

На правах рукописи

Грязева Наталья Владимировна

ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ДИАГНОСТИКЕ,
ЛЕЧЕНИЮ И ПРОФИЛАКТИКЕ ПОЗДНЕГО АКНЕ С
ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ФИЗИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ МЕТОДИК

3.1.33. Восстановительная медицина, спортивная медицина,
лечебная физкультура, курортология и физиотерапия, медико-
социальная реабилитация (медицинские науки)

3.1.23. Дерматовенерология (медицинские науки)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Москва - 2024

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации

Научные консультанты:

доктор медицинских наук, профессор

Круглова Лариса Сергеевна

доктор медицинских наук, профессор

Мантурова Наталья Евгеньевна

Официальные оппоненты:

Аравийская Елена Роальдовна – доктор медицинских наук, профессор; ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры дерматовенерологии с клиникой

Снарская Елена Сергеевна – доктор медицинских наук, профессор; ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), профессор кафедры кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского

Пономаренко Инга Геннадьевна – доктор медицинских наук; ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И.Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доцент кафедры физической и реабилитационной медицины

Ведущая организация:

ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «___» _____ 202__ года в ___ часов на заседании диссертационного совета ДС 2023.01, созданного на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского» по адресу: 119991, г. Москва, Абрикосовский пер., д.2

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского» и на сайте <https://med.ru/ru>

Автореферат разослан «___» _____ 202__ г.

Ученый секретарь диссертационного совета,

доктор медицинских наук, доцент

Михайлова Анна Андреевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Акне — одно из наиболее распространенных хронических воспалительных заболеваний в мире, характеризующееся появлением комедонов, папул, пустул и узлов (М.А. Кочетков, Н.В. Грязева, А.А. Колодий, 2019). Обычно акне появляется в подростковом возрасте, но может возникать и у взрослых, при этом в последние годы частота встречаемости последних имеет тенденцию к увеличению (Л.С. Круглова, А.Г. Стенько, Н.В. Грязева, 2023). Ведущую роль в патогенезе как вульгарного акне, так и позднего акне играют аномальная фолликулярная кератинизация, качественные различия в составе кожного сала таких компонентов, как сквален, триглицериды и эфиры холестерина, наличие *Cutibacterium acnes* и воспаление (Л.С. Круглова, А.Г. Стенько, Н.В. Грязева, 2023). Однако достоверная разница в патогенезе вульгарного и позднего акне остается неясной, исследования причин позднего акне продолжаются (Y. Yu, J. Champer, G.W. Agak, 2016). По данным ряда авторов на развитие позднего акне могут влиять многочисленные внешние и внутренние факторы, такие как диета, стресс, курение, прием лекарств, использование косметики, особенности домашнего ухода, а также климатические факторы (Ö. Kutlu, I. Balta, H.M. Eksioglu, 2020). Однако многие вопросы этиологии позднего акне остаются не до конца изученными, также научный интерес представляет разработка прогностических моделей рисков развития позднего акне и оптимизация методов терапии в аспекте долгосрочного контроля над заболеванием и улучшения качества жизни больных.

Степень разработанности темы исследования

Акне взрослых зачастую может быть сложным в лечении и создает значительную психосоциальную нагрузку на пациентов. Лечение пациентов с акне регламентируется клиническими рекомендациями и преимущественно содержит информацию о лекарственной терапии.

Однако в клинической практике в качестве альтернативных методов лечения акне используются различные лазерные и световые технологии (F.M. de Vries, A.M. Meulendijks, R.J.B. Driessen, 2018). В немногочисленных исследованиях были показаны безопасность и эффективность ряда фототехнологий. Так целесообразность использования Nd:YAG-лазера подтверждается несколькими многоцентровыми рандомизированными исследованиями, в то время как в отношении CO₂-лазера, KTP-лазера и NAFL имеются ограниченные данные. Er:glass лазер продемонстрировал высокую эффективность в лечении постакне, но имеются лишь единичные работы по терапии акне, аналогично отсутствуют данные по эффективности PDL и DL (M. Sanam, O. Ziba, 2011), поэтому необходимы дальнейшие исследования с более репрезентативной выборкой, чтобы сделать окончательные выводы в отношении их эффективности. Наиболее изученным методом при акне является ФДТ, однако в исследованиях были получены противоречивые данные из-за использования различных параметров лечения и фотосенсибилизаторов (Y. Zhang, H. Zhang, L. Zhang, 2021). Проведено несколько рандомизированных контролируемых исследований, подтверждающих эффективность IPL. Исследования синего света показали благоприятный, но временный эффект при лечении акне, в то же время монотерапия красным светом оказалась неэффективна. Фотопневматическая терапия является многообещающим методом, на основании различных данных (X. Tang, C. Li, S. Ge, 2020).

Несмотря на то, что в последние годы опубликовано большое количество исследований, размеры выборки остаются небольшими. В большинстве исследований отсутствуют контрольные группы или они не рандомизированы. Кроме того, описаны различные лазерные или световые устройства, параметры лечения, временные точки оценки, что привело к неоднородности результатов. Таким образом, трудно обобщить полученные данные для практического применения в условиях реальной клинической практики (K.M. Monib M.S. Hussein, 2020).

Однозначно можно сказать, что преимущества лазерной и световой терапии включают более короткий курс лечения и профилактику устойчивости к антибиотикам (K. Kesty, D.J. Goldberg, 2020). Побочные эффекты обычно минимальны и процедуры хорошо переносятся. Однако для достижения клинического результата часто требуется несколько сеансов лечения, поэтому лазерные и световые методы лечения акне могут быть дорогостоящими для некоторых пациентов (L. Lu, M, Shi, Z. Chen, 2020). Лечение с использованием абляционных лазеров может привести к ухудшению состояния. Несмотря на то, что эти методы входят в некоторые клинические рекомендации по лечению акне, продолжается поиск и разработка новых эффективных протоколов терапии акне с использованием фототехнологий.

Цель исследования

Научно обосновать и разработать систему дифференцированного алгоритма в диагностике и терапии у больных с поздним акне с применением фототехнологий и учетом влияния экспозом-факторов, специфики клинической картины и качества жизни.

Задачи исследования

1. Изучить структуру заболеваемости, эпидемиологические показатели, семиотику, а также корреляцию клинических проявлений с сопутствующей соматической патологией у пациентов с поздним акне.
2. Оценить влияние экспозом-факторов на течение позднего акне, выявить ведущие факторы и построить на их основании прогностические модели рисков развития позднего акне.
3. Разработать клиническую шкалу оценки степени тяжести позднего акне на основании выраженности клинических симптомов, частоты обострений, симптомов постакне и с учетом влияния на качество жизни.
4. Изучить эффективность различных методов фототерапии у пациентов с поздним акне легкой степени тяжести по данным динамики клинических симптомов и специальных методов исследования.

5. Исследовать эффективность комбинированного использования методов фототерапии и стандартной терапии топическим препаратом, содержащим адапален и бензоила пероксид, в лечении позднего акне средней степени тяжести на основании данных разработанной шкалы оценки степени тяжести позднего акне, качественных характеристик кожи.
6. В сравнительном аспекте изучить эффективность комбинированного метода с использованием методов фототерапии и применением системного изотретиноина в низкой дозировке в лечении пациентов с поздним акне тяжелой степени с использованием данных разработанной шкалы оценки степени тяжести позднего акне, качественных характеристик кожи.
7. Оценить влияние комплексных методов, включающих фототехнологии и стандартную терапию у пациентов с поздним акне легкой, средней, тяжелой степеней тяжести на психоэмоциональный статус по данным показателей качества жизни шкалы симптомов.
8. Определить профилактический эффект разработанных комплексов с применением фототехнологий с учетом отдаленных результатов наблюдений.

Научная новизна

Впервые изучена семиотика при различных степенях тяжести позднего акне с учетом сопутствующей соматической патологии, а также экспозом-факторов. Из соматической патологии значимыми в развитии и течение позднего акне являются повышение ИМТ, повышение индекса НОМА, метаболический синдром, синдром избыточного бактериального роста, гиперандрогения, носительство *St.aureus* в носоглотке ($p<0,05$). На степень тяжести позднего акне оказывают влияние такие экспозом-факторы, как западный профиль питания, употребление цельного молока, использование агрессивных очищающих средств в домашних условиях, длительная экспозиция УФ, стресс ($p<0,05$).

Впервые разработаны прогностические модели развития позднего акне с учетом выявленных экспозом-факторов методами многофакторной логистической регрессии, алгоритм принятия решений, а также стекинг

модели, и для всех построенных моделей изучена точность, чувствительность, специфичность.

Впервые разработана шкала оценки степени тяжести позднего акне на основании изучения клинической картины заболевания, характера течения, наличия симптомов постакне и качества жизни пациентов.

Впервые в работе научно обоснованы и разработаны подходы к терапии больных поздним акне, которые заключаются в комплексном использовании фототехнологий и лекарственной терапии. Предложены алгоритмы их дифференцированного применения в зависимости от клинической картины и степени тяжести.

Впервые было продемонстрировано, что комбинированные методы, включающие фототехнологии обладают более высокой эффективностью по сравнению со стандартной медикаментозной терапией по данным динамики показателей шкалы оценки степени тяжести позднего акне и шкалы симптомов и последствий акне, качественных характеристик кожи. Результаты исследования продемонстрировали, что разработанные методы, включающие различные фототехнологии, положительно влияют на качество жизни пациентов. Это подтверждается достоверной динамикой шкалы симптомов и последствий акне.

Результатами исследования впервые доказана профилактическая направленность методов фототехнологий в комбинации с медикаментозной терапией, что подтверждается отсутствием рецидивов заболевания в отдаленные сроки наблюдений (6 и 12 месяцев).

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость диссертационной работы обусловлена углублением представлений о семиотике позднего акне, выявлении наиболее часто встречающихся триггерных факторов, в том числе экспозом-факторов и соматической патологии. Разработана шкала оценки степени тяжести позднего акне на основании изучения клинической картины заболевания, характера течения, наличия симптомов постакне и

качества жизни пациентов. Разработан алгоритм диагностического поиска при акне с учетом построенной математической модели наиболее значимых триггерных факторов.

Проанализированы различные физиотерапевтические подходы к лечению и реабилитации при позднем акне и оценена их эффективность с использованием данных шкалы степени тяжести позднего акне, шкалы симптомов и последствий акне, качественных характеристик кожи. Предложен алгоритм ведения пациентов с учетом междисциплинарного подхода и применения аппаратных физиотерапевтических методов для увеличения периода ремиссии и улучшения качества жизни пациентов с поздним акне.

Практическая значимость работы заключается в разработке новых подходов к терапии и медицинской реабилитации при позднем акне в зависимости от степени тяжести. Разработанные методы продемонстрировали высокую клиническую эффективность за счет комплексного воздействия на основные звенья патогенеза позднего акне. Разработанные терапевтические подходы с применением фототехнологий характеризуются минимальными рисками нежелательных явлений и благоприятным профилем безопасности, что дает возможность широко использовать методы в практике врача физиотерапевта и дерматовенеролога.

Методология и методы исследования

Сравнительное рандомизированное проспективное открытое многоцентровое исследование проводилось в период с 2016 по 2023 гг. на клинической базе клиник «ООО «Центр лечебной косметики Даная» имени Т. А. Корчевой», ООО «Даная Медицинская Косметология», ООО «Клиника угрей и реабилитации кожи», «Хадасса Медикал» г. Москва. В исследовании приняли участие 425 пациентов.

Исследование проводилось в 2 этапа. На первом этапе было обследовано 324 пациента с диагнозом «позднее акне» и 101 практически

здоровый пациент (группа контроля). Было проведено комплексное обследование больных (клинико-anamnestические данные, лабораторные и специальные исследования), консультации профильных специалистов с уточнением сопутствующих диагнозов. На основании полученных результатов описана семиотика позднего акне, изучены экспозом-факторы, построены прогностические модели развития позднего акне, предложены алгоритмы профилактики и лечения позднего акне.

На втором этапе находилось под наблюдением 285 пациентов, после определения соответствия критериям включения и невключения дизайном данного исследования было предусмотрено формирование групп сравнения. В зависимости от степени тяжести и проводимого лечения пациенты были разделены на группы и подгруппы, каждая из которых получила научное обоснование по результатам комплексного исследования терапевтической и профилактической эффективности. Все участники соответствовали критериям включения/невключения в диссертационное исследование, подписали информированное согласие на проведение процедур и на участие в исследовании.

В ходе исследования был использован клинико-диагностический комплекс, включающий в себя специализированные шкалы: шкала оценки степени тяжести позднего акне, шкала симптомов и последствий акне, инструментальные методы: фотофиксацию, определение качественных характеристик кожи, что позволило объективизировать результаты исследования.

Протокол проведения научного исследования был одобрен локальным этическим комитетом при ФГБУ ДПО «ЦГМА» (выписка из протокола №6 от 25.05.2017 г).

Положения, выносимые на защиту

1. Экспозом-факторы и сопутствующая соматическая патология влияют на характер течения, структуру заболеваемости и семиотику при позднем акне. На степень тяжести позднего акне наибольшее влияние оказывают такие экспозом-факторы, как тип кожи, западный профиль питания, употребление цельного молока, использование агрессивных очищающих средств в домашних условиях, длительная экспозиция УФ, стресс ($p < 0,05$). Коморбидными состояниями, отягощающими течение позднего акне, являются повышение ИМТ, повышение индекса НОМА, метаболический синдром, синдром избыточного бактериального роста, гиперандрогения, носительство *St.aureus* в носоглотке ($p < 0,05$).
2. С учетом выявленных клинически значимых экспозом-факторов, коморбидной патологии построена прогностическая модель рисков развития позднего акне методом многофакторной логистической регрессии, а также предложен алгоритм принятия решений, позволяющий прогнозировать развитие заболевания с высокой точностью, чувствительностью, специфичностью.
3. Разработана клиническая шкала оценки степени тяжести позднего акне с учетом следующих критериев: количество обострений акне в месяц, элементы акне, наличие узлов, наличие эскориаций, наличие поствоспалительной гиперпигментации, влияние на качество жизни.
4. Применение разработанного комплексного метода терапии позднего акне легкой степени тяжести с использованием фототехнологий, таких как фотодинамическая терапия с фотобиомодуляцией, интенсивный импульсный свет, интенсивный импульсный свет с фотодинамической терапией, импульсный лазер на красителях, по данным динамики клинических симптомов и специальных методов исследования, имеют высокий терапевтический и профилактический эффекты, позволяющие достигнуть клинической ремиссии и значительно повысить качество жизни пациентов.

5. Фотодинамическая терапия с фотобиомодуляцией, интенсивный импульсный свет, интенсивный импульсный свет с фотодинамической терапией, импульсный лазер на красителях в комплексе с топическим препаратом, содержащим адапален и бензоила пероксид, у больных с поздним акне средней степени тяжести обладают более выраженным клиническим эффектом, чем монотерапия топическим препаратом, что подтверждается данными разработанной шкалы оценки степени тяжести позднего акне, показателей качественных характеристик кожи
6. У пациентов с поздним акне тяжелой степени тяжести включение в терапевтический комплекс фотодинамической терапии с фотобиомодуляцией, интенсивного импульсного света, интенсивного импульсного света с фотодинамической терапией, импульсного лазера на красителях позволяет повысить эффективность проводимой терапии за счет улучшения клинических симптомов, по данным динамики показателей разработанной шкалы оценки степени тяжести позднего акне и качественных характеристик кожи.
7. Разработанный алгоритм дифференцированного подхода к диагностике, лечению и реабилитации пациентов с поздним акне различной степени тяжести позволяет повысить эффективность терапии, увеличить период ремиссии и улучшить качество жизни пациентов.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Степень достоверности результатов исследования обеспечивается наличием достаточного количества пациентов на первом и втором этапах исследования, а также использованием проверенных научных и методических подходов при проведении исследования, являющихся репрезентативными и достоверными.

Полученные результаты проведенных исследований используются в практической деятельности клиник ООО «Центр лечебной косметики Даная» имени Т. А. Корчевой», ООО «Даная Медицинская Косметология», ООО «Клиника угрей и реабилитации кожи», филиал компании «Хадасса

Медикал ЛТД»г. Москва и в учебном процессе кафедры физической и реабилитационной медицины с курсом клинической психологии и педагогики и кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации для ординаторов, аспирантов, слушателей циклов повышения квалификации и профессиональной переподготовки.

Апробация диссертационного исследования состоялась на совместном заседании кафедры физической и реабилитационной медицины с курсом клинической психологии и педагогики и кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации (протокол № 5/1 от 28.05.2024).

Личный вклад автора

В процессе научного обоснования работы лично автором был разработан дизайн исследования, проанализирована научная литература с формированием обзора, который создал научный базис для дальнейшего исследования. Была определена цель и поставлены задачи исследования, позволившие определить направление работы. Автор провел сбор клинико-anamnestических данных, рандомизацию пациентов в группы. Автор лично проводил прием пациентов, назначение терапии и осуществлял физиотерапевтическое лечение. Автор осуществил статистическую обработку данных и сформулировал положения, выносимые на защиту и выводы. В результате проведенного исследования автор представил алгоритм дифференцированного подхода к тактике ведения и терапии пациентов с поздним акне. Проведено внедрение предложенных методов в практическое здравоохранение и разработанной методологии в обучающие программы.

Публикации

По результатам исследования автором опубликовано 34 работы, в том числе 31 научная статья в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата/доктора наук; 2 статьи в изданиях, индексируемых в международных базах (Web of Science, Scopus, PubMed, MathSciNet, zbMATH, Chemical Abstracts, Springer), 1 монография.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 259 страницах текста, содержит введение, обзор литературы, главы результатов собственных исследований, заключение, выводы и практические рекомендации. Диссертация иллюстрирована 34 таблицами, 48 рисунками. Список литературы включает 320 источника, из них отечественных – 25 и иностранных – 295.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Условия проведения исследования

Критерии включения на 1 этапе исследования: возраст 25-45 лет, подтвержденный диагноз позднее акне, подписанное информированное согласие, высокая комплаентность пациентов и готовность следовать протоколу исследования. **Критерии невключения в исследование на 1 этапе:** пациенты, получавшие системную терапию менее, чем за 6 месяцев до начала исследования, сопутствующая соматическая патология в стадии декомпенсации, психические заболевания и поражения ЦНС, беременность и период лактации, наличие наркотической или алкогольной зависимости. **Критерии включения на 2 этапе:** возраст 25-45 лет, подтвержденный диагноз позднее акне, подписанное информированное согласие, высокая комплаентность пациентов и готовность следовать протоколу исследования. **Критерии невключения в исследование на 2 этапе:** наличие ротивопоказаний для проведения фототехнологий, пациенты,

получавшие системную терапию менее, чем за 6 месяцев до начала исследования, сопутствующая соматическая патология в стадии декомпенсации, фотодерматозы, психические заболевания и поражения ЦНС, беременность и период лактации, наличие наркотической или алкогольной зависимости.

Дизайн исследования

На 1 этапе исследования были установлены триггерные факторы, изучена структура коморбидной патологии при позднем акне. Проведен анализ полученных данных и построена прогностическая математическая модель рисков развития позднего акне, разработана шкала оценки степени тяжести позднего акне.

На 2 этапе после определения соответствия критериям включения и невключения дизайном данного исследования было предусмотрено формирование групп сравнения. В зависимости от степени тяжести пациенты были разделены 3 группы (рисунок 1). В каждой группе выделено по 5 подгрупп, в зависимости от методов терапии, каждый из которых имел научное обоснование, исходя из результатов комплексного изучения их клинической и профилактической эффективности и безопасности.

Методы исследования

На 1 этапе исследования изучали анамнестические данные, проводили клинический осмотр, лабораторные исследования (клинический анализ крови и биохимический анализ крови), консультации у смежных специалистов (эндокринолога, гинеколога, гастроэнтеролога, оториноларинголога). В ходе исследования на 2 этапе был использован клинико-диагностический комплекс, включающий Шкалу симптомов и последствий акне (ASIS), Шкалу степени тяжести позднего акне (SSAT), инструментальные методы: фотографирование (Fotofinder, Reveal в RBX режиме), корнеометрию, себуметрию, определение размеров пор, пигментации, активности сальных желез, чувствительности кожи.

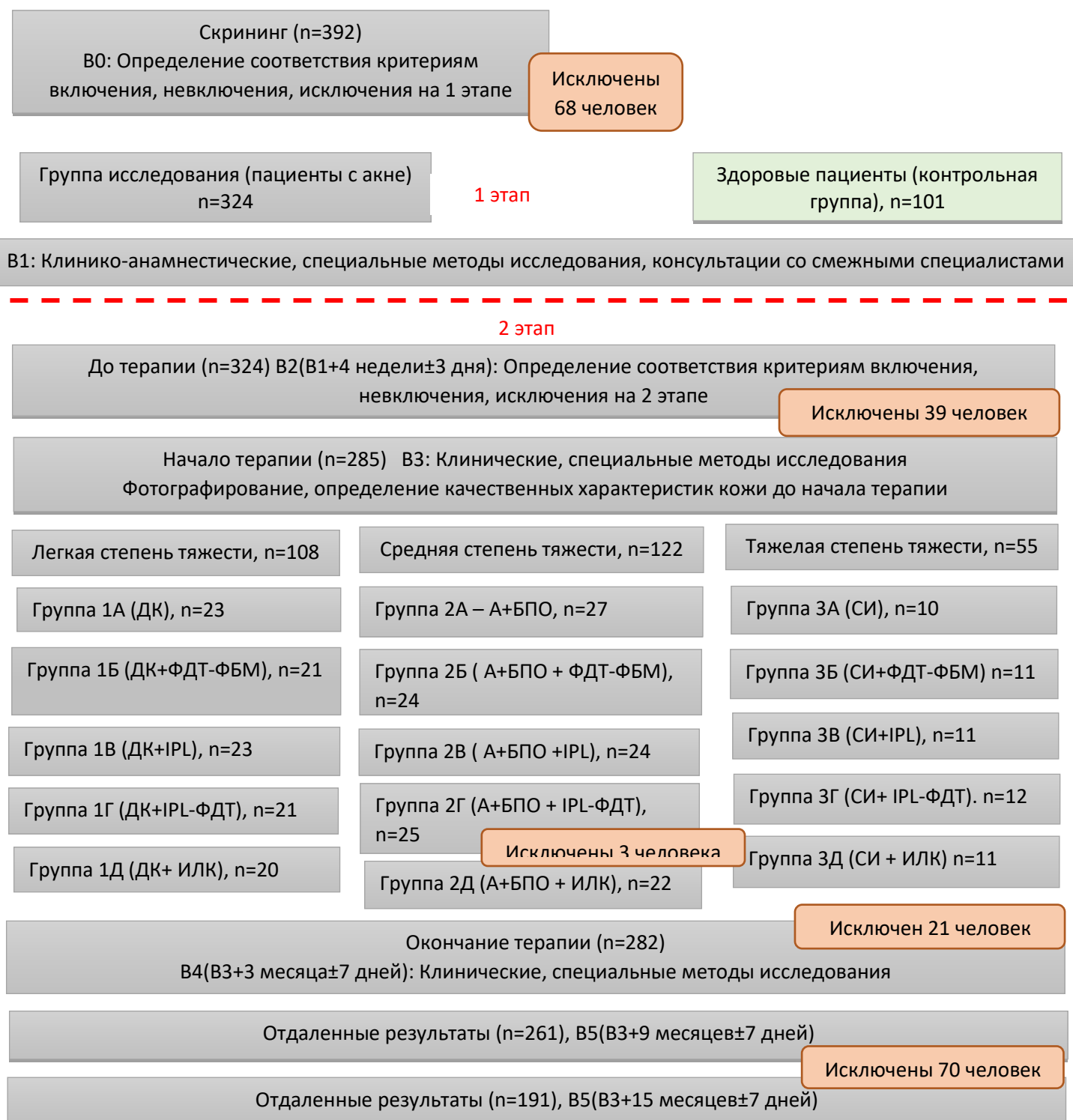


Рисунок 1 – Дизайн исследования.

Примечания: ДК-дерматокосметика, А+БПО – фиксированная комбинация адапален и бензоил пероксид, СИ – системные изотретиноин низкие дозы, ФДТ-ФБМ – фотодинамическая терапия с фотобиомодуляцией, IPL – широкополосный импульсный свет, IPL-ФДТ – широкополосный импульсный свет с фотодинамикой, ИЛК – импульсный лазер на красителях.

Методы статистического анализа

Сбор данных, их последующая обработка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel (2016). Статистическая обработка результатов проводилась средствами языка Питон (Python 3.11.), а также с использованием программы StatTech v. 4.1.2 (разработчик - ООО "Статтех", Россия).

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению, для этого использовался критерий Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. Проверка на нормальность распределения показала, что данные в исследовании не имеют нормального распределения. Поэтому в дальнейшем расчеты производились методами непараметрической статистики.

В качестве центра распределения была посчитана медиана, а в качестве показателей вариации – квартили (Me [Q1; Q3]).

Для сравнения двух несвязанных выборок использовался U-критерий Манна-Уитни. Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела-Уоллиса, апостериорные сравнения – с помощью критерия Данна с поправкой Холма.

Результаты качественных признаков выражены в абсолютных числах с указанием долей (%). Сравнение номинальных данных в группах проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона. В тех случаях, когда число ожидаемых наблюдений в любой из ячеек четырехпольной таблицы было менее 10, для оценки уровня значимости различий использовался точный критерий Фишера.

В качестве количественной меры при сравнении относительных показателей нами использовался показатель отношения шансов (ОШ), границы 95% доверительного интервала (95% ДИ). Исходя из полученных данных, значимость взаимосвязи исхода и фактора считалась доказанной в

случае нахождения доверительного интервала за пределами границы отсутствия эффекта, принимаемой за 1.

С целью изучения взаимосвязи между явлениями, представленными дихотомическими данными использовался расчет коэффициента корреляции Мэтьюса. Интерпретация полученных значений корреляции производится по Шкале Чеддока : слабая — от 0,1 до 0,3; умеренная — от 0,3 до 0,5; заметная — от 0,5 до 0,7; высокая — от 0,7 до 0,9; весьма высокая (сильная) — от 0,9 до 1,0. Коэффициент корреляции дополнен 95% доверительным интервалом (ДИ). 95% доверительный интервал рассчитывался методом Бутстреп (Bootstrap) при выборке 1000 экземпляров.

Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода, в том числе вероятности наступления исхода, применялся метод анализа ROC-кривых. С его помощью определялось оптимальное разделяющее значение (cut-off) количественного признака, позволяющее классифицировать пациентов по степени риска исхода, обладающее наилучшим сочетанием чувствительности и специфичности. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по максимальному значению чувствительности и специфичности.

Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ РАБОТЫ

Результаты 1 этапа исследования

В исследовании приняли участие 425 пациентов, из них 324 – пациенты с диагнозом позднее акне, 101 – здоровые лица. Среди здоровых лиц была 91 женщина (90,1%) и 10 мужчин (9,9%). Медиана возраста составила 32 года [28;37]. С диагнозом акне было 242 женщины (74,7%) и 82 мужчины (25,3%). Медиана возраста составила 33 года [28;38]. Сравнительные данные представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Характеристика пациентов

Переменные, n (%)	Всего	Здоровые лица	Пациенты с акне	p	ОШ
Степень тяжести акне в подростковом возрасте	425	101	324	0.001*	-
не было	130 (30.6)	44 (43.6)	86 (26.5)	0.001*	0.47 [0.3; 0.75]
легкая	50 (11.8)	30 (29.7)	20 (6.2)	0.001*	0.16 [0.09; 0.3]
средняя	164 (38.6)	17 (16.8)	147 (45.4)	0.001*	4.1 [2.33; 7.22]
тяжелая	67 (15.8)	10 (9.9)	57 (17.6)	0.064	1.94 [0.95; 3.96]
очень тяжелая	14 (3.3)	0 (0)	14 (4.3)	0.048*	9.48 [0.56; 160.34]
Работа за компьютером ↑ 6 часов в день	425	101	324	0.001*	26.52 [14.86; 47.32]
нет	102 (24.0)	73 (72.3)	29 (9.0)	-	-
да	323 (76.0)	28 (27.7)	295 (91.0)	-	-
Тип кожи	425	101	324	0.001*	-
сухая	20 (4.7)	20 (19.8)	0 (0)	0.001*	0.006 [0.0; 0.1]
нормальная	43 (10.1)	26 (25.7)	17 (5.2)	0.001*	0.16 [0.08; 0.31]
комбинированная	238 (56.0)	38 (37.6)	200 (61.7)	0.001*	2.67 [1.68; 4.23]
жирная	124 (29.2)	17 (16.8)	107 (33.0)	0.002*	2.44 [1.38; 4.32]
Повышение ИМТ	425	101	324	0.001*	3.33 [1.93; 5.74]
нет	265 (62.4)	82 (81.2)	183 (56.5)	-	-
да	160 (37.6)	19 (18.8)	141 (43.5)	-	-
Курение	425	101	324	0.701	1.12 [0.62; 2.02]
нет	348 (81.9)	84 (83.2)	264 (81.5)	-	-
да	77 (18.1)	17 (16.8)	60 (18.5)	-	-
Западный профиль питания	425	101	324	0.001*	3.18 [1.96; 5.16]
нет	214 (50.4)	72 (71.3)	142 (43.8)	-	-
да	211 (49.6)	29 (28.7)	182 (56.2)	-	-
Употребление цельного молока	425	101	324	0.001*	2.97 [1.84; 4.78]
нет	210 (49.4)	70 (69.3)	140 (43.2)	-	-
да	215 (50.6)	31 (30.7)	184 (56.8)	-	-
Агрессивные очищающих средств	425	101	324	0.001*	5.48 [3.15; 9.54]
нет	231 (54.4)	83 (82.2)	148 (45.7)	-	-
да	194 (45.6)	18 (17.8)	176 (54.3)	-	-
Преобладание в диете рыбы, овощей	425	101	324	0.001*	0.27 [0.16; 0.44]
нет	334 (78.6)	60 (59.4)	274 (84.6)	-	-
да	91 (21.4)	41 (40.6)	50 (15.4)	-	-

Продолжение таблицы 1

Спортивное питание	425	101	324	0.479	1.32 [0.61; 2.84]
нет	379 (89.2)	92 (91.1)	287 (88.6)	-	-
да	46 (10.8)	9 (8.9)	37 (11.4)	-	-
↑ экспозиция УФ	425	101	324	0.828	0.94 [0.54; 1.65]
нет	344 (80.9)	81 (80.2)	263 (81.2)	-	-
да	81 (19.1)	20 (19.8)	61 (18.8)	-	-
Индекс НОМА	425	101	324	0.001*	4.91 [2.58; 9.33]
нет	284 (66.8)	89 (88.1)	195 (60.2)	-	-
да	141 (33.2)	12 (11.9)	129 (39.8)	-	-
МС	425	101	324	0.001*	2.96 [1.51; 5.8]
нет	328 (77.2)	90 (89.1)	238 (73.5)	-	-
да	97 (22.8)	11 (10.9)	86 (26.5)	-	-
СИБР	425	101	324	0.018*	3.02 [1.16; 7.84]
нет	376 (88.5)	96 (95.0)	280 (86.4)	-	-
да	49 (11.5)	5 (5.0)	44 (13.6)	-	-
Гиперандрогения	425	101	324	0.001*	4.55 [2.03; 10.2]
нет	336 (79.1)	94 (93.1)	242 (74.7)	-	-
да	89 (20.9)	7 (6.9)	82 (25.3)	-	-
ЛОР-патология	425	101	324	0.564	0.81 [0.4; 1.64]
нет	381 (89.6)	89 (88.1)	292 (90.1)	-	-
да	44 (10.4)	12 (11.9)	32 (9.9)	-	-
Наличие St.aureus по данным ГХМС	(n=425)	(n=101)	(n=324)	p=0.26	1.94 [0.66; 5.73]
нет	397 (93.4)	97 (96.0)	300 (92.6)	-	-
да	28 (6.6)	4 (4.0)	24 (7.4)	-	-
+посев из носоглотки на St.aureus	425	101	324	0.001*	7.57 [1.8; 31.83]
нет	380 (89.4)	99 (98.0)	281 (86.7)	-	-
да	45 (10.6)	2 (2.0)	43 (13.3)	-	-
Стресс	425	101	324	0.001*	2.61 [1.48; 4.61]
нет	296 (69.6)	84 (83.2)	212 (65.4)	-	-
да	129 (30.4)	17 (16.8)	112 (34.6)	-	-
Тип позднего акне	324	0	324	-	-
рецидивирующее	69 (21.3)	0 (0)	69 (21.3)	-	-
персистирующее	169 (52.2)	0 (0)	169 (52.2)	-	-
с поздним началом	86 (26.5)	0 (0)	86 (26.5)	-	-
Степень тяжести позднего акне	324	0	324	-	-
легкая	128 (39.5)	0 (0)	128 (39.5)	-	-
средняя	137 (42.3)	0 (0)	137 (42.3)	-	-
тяжелая	59 (18.2)	0 (0)	59 (18.2)	-	-

Продолжение таблицы 1

Связь акне с приемом лекарств	324	0	324	-	-
нет	148 (45.7)	0 (0)	148 (45.7)	-	-
да	176 (54.3)	0 (0)	176 (54.3)	-	-
Экскориации	324	0	324	-	-
нет	214 (66.0)	0 (0)	214 (66.0)	-	-
да	110 (34.0)	0 (0)	110 (34.0)	-	-
Постакне	324	0	324	-	-
нет	35 (10.8)	0 (0)	35 (10.8)	-	-
постакне	40 (12.3)	0 (0)	40 (12.3)	-	-
ПВГ	215 (66.4)	0 (0)	215 (66.4)	-	-
постакне и ПВГ	34 (10.5)	0 (0)	34 (10.5)	-	-

Таким образом, нами была сделана описательная статистика по всей выборке и проведен анализ отношения шансов по экспозом-факторам у пациентов с акне в сравнении со здоровыми лицами. Был проведен анализ влияния анамнестических данных, экспозом-факторов, коморбидной патологии на клиническое течение позднего акне. В результате проведенного исследования получены данные, что на степень тяжести позднего акне оказывают влияние такие факторы, как тип акне (у пациентов с персистирующим акне чаще отмечалась легкая степень тяжести акне (62,1%), у пациентов с рецидивирующим акне – средняя степень тяжести (56,5%), у пациентов с акне с поздним началом – тяжелая степень тяжести (48,8%); степень тяжести акне в подростковом возрасте (те, у кого в подростковом возрасте была тяжелая (22,8%) и очень тяжелая степень тяжести акне (21,4%), чаще развивается тяжелая степень (54,4%) и средняя степень тяжести позднего акне (71,4%). При этом, что у тех пациентов, у которых не было акне в подростковом возрасте развивается тяжёлая степень позднего акне в 47,7% случаев, что может указывать на появление нового триггерного фактора, которого не было в подростковом возрасте; тип кожи (тяжелая степень тяжести позднего акне чаще всего развивалась у пациентов с жирной (22%) и комбинированной кожей (77,9%); повышенный ИМТ (у пациентов с тяжелой и средней степенью

тяжести позднего акне чаще отмечалось повышение ИМТ, в 29,8% и 45,%, соответственно, чем без повышения ИМТ, 9,3% и 39,9%, соответственно); западный профиль питания (у пациентов с западным профилем питания чаще отмечалась тяжелая (74,6%) и средняя (60,6%) степень тяжести позднего акне, по сравнению с пациентами не с западным профилем питания, у которых чаще отмечалась легкая степень тяжести (57%). У пациентов, которые употребляют цельное молоко, чаще развивается акне тяжелой степени (81,4%), чем у пациентов, которые не употребляют цельное молоко (18,6%); использование агрессивных очищающих средств в домашних условиях. У пациентов, которые использовали агрессивные очищающие средства в домашних условиях, чаще развивается акне тяжелой степени (25%), чем у пациентов, которые не используют (10,1%); длительная экспозиция УФ (у пациентов с длительной экспозицией УФ чаще зарегистрировано акне тяжелой (32,8%) и средней (49,2%) степени тяжести); повышенный индекс НОМА (у пациентов с повышенным индексом НОМА чаще развивается акне тяжелой степени (34,1%), чем у пациентов с нормальным индексом НОМА (7,7%)); метаболический синдром (у пациентов с метаболическим синдромом чаще развивается акне тяжелой степени (37,2%), чем у пациентов без метаболического синдрома (11,3%)); СИБР (у пациентов с СИБР чаще развивается акне тяжелой степени (31,8%), чем у пациентов без СИБР (16,1%)); гиперандрогения (у пациентов с гиперандрогенией чаще регистрировалось акне с поздним началом (36,6%), чем у пациентов без гиперандрогении (14,6%), в 48,8% у пациентов с гиперандрогенией регистрировалось персистирующее акне, в 14,6% -- рецидивирующее акне), носительство *St.aureus* в носоглотке (у пациентов, у которых был обнаружен *St.aureus* в носоглотке, в 100% случаев обнаружено акне тяжелой степени, в 93,4% акне средней степени, в 88,2% акне легкой степени); стресс (при наличии стресса у пациентов чаще развивается тяжелое акне (39,3%), чем при отсутствии стресса (7,1%)).

В работе были построены прогностические модели развития позднего акне различными способами. После сравнения полученных моделей сделан вывод, что наиболее точная модель — это модель, полученная методом МЛР – RFE MLR (таблица 2).

Таблица 2 – Метрики оценки качества прогностической модели

Мера оценки	МЛР	МЛР – RFE MLR	Алгоритм принятия решений	Stacking	Stacking (RFE MLR)
	Cut-off > 0.62	Cut-off > 0.78	Cut-off > 0.81	Cut-off > 0.59	Cut-off > 0.63
ROC-AUC	92.9% [88.2; 97.0]%	94.7% [90.6; 98.0]%	95.2% [91.3; 98.1]%	95.0% [91.1; 98.2]%	95.0% [91.1; 98.2]%
Точность	88.4% [83.2; 93.7]%	91.6% [86.3; 95.8]%	85.3% [78.9; 90.5]%	90.5% [85.3; 94.7]%	90.5% [85.3; 94.7]%
Чувствительность	92.4% [86.6; 97.3]%	93.9% [88.5; 98.5]%	84.8% [76.8; 91.2]%	92.4% [86.7; 97.1]%	92.4% [86.7; 97.1]%
Специфичность	79.3% [66.7; 90.6]%	86.2% [75.0; 96.2]%	86.2% [75.0; 96.2]%	86.2% [75.0; 96.2]%	86.2% [75.0; 96.2]%
ROC±se	92.9 ± 0.0013%	94.7 ± 0.0011%	95.2 ± 0.0012%	95.0 ± 0.0012%	95.0 ± 0.0012%

Данная модель прогнозирует на выборке с точностью 95.5% [93.9;97.0], чувствительностью 95.3% [93.0;97.3], специфичностью 95.7% [93.5;97.7], ROC-AUC=98.8% [98.2; 99.4]. Модель описывает 81.9% [75.6;88.1] дисперсии. На тестовой выборке модель работает с точностью 91.6% [86.3;95.8], чувствительностью 93.9% [88.5;98.5], специфичностью 86.2% [75.0;96.2], ROC-AUC=94.7% [90.6;98.0]. Полученная регрессионная модель отличного качества (>90%), т.к. ROC-AUC составляет на тестовой выборке 0.95. В ходе исследования было определено значение точки отсечения (cut-off) ВПР, которое равно 0.78: если ВПР<0.78, то прогноз развития позднего акне отрицательный. Если ВПР≥0.78, то прогноз развития позднего акне положительный.

С целью оценки степени тяжести позднего акне была разработана шкала степени тяжести позднего акне (SSAT), в которой учитывались основные клинические критерии, а также проявления симптомокомплекса постакне и влияние заболевания на качество жизни. Интерпритация SSAT

с учетом суммарного значения предложена следующая: от 8 до 10 баллов - тяжелая степень тяжести, от 5 до 7 баллов –средняя степень тяжести, от 1 до 4 - легкая степень тяжести, 0 баллов - чистая кожа (таблица 3).

Таблица 3 – Шкала степени тяжести позднего акне (SSAT)

1.Количество обострений акне в месяц	Баллы
А.Нет	0
Б.1 раз	1
В.Более 1 раза	2
Элементы акне	
А.Нет	0
Б.Единичные Комедоны/папулы/пустулы	1
В.Множественные комедоны/папулы/ пустулы	2
2.Наличие узлов	
А.Есть	1
Б.Нет	0
3.Наличие эскориаций	
А.Есть	1
Б.Нет	0
4.Наличие поствоспалительной гиперпигментации	
А.Есть	1
Б.Нет	0
5.Влияние на качество жизни	
А.Отсутствует	0
Б.Умеренное	1
В.Выраженное	2
Г.Критическое	3

Результаты 2 этапа исследования

Результаты лечения пациентов с легкой степенью тяжести позднего акне

На 2 этапе исследования проводилась оценка эффективности и безопасности применения разработанных комбинированных методик у пациенток с поздним акне различной степени тяжести. До терапии все пациенты в 1 группе (легкая степень тяжести акне взрослых) были сопоставимы по клинико-anamnestическим данным. После лечения методы ФДТ-ФБМ, IPL, IPL+ФДТ, ИЛК в сочетании с дерматокосметикой

показали сопоставимую эффективность, значительно превосходящую эффективность специализированной дерматокосметики при лечении позднего акне легкой степени. Так, снижение по шкале ASIS (симптомы) в 1А группе составило 7,1%, в 1Б – 71,4%, в 1В – 69,2%, в 1Г – 64,3%, в 1Д – 66,7%. Снижение по шкале ASIS (влияние) в 1А группе составило 7,7%, в 1Б – 53,8%, в 1В – 61,5%, в 1Г – 57,1%, в 1Д – 57,7%. Снижение по шкале ASIS (обеспокоенность) в 1А группе было статистически не значимо, в 1Б – 57,1%, в 1В – 61,5%, в 1Г – 53,8%, в 1Д – 58,3%. Также был проведен анализ динамики шкалы степени тяжести позднего акне (SSAT) у пациентов с акне легкой степени (таблица 4).

Таблица 4 – Анализ динамики SSAT в зависимости от группы у пациентов с акне легкой степени тяжести

Группа	SSAT до		SSAT после		p внутригрупповое
	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
1А (n=23)	3,00	3,00 – 4,00	3,00	3,00 – 4,00	0,915
1Б (n=21)	3,00	3,00 – 4,00	1,00	1,00 – 2,00	< 0,001
1В (n=23)	3,00	3,00 – 4,00	1,00	1,00 – 1,00	< 0,001
1Г (n=21)	4,00	3,00 – 4,00	1,00	0,00 – 1,00	< 0,001
1Д (n=20)	3,00	3,00 – 4,00	1,00	0,00 – 1,00	< 0,001
p межгрупповое	0,767		p _{1В-1А} < 0,001, p _{1А-1В} < 0,001, p _{1А-1Д} < 0,001, p _{1А-1Г} < 0,001		–

В 1А группе, где применяли только дерматокосметику, не наблюдалось снижения показателя SSAT, в тоже время в 1 Б группе, где использовали ФДТ-ФБМ произошло снижение на 66%, в 1В группе, где применяли IPL, также на 66%, в группе 1Г, где использовали IPL+ФДТ на 75%, в группе 1 Д, где использовали ИЛК, на 66%. Таким образом, все физиотерапевтические методы по данным динамики шкал ASIS и SSAT положительно влияют на клиническую симптоматику позднего акне, а также связанные с ними психологические переживания.

Также был проведен анализ динамики показателя влажности (корнеометрия) у пациентов с поздним акне легкой степени и показана статистически значимая разница внутри групп после лечения ($p < 0,001$, критерий Уилкоксона). При этом после терапии не удалось установить статистически значимых различий между группами ($p = 0,900$, критерий Краскела–Уоллиса).

Анализ динамики размеров пор у пациентов с поздним акне легкой степени (рисунок 2). После терапии были установлены существенные различия ($p < 0,001$, критерий Краскела–Уоллиса) между группами 1А и 1Б, 1А и 1В, 1А и 1Г, 1А и 1Д.

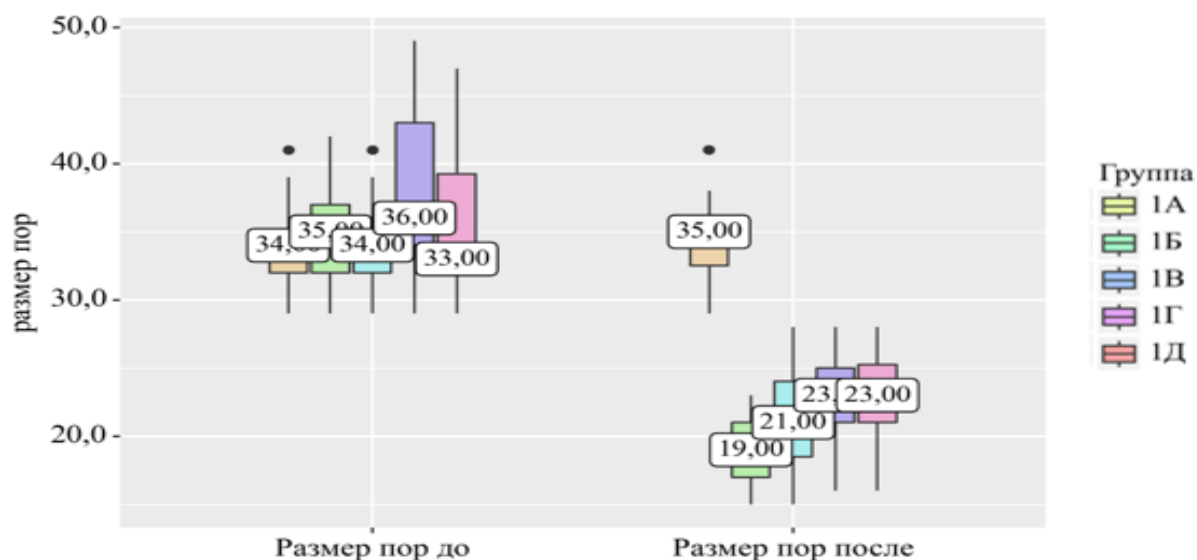


Рисунок 2 – Анализ динамики размеров пор у пациентов с поздним акне легкой степени тяжести

Был проведен анализ динамики показателя жирности кожи (себуметрия). При сравнении показателя жирности внутри групп до и после терапии во всех группах получена статистически значимая разница ($p < 0,001$, критерий Уилкоксона), кроме группы 1А, где использовалась монотерапия дерматокосметикой ($p = 0,237$).

Кроме того, был проведен анализ динамики показателя пигментации (симптомы постакне). После терапии были установлены существенные

различия ($p < 0,001$, критерий Краскела–Уоллиса) между группами 1А и 1Б, 1А и 1В, 1А и 1Г, 1А и 1Д. При сравнении показателя пигментации внутри групп до и после терапии во всех группах получена статистически значимая разница ($p < 0,001$, критерий Уилкоксона), кроме группы 1А, где использовалась монотерапия дерматокосметикой ($p = 0,345$) (рисунок 3).

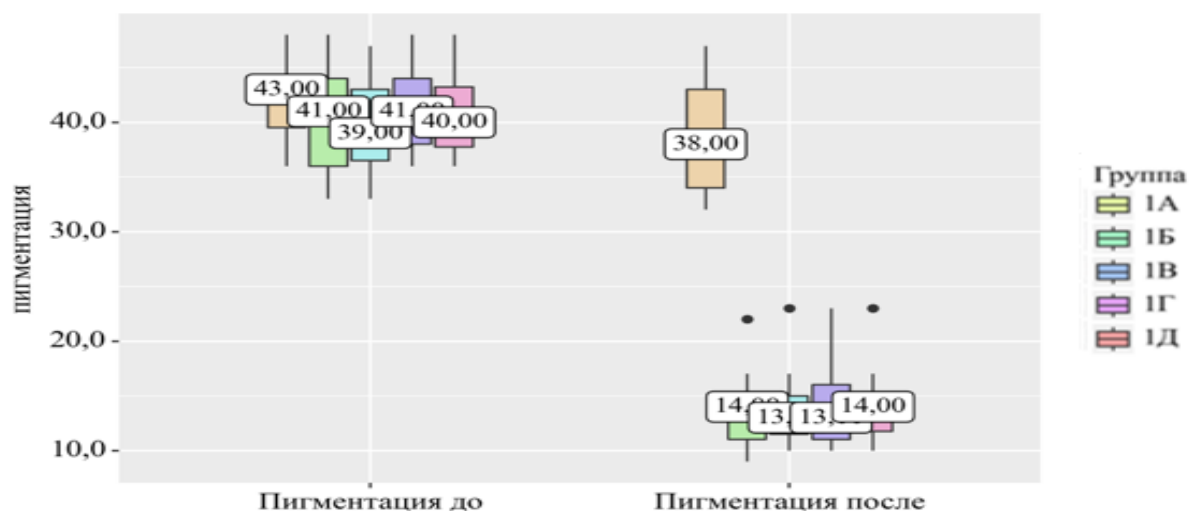


Рисунок 3 – Анализ динамики показателя пигментации у пациентов с поздним акне легкой степени тяжести

При анализе динамики показателя активности сальных желез после терапии были установлены существенные различия ($p < 0,001$, критерий Краскела–Уоллиса) между группами 1А и 1Б, 1А и 1В, 1А и 1Г, 1А и 1Д, а при сравнении внутри групп до и после терапии во всех группах получена статистически значимая динамика во всех группах ($p < 0,001$, критерий Уилкоксона), кроме группы 1А, где использовалась монотерапия дерматокосметикой ($p = 0,708$).

Анализ динамики показателя чувствительности кожи после терапии выявил существенные различия ($p < 0,001$, критерий Краскела–Уоллиса) между группами 1А и 1Б, 1А и 1В, 1А и 1Г, 1А и 1Д. При сравнении показателя внутри групп до и после терапии также во всех группах получена статистически значимая разница ($p < 0,001$, критерий Уилкоксона).

Таким образом, методы, включающие различные фототехнологии статистически более значимо, чем дерматокосметика, снижают активность сальных желез, жирность кожи, уменьшают размеры пор, снижают выраженность пигментации, что обуславливает патогенетическую направленность их действия при позднем акне легкой степени тяжести.

Результаты лечения пациентов со средней степенью тяжести позднего акне

В работе была изучена эффективность фототехнологий в комбинации со стандартной терапией у пациентов с акне средней степени тяжести. До лечения все пациенты были сопоставимы по основным клиничко-anamнестическим показателям и данным специальных методов исследования. После терапии во всех группах был получен статистически значимый положительный терапевтический эффект, однако в группах, где использовались фототерапевтические методики, результат был достоверно лучше, чем в группе монотерапии фиксированной комбинацией адапален+бензоила пероксид. Так снижение по шкале ASIS (симптомы) во 2А группе составило 40%, во 2Б, 2В, 2Г – 53,8%, во 2Д – 54,7%. Кроме того, 3 человека из группы 2А вышли из исследования из-за раздражающего действия топического препарата. Снижение по шкале ASIS (влияние) во 2А группе составило 37,5%, во 2Б -45,4%, во 2В, 2Г – 50%, во 2Д – 43,2%. Снижение по шкале ASIS (обеспокоенность) у пациенток с поздним акне средней степени во 2А группе составило 35,4%, во 2Б, 2В, 2Г группе - 50%, во 2Д группе – 43,2%.

В работе был проведен анализ динамики показателей шкалы степени тяжести позднего акне (SSAT) у пациентов с поздним акне средней степени (таблица 5). Так, снижение показателя по шкале SSAT у пациентов 2А группы, где использовали топический препарат составило 43%, у пациентов 2Б, 2В, 2Г, 2Д групп, где использовали комбинацию топического препарата и ФДТ-ФБМ, IPL, IPL+ФДТ, ИЛК, соответственно, снижение составило более 66%. Таким образом, методы ФДТ-ФБМ, IPL,

IPL+ФДТ, ИЛК в сочетании с топическим препаратом, содержащим адапален и бензоила пероксид, по данным шкал ASIS и SSAT, более значимо снижают клинические проявления позднего акне средней степени тяжести.

Таблица 5 – Анализ динамики SSAT в зависимости от группы у пациентов с акне средней степени тяжести

Группа	SSAT до		SSAT после		p внутригрупповое
	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
2А	7,00 (n=24)	6,00 – 7,00	4,00 (n=24)	4,00 – 5,00	< 0,001
2Б	6,00 (n=24)	6,00 – 7,00	2,00 (n=24)	1,00 – 3,00	< 0,001
2В	6,00 (n=24)	5,75 – 6,00	2,00 (n=24)	2,00 – 3,00	< 0,001
2Г	6,00 (n=25)	6,00 – 7,00	2,00 (n=25)	1,00 – 3,00	< 0,001
2Д	6,00 (n=22)	5,25 – 7,00	2,00 (n=22)	2,00 – 3,00	< 0,001
p межгрупповое	0,134		P _{2В-2А} < 0,001, P _{2А-2Б} < 0,001, P _{2А-2Д} < 0,001, P _{2А-2Г} < 0,001		–

В работе был проведен анализ динамики показателя влажности кожи (корнеометрия): при сравнении показателя внутри групп до и после терапии во всех группах получена статистически значимая разница ($p < 0,001$, критерий Уилкоксона). После терапии не удалось установить статистически значимых различий между группами ($p = 0,525$) (используемый метод: Критерий Краскела–Уоллиса), что обусловлено использованием топического препарата, содержащего адапален и БПО, и вызывающего ксероз.

Был проведен анализ динамики показателя жирности кожи (себуметрия). После терапии были установлены существенные различия ($p < 0,001$, критерий Краскела–Уоллиса) между группами 2А и 2Б, 2А и 2В, 2А и 2Г, 2А и 2Д. При сравнении показателя жирности кожи внутри групп до и после терапии во всех группах получена статистически значимая динамика ($p < 0,001$, критерий Уилкоксона).

При анализе динамики показателя размеров пор у пациентов с поздним акне средней степени были установлены существенные различия ($p < 0,001$, критерий Краскела–Уоллиса) между группами 2А и 2Б, 2А и 2В, 2А и 2Г, 2А и 2Д. При сравнении показателя размер пор внутри групп до и после терапии во всех группах получена статистически значимая разница ($p < 0,001$, критерий Уилкоксона) (рисунок 4).

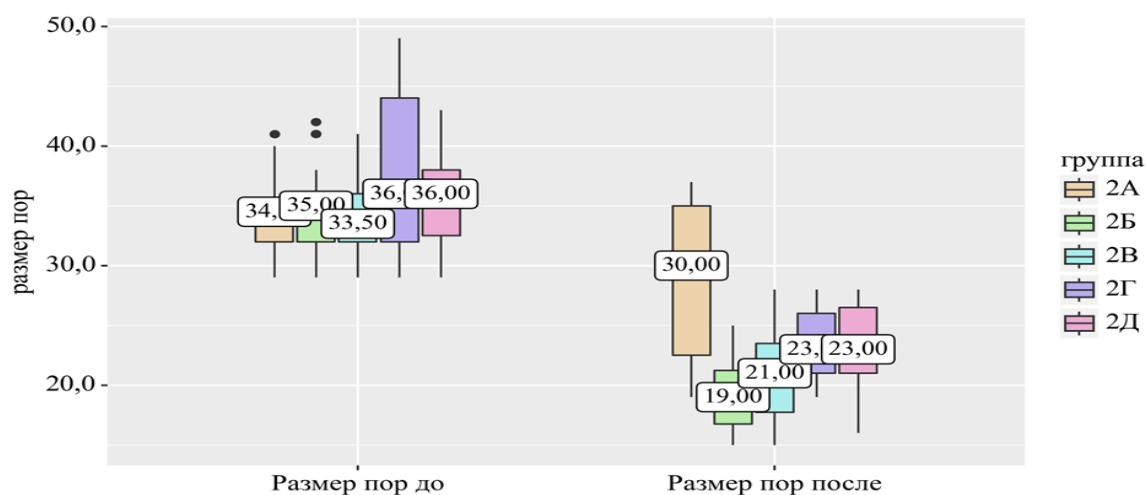


Рисунок 4 – Анализ динамики размеров пор у пациентов с поздним акне средней степени

При анализе динамики показателя пигментации (рисунок 5), показателя, активности сальных желез кожи после терапии были установлены существенные различия ($p < 0,001$, критерий Краскела–Уоллиса) между группами 2А и 2Б, 2А и 2В, 2А и 2Г, 2А и 2Д. При сравнении данных показателей внутри групп до и после терапии во всех группах получена статистически значимая динамика ($p < 0,001$, критерий Уилкоксона).

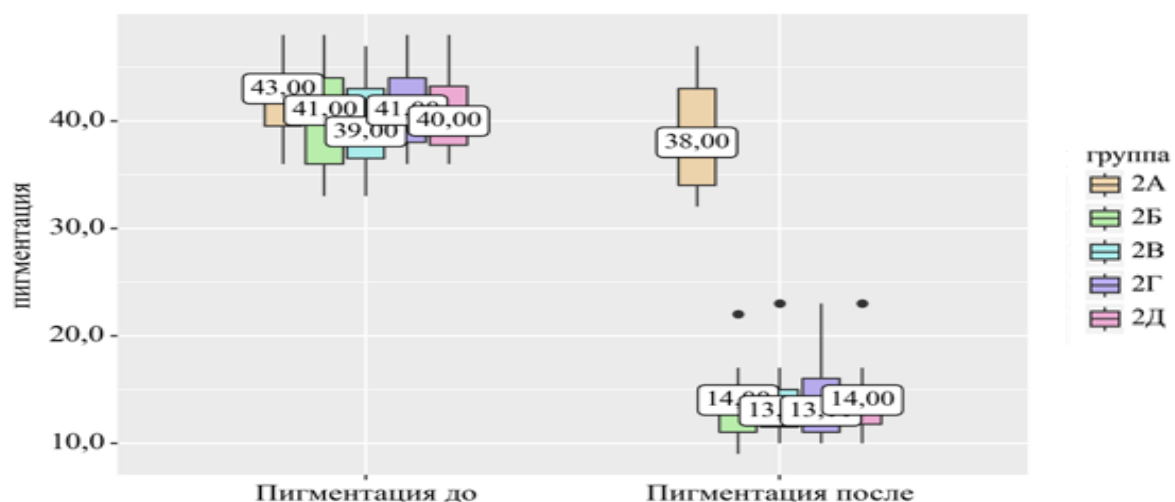


Рисунок 5 – Анализ динамики показателя пигментации у пациентов с поздним акне средней степени

Таким образом, разработанные комбинированные методы терапии статистически более значимо, чем лекарственная терапия, снижают активность сальных желез и жирность кожи, уменьшают размеры пор, снижают выраженность пигментации, что обуславливает более высокую эффективность комбинированных методов при позднем акне средней степени тяжести.

Результаты лечения пациентов с тяжелой степенью тяжести позднего акне

В работе был проведен анализ динамики шкалы симптомов и последствий акне (ASIS) по показателям «симптомы», «влияние», «обеспокоенность». Во всех группах был получен статистически значимый положительный эффект терапии, однако в группах, где использовались фототерапевтические методики, результат был достоверно лучше, чем в группе, где использовался только СИ в низких дозах. Снижение по шкале ASIS (симптомы) у пациентов с поздним акне тяжелой степени в 3А группе составило 35,5%, в 3Б – 62,8%, в 3В – 58,5%, в 3Г группе - 59,8%, в 3Д группе – 55,8%. Снижение по шкале ASIS (влияние) у пациенток с

поздним акне тяжелой степени в 3А группе составило 35,1%, в 3Б -62,8%, в 3В – 58,5%, в 3Г – 56,9%, в 3Д – 54,7%.

Снижение по шкале ASIS (обеспокоенность) у пациенток с поздним акне тяжелой степени в 3А группе составило 35,6%, в 3Б -62,8%, в 3В – 58,9%, в 3Г – 56,7%, в 3Д – 50% (рисунок 6).

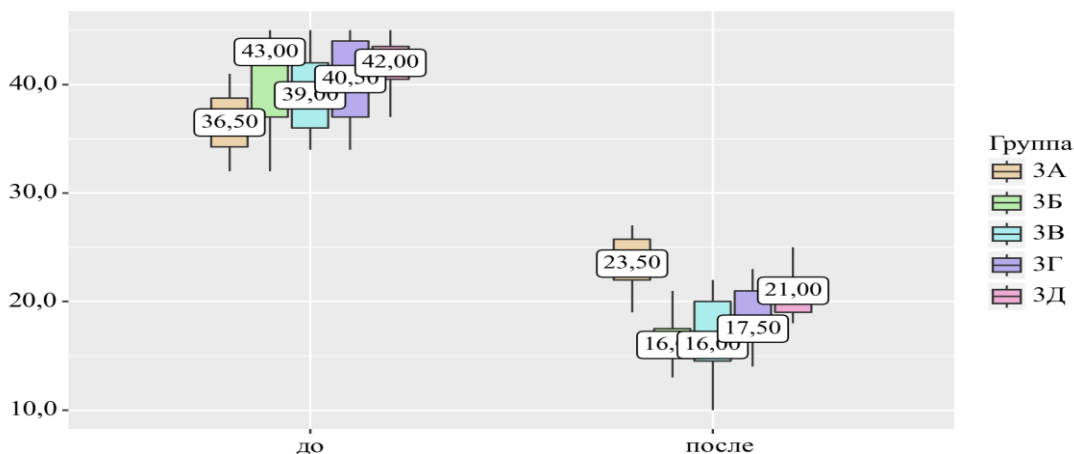


Рисунок 6 – Анализ динамики ASIS «обеспокоенность» в зависимости от группы у пациентов с акне тяжелой степени

Был проведен анализ динамики шкалы степени тяжести позднего акне (SSAT) у пациентов с поздним акне тяжелой степени (рисунок 7). После терапии были установлены существенные различия ($p < 0,001$, критерий Краскела–Уоллиса) между группами 3А и 3Б, 3А и 3В, 3А и 3Г, 3А и 3Д. Так, снижение по шкале SSAT в 3А группе, где использовали монотерапию СИ в низкой дозе, составило 37,5%, в 3Б, 3В, 3Г группах, где использовали комбинацию СИ и ФДТ-ФБМ, IPL, IPL+ФДТ, соответственно, составило 77,8%, в 3Д группе, где использовали комбинацию СИ и ИЛК снижение составило 75%.

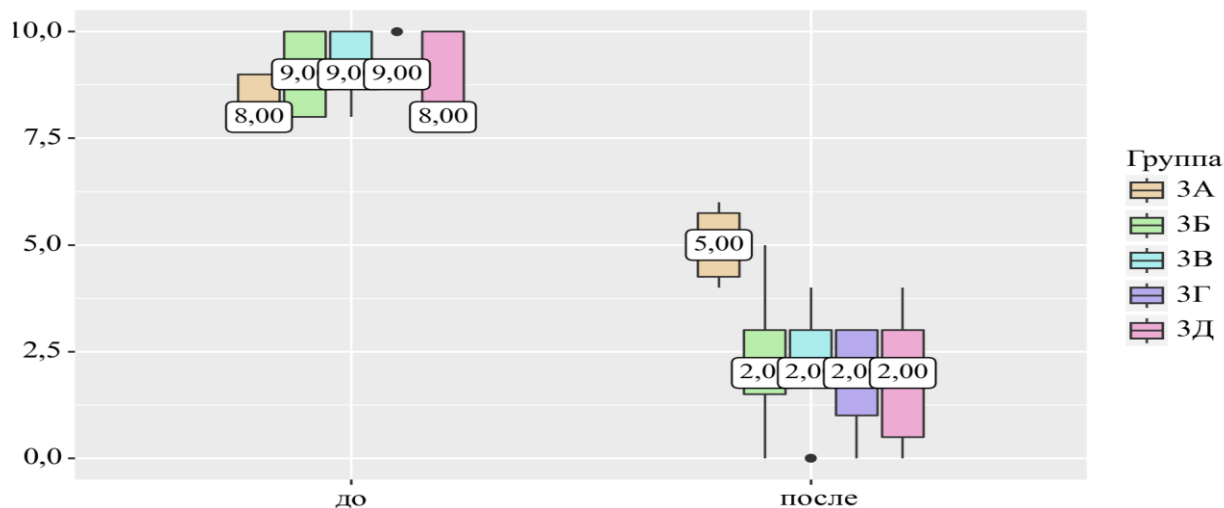


Рисунок 7 – Анализ динамики SSAT в зависимости от группы у пациентов с акне тяжелой степени тяжести

Таким образом, методы ФДТ-ФБМ, IPL, IPL+ФДТ, ИЛК в сочетании с СИ в низкой дозе, по данным шкал ASIS и SSAT, более значительно снижают клинические проявления позднего акне тяжелой степени тяжести, чем монотерапия СИ.

В работе был проведен анализ динамики показателя влажности у пациентов с поздним акне тяжелой степени. При сравнении показателя влажности внутри групп до и после терапии во всех группах получена статистически значимая разница ($p < 0,001$, критерий Уилкоксона). После терапии также не удалось установить статистически значимых различий между группами ($p = 0,158$, критерий Краскела–Уоллиса). Значит, добавление физиотерапевтических методов к монотерапии системным изотретиноином в низких дозах статистически значимо не влияет на влажность кожи у пациентов с тяжелой степенью позднего акне, а снижение показателя обусловлено использованием СИ.

При анализе динамики показателя жирности после терапии были установлены существенные различия ($p < 0,001$, критерий Краскела–Уоллиса) между группами 3А и 3Г. При сравнении показателя жирности внутри групп до и после терапии во всех группах получена статистически

значимая разница ($p < 0,001$, критерий Уилкоксона). То есть и монотерапия системным изотретиноином в низких дозах и комбинированные методы терапии значимо снижают жирность кожи у пациентов с поздним акне тяжелой степени.

При анализе динамики показателя размеров пор после терапии были установлены существенные различия ($p < 0,001$, критерий Краскела–Уоллиса) между группами 3А и 3Б. При сравнении данного показателя внутри групп до и после терапии во всех группах получена статистически значимая разница ($p < 0,001$, критерий Уилкоксона) (рисунок 8). То есть и монотерапия СИ в низких дозах и комбинированные методы терапии значимо снижают размер пор у пациентов с поздним акне тяжелой степени тяжести.

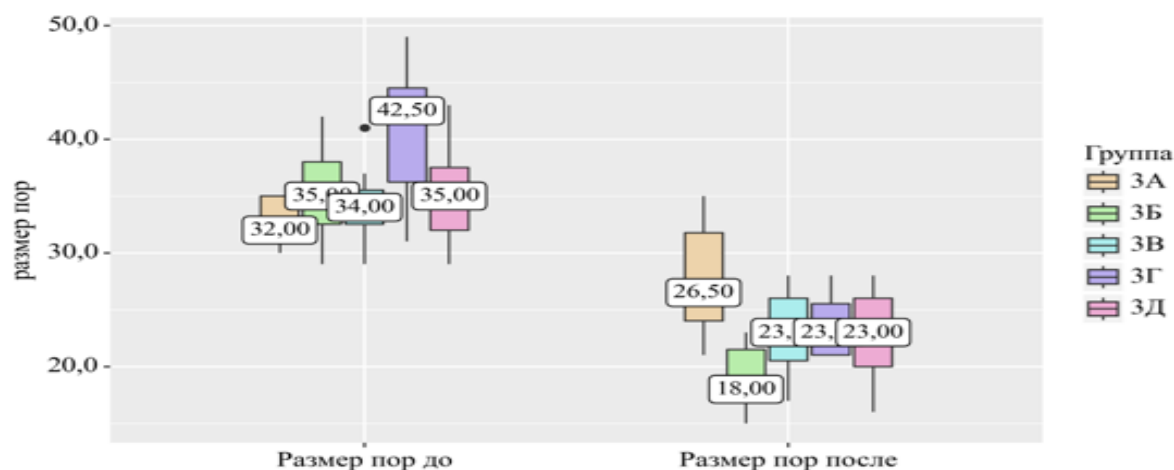


Рисунок 8 – Анализ динамики показателя размера пор у пациентов с поздним акне тяжелой степени

При анализе динамики активности сальных желез у пациентов после терапии были установлены существенные различия ($p < 0,001$, критерий Краскела–Уоллиса) между группами 3А и 3Б, 3А и 3В, 3А и 3Г, 3А и 3Д. При сравнении активности сальных желез внутри групп до и после терапии во всех группах получена статистически значимая разница ($p < 0,001$, критерий Уилкоксона). То есть комбинированные методы

терапии в большей степени снижают активность сальных желез у пациентов с поздним акне тяжелой степени.

При анализе динамики показателя пигментации у пациентов после терапии были установлены существенные различия ($p < 0,001$, критерий Краскела–Уоллиса) между группами 3А и 3Б, 3А и 3В, 3А и 3Г, 3А и 3Д. При сравнении показателя пигментации внутри групп до и после терапии во всех группах получена статистически значимая разница ($p < 0,001$, критерий Уилкоксона) (рисунок 9). То есть комбинированные методы терапии в большей степени снижают выраженность пигментации у пациентов с поздним акне тяжелой степени.

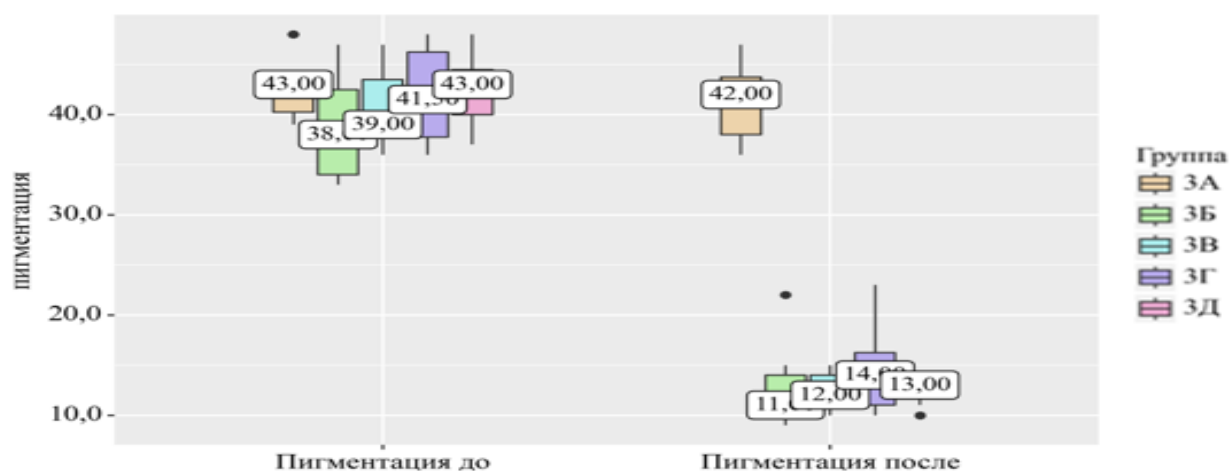


Рисунок 9 – Анализ динамики показателя пигментации у пациентов с поздним акне тяжелой степени

При анализе динамики показателя чувствительности кожи у пациентов после терапии были установлены существенные различия ($p < 0,001$, критерий Краскела–Уоллиса) между группами 3А и 3Д. При сравнении данного показателя внутри групп до и после терапии также во всех группах получена статистически значимая динамика ($p < 0,001$, критерий Уилкоксона) (рисунок 10). То есть системный изотретиноин, как в монотерапии, так и в комбинация с физиотерапевтическими методами повышает чувствительность кожи.

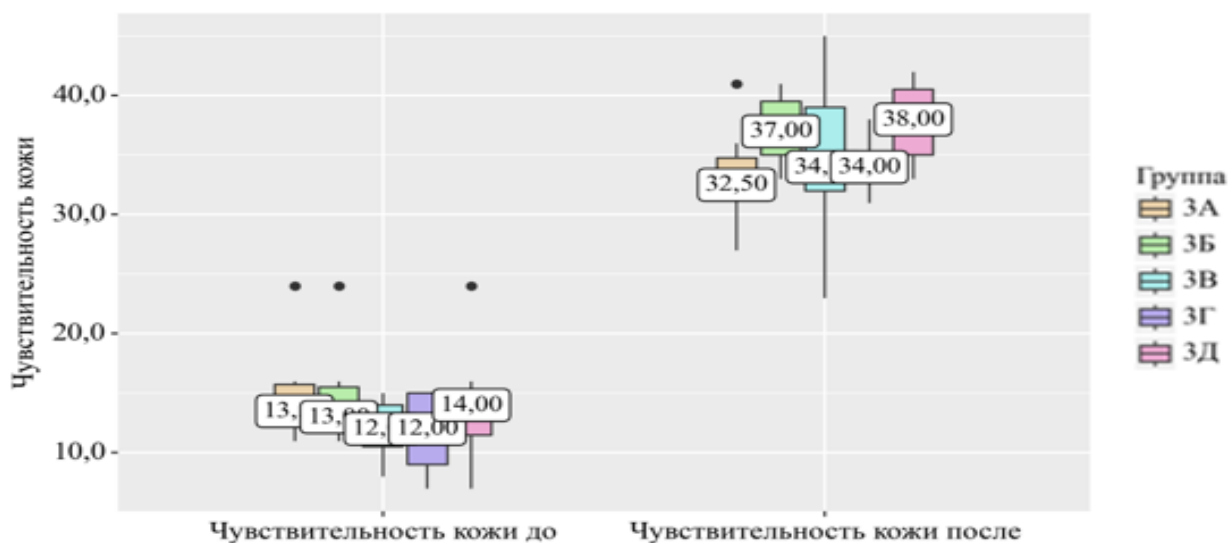


Рисунок 10 – Анализ динамики показателя чувствительности кожи у пациентов с поздним акне тяжелой степени

Таким образом, разработанные комбинированные методы терапии позднего акне статистически более значимо, чем монотерапия СИ, снижают активность сальных желез, выраженность пигментации, что позволяет рекомендовать их к применению при позднем акне тяжелой степени тяжести.

Отдаленные результаты исследования

Отдаленные результаты исследования у пациентов с поздним акне легкой степени тяжести

Был проведен анализ рецидивов у пациентов с поздним акне легкой степени тяжести через 6 месяцев и через 12 месяцев после окончания терапии. Через 6 месяцев после окончания терапии у пациентов 1А группы в 100% случаев (n=21) отмечались рецидивы акне. У пациентов из 1Б группы в 10% случаев (n=2), у пациентов из 1В группы в 4,7% случаев (n=1), у пациентов из группы 1Г не было зафиксировано рецидивов, у пациентов из группы 1Д в 5% случаев (n=1) (рисунок 11).

Через 12 месяцев после окончания терапии у пациентов 1Б группы отмечались рецидивы акне в 16,7% случаев (n=3), у пациентов из 1В

группы в 10,5% случаев (n=2), у пациентов из группы 1Г в 5,2% случаев (n=1), у пациентов из группы 1Д в 11,1% случаев (n=2) (рисунок 11).

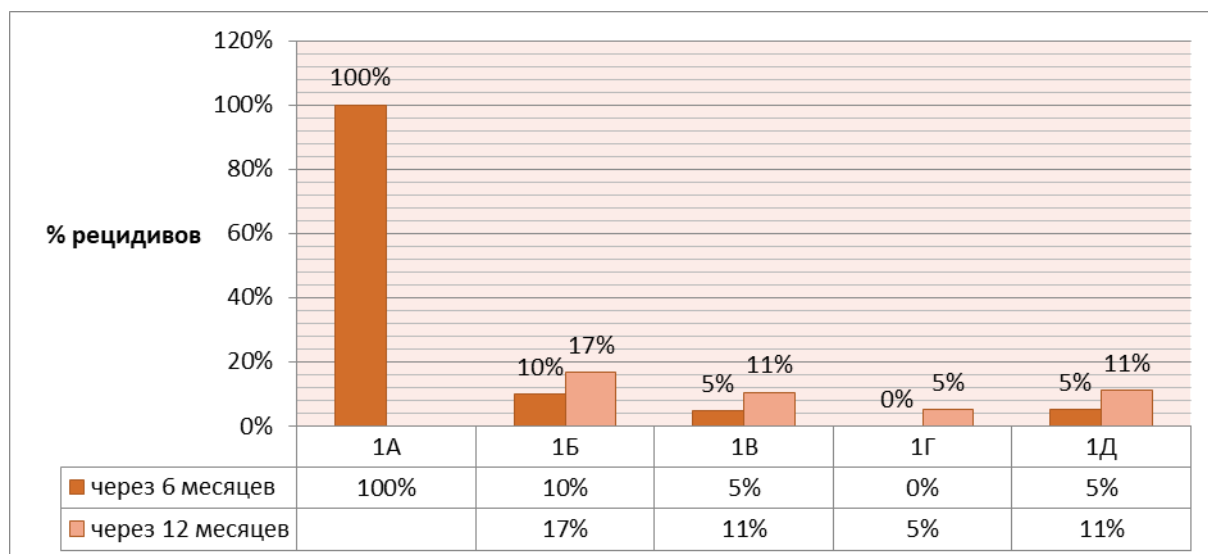


Рисунок 11 – Анализ рецидивов в отдаленный период наблюдений у пациентов с поздним акне легкой степени тяжести

Таким образом, наименьшее количество рецидивов через 6 и 12 месяцев после окончания терапии отмечено у пациентов в группе, где проводилась терапия разработанными комбинированными методами с использованием IPL-ФДТ, IPL-терапии, ИЛК и ФБМ-ФДТ, что свидетельствует о профилактической направленности физиотерапевтических методов.

Отдаленные результаты исследования у пациентов с поздним акне средней степени тяжести

Был проведен анализ рецидивов у пациентов с поздним акне средней степени тяжести через 6 месяцев и через 12 месяцев после окончания терапии. Через 6 месяцев после окончания терапии у пациентов 2А группы в 50% случаев (n=11) отмечались рецидивы акне. У пациентов из 2Б группы в 13% случаев (n=3), у пациентов из 2В группы в 4,3% случаев (n=1), у пациентов из группы 2Г не было зафиксировано рецидивов, у пациентов из группы 2Д в 4,8% случаев (n=1).

Через 12 месяцев после окончания терапии у пациентов 2Б группы отмечались рецидивы акне в 18% случаев (n=4), у пациентов из 2В группы в 9,5% случаев (n=2), у пациентов из группы 2Г в 4,7% случаев (n=1), у пациентов из группы 2Д в 9,5% случаев (n=2) (рисунок 12).

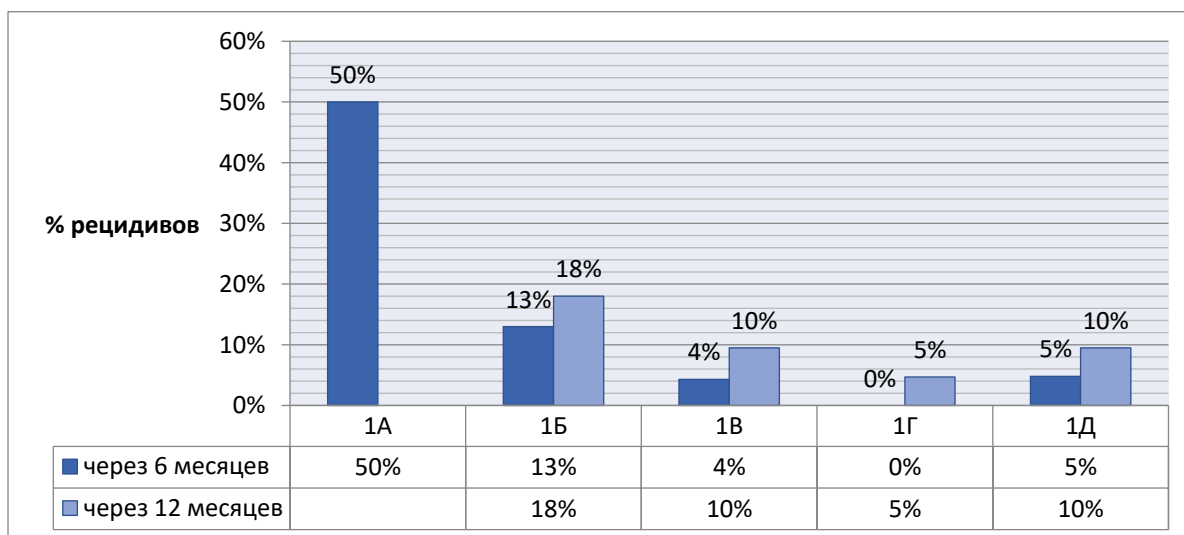


Рисунок 12 – Анализ рецидивов в отдаленный период наблюдений у пациентов с поздним акне средней степени тяжести

Таким образом, наименьшее количество рецидивов через 6 и 12 месяцев после окончания терапии отмечено у пациентов в группе, где проводилась терапия разработанным комбинированным методом с использованием топического препарата и IPL-ФДТ, после применения комбинации с IPL терапией или ИЛК рецидив отмечался у 10% пациентов через 12 месяцев, после применения комбинации с ФБМ-ФДТ рецидив был отмечен у 18%.

Отдаленные результаты исследования у пациентов с поздним акне тяжелой степени тяжести

Был проведен анализ рецидивов у пациентов с поздним акне средней степени тяжести через 6 месяцев и через 12 месяцев после окончания терапии. Через 6 месяцев после окончания терапии у пациентов 3А группы

в 11% случаев (n=1) отмечались рецидивы акне. У пациентов из 3Б, 3В, 3Г, 3Д группы не было зафиксировано рецидивов.

Через 12 месяцев после окончания терапии у пациентов 3Б группы отмечались рецидивы акне в 12,5% случаев (n=1), у пациентов из 3В, 3Г, 3Д группы не было зафиксировано рецидивов (рисунок 13).

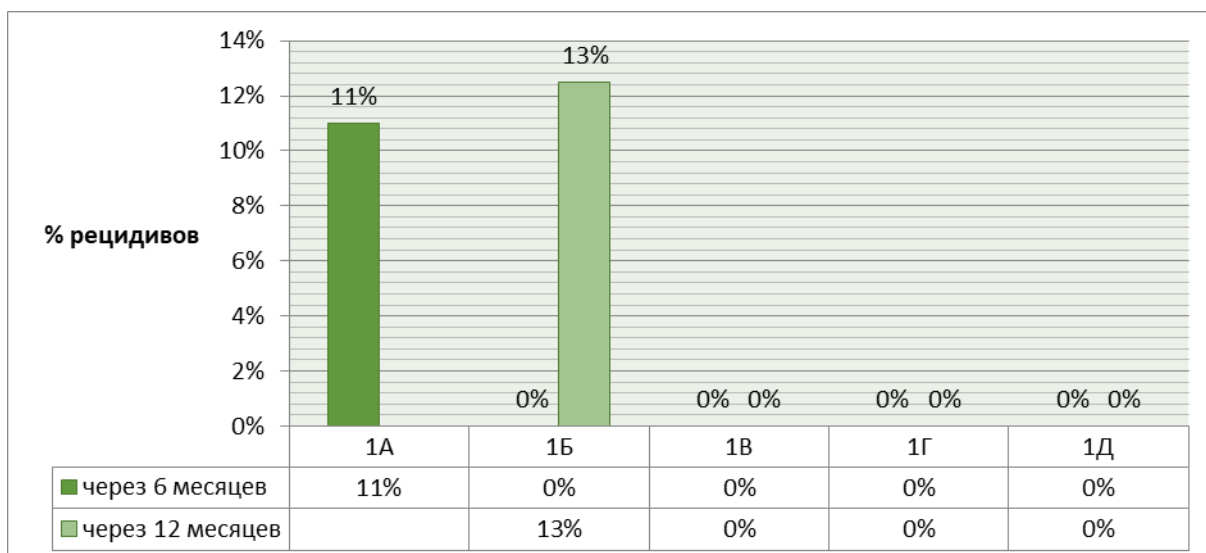


Рисунок 13 – Анализ рецидивов в отдаленный период наблюдений у пациентов с поздним акне тяжелой степени тяжести

Таким образом, наименьшее количество рецидивов через 6 и 12 месяцев после окончания терапии отмечено у пациентов в группе, где проводилась терапия разработанными комбинированными методами с использованием СИ в низких дозах и IPL-ФДТ, IPL терапии или ИЛК.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с акне взрослых отмечается зависимость между характером течения и степенью тяжести, так при персистирующем акне чаще отмечается легкая степень тяжести (62,1%), при рецидивирующем акне – средняя степень тяжести (56,5%), при акне с поздним началом – тяжелая степень тяжести (48,8%). Сопутствующая соматическая патология, влияющая на развитие позднего акне, включает повышение ИМТ, повышение индекса НОМА, метаболический синдром, а также такие

патологические состояния как синдром избыточного бактериального роста, гиперандрогения, носительство *St.aureus* в носоглотке ($p<0,05$).

2. В развитии позднего акне важную роль играют такие экспозом-факторы, как западный профиль питания, употребление цельного молока, использование агрессивных очищающих средств в домашних условиях, длительная экспозиция УФ, стресс ($p<0,05$). Для построения прогностической модели развития позднего акне методом многофакторной логистической регрессии статистически значимыми являются следующие факторы: работа за компьютером более 6 часов в день, использование агрессивных очищающих средств в домашних условиях, положительный посев из носоглотки на *St.aureus*, гиперандрогения, повышение ИМТ, пол, степень тяжести акне в подростковом возрасте. Полученная модель позволяет прогнозировать позднее акне с точностью 95.5% [93.9; 97.0], чувствительностью 95.3% [93.0; 97.3], специфичностью 95.7% [93.5; 97.7].

3. Для оценки степени тяжести позднего акне разработана клиническая шкала с учетом следующих критериев: количество обострений в месяц, первичные элементы, наличие узлов, эскориации, поствоспалительная гиперпигментация, качество жизни и градацией на три степени тяжести. Данная шкала позволяет дифференцированно подходить к выбору метода терапии.

4. Применение фототехнологий у пациентов с поздним акне легкой степени более эффективно, чем монотерапия дерматокосметикой, и сопоставимо эффективно при различных видах фототерапии, что подтверждено динамикой показателей шкалы SSAT (динамика более 66%), шкалы ASIS симптомы (динамика более 64%). Высокий терапевтический эффект фототехнологий при акне обусловлен выраженным положительным влиянием на качественные характеристики кожи, что подтверждается снижением жирности кожи, уменьшением размеров пор, выраженности пигментации.

5. Комплексное применение фототехнологий и стандартной медикаментозной терапии у пациентов с поздним акне средней степени,

сопровождается большей эффективностью: снижение показателя по шкале SSAT 66% против 43%, по шкале ASIS (симптомы) 54% против 40% в контрольной группе. Разработанные комбинированные методы терапии статистически более значимо, чем стандартная терапия, снижают жирность кожи, уменьшают размеры пор, выраженность пигментации.

6. Применение системного изотретиноина в низкой дозе в комплексе с фототехнологиями обладает более высокой эффективностью (динамика SSAT более 75%), чем с монотерапией системным изотретиноином (динамика SSAT 37,5%). Сопоставимые результаты получены в отношении динамики показателей шкалы ASIS (симптомы): контрольная группа – снижение на 35,5%, в группах, где проводились процедуры фототерапии динамика составила более 56%. Более высокая клиническая эффективность разработанных методов обусловлена патогенетическим действием с выраженным противовоспалительным компонентом, влиянием на выработку себума и восстановлением кожного барьера.

7. У пациентов с поздним акне легкой, средней и тяжелой степени комплексные методы, включающие фототехнологии на фоне стандартной терапии оказывают положительное влияние на психоэмоциональный статус и качество жизни по данным шкалы симптомов и последствий акне: динамика более 54%, более 43%, более 55% при легкой, средней и тяжелой степени, соответственно.

8. Включение фототехнологий к стандартной терапии у пациентов с поздним акне, вне зависимости от степени тяжести, характеризуется профилактической направленностью, что подтверждается отсутствием рецидивов дерматоза и отрицательной динамикой показателей качества жизни у пациентов в сроки 6 и 12 месяцев после окончания лечения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для прогнозирования рисков развития позднего акне может использоваться разработанная прогностическая модель. В ходе исследования было определено значение точки отсечения (cut-off) ВПР, которое равно 0.78: если $ВПР \geq 0.78$, то прогноз развития позднего акне высокий.
2. В качестве комплексной терапии у пациентов с поздним акне легкой степени тяжести на фоне стандартной терапии рекомендуется применение одного из методов фототехнологий: фотодинамической терапии с фотобиомодуляцией, интенсивный импульсный свет, интенсивный импульсный свет с фотодинамической терапией, импульсный лазер на красителях.
3. Пациентам с поздним акне средней степени тяжести рекомендовано применение одного из следующих методов фототерапии: фотодинамической терапии с фотобиомодуляцией, интенсивного импульсного света, интенсивного импульсного света с фотодинамической терапией, импульсного лазера на красителях в комплексе с топическим препаратом, содержащим адапален и бензоила пероксид.
4. В качестве комплексной терапии позднего акне тяжелой степени рекомендуется использование одного из следующих методов фототерапии: фотодинамической терапии с фотобиомодуляцией, интенсивного импульсного света, интенсивного импульсного света с фотодинамической терапией, импульсного лазера на красителях на фоне терапии системным изотретиноином в дозе 0,1-0,2 мг/кг.
5. Разработанная методика фотодинамической терапии с фотобиомодуляцией для использования в комплексной терапии позднего акне включает: использование аппарата светодиодного медицинского Ревиксан «Дуо лайт» с диапазоном регулирования суммарной выходной мощности светодиодного излучения от 8,5 Вт до 102 Вт, геля Revixan Derma Acne. Время экспозиции геля под пленкой 20 мин. На 1, 2

процедурах используется длина волны 401 нм с интенсивностью 80-100 у.е. и длина волны 661 нм, интенсивность 60-90 у.е. Время воздействия 20 мин. После 3 процедуры – ФБМ до нанесения геля интенсивностью 80-120 у.е. 10 мин, далее воздействие длиной волны 401 нм с интенсивностью 40-60 у.е., длиной волны 661 нм с интенсивностью 80-100 у.е., длиной волны 850 нм с интенсивностью 60-100 у.е. Время воздействия 20 мин. Рекомендуемое количество процедур – 12. Периодичность 1 раз в неделю.

6. Сочетанная процедура широкополосного импульсного света и фотодинамической терапии для использования в комплексной терапии позднего акне проводится следующим образом: используется аппарат Nordlys (Candela) с встроенной системой двойной фильтрации и программируемыми протоколами длинными и ультракороткими субмиллисекундными импульсами. На очищенную кожу наносят гель Revixan Derma IPL, через 10 мин наносят контактный гель IPL, для процедуры используют аппликатор PL 400 (длина волны 400-720 нм) с длительностью импульса 35мс, мощностью 3,5 Дж/см², осуществляется 1 проход по всему лицу. Рекомендуемое количество процедур – 8. Периодичность 1 раз в 10 дней.

7. Процедура широкополосного импульсного света проводится с использованием аппликатора VL 555 с длительностью импульса 15/13/10 мс, мощностью 9-12.5 Дж/см², PR 530 в режиме субмиллисекундных импульсов с длительностью двойного импульса 2,5 мс, с задержкой 10 мс и мощностью 6-7 Дж/см², аппликатора PL 400 с длительностью импульса 35 мс, мощностью 3,5 Дж/см². Рекомендуемое количество процедур – 6. Периодичность 1 раз в 2 недели.

8. Для процедуры с использованием импульсного лазера на жидком красителе используется длина волны 595 нм. Первый проход осуществляется на длительности импульса 40 мс, с мощностью 5-6 Дж/см², диаметром пятна 12 мм, второй проход осуществляется на длительности импульса 10 мс, с мощностью 6-6,5 Дж/см², диаметром пятна 10 мм, третий проход осуществляется на длительности импульса 3

мс, с мощностью 5-6 Дж/см², диаметром пятна 10 мм. Рекомендуемое количество процедур – 6. Периодичность 1 раз в 2 недели.

9. Противопоказания для проведения методов фототерапии являются стандартными и указаны в инструкциях к аппаратам.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективными направлениями дальнейших исследований можно рассматривать построение прогностических моделей развития акне, позволяющих прогнозировать степень тяжести, скорость ответа на терапию.

Полученные положительные результаты применения фотодинамической терапии с фотобиомодуляцией, а также сочетанной процедуры широкополосного импульсного света и фотодинамической терапии при позднем акне позволяют предположить, что данные методики будут эффективны при других дерматозах фациальной локализации, в том числе в комплексе с другими методами восстановительной медицины.

Необходимо проведение дальнейших исследований с целью уточнения механизмов действия фотодинамической терапии с фотобиомодуляцией, интенсивного импульсного света, интенсивного импульсного света с фотодинамической терапией, импульсного лазера на красителях в сочетании со стандартной терапией для расширения показаний к применению и разработки персонализированной терапии как позднего, так и других фенотипов акне.

Основываясь на полученных данных высокой клинической эффективности различных видов фототехнологий, проводимых на фоне стандартной терапии, представляется перспективным изучение возможности их использования, в том числе в сочетании с другими методиками при дерматозах для обеспечения более высокого результата в лечении при оптимальной безопасности.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Круглова, Л. С. Актуальные вопросы терапии больных акне / Л. С. Круглова, **Н. В. Грязева**, Э. М. Гешева // **Кремлевская медицина. Клинический вестник**. – 2019. – № 1. – С. 122-128.
2. Круглова, Л. С. Фиксированная комбинация адапалена 0,1 % и бензоила пероксида 2,5 % в терапии среднетяжелых и тяжелых акне / Л. С. Круглова, **Н. В. Грязева**, А. Р. Назаренко // **Медицинский алфавит**. – 2019. – Т. 2, № 26(401). – С. 79-84.
3. Круглова, Л. С. Новые горизонты системной терапии акне / Л. С. Круглова, **Н. В. Грязева**, А. Р. Назаренко // **Медицинский алфавит**. – 2019. – Т. 2, № 26(401). – С. 87-92.
4. Кочетков, М. А. Акне - современный взгляд на проблему / М. А. Кочетков, **Н. В. Грязева**, А. А. Колодий // **Фарматека**. – 2019. – Т. 26, № 8. – С. 59-66.
5. Колчева, П. А. Изучение эффективности комбинированного метода терапии акне с применением rF-микротоки и монотерапии акне изотретиноином в стандартных дозах / П. А. Колчева, А. П. Талыбова, **Н. В. Грязева** // **Физиотерапия, бальнеология и реабилитация**. – 2019. – Т. 18, № 5. – С. 310-315.
6. Круглова, Л. С. Сотрет: эффективность монотерапии системным изотретиноином при лечении тяжелых форм акне / Л. С. Круглова, **Н. В. Грязева** // **Медицинский алфавит**. – 2020. – № 6. – С. 36-40.
7. Круглова, Л. С. Опыт применения миноциклина в суточной дозировке 50 мг и топической терапии пациентов с вульгарным акне / Л. С. Круглова, **Н. В. Грязева** // **Фарматека**. – 2020. – Т. 27, № 8. – С. 36-41.
8. **Грязева, Н. В.** Эффективность использования различных доз системного изотретиноина у подростков с акне и избыточной массой тела / **Н. В. Грязева**, А. А. Колодий, Е. М. Генслер // **Фарматека**. – 2020. – Т. 27, № 8. – С. 52-55.
9. Колодий, А. А. Оценка влияния низких доз системного изотретиноина в монотерапии и комбинации на качественный и

количественный состав микробиоты у пациентов с акне / А. А. Колодий, **Н. В. Грязева** // **Медицинский алфавит**. – 2020. – № 24. – С. 38-41.

10. Круглова, Л. С. Поддерживающая терапия акне: профилактическая эффективность фиксированной комбинации адапалена и бензоила пероксида / Л. С. Круглова, **Н. В. Грязева** // **Медицинский алфавит**. – 2020. – № 24. – С. 57-62.

11. Колодий, А. А. Сравнение эффективности лечения и влияния на состав микробиоты у пациентов с акне при использовании монотерапии изотретиноином и комбинации его с фототерапией широкополосным некогерентным светом / А. А. Колодий, Л. С. Круглова, **Н. В. Грязева** // **Физиотерапия, бальнеология и реабилитация**. – 2020. – Т. 19, № 6. – С. 371-379.

12. **Грязева, Н. В.** Оценка качества жизни пациентов с акне тяжелой степени / Н. В. Грязева, А. В. Тамразова // **Медицинский алфавит**. – 2021. – № 9. – С. 12-15.

13. Круглова, Л. С. Состав микробиоты кожи у детей и его влияние на патогенез акне / Л. С. Круглова, **Н. В. Грязева**, А. В. Тамразова // **Вопросы современной педиатрии**. – 2021. – Т. 20, № 5. – С. 430-434.

14. Круглова, Л. С. Применение изотретиноина при среднетяжелых и тяжелых формах акне: актуальные рекомендации / Л. С. Круглова, **Н. В. Грязева**, Е. В. Сидоренко // **Медицинский алфавит**. – 2021. – № 27. – С. 20-25.

15. Круглова, Л. С. Оценка эффективности сочетанного использования КОК и наружного препарата, содержащего азелаиновую кислоту, в терапии акне / Л. С. Круглова, **Н. В. Грязева** // **Медицинский алфавит**. – 2021. – № 34. – С. 24-28.

16. Колодий, А. А. Изучение экспрессии генов HBD-2 и TLR2 в коже у пациентов с акне на фоне комбинированного лечения / А. А. Колодий, **Н. В. Грязева** // **Фарматека**. – 2021. – Т. 28, № 14. – С. 83-86.

17. Круглова, Л. С. Комбинированная схема лечения тяжелой формы вульгарного акне / Л. С. Круглова, **Н. В. Грязева**, А. В. Тамразова // **Российский журнал кожных и венерических болезней**. – 2021. – Т. 24, № 3. – С. 275-284.

18. Колодий, А. А. Оценка эффективности комбинации некогерентного широкополосного света (IPL) и низких доз системного изотретиноина по сравнению с монотерапией стандартными дозами изотретиноина у пациентов с акне / А. А. Колодий, **Н. В. Грязева**, М. С. Круглова // **Физиотерапия, бальнеология и реабилитация**. – 2021. – Т. 20, № 4. – С. 289-296.
19. Круглова, Л. С. Эффективность добавления к стандартной терапии подростков с тяжелыми формами акне системных глюкокортикоидов: рандомизированное контролируемое исследование / Л. С. Круглова, **Н. В. Грязева**, А. В. Тамразова // **Медицинский совет**. – 2022. – Т. 16, № 6. – С. 202-209.
20. Грязева, Н. В. Гормоны как дополнительная терапевтическая мишень в лечении акне / **Н. В. Грязева**, А. В. Тамразова, Е. Б. Александрова // **Кремлевская медицина. Клинический вестник**. – 2022. – № 1. – С. 66-70.
21. Грязева, Н. В. Факторы риска развития тяжелых форм вульгарных угрей: систематический обзор и метаанализ / **Н. В. Грязева**, А. В. Тамразова // **Медицинский алфавит**. – 2022. – № 8. – С. 18-22.
22. Круглова, Л. С. Системное лечение среднетяжелых форм акне: патогенетически обоснованный выбор терапии / Л. С. Круглова, **Н. В. Грязева**, А. В. Тамразова // **Медицинский алфавит**. – 2022. – № 8. – С. 29-33.
23. Круглова, Л. С. Эффективность и безопасность применения фиксированной комбинации клиндамицина и бензоила пероксида у пациентов с акне / Л. С. Круглова, **Н. В. Грязева**, А. В. Тамразова // **Клиническая дерматология и венерология**. – 2022. – Т. 21, № 4. – С. 442-448.
24. Грязева, Н. В. Применение физиотерапевтических методов в терапии вульгарных угрей / **Н. В. Грязева**, А. В. Тамразова, С. И. Суркичин, Л. С. Холупова // **Медицинский алфавит**. – 2022. – № 27. – С. 11-13.
25. Круглова, Л. С. Роль дерматокосметики в стратегии лечения пациентов с акне / Л. С. Круглова, **Н. В. Грязева**, Е. Д. Вербовая // **Медицинский алфавит**. – 2022. – № 27. – С. 67-72.

26. Круглова, Л. С. Эффективность и безопасность применения изотретиноина Lidose® / Л. С. Круглова, **Н. В. Грязева**, А. В. Тамразова // **Медицинский алфавит**. – 2023. – № 24. – С. 36-40.
27. Круглова, Л. С. Микробиом кожи при акне и роль дерматокосметики в комплексном лечении (обзор литературы) / Л. С. Круглова, **Н. В. Грязева**, Е. Д. Вербовая // **Медицинский алфавит**. – 2023. – № 24. – С. 56-60.
28. Круглова, Л. С. Алгоритм ведения пациентов с папулопустулезным акне / Л. С. Круглова, А. В. Тамразова, **Н. В. Грязева**, А. Г. Стенько // **Медицинский алфавит**. – 2023. – № 5. – С. 31-36.
29. **Грязева, Н.В.** Влияние экспозом-факторов на течение акне / Н. В. Грязева, А.В. Безбородова, В.Э. Казарян, М.С. Круглова // **Медицинский алфавит**. – 2024. -№9. - С. 31–37.
30. Круглова, Л.С. Современные подходы к терапии акне: обзор клинических рекомендаций и разбор клинических случаев / Л.С. Круглова, **Н.В. Грязева** // **Медицинский алфавит**. – 2024. -№9. – С.61–65.
31. Круглова, Л.С. Ретиноид четвертого поколения трифаротен в терапии акне: первый опыт применения в реальной клинической практике / Л.С. Круглова, С.Р. Майрансаева, **Н.В. Грязева** // **Медицинский алфавит**. – 2024. -№9. – С.73–79.
32. Мантурова, Н.Е. Применение фотодинамической терапии в лечении акне / Н.Е. Мантурова, **Н.В. Грязева**, Л.С. Круглова // **Курортная медицина**. – 2024. - №2. –С. 101-105.
33. Мантурова, Н.Е. Комбинированный метод лечения позднего акне с использованием импульсного лазера на красителях и стандартной терапии/ Н.Е.Мантурова, **Н.В.Грязева**, Л.С.Круглова // **Курортная медицина**. – 2024. - №2. –С.61-64.
34. Акне и розацеа: Клинические проявления, диагностика и лечение / Л. С. Круглова, А. Г. Стенько, **Н. В. Грязева** [и др.]. – Москва : Общество с ограниченной ответственностью Издательская группа "ГЭОТАР-Медиа", 2021. – 208 с.

Список сокращений

А+БПО – фиксированная комбинация адапален и бензоил пероксид

ДК-дерматокосметика

ИЛК – импульсный лазер на красителях

ИМТ – индекс массы тела

КТР – калий-титанил-фосфатный лазер

СИ – системные изотретиноин низкие дозы

СО₂ – углекислый лазер

ФДТ-ФБМ – фотодинамическая терапия с фотобиомодуляцией

IPL – широкополосный импульсный свет

IPL-ФДТ – широкополосный импульсный свет с фотодинамикой

NAFL – неаблятивный фракционный лазер

Nd:YAG – неодимовый лазер на иттриево-алюминиевом гранате