения эффективной динамической вязкости композиций. С помощью методики кислотно-основного титрования раствора проводилось определение АК в оригинальном материале и опытных образцах на его

основе. Бактериологическое исследование композиции проведено по критериям МУК 4.2.801-99 и ТР ТС 009/2011, также определена собственная антимикробная активность образцов на тест-штаммах микроорганизмов. Для изучения антимикробной активности образцов использовались тест-штаммы *Escherichia coli* ATCC 25922, *S. aureus* ATCC 25923, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Candida albicans* ATCC 10231, а также клинический штамм *S. epidermidis*.

С целью оценки переносимости, побочных действий разрабатываемой композиции проведено предварительное сравнительное исследование на 29 пациентах с себореей и легкой степенью акне, для сравнения использовался официальный 15,0% гель АК. Сравнительная оценка эффективности применения разработанного нового наружного средства (содержащего 10,0% АК) с официальным гелем, содержащим 15,0% АК, проводилась в обеих группах перед исследованием, а также по завершении 6-недельного курса применения препаратов по следующим параметрам: динамика жалоб, динамика состояния кожи и симптоматики воспаления, динамика показателя ОТУ, удовлетворенность пациентов.

Проведено открытое одноцентровое контролируемое рандомизированное сравнительное клиническое исследование эффективности и безопасности нового наружного средства у 59 больных в возрасте 18–33 лет с легкой и средней степенью тяжести акне в период после окончания основного курса терапии с заполнением индивидуальной регистрационной карты (ИРК). Пациенты рандомизированы методом «непроницаемых конвертов» в 2 группы, отличавшиеся по методике и срокам применения нового наружного средства. Пациенты группы 1 использовали исследуемый препарат для аппликации на пораженные области (лицо, грудь, спину) 2 раза в сутки на протяжении 6 недель; пациенты группы 2 использовали в течение первых 6 недель уход с применением стандартных средств по уходу за кожей у больных акне; в последующие 6 недель (7–12) пациентами обеих групп использовалось новое наружное средство 2 раза в сутки. В рамках третьего этапа все пациенты продолжили использовать новое наружное средство в том же режиме в течение последующих 12 недель.

Влияние акне на качество жизни пациентов подсчитывалось с использованием стандартизованного индекса качества жизни для больных акне CADI [the Cardiff acne disability index, Motley and Finlay, 1992]. Опросник заполнялся пациентом на каждом из визитов; начиная со 2 визита, вычислялась степень регресса в % по отношению к таковому до лечения.

Для участников исследования разработана ИРК, отражающая клинические данные (тяжесть процесса до начала терапии – клиническую степень тяжести акне (ОТУ, IGA), определение жирности кожи с помощью ВАШ и влияния процесса на качество жизни (CADI)), регистрацию нежелательных явлений, связанных с лечением. Для всех показателей высчитывался регресс процента показателей на каждом из визитов.

Статистические методы исследования: фактические данные (результаты) проведенного исследования обработаны с помощью инструментов MS Excel, для статистической обработки использован программный пакет AtteStat1201 в объеме вариационной статистики. Значимость

различий количественных признаков проверялась за счет вычисления средней ошибки, t -критерия Стьюдента (различия достоверны при $p < 0,05$). Оценка качественных признаков (половозрастные, анамнестические данные) описана удельным весом (%) и частотой; корреляция оценивалась по критерию Пирсона. Оценена корреляционная связь половозрастных характеристик и клинико-анамнестических параметров, микробиологического состава пустул, показателя качества жизни и иных факторов.

Результаты исследования

С помощью случайной выборки больных, обратившихся в ГБУ СО «УрНИИДВиИ», для детального анализа определены 136 взрослых пациентов (18–41 лет). Установлено статистически значимое преобладание женщин (72,1%) среди больных легкими и среднетяжелыми акне, при этом 58,1% больных в различных по тяжести когортах находились в возрасте от 18 до 23 лет, 21,3% – в группе 24–29 лет, 18,4% – в группе 30–39 лет, 2,2% – в группе 40+ лет. Корреляция степени тяжести акне и половозрастных характеристик пациентов отсутствовала ($r < 0,3$; $r < 0,1$).

По результатам обработки данных стандартизованного опросника установлено, что среди 136 опрошенных пациентов у больных со средней степенью тяжести процесса чаще, нежели у пациентов с легкой степенью тяжести, были отмечены отягощенная по акне наследственность (на 8,8%), более раннее начало процесса (на 13,5%) и большая его продолжительность (на 12,5%), частота обострений более 3 раз в год (на 23,1%).

Проведенное большинством пациентов с акне лечение не соответствовало указанным в актуальных Клинических рекомендациях методам терапии: суммарно 22,1% пациентов проводили монотерапию топическими антибактериальными препаратами, в том числе комбинацией эритромицина и цинка, у некоторых пациентов в качестве монотерапии применялись системные антибактериальные препараты (4,4% и 4,3% в группах средней и легкой степени тяжести соответственно), 6,5% и 3,3% пациенток в группах с легким и среднетяжелым течением акне использовали антиандрогенные препараты. В 80,9% случаев пациенты не получали поддерживающей терапии в случае наступления положительного эффекта от основного курса лечения.

Факторами, определяющими неблагоприятное течение заболевания (общая длительность, частота рецидивов), являлись отсутствие лечения и самолечение немедикаментозными средствами у 45,7% и 30,0% больных легкими и среднетяжелыми акне соответственно, неадекватная степени тяжести заболевания терапия, отсутствие поддерживающего лечения (у 80,9% больных акне), что в сочетании с отрицательным влиянием стоимостных характеристик терапии формировало у 87,5% обследованных больных неудовлетворенность результатами проведенного ранее лечения. Полноценное лечение из-за высокой стоимости терапии получить не удалось 49,3% обследованных пациентов. Более детально распределение указанных факторов представлено на Рисунке 1.

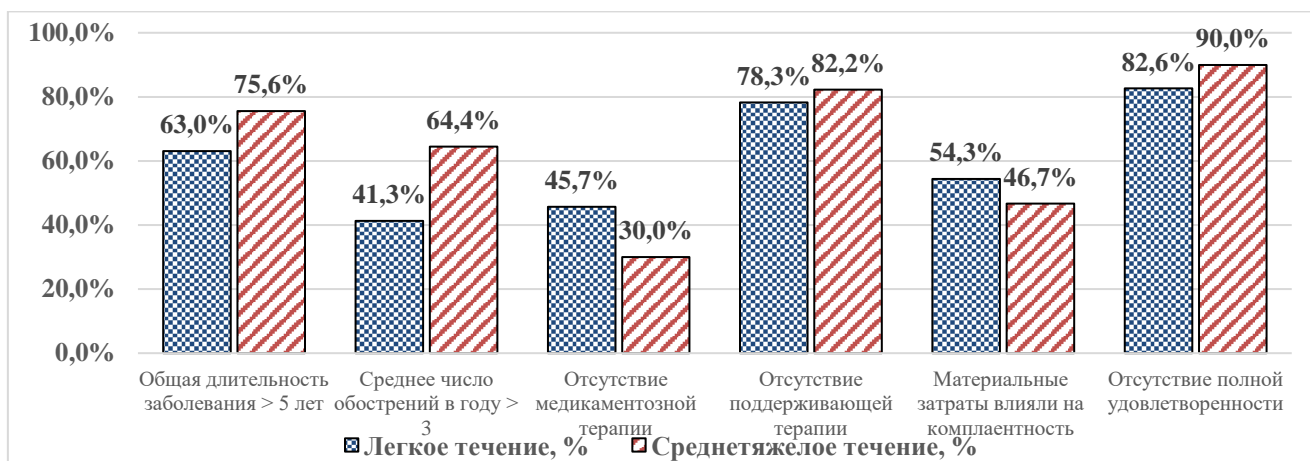


Рисунок 1 – Факторы, ухудшающие течение акне у больных с легким и среднетяжелым течением процесса

Частая недостаточная результативность терапии акне, связанная с нерациональными курсами основного лечения, отсутствием поддерживающей терапии и адекватного ухода за кожей, обуславливает рациональность разработки отечественного конкурентоспособного по эффективности и фармако-экономическим показателям наружного средства для применения в межрецидивный период акне для повышения приверженности пациентов с акне к поддерживающей терапии в целом.

У 72 пациентов с акне легкой и средней степени тяжести проведено микробиологическое исследование содержимого пустул в период неполной ремиссии/умеренного обострения процесса после проведенного лечения (Таблица 1). Только у 2,8% пациентов было зарегистрировано отсутствие бактериального роста содержимого пустулы. У 97,2% пациентов с акне легкой и средней степени тяжести в пустулах присутствовала разнообразная микробная флора (нормофлора, условно-патогенная и патогенная), в том числе с присутствием *S. aureus* в монокультуре и в сочетании с другими микроорганизмами (18,6%) в титре от менее 10^4 КОЕ/мл до 10^{4-8} КОЕ/мл и 10^9 КОЕ/мл или более; в ряде случаев выявлялась смешанная флора; при этом установлено отсутствие значимой корреляции качественного и количественного состава микроорганизмов из пустул у больных акне с полом или возрастом.

S. epidermidis высевался в монокультуре (52,9%), в сочетании со *S. aureus* (7,1%) и другой условно-патогенной бактериальной (*Acinetobacter junii*, *Pseudomonas luteola*, *Pseudomonas stutzeri*, *Staphylococcus capitis*, суммарно 10,0% обследованных) и грибковой (*Candida albicans*, у одного обследованного пациента) флорой.

Таблица 1 – Степень (титр) обсемененности микроорганизмами, выделенными у больных акне легкой и средней степени тяжести

Всего (n=70)		<i>Staphylococcus Aureus</i>			<i>Staphylococcus Epidermidis</i>			Другие микроорганизмы	
		Монокультура	SA+SE	SA+другие микроорганизмы	Монокультура	SA+SE	SE+другие микроорганизмы	Монокультура	Сочетанные
до 10 ⁴ КОЕ/мл	Абс.	0	2	0	10	2	2	2	1
	% от общего	0,0%	2,9%	0,0%	14,3%	2,9%	2,9%	2,9%	1,4%
10 ⁴ –10 ⁸ КОЕ/мл	Абс.	3	3	2	20	1	5	3	1
	% от общего	4,3%	4,3%	2,9%	28,6%	1,4%	7,1%	4,3%	1,4%
10 ⁹ и < КОЕ/мл	Абс.	2	0	1	7	2	1	4	1
	% от общего	2,9%	0,0%	1,4%	10,0%	2,9%	1,4%	5,7%	1,4%

Сокращения: Абс. – абсолютное значение, SA – *Staphylococcus aureus*, SE – *Staphylococcus epidermidis*

У 17,1% обследованных в посеве детектировался рост иных микроорганизмов как в виде монокультуры (12,9%), так и в сочетании с другими микроорганизмами (4,3%). В монокультуре в 3 случаях (4,3%) высевалась *Klebsiella pneumoniae*, условно-патогенная анаэробная бактерия; также выявлено по 2 случая детекции микроорганизмов-комменсалов *Staphylococcus capitis* и *Staphylococcus hominis*. В двух других случаях отмечался рост представителей нормофлоры кишечника (*Citrobacter koseri* и *Enterococcus faecalis*), демонстрирующих патогенные свойства во внекишечных локализациях. В 3 случаях микст-флоры (без участия *S. aureus* или *S. epidermidis*) обнаруживались сочетания преимущественно условно-патогенных микроорганизмов: *Corynebacterium propinquum* и *Pantoea agglomerans*; *Enterobacter cloacae* и *Escherichia coli*; *Klebsiella oxytoca* и *Candida albicans* соответственно.

При анализе сочетания с иными микроорганизмами исследования показали умеренный или обильный рост *S. aureus* у 3 пациентов (4,3%), при этом сопутствующая флора распределялась следующим образом: при золотистом стафилококке в титре 10⁴–10⁸ КОЕ/мл высевались *Acinetobacter lwoffii* (10⁹ КОЕ/мл) и *Streptococcus viridans* (до 10⁴ КОЕ/мл), а при *S. aureus* в титре 10⁹ КОЕ/мл высевалась культура *Acinetobacter ursingii* (10⁹ КОЕ/мл); отмечалось отсутствие *S. aureus* в титре 10⁴ или ниже.

Умеренное или высокое содержание *S. aureus* в монокультуре (в титрах 10⁴–10⁸ КОЕ/мл или 10⁹ КОЕ/мл и более) было установлено у 5 пациентов (7,1%), при этом в низком титре (10⁴ КОЕ/мл и менее) *S. aureus* не высевался. В сочетании со *S. epidermidis* обсемененность

S. aureus не превышала 10^8 КОЕ/мл, а умеренная обсемененность выявлялась в 3 из 5 случаев (4,3%). В сочетании с иными микроорганизмами в 2 случаях детектировался умеренный, в 1 – обильный рост *S. aureus*, низкой обсемененности золотистым стафилококком не было выявлено. *S. epidermidis* демонстрировал как скудный, так и умеренный и обильный рост (как в монокультуре, так и в различных сочетаниях, в том числе в присутствии *S. aureus*), при этом чаще всего (28,6%) рост был умеренным в монокультуре. В сочетании со *S. aureus* и иными микроорганизмами, тем не менее, обильный рост (10^9 КОЕ/мл и более) эпидермального стафилококка обнаруживался в 2 из 5 случаев и в 1 из 8 случаев соответственно, то есть обильный рост *S. epidermidis* не препятствовал росту иной микробной флоры в пустуле.

Полученные данные о разнообразной микробной флоре и важной ее патогенетической роли в формировании воспалительных проявлений у больных акне, о необходимости коррекции дисбиоза согласуются с актуальными работами, посвященными патогенезу акне (Drenó V. et al., 2020 г.). Наличие множественной флоры в пустулах у больных акне определяет дополнительное воздействие выявленной флоры на формирование воспалительного процесса у больных акне с умеренным влиянием на частоту рецидивов, но при отсутствии значимой корреляции с половозрастными характеристиками и длительностью заболевания, вне зависимости от установленного для каждого из возбудителей титра. Полученные нами данные поддерживают в том числе гипотезу Legiawati L. et al (2023) о том, что на формирование акне влияют и другие бактерии, не только *C. acnes*, включая населяющие пустулы микроорганизмы, которые могут также свидетельствовать о формировании «биопленок», приводящих к отягощенному течению акне, в том числе за счет резистентности к антимикробным средствам всех вовлеченных в формирование «биопленок» микроорганизмов.

С учетом выявленных неблагоприятных факторов, отягощающих течение акне (таких как продолжительность заболевания более 5 лет с более частыми обострениями, не всегда рациональный выбор терапии лечащим врачом либо отсутствие терапии, отсутствие поддерживающей терапии у абсолютного большинства больных, высокая стоимость терапии), и, как результат, неудовлетворенности 87,5% больных результатами лечения, недостатками имеющихся в данный момент на фармацевтическом рынке средств для ухода за кожей больных акне именно в межрецидивный период (в том числе с учетом необходимости длительного противовоспалительного и антимикробного действия, по причине присутствия в пустулах у больных акне разнообразной, зачастую обильной микробной флоры), а также с учетом требований к безопасности беременных или кормящих пациенток, целесообразна разработка нового наружного средства для длительного применения у больных акне в межрецидивный период. Требования к новому наружному средству – конкурентоспособность по эффективности, безопасности и фармако-экономическим показателям для повышения приверженности больных к проводимой поддерживающей терапии.

В качестве основных компонентов разработанного нового наружного средства были выбраны АК и КГГ. При разработке нового наружного средства реализована принципиальная

концепция сочетанного использования в компонентном составе АК и отечественного КГГ, обладающего интракутанной активностью, за счет чего может быть снижена концентрация АК (и, соответственно, выраженность и частота наступления побочных эффектов), за счет чего приверженность пациентов к использованию нового наружного средства может вырасти.

В рамках задач исследования с целью изучения физико-химических характеристик продукта приготовлен прототип базы новой оригинальной композиции в составе (масс.%): АК – 10,0, спирт этиловый 95% – 10,0, КГГ – 70,0, вода дистиллированная – 10,0. Путем ИК-спектromетрии была определена химическая совместимость компонентов; также физическими методами исследования доказана стабильность компонентного состава и удовлетворительные реологические характеристики, что свидетельствует о физической совместимости компонентов и их стабильности в широких пределах, принципиальной возможности использования данного сочетания ингредиентов для формирования фармацевтических композиций.

В результате проанализированной патентной и научно-технической литературы, разработаны 2 состава на базе КГГ и 10,0% АК (гель и эмульгель (крем)). Оба образца показали физическую, физико-химическую и химическую совместимость ингредиентов; для дальнейшего изучения и апробации был выбран демонстрирующий лучшие эмолиентные свойства и лучшее распределение по коже кремовый образец. Компонентный состав крема, подобранный экспериментальным путем на основании контекстного и частотного анализа наиболее эффективных кремообразующих ингредиентов, оказался оптимальным для обеспечения заявленных свойств нового наружного средства (противовоспалительного, противомикробного, увлажняющего, регенерирующего, смягчающего, антикомедонального действия).

При проведении оценки микробной чистоты композиции нового наружного средства продемонстрировано отсутствие в исследованных образцах дрожжей, дрожжеподобных и плесневых грибов, бактерий семейства *Enterobacteriaceae*, а также *Pseudomonas aeruginosa* и *S. aureus*; композиция состава содержала менее $1,0 \times 10^1$ КОЕ/мл мезофильных аэробных и факультативно-анаэробных микроорганизмов, то есть микробиологические показатели безопасности нового наружного средства соответствуют требованиям ТС «О безопасности парфюмерно-косметической продукции» (ТР ТС 009/2011).

Исследование собственной антимикробной активности нового средства установило умеренную и высокую активность образца в отношении тест-штамма *S. aureus* и клинического штамма *S. epidermidis* соответственно. В отношении тест-штамма *Escherichia coli* продемонстрирована низкая активность образца; отсутствовала эффективность в отношении тест-штаммов *Pseudomonas aeruginosa* и *Candida albicans*.

Проведена сравнительная оценка эффективности применения разработанного нового наружного средства в форме крема с АК и КГГ (динамика состояния кожи, симптоматика воспаления, динамика жалоб и показатель ОТУ, удовлетворенность пациентов); для сравнения

использован 15,0% официальный гель АК. Пациенты с себореей/акне легкой степени тяжести использовали новую композицию с АК (группа 1, n=13) или официальный гель АК (группа 2, n=16). Показатель ОТУ до начала применения средств в обеих группах статистически не отличался ($21,7 \pm 2,5$ балла в группе 1 и $19,6 \pm 2,9$ в группе 2, $p > 0,05$). Оценка ОТУ через 6 недель использования соответствующих наружных средств показала сопоставимые показатели регресса индекса в обеих группах (69,3% и 65,8%, $p > 0,05$), при этом показатели переносимости, удовлетворения от применения препарата, общей удовлетворенности пациента свойствами кожи после лечения оказались выше в группе нового исследуемого крема КГГ и АК в 1,6, 1,8 и 1,5 раза. Соответственно, экспериментальный образец крема продемонстрировал как клиническую эффективность в отношении симптомов акне и себореи, так и минимальную частоту возникновения нежелательных явлений при использовании, более высокую приверженность пациентов с акне к лечению, чем официальный 15,0% гель АК.

С целью дальнейшего исследования эффективности и безопасности нового наружного средства в ГБУ СО «УрНИИДВиИ» проведено открытое одноцентровое контролируемое рандомизированное сравнительное клиническое исследование у 59 пациентов с установленным диагнозом акне (33 женщины и 26 мужчин) и анамнезом заболевания более 1 года, достигших полной или частичной ремиссии (регресс клинических проявлений не менее 75% от исходного, ОТУ не более 13 баллов); возраст исследуемых составил от 18 до 33 лет. Пациенты были рандомизированы методом «непроницаемых конвертов» в 2 группы, отличавшиеся по методике и срокам применения нового наружного средства (n=31 и n=28 в группах 1 и 2 соответственно); на каждого участника исследования заполнялась ИРК. Обе группы были сопоставимыми по половозрастным характеристикам, длительности заболевания; средние значения и разброс показателей ОТУ, ВАШ статистически существенно не различались между двумя группами (в группах 1 и 2, соответственно: $10,9 \pm 1,0$ и $9,8 \pm 1,1$ (ОТУ), $5,2 \pm 1,1$ и $5,5 \pm 1,3$ (ВАШ), $p > 0,05$). Показатели IGA составляли в группах 1 и 2: IGA – 3 19,4% и 14,3%, IGA – 2 54,8% и 42,9%, IGA 1 – 16,1% и 32,1%, IGA 0 – 9,7% и 10,7% соответственно. Установлен высокий коэффициент корреляции показателей IGA и ОТУ в обеих группах ($r = 0,88$ и $0,93$); коэффициент средней степени корреляции между ВАШ и обоими показателями тяжести угревого процесса отмечался в обеих группах ($r = 0,59$ и $0,61$ для ОТУ/ВАШ, $0,57$ и $0,60$ для IGA/ВАШ в группах 1 и 2 соответственно), данные достоверно не различались. Через 6 недель (на Визите 2) у пациентов обеих групп повторно оценивались показатели ОТУ, ВАШ и IGA: в группе 1 отмечалось снижение показателя ОТУ на 46,8%, тогда как в группе 2 показатель вырос на 11,2%; показатель ВАШ в первой группе также снизился на 30,8%, а во второй – вырос на 5,5% в сравнении с таковым на Визите 1. Количество пациентов с IGA 0 и 1 («чистой» и «почти чистой» кожей) в группе 1 также выросло с 25,8% до 48,4%; в группе 2 – уменьшилось с 42,9% до 32,1%. Соответственно, все мониторируемые показатели однонаправленно демонстрировали положительные сдвиги в группе 1 в отличие

от группы 2, где отмечалось некоторое ухудшение после 6 недель использования других уходовых средств.

В соответствии с дизайном исследования, в дальнейшем пациентами обеих групп использовалось новое наружное средство также в течение 6 недель, после чего на Визите 3 повторно оценивались показатели ОТУ, ВАШ и IGA. В группе 1 (где пациенты продолжали применять новое наружное средство (1–12 недель)) показатель ОТУ уменьшился на 17,2%, а ВАШ – на 22,2% в сравнении с Визитом 2; в группе 2 (где пациенты использовали новое наружное средство только в 7–12 недели) показатель ОТУ снизился в сравнении с Визитом 2 на 36,7%, а ВАШ – на 32,8% соответственно. Количество пациентов с IGA 0 и 1 в группе 1 составило 74,2%, а в группе 2 – 50,0% соответственно. Таким образом, в обеих группах были отмечены позитивные тенденции изменений мониторируемых показателей на фоне применения нового наружного средства.

Динамика ОТУ, ВАШ в период 0–12 недель исследования представлена на **Рисунке 2**.

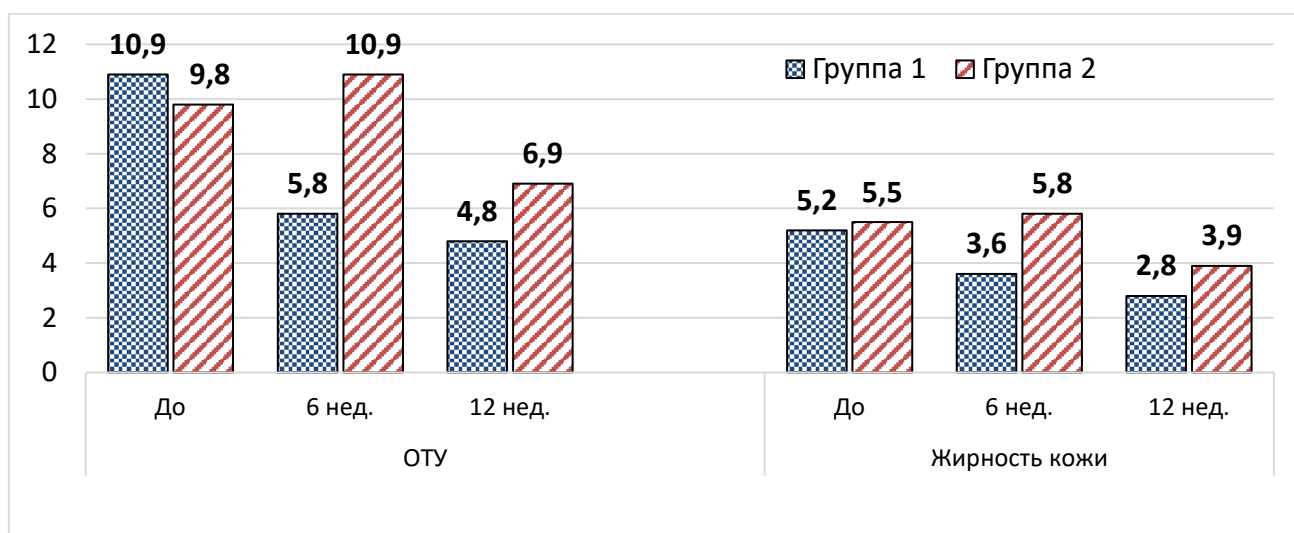
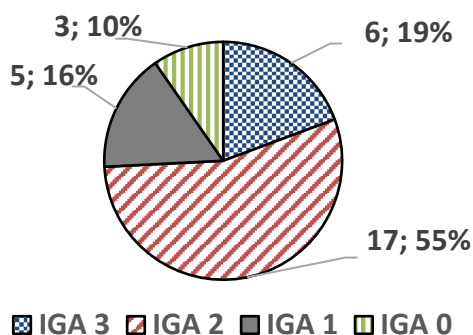
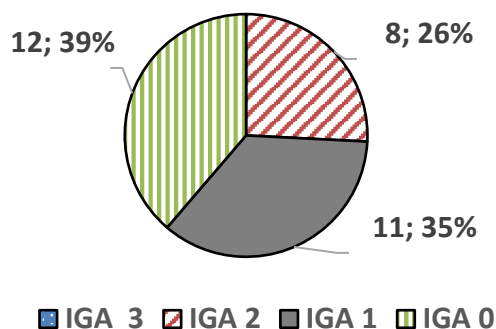


Рисунок 2 – Показатели ОТУ и жирности кожи (ВАШ) в сроки до начала, 6 и 12 недель исследования у больных исследуемых групп

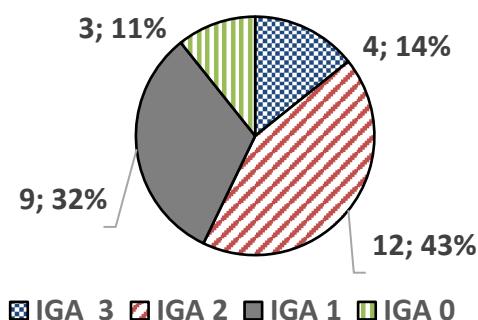
На **Рисунке 3 (А, Б, В, Г)** представлены сравнительные данные соотношения показателей IGA до и после 12 недель мониторинга у больных групп 1 и 2. Так, среди пациентов группы 1, после 12 недель использования нового средства, число больных с «чистой» и «почти чистой» кожей достоверно увеличилось с 8 до 23 (с 25,8% до 74,2%).



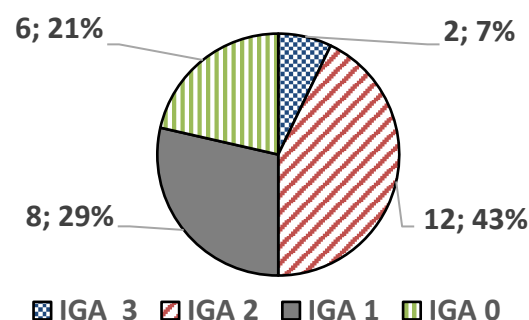
А. Группа 1. Соотношение показателей IGA до начала исследования.



Б. Группа 1. Соотношение показателей IGA после 12 недель исследования.



В. Группа 2. Соотношение показателей IGA до начала исследования.



Г. Группа 2. Соотношение показателей IGA после 12 недель исследования.

Рисунок 3 – (А, Б, В, Г) Соотношение показателей IGA у больных групп 1 и 2 после 12 недель

В рамках третьего этапа исследования все пациенты продолжили использовать новое наружное средство в том же режиме в течение последующих 12 недель. У пациентов группы 1 показатели ОТУ и ВАШ достоверно не изменились (оставаясь в среднем на уровне $4,4 \pm 0,3$ балла и $2,7 \pm 0,3$ балла соответственно), тогда как у пациентов группы 2 показатель ОТУ существенно снизился (с $6,9 \pm 0,8$ до $4,0 \pm 1,2$ балла), показатель ВАШ продемонстрировал определенную тенденцию к снижению (с $3,9 \pm 0,6$ до $3,2 \pm 0,4$ баллов) в период с 12 по 24 недели. В группе 1 количество больных с «чистой» кожей (IGA 0) увеличилось в 4,3 раза за весь период 24 недель использования нового средства в сравнении с таковым до начала исследования, а число больных с «почти чистой кожей» (IGA 1) – в 2,4 раза. В группе 2 также отмечалась положительная динамика по показателям IGA 0 и 1; при этом в обеих группах полностью отсутствовали пациенты с показателем IGA 3. Таким образом, длительное (18–24 недели) использование нового наружного средства у больных акне способствует достоверному снижению тяжести кожного процесса, профилактирует возникновение свежих элементов акне, снижает жирность кожи. Отмечалось снижение числа рецидивов акне (с $2,1 \pm 1,0$ и $1,9 \pm 0,9$ до $1,6 \pm 0,5$ и $1,7 \pm 0,7$ в группах 1 и 2 соответственно).

Нежелательные явления на фоне использования нового наружного средства наблюдались лишь у 2, 5 и 4 больных (6,5%, 16,1% и 12,9% соответственно) в сроки 6, 12 и 24 недели в группе 1; в группе 2 в сроки 12 и 24 недели – у 6 и 4 больных (21,4% и 14,3% соответственно). Нежелательные явления носили легкий характер, не приводили к отмене использования нового наружного средства (Таблица 2).

Таблица 2 – Нежелательные явления в 1 и 2 группах (на основании опроса пациента, ИРК)

Номер группы	Группа 1 (n = 31)			Группа 2 (n = 28)		
	6	12	24	6	12	24
Неделя исследования						
Отсутствие	29	26	27	16	22	24
Раздражение в области аппликации	1	2	1	2	1	1
Зуд в области аппликации	–	–	–	1	1	2
Сухость кожи в области аппликации	–	–	1	3	2	1
Появление вторичных инфекционных осложнений	1	2	2	3	2	–
Другие (Описать)	–	1 – гипере- мия	–	3 – гипере- мия	–	–

Для оценки качества жизни применялось мониторингирование индекса CADI, которое показало, что до начала исследования средние показатели индекса статистически не отличались в обеих группах ($6,75 \pm 0,9$ и $7,1 \pm 0,31$ баллов соответственно). В группе 1 отмечалось снижение показателя до $4,84 \pm 0,3$ баллов через 6 недель и до $3,78 \pm 0,4$ баллов через 12 недель, то есть в 1,8 раз от исходного. В группе 2 средняя величина индекса увеличилась до $7,7 \pm 0,4$ баллов через 6 недель и уменьшилась до $5,53 \pm 0,35$ баллов через 12 недель, то есть на Визите 3 было зафиксировано снижение показателя в 1,4 раза от такового до начала использования нового средства и в 1,3 раза – от исходного.

Корреляционный анализ показателей объективизированной оценки ОТУ, IGA, ВАШ, CADI до исследования, после 6 и 12 недель показал, что в обеих группах до исследования отмечалась выраженная прямая корреляция CADI с показателями ОТУ, IGA (в группе 1 $r = 0,79$ и $0,76$ соответственно, в группе 2 $r = 0,88$ и $0,87$ соответственно), а с ВАШ установлена умеренная прямая корреляция ($r = 0,39$ и $0,67$ в группах 1 и 2 соответственно). На Визите 2 CADI в группе 1 выраженно коррелировал с IGA ($r = 0,72$), умеренно – с ОТУ, ВАШ ($r = 0,63$ и $0,44$ соответственно); в группе 2 CADI выраженно коррелировал с ОТУ ($r = 0,79$), умеренно – с IGA, ВАШ ($r = 0,67$ и $0,64$ соответственно). На Визите 3 в группе 1 отмечалась умеренная корреляция CADI со всеми исследуемыми показателями ($r = 0,49$, $0,5$ и $0,45$ соответственно), а в группе 2 отмечена высокая прямая корреляционная зависимость между CADI и ОТУ и IGA ($r = 0,88$ и $0,74$ соответственно).

На следующем этапе (с 12 по 24 недели) показатель CADI продемонстрировал дальнейшее снижение в обеих группах и составил $3,53 \pm 0,26$ и $4,97 \pm 0,3$ балла соответственно

в группах 1 и 2, что говорит о более выраженном положительном влиянии на качество жизни у пациентов, применявших новое наружное средство более длительно. Общая динамика индекса CADI представлена на **Рисунке 4**.

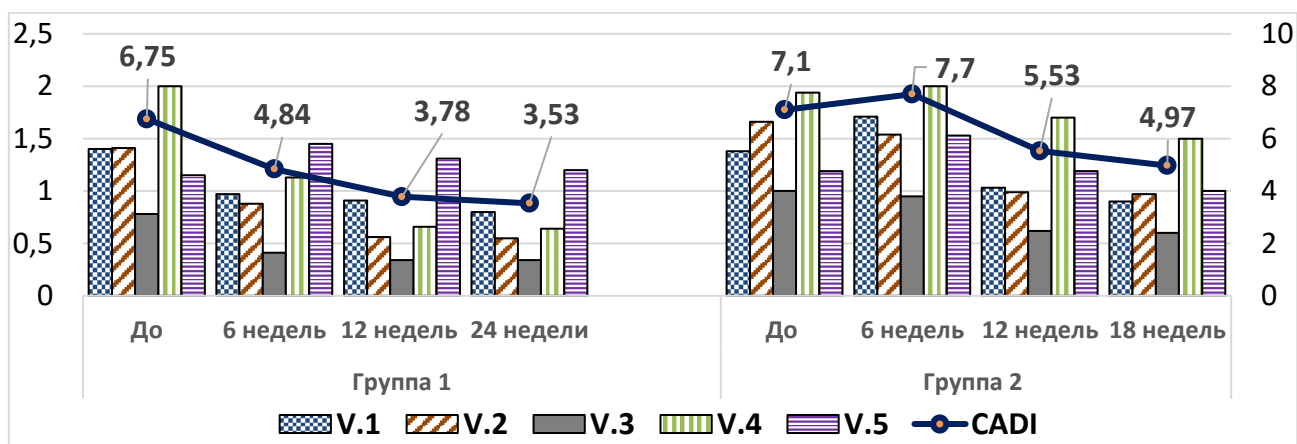


Рисунок 4 – Общая динамика изменения индекса CADI и его составляющих за период наблюдения основного и дополнительного этапов (от 0 до 24 недель) в группах 1 и 2

Таким образом, были получены данные о клинической эффективности нового наружного средства с КГГ и АК при использовании его у пациентов с акне легкой и средней степени тяжести в межрецидивный период (группа 1) в течение 12 недель, что выразалось в снижении ОТУ в 2,3 раза, жирности кожи в 1,9 раза; повышении доли больных с показателем IGA 0 и IGA 1 до 74,2% против 25,8% до начала исследования (в 2,9 раза), снижении балльной оценки CADI в 1,8 раза (на 44,0%). При применении нового наружного средства в течение дополнительных 12 недель в группе 1 (суммарно 24 недели применения) отмечено снижение ОТУ в 2,5 раза, ВАШ в 1,9 раза, CADI в 1,9 раза от исходного; в группе 2 (суммарно 18 недель применения нового наружного средства) – снижение ОТУ в 2,45 раза, ВАШ – в 1,7 раза, CADI – в 1,4 раза от исходного значения.

При этом установлено, что пролонгированное использование нового наружного средства с КГГ и АК достоверно снижает тяжесть угревых высыпаний, профилактирует формирование новых элементов акне, значимо снижает выраженность жирности кожи, улучшает качество жизни у больных акне и может быть длительно использовано у пациентов с акне в межрецидивный период.

Таким образом, использование КГГ в качестве носителя позволяет добиться снижения концентрации АК до 10,0% и снизить частоту и выраженность побочных эффектов без потери эффективности.

На основании данных исследования научно обоснован и разработан усовершенствованный алгоритм (**Рисунок 5**) проведения поддерживающей терапии с учетом особенностей течения акне и характеристик разработанного инновационного отечественного наружного средства. В зависимости от наличия у больных акне отягощающих факторов и их

выраженности, а также от наличия или отсутствия микрофлоры пустул, проявляющей патогенные свойства, предлагается применение нового разработанного наружного средства с 10,0% АК и КГГ в течение 12–24 недель (при отсутствии в пустулах микробной флоры, проявляющей патогенные свойства), 18–24 недель (при наличии в пустулах микробной флоры, проявляющей патогенные свойства, а также при недостаточной эффективности основного курса терапии или при отсутствии рациональной поддерживающей терапии); в случае же неудовлетворительного качества жизни у пациентов с себореей и проблемной кожей предлагается применение нового разработанного наружного средства с 10,0% АК и КГГ в течение 6–12 недель.

Внедрение данного алгоритма в практику позволило увеличить длительность периода ремиссии заболевания и снизить количество рецидивов у больных акне в 1,3 раза (с $2,1 \pm 1,0$ до $1,6 \pm 0,5$ в год), что позволяет, в зависимости от клиничко-anamnestических данных, наличия дополнительных факторов, отрицательно влияющих на течение процесса (в том числе микробиологических), особенностей течения кожного процесса, рекомендовать дифференцированное использование нового наружного средства с КГГ и АК к использованию в клинической практике.



Рисунок 5 – Схема алгоритма ведения больных акне в межрецидивный период (Патент RU 143882)

ВЫВОДЫ

1. Установлено статистически значимое преобладание женщин (72,1%) среди больных легкими и среднетяжелыми акне, при этом 58,1% больных в различных по тяжести когортах находились в возрасте от 18 до 23 лет; корреляция степени тяжести акне и половозрастных характеристик пациентов отсутствовала ($r < 0,3$; $r < 0,1$). Установлены факторы, определяющие неблагоприятное течение заболевания (общая длительность, частота рецидивов) у больных легкими и среднетяжелыми акне: отсутствие лечения и самолечение немедикаментозными средствами суммарно у 45,7% больных с легкими акне и у 30,0% больных акне средней степени тяжести, неадекватная степени тяжести заболевания терапия, отсутствие поддерживающего лечения (у 80,9% больных акне), что в сочетании с отрицательным влиянием стоимостных характеристик терапии формировало у 87,5% больных акне неудовлетворенность результатами проведенного ранее лечения.

2. Доказано, что у 97,2% пациентов с акне легкой и средней степени тяжести в пустулах присутствует разнообразная микробная флора (нормофлора, условно-патогенная и патогенная), в ряде случаев – микст-флора, при этом *Staphylococcus aureus* обнаруживался у 18,6% больных, демонстрируя скудный, умеренный и обильный рост; *Staphylococcus epidermidis* детектировался как в монокультуре (52,9%), так и в сочетании со *Staphylococcus aureus* (7,1%) и другой условно-патогенной бактериальной (*Acinetobacter junii*, *Pseudomonas luteola*, *Pseudomonas stutzeri*, *Staphylococcus capitis* – 10,0%) и грибковой (*Candida albicans*, 1,4%) флорой. Установлено, что наличие множественной флоры в пустулах у больных акне определяет дополнительное воздействие выявленной флоры на формирование воспалительного процесса с умеренным влиянием на частоту рецидивов, но при отсутствии значимой корреляции с половозрастными характеристиками и длительностью заболевания.

3. Разработан компонентный состав нового наружного средства для больных акне, содержащего азелаиновую кислоту в концентрации 10,0%, кремнийорганический глицерогидрогель и кремообразующие ингредиенты основы, для которого физико-химическими методами установлены стабильные параметры совместимости компонентов состава, вязкости и содержания азелаиновой кислоты в пределах $9,99 \pm 0,04$ и $10,05 \pm 0,09$ масс.%, сохраняющиеся при хранении в течение до 12 месяцев. Бактериологическими методами доказаны микробиологическая чистота нового наружного средства, высокая и умеренная активность в отношении тест-штаммов *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* и клинического штамма *Staphylococcus epidermidis*. Установлены высокие показатели комплаентности применения нового наружного средства, превышающие на 30,8% таковые у официального средства, содержащего 15,0% азелаиновой кислоты.

4. Установлена клиническая эффективность нового наружного средства с кремнийорганическим глицерогидрогелем и азелаиновой кислотой у больных акне легкой и средней степени тяжести, назначаемого в течение 12 недель после основного курса лечения (у пациентов группы 1), что выражалось в снижении показателя ОТУ в 2,3 раза, жирности кожи в

1,9 раза; повышении доли больных с показателем IGA 0 и IGA 1 до 74,2% против 25,8% до начала исследования (в 2,9 раза), снижении индекса оценки качества жизни CADИ в 1,8 раза (на 44,0%).

5. Пролонгированное использование разработанного нового наружного средства с кремнийорганическим глицерогидрогелем и азелаиновой кислотой (всего 24 недели в группе 1 и 18 недель в группе 2) способствует достоверному снижению тяжести угревых высыпаний (снижение показателя ОТУ в группе 1 – в 2,5 раза (на 59,6%), в группе 2 – в 2,45 раза (на 59,2%)), профилактирует формирование новых элементов акне, значительно уменьшает выраженность жирности кожи (снижение показателя ВАШ в группе 1 в 1,9 раза (на 48,1%), в группе 2 – в 1,7 раза (на 41,8%)), улучшает качество жизни у больных акне (снижение индекса CADИ в группе 1 на 47,7% (в 1,9 раза) и в группе 2 – на 30,0% (в 1,4 раза)) и может эффективно применяться в межрецидивный период.

6. Внедрение в практику разработанного алгоритма применения нового наружного средства в межрецидивный период у больных акне позволило в 1,3 раза снизить количество рецидивов (с $2,1 \pm 1,0$ до $1,6 \pm 0,5$ в год) и повысить качество жизни больных акне (индекс CADИ) в 1,9 раза.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При формировании плана лечения необходим индивидуальный анализ оценки у пациента влияния неблагоприятных факторов, отягощающих течение процесса, приводящих к снижению комплаентности пациента и эффективности терапии акне.

2. В случае наличия у пациента установленных неблагоприятных факторов, отрицательно влияющих на течение кожного процесса (высокий показатель индекса CADИ при легкой и средней степени тяжести акне, длительность анамнеза заболевания более 5 лет или частота рецидивов более 3 раз в год) рекомендованы проведение бактериологического исследования из пустул, выявление дополнительных микробных факторов.

3. При отсутствии в пустулах микробной флоры, проявляющей патогенные свойства, рекомендовано проведение поддерживающей терапии препаратами дерматокосметики с азелаиновой кислотой $\geq 10\%$ в межрецидивный период в течение не менее 12 недель.

4. При наличии в пустулах микробной флоры, проявляющей патогенные свойства, а также в случае недостаточной эффективности основного курса терапии или при отсутствии рациональной поддерживающей терапии рекомендуется проведение поддерживающей терапии препаратами дерматокосметики с азелаиновой кислотой $\geq 10\%$ в межрецидивный период в течение не менее 18 недель.

5. В случае неудовлетворительного качества жизни у пациентов с себореей и проблемной кожей рекомендуется поддерживающее использование препаратов дерматокосметики с азелаиновой кислотой $\geq 10\%$ в межрецидивный период в течение 6–12 недель.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АК	– азелаиновая кислота
ВАШ	– визуальная аналоговая шкала
ИРК	– индивидуальная регистрационная карта
КГГ	– кремнийорганический глицерогидрогель
КОЕ/мл	– колониеобразующая единица в миллилитре субстрата
масс.%	– массовый процент
МУК	– Методические указания госсанэпиднадзора Минздрава России
ОТУ	– показатель общей тяжести угрей
ТР ТС	– Технический регламент Таможенного Союза
<i>C. acnes</i>	– <i>Cutibacterium acnes</i>
CADI	– Cardiff Acne Disability Index, индекс оценки влияния акне на качество жизни
IGA	– Investigator's Global Assessment of acne severity, система оценки выраженности клинических параметров акне
<i>S. aureus</i>	– <i>Staphylococcus aureus</i>
<i>S. epidermidis</i>	– <i>Staphylococcus epidermidis</i>

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Кунгуров Н.В. Разработка нового средства топической проактивной терапии для больных хроническими дерматозами / Н.В. Кунгуров, Н.В. Зильберберг, М.М. Кохан, О.А. Воронова, Н.П. Евстигнеева, Е.Л. Харсевич, А.И. Полищук // Клиническая дерматология и венерология. – 2013. – № 6. – С.72–77.
2. Кунгуров Н.В. Научное обоснование компонентного состава наружного средства для больных хроническими дерматозами в межрецидивный период / Н.В. Кунгуров, Н.В. Зильберберг, М.М. Кохан, О.А. Воронова, Н.П. Евстигнеева, Е.Л. Харсевич, А.И. Полищук // Международный журнал экспериментального образования. – 2014. – № 1. – С.65–72.
3. Кунгуров Н.В. Болезни кожи: атлас / под ред. Кунгурова Н.В. – Екатеринбург: УрНИИДВиИ, изд. VIP-Урал, 2014. – 176 с. ISBN 9785-7525-29-35-1
4. Кунгуров Н.В. Дерматология: Аннотированный атлас: учебное пособие для врачей / под ред. Кунгурова Н.В. – Екатеринбург, 2014. ISBN № 978-5-7525-2940-5
5. Кунгуров Н.В. Дифференцированный подход к лечению и реабилитации больных папулопустулезной формой акне и атрофическими рубцами постакне / Методические рекомендации / Н.В. Кунгуров, Н.В. Зильберберг, М.М. Кохан, И.А. Куклин, А.И. Толстая, И.Д. Кузнецов, А.И. Полищук // Екатеринбург, 2014. – С. 48. ISBN 978-5-89516-238-5
6. Зильберберг Н.В. Обоснование и разработка нового средства наружной терапии для больных хроническими дерматозами / Н.В. Зильберберг, М.М. Кохан, Н.П. Евстигнеева, Ю.В. Кениксфест, Е.Л. Харсевич, О.А. Воронова, А.И. Полищук, А.Н. Шакирова, А.Ю. Шефер // Материалы межрегиональной конференции дерматовенерологов и косметологов УФО «Приоритетные направления развития дерматовенерологической помощи». – Екатеринбург: Изд-во: ООО «АграфЕк». – 2014. – С. 35–40. ISBN 978-5-7525-2941-2
7. Кунгуров Н.В. Потенциал разработки топических препаратов азелаиновой кислоты для терапии больных акне / Н.В. Кунгуров, Н.В. Зильберберг, М.М. Кохан, А.И. Полищук //

Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2015. – № 2. – С. 50–53.

8. Кунгуров Н.В. Средство наружной терапии больных акне / Н.В. Кунгуров, Н.В. Зильберберг, Т.Г. Хонина, М.М. Кохан, Н.П. Евстигнеева, **А.И. Полищук**, И.Н. Штанко, И.Д. Кузнецов // Патент № 2560698 Российская Федерация; № 2014133786/15; заявл. 15.08.2014; опубл. **20.08.2015**.

9. Кохан М.М. Обоснованный выбор наружной терапии различных форм акне / М.М. Кохан, Ю.В. Кениксфест, **А.И. Полищук** // Вестник дерматологии и венерологии. – 2016. – № 2. – С. 81–87.

10. Кунгуров Н.В. Кремнийборсодержащий глицерогидрогель, обладающий ранозаживляющей, регенерирующей и антимикробной активностью / Н.В. Кунгуров, В.Н. Чарушин, О.Н. Чупахин, Т.Г. Хонина, Н.П. Евстигнеева, М.М. Кохан, Н.В. Зильберберг, Л.П. Ларионов, П.Г. Аминева, Е.В. Шадрина, Е.Ю. Ларченко, Н.А. Попова, **А.И. Полищук**, И.Д. Кузнецов // Патент № 2601312 Российская Федерация; 2015150367/04; заявл. 24.11.2015; опубл. **10.11.2016**.

11. Кунгуров Н.В. Перспективы разработки инновационного наружного средства терапии дерматозов / Н.В. Кунгуров, О.Н. Чупахин, Н.В. Зильберберг, Т.Г. Хонина, М.М. Кохан, **А.И. Полищук**, Н.П. Евстигнеева // Успехи современного естествознания. – 2016. – № 12(1). – С. 14–19.

12. **Полищук А.И.** Золь-гель синтез и исследование неорганических соединений, гибридных функциональных материалов и дисперсных систем (Zol-Gel 2016) «Organosilicone glycerogel and its perspectives in medicine» / **А.И. Полищук**, Т.Г. Хонина, Н.В. Зильберберг // Тезисы доклада в материалах 4-ой международной конференции стран СНГ, октябрь 2016 г., г. Ереван (Армения)

13. Чарушин В.Н. Кремнийцинкборсодержащий глицерогидрогель для местного применения, обладающий ранозаживляющей, регенерирующей, бактерицидной и противогрибковой активностью / В.Н. Чарушин, Н.В. Кунгуров, О.Н. Чупахин, Т.Г. Хонина, Н.П. Евстигнеева, М.М. Кохан, Н.В. Зильберберг, Л.П. Ларионов, П.Г. Аминева, Е.В. Шадрина, М.В. Иваненко, И.Г. Зырянова, **А.И. Полищук**, И.Д. Кузнецов // Патент № 2623153 Российская Федерация; 2015150368; заявл. 24.11.2015; опубл. **22.06.2017**.

14. Кунгуров Н.В. Дерматология: электронное учебное пособие / под ред. Н.В. Кунгурова – 3-е изд., допол., испр. **Полищук А.И.** – соавтор главы. – Екатеринбург: УрНИИДВиИ, 2017.

15. Зильберберг Н.В. Активный уход за кожей в межрецидивный период у больных акне / Н.В. Зильберберг, М.М. Кохан, **А.И. Полищук**, Т.Г. Хонина // Лечащий врач. – 2018. – № 11. – С. 27.

16. Khonina T.G. Structural features and antimicrobial activity of hydrogels obtained by the sol-gel method from silicon, zinc, and boron glycerolates / T.G. Khonina, E.V. Shadrina, E.Y. Nikitina, V.V. Permikin, O.N. Chupakhin, N.V. Kungurov, N.V. Zilberberg, N.P. Evstigneeva, M.M. Kokhan, **A.I. Polishchuk** // Journal of Sol-Gel Science and Technology. – 2020. – Vol. 95., Issue 3. – P. 682–692.

17. **Полищук А.И.** Активный уход за кожей в межрецидивный период у больных хроническими дерматозами / **А.И. Полищук**, Н.В. Зильберберг, М.М. Кохан, Т.Г. Хонина // Dermatovenerologiya va estetik tibbiyot (Дерматовенерология и эстетическая медицина, Узбекистан). – 2022. – № 3(55) – С. 45.

18. Кунгуров Н.В. Акне – современные данные о патогенезе, терапии и профилактике рецидивов: учебно-методическое пособие для врачей / Н.В. Кунгуров, Н.В. Зильберберг, М.М. Кохан, Н.П. Евстигнеева, **А.И. Полищук**– Екатеринбург, 2024. – С. 21.

19. Кунгуров Н.В. Схема «Алгоритм ведения больных акне в межрецидивный период» / Н.В. Кунгуров, М.М. Кохан, Н.В. Зильберберг, **А.И. Полищук**, Н.П. Евстигнеева, Н.А. Герасимова // Патент № 143882 Российская Федерация; 2024500560; заявл. 05.02.2024; опубл. **18.09.2024**.
20. **Зильберберг Н.В. Научное обоснование компонентного состава наружных средств для больных акне с учетом микробиологических характеристик состава микробиоты содержимого пустул / Н.В. Зильберберг, М.М. Кохан, А.И. Полищук // Южно-Уральский Медицинский журнал. – 2024. – № 3. – С. 30–39.**