

Карамова Анна Артуровна

**Клинико-патогенетическое обоснование применения атмосферной холодной
плазмы в комплексном лечении акне**

3.1.23. Дерматовенерология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Работа выполнена на кафедре дерматовенерологии педиатрического факультета федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Потекаев Николай Николаевич

Официальные оппоненты:

Матушевская Елена Владиславовна, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии Академии постдипломного образования;

Соколова Татьяна Вениаминовна, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)», профессор кафедры кожных и венерических болезней с курсом косметологии.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится _____ 2024 г. в ___ час. ___ мин. на заседании диссертационного совета ПДС 0300.019 при федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» по адресу: 119071, г. Москва, Ленинский проспект, дом 17.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке РУДН по адресу по адресу: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. и на сайтах <https://www.rudn.ru/science/dissovet> и <http://vak.ed.gov.ru/>

Автореферат диссертации разослан « _____ »

2024 года.

Ученый секретарь

диссертационного совета ПДС 0300.019

кандидат медицинских наук

Острцова Мария Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

В настоящее время проблема акне сохраняет актуальность в связи с чрезвычайной распространенностью данного дерматоза особенно у лиц подросткового возраста, нарастающей резистентностью к рутинным методам лечения и риском значительного негативного психоэмоционального воздействия на пациентов. Появление даже единичных элементов акне нередко вызывает депрессию, социальную замкнутость и нарушение социального поведения. Акне является одним из наиболее распространенных заболеваний, которым в возрастном интервале от 14 до 21 лет страдает до 90% жителей планеты [Heath C.R., 2021; Heng A.H.S., 2020].

Согласно современным представлениям акне считается мультифакторным дерматозом, возникающим вследствие комплексного воздействия множества взаимосвязанных патологических процессов. Одними из наиболее важных считаются снижение барьерных функций эпидермиса, выраженный фолликулярный гиперкератоз, гиперпродукция и нарушение химизма себума, характеризующееся дисбалансом липидов, патологические сдвиги в процессе кератинизации и микробного пейзажа с ростом вирулентности разнообразных микроорганизмов, включая *Cutibacterium acnes*, стойкие нарушения врожденного и адаптивного иммунитета [Монахов С.А. с соавт., 2012; Потекаев Н.Н. с соавт., 2008; Di Landro A. et al., 2012]. Значительную роль в развитии акне играет генетическая составляющая, которая обуславливает гиперпродукцию андрогенов и повышенную чувствительность клеток-мишеней (сальных желез, волосяных фолликулов) к фрагментам обмена тестостерона [Heng, A.H.S., 2020; Knutsen-Larson S., 2012].

В лечении акне применяется широкий спектр медикаментов (антибиотики, синтетические ретиноиды, антиандрогенные средства) и методов (пилинги, фотодинамическая терапия) [Подоплека Н.Д. и др., 2021; Berry K. et al., 2020]. Нередко для достижения желаемого результата возникает необходимость длительного применения изотретиноина, что может привести к возникновению таких серьезных побочных действий и осложнений, как тератогенность, хейлит, выпадение волос, нарушения липидного обмена, что существенно ограничивает возможность их применения [Тлиш М.М. с соавт., 2013; Al Muqarrab F. et al., 2022; Bowman S. et al., 2022]. Клинические рекомендации последних лет подчеркивают необходимость дифференцированного подхода к лечению акне, учитывающего тяжесть течения данного дерматоза. При легких и средних по тяжести течения патологического процесса разновидностях акне указывается на целесообразность назначения комбинированной топической терапии, позволяющей за счет наличия в одной лекарственной форме нескольких лекарственных веществ

получить более значительный терапевтический эффект [Масюкова С. А. с соавт., 2002; Олисова О.Ю. с соавт., 2018; Keating G.M. et al., 2011; Pawin H. et al., 2004]. В то же время наше внимание привлекло большое количество появившихся в последние годы публикаций о способности холодной атмосферной плазмы (ХАП) оказывать нормализующее воздействие на воспалительные и регенеративные процессы и вызывать санацию от различных микроорганизмов (бактерий, грибов, вирусов). Холодная атмосферная плазма (ХАП) состоит из смеси биологически активных частиц, находящихся в высокой концентрации на поверхности обрабатываемого биологического объекта. Наши пилотные исследования показали высокие терапевтические возможности ХАП в лечении инфекционно-воспалительных заболеваний кожи и отсутствие нежелательных эффектов, что позволило использовать ХАП в лечебных мероприятиях при акне.

Степень разработанности темы исследования

Важным направлением в изучении патогенетических механизмов развития акне является изучение микробиома кожи – сложной эволюционно сформировавшейся динамической системы, ответственной за противомикробную защиту организма. Известно, что для сохранения нормального гомеостаза необходимо равновесие между защитными свойствами кожи и заселившим ее микробным сообществом. В ряде исследований показано, что в открытых и особенно закрытых комедонах *Cutibacterium acnes* персистирует в значительно больших количествах чем аэробные бактерии (кокки) и характер иммунного ответа на них более важен, нежели на другие инфекционные агенты. Вместе с тем существует точка зрения, что пролиферация *Cutibacterium acnes* не является причиной возникновения акне, поскольку их количество в фолликулах не превышает аналогичные показатели у здоровых людей. В пользу такой точки зрения свидетельствуют многочисленные материалы о доминирующей роли в качественном составе микробиома кожи *Staphylococcus aureus*, определяющего выраженную устойчивость патологического процесса к целому ряду антибактериальных средств.

Пристального внимания заслуживает вопрос взаимосвязей между состоянием кислотно-щелочного баланса кожи, уровнем трансэпидермальной потери влаги и продукцией себума при различных по тяжести течения формах акне, так как несмотря на накопленный обширный материал, представления об этом довольно противоречивы.

Анализ литературного материала дает веские основания считать, что наиболее значительный терапевтический эффект при лечении акне легкой и средней степени тяжести оказывает комбинация топических ретиноидов и бензоил пероксида. Однако в целом ряде исследований показано, что при длительном курсовом применении комбинированных

топических препаратов возникает снижение чувствительности микроорганизмов и целый ряд побочных эффектов.

Исследования данных литературы по вопросам этиопатогенеза и лечения акне показали целесообразность и актуальность настоящего исследования.

Цель

Разработать методику применения, изучить клиническую эффективность, безопасность и механизмы терапевтического действия холодной атмосферной плазмы у больных акне.

Задачи исследования

1. Изучить особенности воздействия холодной атмосферной плазмы на структуру биоценоза кожи и состав основных микроорганизмов, участвующих в развитии у подростков акне легкой и средней степени тяжести.
2. Оценить влияние холодной атмосферной плазмы на состояние кислотно-щелочного баланса кожи, уровень влажности, трансэпидермальной потери влаги и экскрецию кожного сала у подростков с акне легкой и средней степени тяжести.
3. Изучить эффективность и безопасность применения холодной атмосферной плазмы в качестве монотерапии и в комплексе с топическим применением геля, содержащего адапален с бензоил пероксидом у подростков с акне легкой и средней степени тяжести.
4. Разработать алгоритм выбора терапии у подростков с акне легкой и средней степени тяжести.

Научная новизна

Показана высокая клиническая эффективность и безопасность монотерапии холодной атмосферной плазмой, которая позволяет достичь полного клинического эффекта (ДИА 0) и значительного клинического улучшения в 76% случаев у подростков с легким акне и в 72% у подростков со среднетяжелым акне без каких-либо нежелательных явлений в сравнении с лучшей доступной топической терапией (65% и 60% соответственно).

Продемонстрировано, что сочетание холодной атмосферной плазмы с наружной терапией современными комбинированными препаратами значительно расширяет терапевтические возможности лечебных мероприятий при акне, позволяя в максимально короткие сроки (21 день) полностью купировать клинические проявления заболевания или значительно уменьшить их интенсивность у 95% подростков как с легким, так и со среднетяжелым акне.

Впервые представлено патогенетическое обоснование применения холодной атмосферной плазмы у подростков с легким и средним по тяжести течением акне, основанное на нормализующем влиянии на микробный пейзаж, состоянии кислотно-щелочного баланса, уровень влажности кожи, трансэпидермальной потери влаги и экскрецию кожного сала.

Теоретическая и практическая значимость работы

Итоги проведенных клинико-лабораторных исследований показали основные механизмы действия холодной атмосферной плазмы при её использовании у подростков с легким и среднетяжелым акне.

Использование предлагаемого алгоритма выбора терапевтической тактики лечения с применением как монотерапии холодной атмосферной плазмы, так и её комплекса с топическим комбинированным препаратом позволило повысить клиническую эффективность лечения и добиться стойкого излечения или значительного клинического улучшения у подавляющего большинства подростков как с легким, так и со среднетяжелым акне.

Методология и методы исследования

Методология данного исследования разработана с учетом современных положений научного познания. В настоящей работе применен адекватный поставленной цели комплекс клинических (сбор анамнестических данных, результатов ранее проведенного лечения и их анализ, определение особенностей и тяжести клинического течения заболевания с использованием ДИА, оценка эффективности и безопасности использованных в настоящей работе методов лечения согласно общепринятым критериям доказательной медицины) и лабораторных (клинический анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи, бактериологическое исследование мазков отделяемого элементов акне и кожи, исследование рН кожи, уровня влажности, трансэпидермальной потери влаги и экскреции кожного сала) методов. В работе представлены данные о проведенной монотерапии холодной атмосферной плазмой, а также комплекса лечебных мероприятий, включавшей ХАП и топический комбинированный препарат, направленных на санацию различных микроорганизмов, заселяющих элементы акне и кожу, нормализацию основных функциональных параметров кожного барьера с последующим клинико-лабораторным анализом результатов проведенного лечения.

Положения, выносимые на защиту

1. Применение холодной атмосферной плазмы оказывает серьезное воздействие на микробиом кожи у подростков с легким и среднетяжелым акне, способствуя значительному снижению уровня колонизации пораженной кожи *Staphylococcus aureus* и полной санации *Cutibacterium acnes*, имеющих патогенетическое значение в развитии акне.
2. Для подростков с легким и среднетяжелым акне характерны нарушения основных параметров кожного барьера в виде повышения показателя рН кожи, трансэпидермальной потери влаги, снижения увлажненности кожи и повышения продукции себума. Клинический эффект от применения холодной атмосферной плазмы у подростков с легким и среднетяжелым акне основывается на нормализующем влиянии, заключающемся в снижении высокого рН кожи, показателя ТЭПВ, уменьшении экскреции кожного сала и роста показателя гидратации.
3. Значительные терапевтические возможности и высокая безопасность применения холодной атмосферной плазмы у подростков с легким и среднетяжелым акне установлены с позиций доказательной медицины методами сравнительного, определяющегося в контролируемых группах клинико-лабораторного исследования.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования используются в практической работе клиники косметологии «Альянс красоты и здоровья Анны Карамовой» (справка о внедрении от 07.07.2023 г.).

Степень достоверности и апробация результатов

Степень достоверности результатов исследования основывается на результатах применения в исследованиях научно-методического подхода, обеспечивающего представительность и достоверность данных, корректность методик исследования и проведённых расчётов, а также аналитическими методами описания полученных результатов.

Результаты работы и ее основные положения доложены и обсуждены на: Межрегиональной научно-практической конференции «Дерматовенерология и косметология: от инновации к практике», 19–20 сентября 2019 г., г. Краснодар; 14 Международном форуме дерматовенерологов и косметологов, 14-17 марта 2021 г., Москва.

Результаты работы были заслушаны, обсуждены и одобрены на совместном заседании кафедры дерматовенерологии педиатрического факультета и кафедры кожных болезней и косметологии факультета дополнительного профессионального образования федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования

«Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации 28 июня 2023 года (протокол №120/23).

Личный вклад автора

Автор лично разработала дизайн, план исследования, сформулировала цели и задачи работы, организовала настоящее исследование. Диссертантом проведен тщательный анализ отечественной и зарубежной литературы, отражающей современные представления о патогенезе акне и наиболее эффективных методах терапии. Автор самостоятельно проводила клиническое обследование пациентов, осуществляла забор материала для микробиологических исследований, формировала группы пациентов, исходя из тяжести течения акне и видов получаемого лечения, провела статистическую обработку результатов клинико-лабораторных исследований, сформулировала основные положения и выводы проведенной работы, практические рекомендации.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Тема и научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.1.23. Дерматовенерология, а именно п. 4, 5.

Публикации по теме диссертации

По материалам исследования опубликовано 4 печатных работы, в том числе 2 в изданиях, индексируемых международной наукометрической базой цитирования Scopus; 1 – в журналах, рекомендуемых ВАК при Минобрнауки России с импакт-фактором не ниже 0,1; 1 – в журналах, рекомендуемых РУДН.

Объем и структура диссертации

Работа изложена на 116 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, глав «Материал, методы исследования и лечения», «Результаты собственных исследований», обсуждения полученных результатов, заключения, выводов и практических рекомендаций.

Указатель литературы включает 141 источник, из них 38 работ отечественных и 103 зарубежных авторов. Текст иллюстрирован 40 рисунками и содержит 25 таблиц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Условия, объем и методы исследований

В соответствии с поставленной целью и задачами на клинических базах кафедры дерматовенерологии педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, а также в медицинской клинике «Альянс красоты и здоровья» с мая 2019 года по июнь 2022 года обследованы и получили амбулаторное лечение в общей сложности 130 пациентов с акне. Критерии включения в исследование – пациенты как мужского, так и женского пола в возрасте от 14 до 21 года (медиана возраста 17 лет) с хроническим течением акне, резистентным к ранее проводимой наружной терапии антибактериальными средствами или с рецидивами после отмены антибактериальной терапии, с легкой и средней степенью тяжести патологического процесса, подписавшие добровольное информированное согласие.

Дизайн исследования был проспективным, открытым, сравнительным и рандомизированным.

В исследовании участвовали пациенты с диагнозом акне (легкой и средней степени тяжести) и длительностью заболевания более 1 года. Пациенты, включенные в исследование, были рандомизированы по трем подгруппам (в зависимости от проводимого лечения), входившим в одну из двух групп: группа 1 – пациенты с легким акне, группа 2 – пациенты со среднетяжелым акне). Таким образом, в каждой из двух группы выделены три подгруппы куда были включены пациенты в зависимости от проводимой терапии (Таблица 1). Больным подгруппы А назначалось наружное лечение препаратом, содержащим адапален 0,1% с бензоил пероксидом 2,5%, в лекарственной форме гель (Эффезел, Лаборатории Галдерма, Франция). Гель наносился тонким слоем на элементы акне один раз в день в течение 12 недель (3 месяца).

У пациентов, входящих в подгруппу Б, в качестве монотерапии применяли холодную атмосферную плазму (ХАП) (подгруппа 1Б – проводилось 20 процедур ежедневно, подгруппа 2Б – 20 процедур ежедневно).

У пациентов подгруппы В использовалась комплексная терапия сочетающая наружное применение геля, содержащего адапален 0,1% с бензоил пероксидом 2,5% на протяжении 21 дня (подгруппа 1В) и 21 дня (подгруппа 2В), и обработку ХАП проводили ежедневно (на курс-20 процедур в подгруппе 1В и 20 сеансов – в подгруппе 2В).

В качестве источника холодной атмосферной плазмы использовался аппарат ГЕЛИОС производства «НПЦ Плазма» (Россия), регистрационное удостоверение Росздравнадзора РФ № РЗН 2016/4374.

Таблица 1 – Распределение больных, получавших различные виды лечения

Группы больных	Методы лечения (количество больных)			
	Подгруппа А	Подгруппа Б	Подгруппа В	Всего количество больных
Пациенты с легкой степенью тяжести акне	20	25	20	65
Пациенты со средней степенью тяжести акне	20	25	20	65

При обследовании пациентов с акне применялся комплекс общеклинических лабораторных исследований: общий анализ крови, биохимический анализ крови, состоящий из определения общего белка, креатина, билирубина, триглицеридов, АлАТ, АсАТ, глюкозы, щелочной фосфатазы, общий анализ мочи.

У пациентов с легким и среднетяжелым акне были взяты биоматериалы из содержимого комедонов и пустулезных элементов.

Посев биоматериала осуществлялся на твердых питательных средах. Количественная оценка полученных результатов осуществлялась согласно критериям активности роста на плотной питательной среде: обильный (>100 колоний), умеренный (10–100 колоний), скудный (0-10 колоний). Видовая идентификация бактерий осуществлялась с помощью масс-спектрометрии на анализаторе «Vitek MS», (bioMerieux, Франция).

Комплексную оценку патогенетически значимых для развития акне объективных показателей кожи (процессы салоотделения, уровень увлажненности, состояние водно-липидной мантии кожи) проводили на аппарате Soft Plus (Callegari, Италия).

Для изучения состояния барьерной функции эпидермиса использовали метод измерения паров, испаряющихся с поверхности кожи (ТЭВА-метрия) с помощью датчика «Tewameter TM 300» программно-технического комплекса Multiskin Test Center MC 900 (Courage + Khazaka electronic GmbH, Германия). Для объективизации клинической симптоматики акне применяется дерматологический индекс акне (ДИА). Наряду с визуальным осмотром при обследовании больных применялся дерматологический индекс качества жизни.

Для статистической обработки данных использовали программы Statistica 64 ver. 12 Copyright StatSoft. Inc. и WPS Office. Применялись методы непараметрической и параметрической статистики. Совокупности количественных показателей описывались при помощи значений медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1-Q3): Me [Q1; Q3]. Также вычисляли параметры описательной статистики: среднее значение, стандартное отклонение, медиана, квартили и суммы баллов.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

В результате проведенных бактериологических исследований выявлено, что микробиота отделяемого из комедонов и пустулезных элементов у пациентов с легким течением акне включала 7 разновидностей микроорганизмов, которые относились к 4 различным бактериальным родам: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus hominis*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Streptococcus viridans*, *Enterobacter cloacae* и *Cutibacterium acnes*. Таким образом, у больных с лёгкой тяжестью течения акне была выявлена довольно значительная палитра различных микроорганизмов (Рисунок 9). В тоже время анализ полученных данных дал веские основания считать, что доминирующее значение в колонизации элементов акне принадлежала *Staphylococcus aureus*, который высевался из содержимого акнеформных элементов у 20 (80%) из 25 больных, второе место по частоте обнаружения в мазках приходилось на *C.acnes*, которая выявлялась у 6 (24%) пациентов. Значительный удельный вес по частоте колонизации акнеформных элементов приходился на *Staphylococcus epidermidis*, которой был выделен у 5(20%) больных. В единичных случаях высевался *Staphylococcus hominis* – у 2 (8%) больных, *Staphylococcus haemolyticus* – у 3 (12%) пациентов, *Streptococcus viridans* – у 2 (8%) больных и *Enterobacter cloacae* – у 2 (8%) больных. Бактериологические исследования, проведенные у больных со среднетяжелым акне, не выявили серьёзных различий в характеристике микробиоты по сравнению с аналогичными показателями у детей с легким течением акне за исключением *C. acnes* (Рисунок 10). Так, *Staphylococcus aureus* высевался у 22 (88%) пациентов, *Staphylococcus hominis* – у 3 (12%) пациентов, *Staphylococcus haemolyticus* – у 3 (12%), *Streptococcus viridans* – у 3 (12%) и *Enterobacter cloacae* – у 3 (12%) пациентов. В то же время частота колонизации акнеформных элементов *C. acnes* у больных со среднетяжелым акне была выше и выявлена у 8 (32%) пациентов.

При повторных микробиологических исследованиях (после окончания терапии ХАП) у пациентов как с легким, так и со среднетяжелым акне, выявлено значительное уменьшение уровня микробной колонизации (Рисунки 1, 2). Так, показано, что под воздействием ХАП произошла полная санация кожи от *Cutibacterium acnes*, *Staphylococcus aureus* высевался у меньшего количества пациентов – 10 (40%) с легким акне и 11 (44%) со средним по тяжести течением акне. Колонизация остальными микроорганизмами после проведенной терапии ХАП сохранялась на прежнем уровне. *Staphylococcus epidermis* выделен у 4-х (16%) пациентов с легким акне и у 4-х (16%) больных со среднетяжелым акне, *Staphylococcus haemolyticus* – у 2-х (8%) пациентов с легким акне и у 3-х (12%) со среднетяжелым акне. *Streptococcus viridans* обнаружен у 2-х (8%) пациентов с легким акне и 3-х (12%) со среднетяжелым акне и *Enterobacter cloacae* - у 2-х (8%) пациентов с легким акне и 3-х (12%) со среднетяжелым акне.

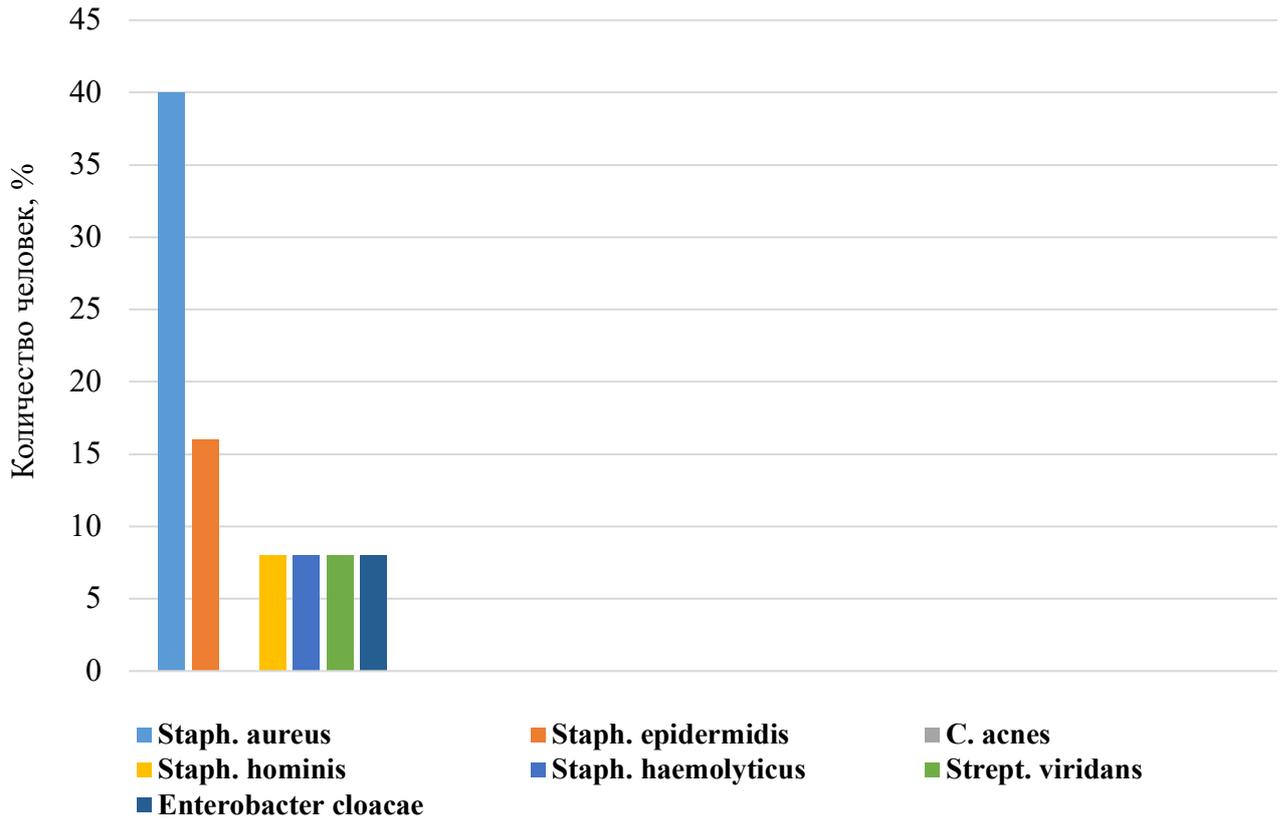


Рисунок 31 – Характеристика микробиоты у пациентов с легким акне после лечения ХАП

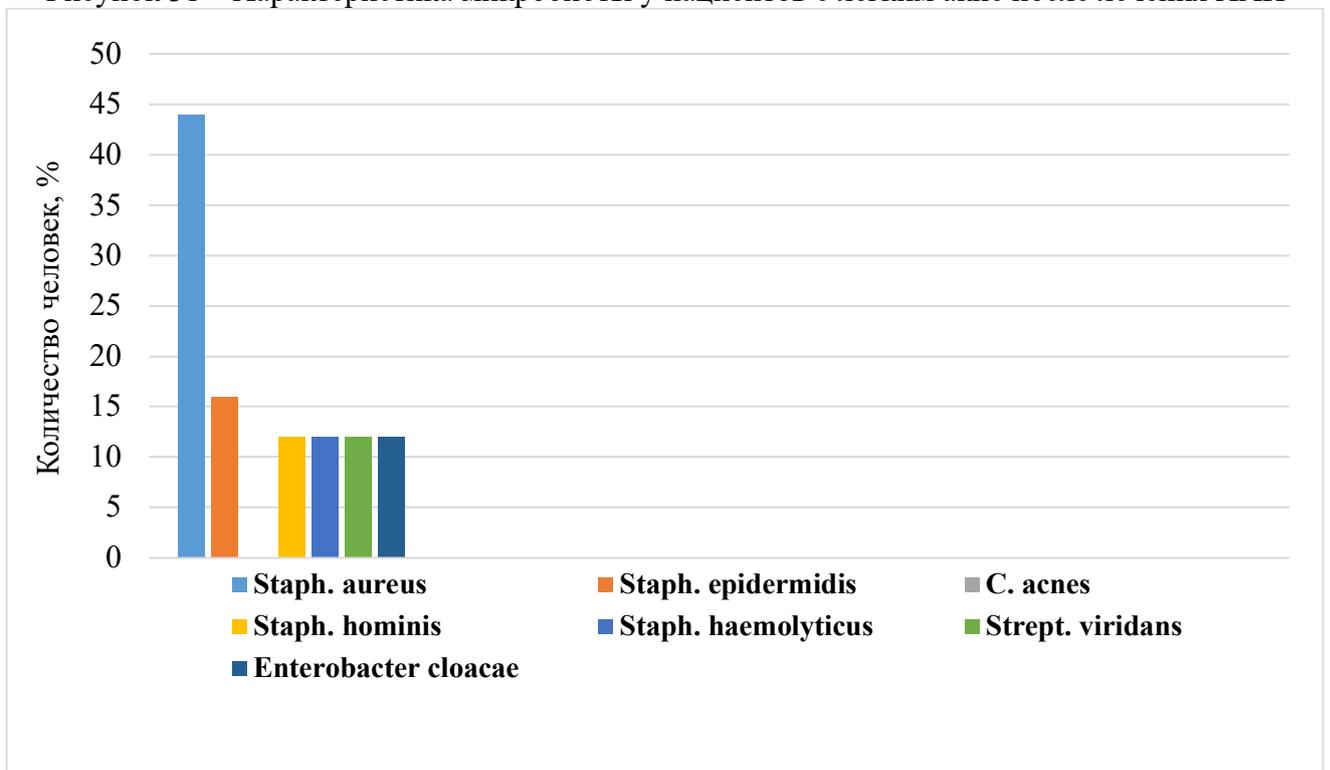


Рисунок 2 – Характеристика микробиоты у пациентов со среднетяжелым акне после лечения ХАП

Под влиянием проведенной терапии значительно снизился уровень бактериальной обсеменённости кожи (по активности роста *Staphylococcus aureus* в питательной среде). Так, после окончания курса ХАП обильный рост (>100 колоний) выявлен лишь у 3-х человек (12%) с легким акне и у 2-х (8%) пациентов со среднетяжелым акне (Таблица 2, 3).

Проведенные исследования показали, что у большинства пациентов наблюдалось повышение уровня кислотно-щелочного баланса кожи лица. Однако значения рН кожи в значительной степени зависело от степени тяжести течения патологического процесса. В пользу этого вывода свидетельствует тот факт, что повышение уровня рН кожи у больных с легкой формой акне не имело существенного различия с референсными значениями.

Таблица 2 – Активность колонизации *S.aureus* акне элементов до и после проведения терапии ХАП у больных с легким акне

Активность роста <i>S.aureus</i>	Пациенты (n=25)			
	До лечения		После лечения	
	Abs.	%	Abs.	%
Обильный рост	7	28	3	12
Умеренный рост	12	48	4	16
Скудный рост	1	4	3	12
Санация	-	-	10	40
Роста нет	5	20	5	20

Таблица 3 – Активность колонизации *S.aureus* акне элементов до и после проведения терапии ХАП у пациентов среднетяжелым акне

Активность роста <i>S.aureus</i>	Пациенты (n=25)			
	До лечения		После лечения	
	Abs.	%	Abs.	%
Обильный рост	9	36	1	8
Умеренный рост	13	52	5	20
Скудный рост	-	-	4	16
Санация	-	-	11	44
Роста нет	3	12	3	12

В то же время у больных со средней степенью течения акне повышение уровня рН носило статистически значимый характер. Результаты изучения действия применённых в исследовании различных лечебных методик показали, что под их воздействием у всех пациентов наблюдалось снижение рН кожи лица (Таблицы 4, 5). Наиболее значительное снижение значения рН кожи выявлено у пациентов, получавших наружно гель, содержащий адапален 0,1% и бензоил пероксид 2,5%. В подгруппе 1А и 2А значение рН уменьшилось с 4,89 у.е. [4,81; 4,96] до 4,16 у.е. [4,10; 4,21] ($p=0.0001$, $p<0.05$) и с 6,99 у.е. [6,78; 7,20] до 4,135 у.е. [4,088; 4,18] ($p=0.0001$, $p<0.05$) соответственно. Таким образом, показатель рН кожи после окончания наружной терапии гелем с фиксированной комбинацией действующих веществ статистически значимо снизился ($p<0.001$),

оказавшись меньше референсных значений (4,6 у.е. [4,53; 4,76]), что способствовало обезвоживанию кожи и повышению сухости кожных покровов.

В то же время назначение холодной атмосферной плазмы вне зависимости от особенностей клинического течения данного дерматоза способствовало восстановлению нормального кислотно-щелочного баланса кожи как в процессе монотерапии (в подгруппа 1Б рН в среднем уменьшился с 4,87 у.е. [4,8; 4,93] до 4,62 у.е. [4,51; 4,74] и в подгруппе 2Б - с 6,89 у.е. [6,72; 7,05] до 4,9 у.е. [4,85; 4,94] ($p=0.0001$, $p<0.05$)), так и при комбинированной терапии (в подгруппе 1В в среднем с 4,80 у.е. [4,69; 4,90] до 4,59 у.е. [4,47; 4,71] и в подгруппе 2В в среднем с 6,98 у.е. [6,82; 7,14] до 4,89 у.е. [4,82; 4,95] ($p=0.0001$, $p<0.05$)).

Таблица 4 – Результаты исследования рН кожи у пациентов с легким акне (группа 1) в процессе применения различных методов лечения

Показатель	Группа пациентов с легким акне			
	А n=20	Б n=25	В n=20	Р (Краскела- Уоллиса)
рН кожи (у.е.)				
До лечения	4.89±0.17	4.87±0.16	4.8±0.21	$p=0,1603$, $p>0.05$
После лечения	4.16±0.11	4.62±0.27	4.59±0.25	
Р (Вилкоксона)	$p=0,0001$, $p<0.05$	$p=0.0016$, $p<0.05$	$p=0.008$, $p<0.05$	

Таблица 5 – Результаты исследования рН кожи у среднетяжелым акне (группа 2) в процессе применения различных методов лечения

Показатель	Группа со средней тяжестью акне			
	А n=20	Б n=25	В n=20	Р (Краскела- Уоллиса)
рН кожи (у.е.)				
До лечения	6.99±0.43	6.89±0.4	6,98±0,34	$p=0.4286$, $p<0.05$
После лечения	4.14±0.1	4.9±0.12	4,89±0,13	$p=0.0001$, $p<0.05$
Р (Вилкоксона)	$p=0.0001$, $p<0.05$	$p=0.0001$, $p<0.05$		

Результаты проведенной корнеометрии показали, что у больных акне наблюдалось снижение увлажненности кожи. Индивидуальный анализ полученных данных позволил определить, что уменьшение показателя гидратации у больных с легкой формой акне было незначительным по сравнению с референсными значениями. В то же время показатели гидратации у пациентов со среднетяжелым акне статистически достоверно были ниже аналогичных данных у здоровых пациентов.

Влияние различных лечебных методик на степень увлажненности кожи носило разнонаправленный характер (Таблицы 6, 7). Так, влажность кожи после окончания наружной

терапии гелем, содержащим адапален 0,1% и бензоил пероксидом 2,5%, статистически значимо снизилась у пациентов с легким течением акне (в подгруппе 1А), так и в меньшей степени в подгруппе 2А (в среднем с 63,75 у.е. [63,23; 64,27] до 60,75 у.е. [60,23; 61,27] ($p=0.0006$, $p<0.05$) и с 59,25 у.е. [58,54; 59,96] до 58,90 у.е. [57,53; 60,27] ($p=0.2273$, $p>0.05$) соответственно). Таким образом, после окончания топической терапии гелем с фиксированной комбинацией действующих веществ показатель гидратации был статистически достоверно меньше показателей нормы (65,32 у.е. [64,05; 66,31]). У пациентов с легким и среднетяжелым акне (подгруппы 1Б и 2Б) монотерапия ХАП оказала нормализующее воздействие на уровень увлажненности кожи. Так, показатели корнеометрии в среднем повысились до референсных значений как у пациентов с легким акне в подгруппе 1Б (с 63,20 у.е. [62,88; 63,52] до 64,12 у.е. [63,74; 64,50] ($p=0.0117$, $p<0.05$), так и у пациентов со среднетяжелым акне в подгруппе 2Б (с 59,20 у.е. [58,58; 59,82] до 62,92 у.е. [62,01; 63,83] ($p=0.0001$, $p<0.05$)). В подгруппах 1В (пациенты получавшие комплексное лечение) после завершения лечения существенных сдвигов со стороны показателей корнеометрии по сравнению с исходным фоном не наблюдалось.

Проведенные исследования показали, что у пациентов с акне наблюдалась более значительная потеря влаги по сравнению с референсными значениями.

Таблица 6 – Результаты исследования показателя гидратации кожи у пациентов с легким акне (группа 1) в процессе применения различных методов лечения

Показатель	Группа с легкой тяжестью акне			
	А n=20	Б n=25	В n=20	Р (Краскела-Уоллиса)
Показатель гидратации (у.е.)				
До лечения	63.75±1.12	63.2±0.76	63.5±0.69	$p=0.1033$, $p>0.05$
После лечения	60.75±1.12	64.12±0.93	63.95±0.69	$p=0.0001$, $p<0.05$
Р (Вилкоксона)	$p=0.0006$, $p<0.05$	$p=0.0117$, $p<0.05$	$p=0.0678$, $p>0.05$	

Таблица 7 – Результаты исследования показателя гидратации кожи у пациентов со среднетяжелым акне (группа 2) в процессе применения различных методов лечения

Показатель	Группа со средней тяжестью акне			
	А n=20	Б n=25	В n=20	Р (Краскела-Уоллиса)
Показатель гидратации (у.е.)				
До лечения	59.25±1.52	59.2±1.5	59.35±1.42	$p=0.9431$, $p>0.05$
После лечения	58.9±2.92	62.92±2.22	63.5±1.36	$p=0.0001$, $p<0.05$
Р (Вилкоксона)	$p=0.2273$, $p>0.05$	$p=0.0001$, $p<0.05$	$p=0.0001$, $p<0.05$	

Однако, если увеличение показателей трансэпидермальной потери влаги (ТЭПВ) у пациентов с легким течением акне не носило статистически значимый характер, то у пациентов со среднетяжелым акне потеря жидкости была довольно значительной, что свидетельствовало о нарушении эпидермального барьера. Под влиянием наружной терапии гелем, содержащим адапален 0,1% и бензоил пероксидом 2,5% показатель ТЭПВ повысился как в подгруппе 1А, так и в подгруппе 2А (в среднем с 6,82 гр/час/м² [6,73; 6,91] до 7,29 гр/час/м² [7,17; 7,41] ($p=0.0014$, $p<0.05$) и с 8,54 гр/час/м² [8,48; 8,59] до 8,83 гр/час/м² [8,74; 8,92] ($p=0.0033$, $p<0.05$) соответственно), оказавшись выше референсных значений (6,30 гр/час/м² [6,29; 6,39]). У пациентов с легким и среднетяжелым акне (подгруппы 1Б и 2Б) монотерапия ХАП оказала нормализующее воздействие на уровень трансэпидермальной потери влаги. Так, показатели ТЭПВ в среднем снизились, достигнув референсных значений как у пациентов с легким акне (с 6,84 гр/час/м² [6,76; 6,92] до 6,36 гр/час/м² [6,34; 6,39], так и больных со средней по тяжести течения формой акне (с 8,56 гр/час/м² [8,51; 8,62] до 6,50 гр/час/м² [6,45; 6,55] ($p=0.0001$, $p<0.05$)). В подгруппах В (пациенты получавшие комплексное лечение) после завершения лечения также отмечалось снижение показателей ТЭПВ наиболее выраженное у пациентов со среднетяжелым акне (с 8,58 гр/час/м² [8,52; 8,63] до 6,63 гр/час/м² [6,53; 6,72] ($p=0.0001$, $p<0.05$)). Анализ результатов проведенных исследований показал, что показатели ТЭПВ в среднем снизились, достигнув референсных значений как у пациентов с легким акне, так и у пациентов со среднетяжелым акне.

При исследовании себуметрии, оказалось, что у больных акне наблюдается повышение уровня сальности кожи. Причем показатели себуметрии были статистически значимо повышены по сравнению с референсными значениями как у пациентов с легким, так и со среднетяжелым акне. Проведенные исследования показали, что примененные при лечении пациентов терапевтические методики обладали себусупрессивным воздействием, оказывая таким образом влияние патогенетического характера на течение воспалительного процесса у больных с акне. Наиболее выраженное снижение показателей себуметрии отмечено у пациентов с легким и среднетяжелым акне, получавших топическую терапию гелем, содержащим адапален 0,1% и бензоил пероксид 2,5%). Так, показатель себуметрии в подгруппе 1А уменьшился с 53,60 у.е. [52,54; 54,66] до 43,70 у.е. [42,83; 44,56] и в подгруппе 2А- с 54,47 у.е. [53,74; 55,20] до 43,50 у.е. [42,76; 44,23].

Анализ полученных данных показал, что в результате проведенного лечения наиболее выраженное падение значения ДИА ($p=0.0001$, $p<0.05$) отмечалось у больных с легким и среднетяжелым акне, получавших комплексную терапию (ХАП и комбинированный гель), менее выраженным был клинический эффект при применении монотерапии холодной атмосферной плазмой (ХАП) (Рисунок 3,4). Так, у больных с легким течением акне состояние клинического

излечения достигнуто у 50% пациентов при использовании комплексной терапии, у 36% пациентов при применении монотерапии ХАП и лишь в 20% случаев – при топической терапии комбинированным гелем. Сходные тенденции выявлялись и у лиц со среднетяжелым акне. При применении комплексной терапии полного регресса патологического процесса при среднетяжелом акне удалось достигнуть в 55% случаев, при использовании монотерапии ХАП – в 36% случаев, в 20% случаев – при назначении топической терапии фиксированной комбинацией адапалена 0,1% с бензоил пероксидом 2,5%. Отсутствие клинического эффекта констатировано при назначении топической терапии комбинированным гелем адапалена 0,1% с бензоил пероксидом 2,5% у двух пациентов (одного с легким акне и у одного со среднетяжелым акне).

Состояние стойкого клинического выздоровления сохранилось наиболее длительно у пациентов, получавших комплексное лечение и в меньшей степени – после проведения монотерапии ХАП. Так, состояние стойкой клинической ремиссии свыше 1 года прослеживалось у 13 (68,4%) пациентов с легким акне, получавших комплексное лечение и у 10 (52,7%) – после монотерапии ХАП. Клиническое выздоровление наблюдалось свыше 1 года у 12 (63,1%) пациентов со средней по тяжести формой дерматоза, получавших комплексное лечение и у 9 (50,0%) - после курсового применения ХАП.

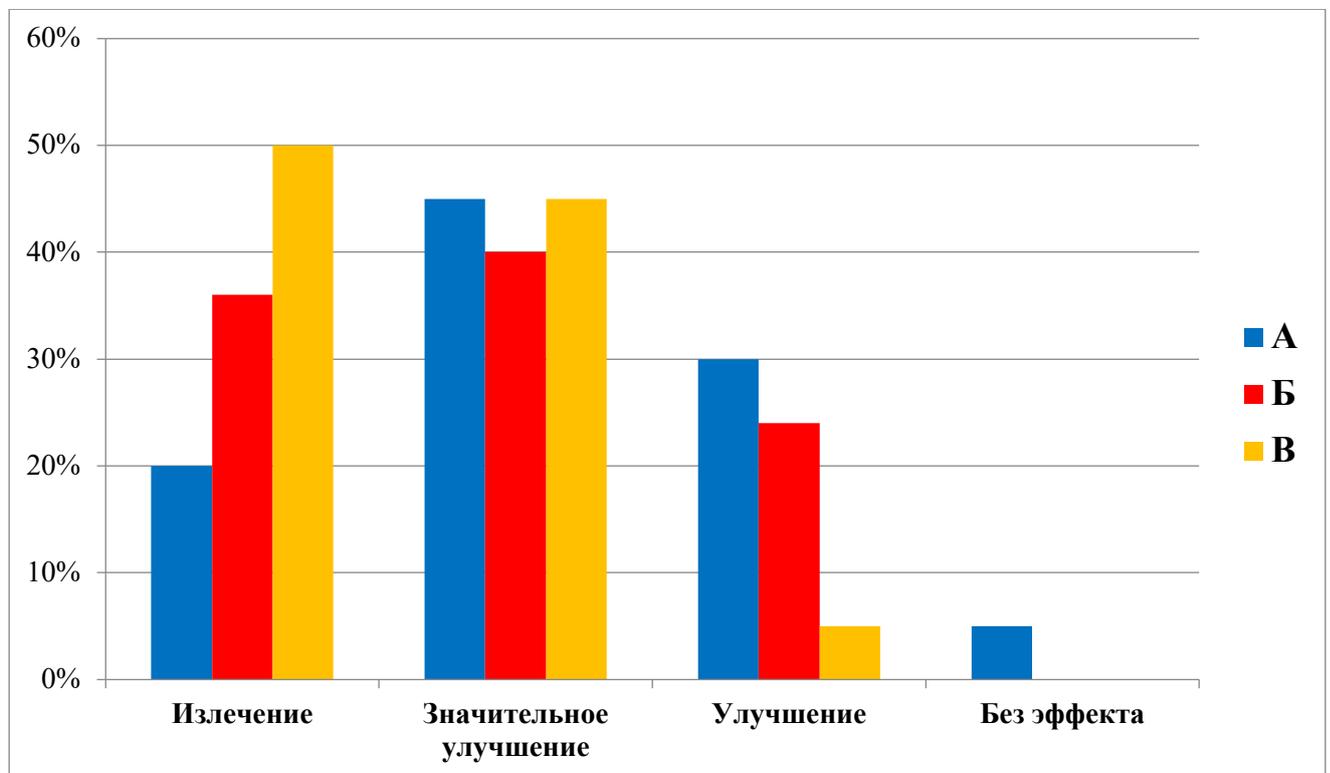


Рисунок 3 – Клиническая эффективность лечения больных акне с легкой степенью тяжести заболевания

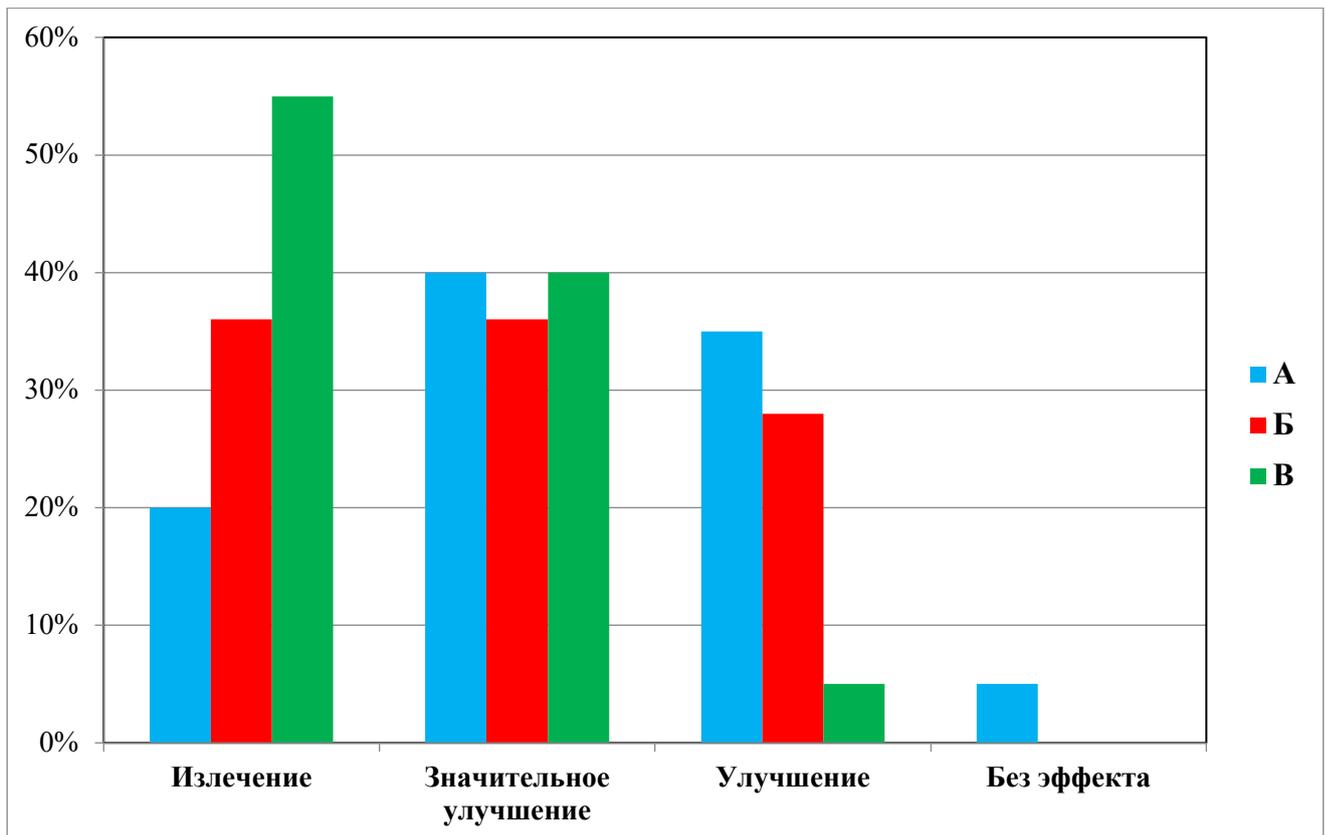


Рисунок 4 – Клиническая эффективность лечения больных акне со средней степенью тяжести заболевания

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В проведенном исследовании уточнены основные патогенетические звенья развития легких и среднетяжелых акне, заключающиеся в изменении микробиоты отделяемого из комедонов и пустулезных элементов, с доминирующей ролью в их колонизации *Staphylococcus aureus* и *Cutibacterium acnes*, и нарушении морфофункциональных параметров кожи (повышение уровня рН кожи, снижение увлажненности кожи, рост трансэпидермальной потери влаги и уровня сальности кожи). Показано, что холодная атмосферная плазма (ХАП) обладает многогранным действием при применении у больных с акне, способствуя значительному уменьшению уровня микробной колонизации и бактериальной обсемененности кожи, а также нормализации основных характеристик кожного барьера. Благоприятные терапевтические результаты монотерапии ХАП (стойкая клиническая ремиссия у более 50% пациентов) и комплексной терапии, сочетающей наружное применение геля с фиксированной комбинацией действующих веществ и ХАП (стойкая клиническая ремиссия более чем у 60% пациентов) позволили достигнуть основной цели исследования: значительно повысить клиническую эффективность и безопасность лечения больных с легкими и среднетяжелыми акне.

ВЫВОДЫ

1. Доминирующее значение в колонизации элементов у пациентов с акне принадлежало *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* и *Cutibacterium acnes*. Уровень бактериальной обсеменённости акне-элементов (по активности роста *Staphylococcus aureus* в питательной среде) у пациентов со среднетяжелым акне был выше аналогичных показателей при легком акне. Применение холодной атмосферной плазмы привело к более чем двукратному снижению уровня колонизации кожи *Staphylococcus aureus* и полной санации *Cutibacterium acnes*.
2. У пациентов с акне выявлены разнонаправленные нарушения в системе физиологических параметров кожи в виде изменений кислотно-щелочного баланса кожи (повышение pH кожи), снижения уровня увлажненности кожи на фоне повышения трансэпидермальной потери влаги и нарушения процесса себорегуляции. Терапевтический эффект холодной атмосферной плазмы обусловлен нормализующим влиянием на состояние кислотно-щелочного баланса кожи, её влажности, модуляцией соотношения показателей гидратации рогового слоя и ТЭПВ, а также себусупрессивным эффектом.
3. Метод лечения акне холодной атмосферной плазмой характеризуется высоким уровнем безопасности и выраженной клинической эффективности, позволяя в значительной степени или полностью купировать патологический процесс в 76% случаев у пациентов с легким акне и в 72% случаев при среднетяжелом акне, повысив качество жизни, а при применении комбинированной терапии – в 95% случаев у пациентов как с легким, так и среднетяжелым акне.
4. Разработанный алгоритм выбора терапии у пациентов с акне, подразумевающий применение холодной атмосферной плазмы у пациентов с легким акне и комбинированной терапии (ХАП + гель адапалена 0,1% и бензоил пероксида 2,5%) у пациентов со среднетяжелым акне, позволяет сохранить высокие терапевтические возможности лечебных методик без назначения системных видов терапии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Терапию холодной атмосферной плазмой целесообразно проводить больным акне с легкой тяжестью течения заболевания, а при средней тяжести течения дерматоза рекомендовано комплексное лечение, включающее ХАП и топическое применение геля, содержащего адапален 0,1% с бензоил пероксидом 2,5% на протяжении 21 дня.

2. Противопоказанием для применения холодной атмосферной плазмы и комплексного лечения являются индивидуальная непереносимость препарата, содержащего адапален 0,1% с бензоил пероксидом 2,5% и акне с тяжелым течением дерматоза.
3. В процессе лечения холодной атмосферной плазмой рекомендуется мониторинг основных морфофункциональных параметров кожи.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Дальнейшие исследования могут быть сконцентрированы на изучении влияния холодной атмосферной плазмы на течение иммунных процессов непосредственно в коже, в том числе на соотношение продукции провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. Результаты проведенных исследований могут послужить основой для разработки комплексных методов лечения тяжелых форм акне, включающих системное применение ароматических ретиноидов и ХАП, что позволит в более короткие сроки купировать воспалительный процесс и значительно уменьшить курсовую дозу ретиноидов.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Карамова, А.А. Новые подходы к лечению акне. / А.А. Карамова, В.Ю. Уджуху, С.В. Кукало, Н.Н. Потекаев // **Вестник последипломного образования.** – 2022. – №3. – С. 22–25. (Перечень РУДН).
2. Короткий, В.Н. Холодная атмосферная плазма в комплексной терапии акне. /В.Н. Короткий, В.Ю. Уджуху, А.А. Кубылинский, А.А. Карамова // **Клиническая дерматология и венерология.** – 2020. – Т.19. – №6. – С. 914–918. (Scopus)
3. Уджуху, В.Ю. Применение холодной атмосферной плазмы при акне у подростков. / В.Ю. Уджуху, В.Н. Короткий, А.А. Карамова // **Педиатрия.** – 2019. – Т. 98. – №6. – С. 98–102. (Scopus)
4. Карамова, А.А. К вопросу эффективности и целесообразности применения холодной атмосферной плазмы у больных акне /А.А. Карамова, В.Ю. Уджуху, С.В. Кукало // **Южно-Уральский медицинский журнал.** – 2023.- №2. – С. 67-75. (журналы ВАК при Минобрнауки России с импакт-фактором не ниже 0,1).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

pH – водородный показатель, демонстрирующий активность ионов водорода в растворе

АлАТ – аланинаминотрансфераза

АсАТ – аспартатаминотрансфераза

ДИА – дерматологический индекс акне

ТЭПВ – трансэпидермальная потеря влаги

ХАП – холодная атмосферная плазма

АННОТАЦИЯ

Диссертация посвящена изучению клинической эффективности и безопасности применения холодной атмосферной плазмы у больных с легким и среднетяжелым акне. Патогенетическим обоснованием для применения ХАП явились результаты проведенных исследований по изучению влияния ХАП на состояние основных функциональных параметров кожного барьера. В диссертации показано, что применение ХАП оказывало нормализующее воздействие на состояние микрофлоры кожи, способствуя значительному снижению уровня колонизации *Staphylococcus aureus* и полной санации *Cutibacterium acnes*. Назначение ХАП больным с акне приводило к снижению высокого рН кожи, повышенного показателя трансэпидермальной потери влаги, уменьшению экскреции кожного сала и нормализации показателя гидратации. Сравнительный анализ результатов проведенного лечения с позиций доказательной медицины показал, что монотерапия ХАП и комплексное лечение, включающее ХАП и гель с фиксированной комбинацией действующих веществ, обладают более высоким клиническим эффектом и безопасностью по сравнению с рутинными методами терапии больных с акне.

Ключевые слова: акне, рН кожи, трансэпидермальная потеря влаги, себум, показатель гидратации, холодная атмосферная плазма

SUMMARY

The dissertation is devoted to the study of clinical efficacy and safety of cold atmospheric plasma application in patients with mild and moderate acne. The pathogenetic justification for the application of CAP was the results of the conducted research on the study of the effect of CAP on the state of the main functional parameters of the skin barrier. The dissertation shows that the use of CAP had a normalizing effect on the state of skin microflora, contributing to a significant decrease in the level of colonization of *Staphylococcus aureus* and complete sanitation of *Cutibacterium acnes*. Administration of CAP to patients with acne led to a decrease in high skin pH, increased transepidermal moisture loss, reduced sebum excretion and normalization of the hydration index. The comparative analysis of the results of the conducted treatment from the point of view of evidence-based medicine showed that the monotherapy of CAP and complex treatment including CAP and gel with a fixed combination of active substances have a higher clinical effect and safety in comparison with the routine methods of therapy of patients with acne.

Keywords: acne, skin pH, transepidermal moisture loss, sebum excretion, hydration index, cold atmospheric plasma