

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.И. ПИРОГОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Карамова Анна Артуровна

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

3.1.23. Дерматовенерология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Потекаев Николай Николаевич

Москва - 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	12
1.1. Эпидемиология, классификация и клиническая характеристика акне	12
1.2. Современные взгляды на патогенез акне	14
1.3. Современные методики лечения акне.....	23
1.4. Холодная атмосферная плазма. Источники получения	28
1.5. Доклинические исследования по применению холодной атмосферной плазмы в медицине.....	30
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ, МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ.....	34
2.1. Общая характеристика пациентов.....	34
2.2. Методы физикального обследования.....	34
2.3. Методы лабораторных исследований	37
2.3.1. Общеклинические лабораторные исследования.....	37
2.3.2. Бактериологические исследования.....	37
2.3.3. Исследования основных параметров кожного барьера.....	38
2.4. Методы статистической обработки данных	39
2.5. Характеристика методов лечения акне	40
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	42
3.1. Клиническая характеристика больных акне	42
3.2. Анализ данных лабораторных исследований	49
3.2.2. Бактериологическое исследование материала из отделяемого элементов акне	51
3.2.2. Анализ результатов изучения основных характеристик кожного барьера	55

3.2.3. Оценка эффективности применения холодной атмосферной плазмы в виде монотерапии и в комплексе с комбинированным топическим средством.....	59
ГЛАВА 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	89
ВЫВОДЫ.....	97
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	98
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	99
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	101

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

До настоящего времени 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 самых распространенных заболеваний, которым в возрастном интервале от 14 до 21 лет страдает до 90% жителей планеты [79, 81].

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 [20, 22, 28, 29, 64]. 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 [76, 81, 93].

В настоящее время в лечении акне применяется широкий спектр медикаментов (антибиотики, синтетические ретиноиды, антиандрогенные средства) и методов (пилинги, фотодинамическая терапия) [25, 48, 51, 137]. 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 [37, 42, 51, 132]. 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 [18, 23, 56, 91, 109]. 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 форм 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 у подростков 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

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, трансэпидермальную потерю 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. Применение данного метода позволило 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.

Представлено патогенетическое обоснование применения холодной атмосферной плазмы у подростков с легким и средним по тяжести течением акне, основанное на нормализующем влиянии на микробный пейзаж, состояние 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.

Основные 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. Автором 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», заключения, выводов и практических рекомендаций.

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

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Эпидемиология, классификация и клиническая характеристика акне

В настоящее время акне определяется как мультифакториальной природы дерматоз, в появлении которого большое значение придается негативному воздействию различных инфекционных факторов, диспропорциям в системах адаптивного иммунитета, нарушениям гормонального статуса, барьерных свойств кожи и микроциркуляции в ней, дефициту некоторых микронутриентов, а также генетической предрасположенности (Рисунок 1) [20, 22, 28, 29, 64]. Многочисленные исследования по эпидемиологии акне [1, 71] показали, что подавляющее большинство подростков (60–90%) страдает этим заболеванием. По данным ряда исследователей [79] акне наиболее часто возникают, принимая в дальнейшем хроническое течение, у пациентов в возрасте от 10 до 24 лет. Итоги ряда проведенных работ [81] позволили установить, что частота встречаемости акне у подростков различного возраста в целом по группе составляла 39,2%, у учащихся средних школ – 50,2%, и 44,5% - у студентов высших учебных заведений. При разбивке по полу показатели распространенности составили 35,7% у девушек и 39,7% у юношей. У женщин высокий уровень андрогенов, который клинически проявляется наличием волос над верхней губой и на боковой части лица, удваивает медиану зарегистрированной степени тяжести акне. Причем отмечена более высокая заболеваемость акне у подростков, проживающих в крупных городских агломерациях по сравнению с таковой у подростков в сельской местности. У большей части пациентов к 18–20 годам наблюдается угасание акне. Однако у 15–20% подростков не наблюдается стабилизации патологического процесса. Мета-анализ 60 исследований, включающий данные о 240 213 женщинах с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) и 1 902 022 здоровых женщин [81] показал, что распространенность акне среди женщин с СПКЯ составила 43% при 21% - у

здоровых женщин, то есть акне у лиц женского пола с СПКЯ встречалось в 1,6 раза чаще, чем среди здоровых женщин. Наличие акне часто вызывает негативную самооценку, снижение уверенности в себе, беспокойство, депрессию, социальную замкнутость и нарушение социального поведения [19, 26, 34].

Общепризнанной классификации акне до настоящего времени не существует [1, 6]. Имеющиеся классификации основаны на особенностях клинической картины заболевания и оценке тяжести дерматоза. Клиническая картина акне характеризуется выраженным полиморфизмом воспалительных элементов [8, 9, 43]. Обычно появлению акнеформной сыпи предшествует развитие себорейных явлений, характеризующихся гиперпродукцией кожного сала наиболее выраженной на коже лица и волосистой части головы. Постепенно в патологический процесс вовлекаются фолликулы, в области которых возникают открытые и закрытые комедоны [6]. В большинстве случаев прослеживается определенная стадийность: на ранних этапах заболевания комедоны появляются в области носа, затем – на коже лба и щек, постепенно захватывая кожу подбородка [22]. У части подростков заболевания проявляется только в виде комедонов (*acne comedonica*). У других часть открытых и закрытых комедонов трансформируется в папулы, а при возникновении гнойной деструкции фолликула - в пустулы (*acne papulopustulosa*). Таким образом, при наличии комедонов, папул и пустул диагностируется папулопустулезная форма заболевания. В настоящее время эта разновидность акне является наиболее распространенной. *Acne conglobata* (АС) – наиболее тяжелая в клиническом отношении форма заболевания, появляется в более позднем возрасте. У пациентов с АС наблюдаются многочисленные папулопустулезные высыпания, узлоподобные элементы, кисты, абсцессы на фоне интенсивной себореи [7, 34]. Патологический процесс характеризуется крайне торпидным течением. Исходя из возраста пациента выделяют акне подросткового периода (*acne juvenilis seu vulgaris*), реже акне взрослых людей (*acne adultorum*) и маленьких детей (*acne neonatorum* и *acne infantum*).

Степень тяжести акне обычно оценивают исходя из количества комедонов, папул, пустул, узелков, кист, фистул, узлов, рубцов, наличия и выраженности

воспаления [1, 22, 26, 28, 116]. Такой подход к оценке тяжести акне рационален при комедональной и папуло-пустулезной разновидностях дерматоза. В случае же возникновения хотя бы одного узловатого элемента диагностируется конглобатное акне, что важно при назначении адекватной терапии.

Кроме особенностей клинического течения акне при постановке диагноза и выбора наиболее рациональной терапии принимают во внимание такие патогенетически значимые данные, как: количественный и качественный состав микробиома, включая *S. acnes*, гормональные нарушения, количество продуцируемого кожного сала, выраженность фолликулярного гиперкератоза.

В настоящее время при постановке диагноза акне, важны следующие параметры:

- характер высыпаний (комедоны, папуло-пустулы, кистозные и узлоподобные элементы, абсцессы);
- распространенность воспалительного процесса;
- осложнения, возникшие после перенесенного акне в виде рубцовых изменений и явлений пигментации.

По показаниям назначается ряд лабораторных исследований:

- при наличии у девушек клинических проявлений андрогении изучение уровня половых гормонов;
- изучение количественных и качественных характеристик микробиома в области высыпаний;
- исследование количества продуцируемого сальными железами себума;
- клинико-лабораторное изучение сопутствующей патологии.

1.2. Современные взгляды на патогенез акне

В коже человека персистирует большое количество разнообразных микроорганизмов – вирусов, бактерий, грибов, сарцинов, архей и эубактерий. Это многообразие объединено под единым термином: микробиом. Микробиом кожи – это чрезвычайно многообразная возникшая вследствие длительной эволюции

система, основным предназначением которой является противoinфекционная защита макроорганизма (Таблица 1). Микробиом кожных покровов человека весьма вариабелен и значительно различается по своим количественным и качественным характеристикам на различных участках кожи [27, 117, 127].

Таблица 1 – Состав микробиома кожи человека

Вид	Возбудитель	Место обитания микробиоты
Кокки	<ul style="list-style-type: none"> • <i>St. Saprophyticus</i> • <i>St. epidermicus</i> • Микрококки 	Роговой слой, протоки сальных желез, волосяные мешочки
	<ul style="list-style-type: none"> • α-стрептококки непатогенные 	Встречается у 5%
	<ul style="list-style-type: none"> • <i>St. Aureus</i> 	Встречается у 10-20% - резидентное носительство
Бактерии	<ul style="list-style-type: none"> • Непатогенные кислотоустойчивые • Микобактерии 	В местах выхода потовых желез
	<ul style="list-style-type: none"> • Коринебактерии 	Крупные складки
	<ul style="list-style-type: none"> • Пропионовокислые бактерии 	Протоки сальных желез
Дрожжи	<ul style="list-style-type: none"> • Грибы рода <i>Candida</i> 	В складках кожи
	<ul style="list-style-type: none"> • Дрожжевые грибы рода <i>Pityrosporum ovale</i> 	Себорейные зоны
Прочие	<ul style="list-style-type: none"> • Сарцины • Археи • Вирусы 	

Для сохранения нормального гомеостаза необходимо равновесие между защитными свойствами кожи и заселившим ее микробным сообществом [5, 17, 35]. При частых нарушениях этого зыбкого баланса появляются различные инфекционные осложнения. Чаще всего инфекционно-воспалительный процесс в

эпидермо-дермальном пространстве возникает в результате трансформации сапрофитной микрофлоры в патогенную под воздействием многочисленных внешних факторов, при этом вклад привнесенной извне патогенной флоры невелик [104, 124, 132].

Наиболее легко и часто различные микроорганизмы попадают в глубь кожи через ее придатки (волосяные фолликулы, сальные и потовые железы); нередко входными воротами для инфекционных факторов являются микротравмы кожи (Рисунок 1). Гнойничковые дерматозы, к которым относится акне, являются одними из лидеров в структуре заболеваний дерматологического профиля и считаются междисциплинарной проблемой, поскольку нередко встречаются в практике врачей разных специальностей. Эти заболевания возникают как на видимо неизменной коже, так и носят вторичный характер, появляясь вследствие зуда и травматизации кожи [46, 85, 92].

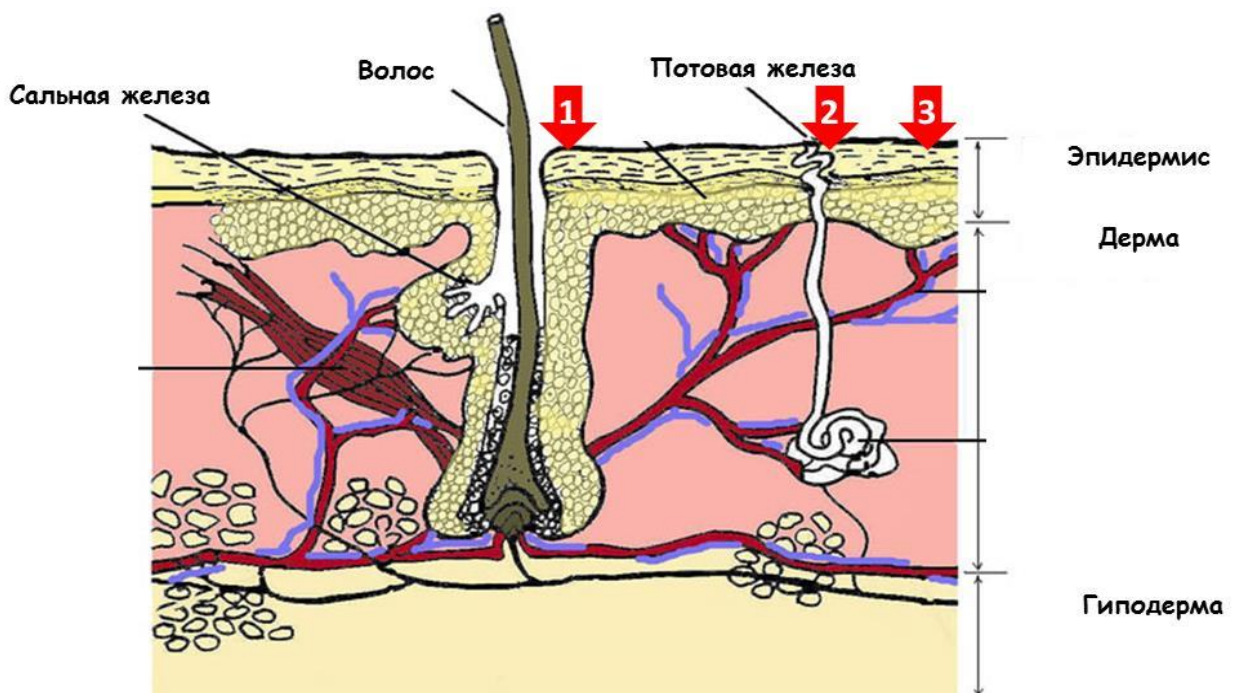


Рисунок 1 – Входные ворота инфекции: 1 – сальные железы; 2 – потовые железы; 3 – микротравмы кожи

В настоящее время большое значение в развитии акне придается наследственной составляющей, которая легко выявляется при сборе анамнеза (Рисунок 2). Результаты исследований, посвященных этому вопросу, [66] показали,

что вероятность возникновения акне у молодых людей при отягощенном анамнезе по данному дерматозу у обоих родителей составляет 50%. В этих случаях уже на ранних стадиях акне целесообразно назначение системной терапии (антибиотики, ароматические ретиноиды). К факторам, провоцирующим возникновение и дальнейшее перманентное течение акне относятся стрессы, погрешности в питании (преобладание углеводов в пище, частое употребление острых блюд), чрезмерное УФО-облучение, нерациональное использование косметических средств, сопутствующая соматическая патология. Выявлено, что полиморфизм TNF- α (фактора некроза опухолей альфа) тесно связан с акне в общей популяции, а также коррелирует с половой принадлежностью пациента и тяжестью клинического течения акне [123]. Показано, что уровень TNF- α сыворотки был значительно повышен у пациентов с тяжелыми клиническими симптомами акне. Кроме того, количественное содержание в сыворотке крови общего холестерина и триглицеридов у больных с акне оказалось значительно повышенным, тогда как уровень липопротеинов высокой плотности был существенно снижен. Уровни аполипопротеина широко варьировали в исследуемых популяциях, и в анализируемых группах не было обнаружено существенных различий. Таким образом, обобщая полученные результаты клинико-лабораторных исследований ученые [3, 123] сделали вывод о том, что у пациентов с акне, страдающих полиморфизмом TNF- α , экспрессия генов этого фактора увеличивается, и специфически нарушается липидный профиль. Вместе с тем наследственная составляющая выражается в функциональных нарушениях деятельности половых желез, сопровождающихся усиленной выработкой андрогенов на фоне повышенной реактивности структурных элементов сальных желез к фрагментам обмена тестостерона [28, 64]. С целью изучения возможных путей развития акне были проведены исследования экспрессии белков JAK1/ 2/3 у 28 больных с акне [44]. Контрольную группу составили 20 здоровых добровольцев. Тяжесть акне оценивалась с использованием Глобальной системы оценки тяжести акне (GAGS). Биопсии кожи были взяты с пораженной и неповрежденной кожи пациентов с акне и из клинически неизменной кожи у лиц контрольной группы.

Экспрессию белков JAK1/2/3 исследовали с помощью количественной полимеразной цепной реакции в реальном времени. Было установлено, что уровень экспрессии JAK1 и JAK3 в зоне пораженной кожи и фолликулов был достоверно выше при сопоставлении с аналогичными показателями в клинически неизменной коже, а также коже лиц, составивших группу контроля, по сравнению с неповрежденной кожей и кожей лиц контрольной группы. Не выявлено значительного различия в экспрессии JAK2 у подростков с акне и здоровых добровольцах. Не выявлено взаимосвязи между экспрессией JAK1 и JAK3 с возрастом, полом, семейным анамнезом, продолжительностью акне, показателями GAGS. Таким образом показано, что активации пути JAK может играть ключевую роль в возникновении акне и дальнейшем перманентном течении дерматоза. На сегодняшний день в патогенезе акне важное значение придается нескольким гормональным путям, обусловленным действием андрогенов, инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1), эстрогенов и кортикостероидов [114]. Эндокринная система воздействует на эти пути с привлечением двух механизмов: нормализуя количественное содержание эндогенных гормонов и функции гормональных рецепторов. Выявлено, что лиганды рецепторов андрогенов, такие как бисфенол А (BPA) и моно-2-этилгексилфталат (МЭНП), способствуют повышению активности липогенных генов и, как следствие, усилению синтеза холестерина. В то же время активно обсуждается предполагаемая защитная роль фитоэстрогенных веществ в противодействии индуцированному андрогенами созреванию себоцитов. В этих случаях предполагается ослабление транскрипционной активности рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом и восстановление регулируемой эстрогеном экспрессии трансформирующего фактора роста бета (TGF- β) в эпидермоцитах. Учитывая результаты цитогенетических исследований, ученые обосновали увеличение в рационе питания продуктов с низким гликемическим индексом. В многочисленных работах [76, 81, 93] демонстрируется активирующее воздействие андрогенных гормонов на функциональную активность сальных желез, что приводит к значительному усилению синтеза кожного сала и выраженному уменьшению

скорости его эвакуации из протоков сальных желез [36, 39, 54, 64]. Следствием таких процессов является возникновение пробки в просвете протока сальной железы, приводящей к возникновению выраженного фолликулярного гиперкератоза. Застой себума в сальной железе приводит к возникновению анаэробного фона, благоприятствующего выраженному микробному обсеменению резидентной липофильной микрофлорой [76, 81]. *Cutibacterium acnes* повышают липолитическую активность микрофлоры, привлекая в большом количестве нейтрофильные лейкоциты в патологический очаг, тем самым инициируя и усиливая воспалительные явления [83].



Рисунок 2. Патогенез акне

Исследования последних лет показали, что несмотря на важную роль в патогенезе акне патогенных микроорганизмов, характер иммунного ответа на находящиеся в большом количестве в сально-фолликулярном аппарате пропионобактерий (кутибактерий) более важен, нежели на другие инфекционные агенты [20, 28, 64, 83].

В настоящее время известно, что *C. acnes* представляет собой микроаэрофильный микроб, благоприятной средой для существования которого являются анаэробные условия [40, 50]. Ранее *Cutibacterium acnes* имели название *Propionibacterium acnes*, однако ряд авторов [110, 112], основываясь на результатах биохимических и геномных исследований, предложили новую классификацию. Доказано, что количественное содержание *C. acnes* как в открытых, так и в закрытых комедонах, значительно превышает количество аэробных бактерий. Однако существует точка зрения, что пролиферация *C. acnes* не является причиной возникновения акне, поскольку количество *C. acnes* в фолликулах, не превышает аналогичные показатели у здоровых людей. Показано, что количество *C. acnes* не коррелирует с тяжестью течения акне [13]. Если в комедонах и папуло-пустулезных элементах выявляется значительная обсемененность данными бактериями, то в нодуло-кистозных высыпаниях их присутствие минимально. Выявленная тенденция, по-видимому, обусловлена гибелью *C. acnes* под негативным влиянием окружающих ее фагоцитирующих клеток, из которых наиболее агрессивными являются лейкоциты, выделяющие супероксидрадикал и перекись водорода разрушающие анаэробные микроорганизмы [60, 63]. *C. acnes* принимают активное участие в образовании комедонов [49]. Учитывая, что *C. acnes* обладают выраженной провоспалительной активностью и нацелены на молекулы, участвующие во врожденном местном иммунитете, а также на кератиноциты и протоки сальных желез, они способствуют процессам трансформации закрытых комедонов в воспалительного характера папуло-пустулезные высыпания. Среди них наиболее часто выявляются гиалуронидазы, вещества, обладающие хемотаксическими свойствами, более редко определяются липазы и различные протеазы. Синтезируемые *C. acnes* ферменты с хемоаттрактантными свойствами

легко пробивают стенку фолликула и, выйдя на его поверхность, привлекают нейтрофильные лейкоциты, образующие мощный инфильтрат вокруг фолликула. Разрушающее воздействие на наружную стенку фолликула оказывают лизосомальные ферменты, синтезируемые нейтрофильными фагоцитами и антитела к *S. acne* связанные с С3 и С4 фракциями комплемента [68, 110, 111]. Параллельно крайне агрессивные свободные жирные кислоты – продукт трансформации триглицеридов кожного сала разрушают внутреннюю поверхность фолликула. В процесс повреждения фолликула вовлекаются также синтезируемые *S. acne* многочисленные энзимы, такие как протеазы, часто – лецитиназы и фосфолипазы и довольно редко – нейромидазы. Вследствие нарушения целостности фолликулярной стенки возникает непосредственный контакт содержимого комедона с окружающей тканью, приводя к возникновению воспаления. Интенсивность воспалительной реакции при этом может варьировать от небольших, поверхностных папуло-пустулезных элементов до крупных узлоподобных высыпаний. Выявлено, что иммунный ответ на *S. acne* включает как гуморальный и клеточно-опосредованный компоненты, так и активацию комплемента [112, 125]. Недавние результаты показывают, что кератиноциты и себоциты, как основные компоненты волосяного фолликула, обладают свойствами иммунокомпетентных клеток и могут активироваться *S. acne* посредством toll-подобных рецепторов (TLR) и CD14, а также через молекулы CD1 могут распознавать изменения в содержании липидов в себуме с последующей выработкой воспалительных цитокинов. Показано, что при акне экспрессия TLR-2 и TLR-4 *in vivo* в эпидермисе повышена [87]. *In vitro* увеличение экспрессии TLR-2 и TLR-4 кератиноцитами наблюдалось в первые часы инкубации с бактериальными фракциями, а также отмечалось нарастание экспрессии и секреции кератиноцитами матриксной металлопротеиназы (ММР-9), играющей немаловажную роль в становлении воспалительной реакции. Таким образом показано, что *S. acne* индуцирует экспрессию TLR и что этот механизм может играть важную роль в воспалении, связанном с акне. Кроме того, воспалительная реакция поддерживается усиленной продукцией мононуклеарами

провоспалительных интерлейкинов: IL-8, IL-1, TNF- α , инициируемой *C. acnes*. Формирование конглобатных акне, по всей вероятности, происходит вследствие развития воспалительного процесса, обусловленного негативным воздействием на ткани фолликула различных компонентов модифицированного себума, а не непосредственным воздействием *C. acnes*. По мнению многих исследователей участие других микробов, часто присутствующих в микробиоме кожи и ее придатков (различные разновидности стафилококков, определенные виды микрококков) в реакциях, приводящих к возникновению акне минимально, так как в анаэробных условиях в сальных железах они встречаются в единичных количествах [77]. Однако учитывая их способность ферментировать глицерин и продуцировать янтарную кислоту (одну из четырех короткоцепочечных жирных кислот (SCFA), обнаруженных в ферментированных средах методом ядерного магнитного резонанса (ЯМР), эти микроорганизмы могут эффективно подавлять рост *C. acnes* *in vitro* и *in vivo* [116].

Выявлено, что образование комедонов включает гиперпролиферацию фолликулов и нарушение кератинизации, гиперплазию сальных желез, а также нарушения микробиома кожи [33]. В нормальных условиях кислотно-щелочной показатель поверхностных слоев эпидермиса стабильно является кислым. Такое значение pH позволяет поддерживать высокий уровень защиты от негативного воздействия вирулентных микроорганизмов. Рост уровня pH поверхностных слоев эпидермиса, приводящего к слабому ощелачиванию кожных покровов, вызывает ослабление защитной функции, патологические диспропорции в микробиоме с последующим развитием воспалительного процесса [120]. Кожа, в которой наблюдаются такие процессы, длительно пребывает в фазе субклинического воспаления. Субклиническое воспаление, связанное с патологическими изменениями pH кожи и рогового слоя, поддерживается усиленной продукцией микроорганизмами провоспалительных цитокинов [120].

В многочисленных клинических наблюдениях показано, что акне обычно возникает на фоне таких предклинических стигм, как себорея и микрокомедоны. На дальнейших этапах патологического процесса достаточно быстро формируются

многочисленные открытые и закрытые комедоны, а также воспалительные элементы в виде папул, пустул, узлоподобных элементов [20, 29, 93, 98]. Ряд авторов склонны расценивать акне у лиц более старших возрастных групп как одно из клинических проявлений синдрома гиперандрогенной дерматопатии наряду с такими ее проявлениями, как гирсутизм и андрогенное выпадение волос [20].

1.3. Современные методики лечения акне

В настоящее время базисные принципы лечения акне основываются на сведениях о том, что это многофакторное хроническое заболевание с вовлечением в патологический процесс сально-волосяного аппарата кожи [10, 15, 21]. Терапия акне проводится с учетом индивидуальных особенностей, включающих такие важные характеристики как возраст и пол пациента, степень распространенности и тяжести патологического процесса, а также наличие сопутствующих заболеваний [20, 22, 28, 137]. Согласно современным клиническим рекомендациям, терапия акне проводится с помощью медикаментозных средств системного и местного действия. Общепринятые методы терапии включают наружное лечение при легком и среднем по тяжести течении акне и комплексную терапию, сочетающую системное применение антибактериальных препаратов или ароматических ретиноидов с наружной терапией в случаях тяжелого течения заболевания [2, 5, 31]. В настоящее время в практической работе широкое применение при тяжелом течении акне нашли такие антибиотики, как миноциклин или доксициклин, реже – тетрациклин гидрохлорид [32, 48, 51]. Однако при их назначении необходимо учитывать целый ряд противопоказаний: беременность, повышенную инсоляцию, тяжелую соматическую патологию. Кроме того, у каждого десятого пациента, получающего миноциклин, может развиваться периоральная гиперпигментация [ССЫЛКА]. Среди наблюдавшихся серьезных побочных осложнений были отмечены системные аллергические реакции на введение вакцин и сывороток, гепатиты аутоиммунной природы, токсидермии, протекающие с клиническими симптомами красной волчанки и поражения вестибулярного аппарата [ССЫЛКА]. При

непереносимости тетрациклинов обычно применяют макролиды, назначение которых оказывает положительный эффект, способствуя разрешению воспалительных элементов [58, 71]. Макролиды лишены фотосенсибилизирующих свойств. Однако они менее эффективны, чем тетрациклины, и в процессе их применения выявляется много нежелательных явлений, связанных в основном с нарушением деятельности желудочно-кишечного тракта. В качестве альтернативных методов нередко назначаются короткими курсами (по 10–14 дней) джозамицин, азитромицин, рокситромицин, кларитромицин. В настоящее время проблема нарастающей резистентности микробной флоры к антибиотикам приобрела чрезвычайно актуальный характер. Так, более чем у 50% больных, получавших на протяжении длительного времени антибиотики, возникает резистентность [51]. Причем вероятность возникновения невосприимчивости реальна как в процессе системного приема антибиотиков, так и при наружном их применении. Проблема осложняется ещё и тем, что наряду с развитием стойких к антибактериальным препаратам штаммов *S. acne* появляются резистентные штаммы коагулазонегативных стафилококков, в том числе эпидермального стафилококка [132].

В настоящее время при тяжелом течении акне в случаях недостаточной эффективности системного применения антимикробных препаратов назначается изотретиноин. Доказано, что изотретиноин обладает многогранным действием, препятствующим развитию акне, однако основным является его способность резко снижать секрецию кожного сала [37, 42]. То есть его назначение позволяет устранить патологическую фолликулярную кератинизацию и подавить функциональную активность сальных желез. Кроме того, назначение изотретиноина приводит к быстрому регрессу как микро, так и макрокомедонов и значительно уменьшает численность кутибактерий (*S. acne*). В процессе применения препарата отмечается прекращение появления высыпаний, значительное снижение интенсивности воспалительной реакции в области пораженных фолликулов, с постепенным угасанием папулопустулезных и абсцедирующих элементов, причем состояние стойкой клинической ремиссии

прослеживается на протяжении длительного периода времени после прекращения лечения.

Согласно действующим в настоящее время клиническим рекомендациям, изотретиноин применяется у пациентов с акне в суточных дозах 0,1 мг/кг - 1 мг/кг массы во временном интервале до 1 года. Назначение высоких доз препарата обычно способствует возникновению длительных, стойких ремиссий, в то время как у подавляющего большинства пациентов, которым препарат назначался в умеренных дозах (менее 0,3 мг/кг массы тела), состояние стабилизировалось лишь на 6–8 месяцев после прекращения лечения.

Вместе с тем применение изотретиноина в суточных дозах 0,8 мг/кг - 1 мг/кг массы может сопровождаться массой побочных действий и осложнений. К ним относятся возникающая сухость кожных покровов, хейлит, конъюнктивит, никталопия, гиперреакция кожи на инсоляцию, транзиторная алопеция, боли в мышцах, суставах. Побочные действия и осложнения при использовании относительно небольших доз изотретиноина не являлись настолько выраженными и как правило исчезали после прекращения терапии препаратом [38]. Одной из негативных сторон данной методики лечения акне является достаточно высокая стоимость длительного курса лечения.

Антиандрогены и другие гормональные препараты также включены в арсенал лечения акне [58]. Эти препараты применяются у женщин с акне, возникающими чаще всего в предменструальный период. Эти высыпания обычно локализуются в области нижней части лица и протекают на фоне гиперсекреции сала, нередко сопровождаясь гирсутизмом или андрогенной алопецией. При применении низких дозировок эстрогенов (35–50 мкг) наблюдается значительное снижение секреции кожного сала. Эффективно применение препаратов с низким содержанием прогестинов. Вместе с тем, наиболее выраженный терапевтический эффект наблюдается у женщин с акне при применении комбинированных препаратов, которые содержат гестагены с антиандрогенной активностью (ципротерона ацетат). Назначение ципротерона ацетата вызывает снижение

продукции себума, что, соответственно, затрудняет пролиферацию *C. acnes*.

Согласно современным взглядам различные средства топической терапии акне широко применяются в лечении пациентов с легкими формами заболевания с целью непосредственного локального воздействия активных веществ на область воспаления и на процессы, способствующие гиперсекреции кожного сала [18, 23, 28, 56, 90, 91, 105, 109, 121, 136]. Пациентам, со среднетяжелой и тяжелой формой акне при отсутствии противопоказаний назначают, помимо наружной, системную терапию [16, 18, 23, 28, 61, 75, 109, 136].

Наиболее часто для наружной терапии акне используют антибактериальные препараты, производные азелаиновой кислоты, бензоил пероксид, а также ароматические ретиноиды [18, 30, 62, 109, 115, 136]. Доказано, что адапален, препарат третьего поколения ретиноидов, обладает высокой биодоступностью, хорошей переносимостью, что позволяет применять его как в качестве наружной монотерапии, так и в составе комбинированной терапии акне [18, 56, 109, 136].

Высокая эффективность препарата бензоила пероксида при акне обусловлена выраженным антибактериальным действием на *C. acnes*, *Staph. epidermidis*, включая антибиотикорезистентные штаммы, позволяющим за счет выраженного окислительного и кератолитического эффекта предотвратить образование комедонов, папул, пустул и узлов. Основа препарата, представленная комплексом акрилат сополимер/ глицерин способствует увлажнению и смягчению кожи, а также адсорбции избытка кожного сала. Одним из преимуществ препарата бензоил пероксида перед другими средствами наружной терапии является отбеливающее действие, позволяющее устранять гиперпигментированные пятна, нередко возникающие при разрешении воспалительных элементов [18, 56, 109, 115, 139]. При сравнении с топическими ретиноидами бензоил пероксид проявил более высокую клиническую эффективность в случаях преобладания папулопустулезных элементов. Выявлено, что бензоил пероксид не вызывает появление резистентных к антибиотикам штаммов микроорганизмов и может назначаться в комбинации с ретиноидами [23, 107].

Вместе с тем доказано, что длительная монотерапия топическими антибактериальными средствами нередко приводит к возникновению резистентных к применяемым препаратам кутибактерий [18, 23, 27]. Для предотвращения развития антибиотикорезистентности разработан следующий комплекс положений:

- сочетание наружного применения антибиотиков и ретиноидов;
- сочетание наружного применения антибактериальных препаратов и препаратов, угнетающих развитие *S. acnes* (бензоил пероксида);
- не использовать топические антибактериальные средства в небольших по длительности временных интервалах;
- не проводить лечение акне с использованием лишь топических антибиотиков;
- не проводить комплексное лечение акне с параллельным использованием антибиотиков системно и наружно.

В настоящее время перспективной считается разработка и применение средств наружной терапии, включающих различные действующие вещества, способные оказать синергический эффект [24, 72]. С этой целью традиционно используют комбинации антимикробных средств с ароматическими ретиноидами и препаратами цинка. Одной из наиболее действенных на сегодняшний момент для лечения легких и среднетяжелых форм акне у подростков признана комбинация ретиноида третьего поколения – адапалена с бензоил пероксидом, сочетающая значительную эффективность при минимальных побочных эффектах [133, 134]. Изучение эффективности многочисленных средств наружной терапии акне позволило выявить целый комплекс еще не решенных проблем. В частности, такие проблемы были выявлены при исследовании эффективности и безопасности различных методов наружной терапии, проведенной у 250 пациентов: 178 женщин (71,2%) и 72 мужчины (28,8%), средний возраст которых составил $16,6 \pm 2,8$ года [126]. Результаты проведенных исследований показали, что из 250 пациентов 114 (45,6%) прекратили лечение по двум причинам: недостаточная эффективность местной терапии, выявленная у 71 (62,3%) подростка и возникшие

побочные эффекты у 43 (37,7%) пациентов. Причем при назначении топических средств, включавших антибактериальные препараты, более часто отмечался недостаточно выраженный клинический эффект, однако частота возникновения побочных осложнений была существенно ниже по сравнению с другими видами наружной терапии. Многочисленные исследования по местному лечению акне показали, что азиаты проявляют большую чувствительность и меньшую переносимость лечения акне, чем европеоиды. Уход за кожей в качестве дополнения к лечению акне может уменьшить сухость или раздражение, что особенно важно для азиатов с акне [138]. При изучении уровня цинка в сыворотке крови больных с акне было выявлено значительное его снижение по сравнению с аналогичными показателями в контрольной группе [135]. На основании проведенных исследований была разработана методика наружной терапии препаратами цинка, в результате которой у пациентов отмечено значительное уменьшение количества папуло-пустулезных элементов [135].

1.4. Холодная атмосферная плазма. Источники получения

Плазма (от греч. *plasma* – «выделенное, оформленное») – это почти полностью ионизированный газ с равными по плотности положительными и отрицательными зарядами. Плазма по своим характеристикам может быть двух видов: высокотемпературной ($>10^5$ К), и реже - низкотемпературной (менее $<10^5$ К) и пребывать в равновесном или неравновесном состоянии. В настоящее время в медицине используются три источника получения ХАП:

1. Прямой источник плазмы, в котором в качестве электрода используются биологические клетки или ткани. Наиболее распространенной методикой является диэлектрический барьерный разряд [69, 70].
2. Косвенный источник плазмы. Поток плазменного облака возникает между двумя электродными пластинками, и активированные частицы проникают в нужную область. К таким устройствам относятся генераторы плазменной

струи и плазменного факела, различающиеся диаметром потока плазмы (от узкого – игла или струя до широкого – факел) [118, 122].

3. Гибридный источник плазмы, сочетающий особенности предыдущих устройств, путем использования заземленного сетчатого электрода, с гораздо меньшим сопротивлением, чем у биологических тканей [101, 136].

ХАП может генерироваться разрядами, как в воздушной среде, так и в благородных газах (гелий, аргон и др.). Возбуждение плазмы вызывается радиочастотным микроволновым воздействием, а также переменным или постоянным током. В настоящее время известно, что по ходу таких реакций, как выраженная ионизация и значительная диссоциация, переходящие в состояние возбуждения, в плазме происходит появление большого количества высокорепактивных молекул, возникающих вследствие повышенной чувствительности O_2 , к которым относятся синглетный кислород, альфа-кислород, пероксиды и супероксид. Параллельно отмечается возникновение значительного числа антимикробных молекул, возникающих из оксида азота (NO), таких как оксид азота и атомарный азот (Таблица 2).

Таблица 2 – Долго- и короткоживущие активные частицы, генерируемые холодной атмосферной плазмой [132]

Принцип генерации ХАП	Биологические активные частицы, генерируемые прибором
Гелий «плазменная струя» (концентрация биологически активных частиц не более 10^{12} см^3)	$NO\gamma \rightarrow UVC$, $OH(A-X) \rightarrow UVB$, $N_2(SPS) \rightarrow UVA$, N_2^+ (FNS) изотопы: He_2^* , He^* , O^* , N^* , H^* Метастабильные частицы: $He(2^1S)$, $He(2^3S)$, $N_2(A^3\Sigma_u^+)$ и др. $10^{11}-10^{12} \text{ см}^3$ заряженные частицы: электроны, O_2^- , He_2^+ , He^+ , N_2^+ , N_4^+ , O_4^+ и др. $10^{11}-10^{12} \text{ см}^3$ радикалы и долгоживущие частицы: NO, NO_2 , NO_3 , OH, HO_2 , O_3 , H_2O_2 $<10^{12} \text{ см}^3$ слабое электрическое поле ($\sim 15Td$)

Продолжение Таблицы 2

Принцип генерации ХАП	Биологические активные частицы, генерируемые прибором
Круговая «плазменная струя» окружающего воздуха (концентрация биологически активных частиц не более 10^{13}см^3)	$\text{N}_2(\text{SPS}) \rightarrow \text{UVA}$, N_2^+ (FNS), $\text{N}_2(\text{FPS})$, NO_2 континуум видимая эмиссия Метастабильные частицы: $\text{N}_2(\text{A}^3\Sigma_u^+)$, $\text{O}_2(\text{a}^1\Delta_g)$ и др. Изотопы: O^* , N^* , $\text{O}_2(\text{b}^1\Sigma_g^+\Sigma_g^+)$ Низкая концентрация радикалов и долгоживущих частиц: NO , NO_2 , NO_3 , OH , HO_2 , O_3 , H_2O_2 $\sim 10^{12}\text{-}10^{13}\text{ см}^3$ низкая концентрация заряженных частиц: электроны, O_2^- , N_2^+ , N_4^+ , O_4^+ и др. $10^{12}\text{-}10^{13}\text{ см}^3$ слабое электрическое поле
«Гибридные» (концентрация биологически активных частиц не более 10^{14}см^3)	$\text{N}_2(\text{SPS}) \rightarrow \text{UVA}$, N_2^+ (FNS), $\text{N}_2(\text{FPS})$, NO_2 континуум видимая эмиссия Нетастабильные частицы: $\text{N}_2(\text{A}^3\Sigma_u^+)$, $\text{O}_2(\text{a}^1\Delta_g)$ и др. $10^{14}\text{-}10^{15}\text{ см}^3$ Изотопы: O^* , N^* , $\text{O}_2(\text{b}^1\Sigma_g^+)$ Высокая концентрация радикалов и долгоживущих частиц: NO , NO_2 , NO_3 , OH , HO_2 , O_3 , H_2O_2 $\sim 10^{14}\text{ см}^3$ высокая концентрация заряженных частиц: электроны, O_2^- , N_2^+ , N_4^+ , O_4^+ и др. $10^{14}\text{-}10^{15}\text{ см}^3$ сильное электрическое поле

1.5. Доклинические исследования по применению холодной атмосферной плазмы в медицине

Низкотемпературная плазма (холодная атмосферная плазма) благодаря своим физико-химическим свойствам довольно часто используется в различных областях медицинской науки и биологии. Однако полного понимания процессов, обеспечивающих терапевтический эффект и точек приложения холодной атмосферной плазмы при её действии на отдельные биологические объекты сегодня еще нет [80].

В связи с этим в настоящее время предпринимаются многочисленные попытки в экспериментальных условиях изучить механизмы воздействия холодной атмосферной плазмы на популяцию различных микроорганизмов, существующих

на питательных средах, и культивируемы клетки человека. Результаты, полученные в ходе проведенных исследований, послужили базисом для создания концепции, позволяющей объяснить положительный эффект при применении ХАП у пациентов с различными заболеваниями резкими изменениями качественных характеристик межклеточной жидкости, сопровождающейся усиленным синтезом молекул, возникающих вследствие повышенной чувствительности O_2 и молекул, возникающих из оксида азота (NO), причем возникающие активные молекулы способны как активировать, так и в ряде случаев ингибировать клеточную пролиферацию. Доказано, что ХАП оказывает нормализующее влияние на окислительно-восстановительный клеточный баланс, позволяющий обеспечить высокий уровень жизнеспособности клетки. Данные, полученные в экспериментальных исследованиях, свидетельствовали о том, что экспрессия генов и, в определенной мере, белков, может изменяться под действием ХАП и показывают важное значение Nrf2 (nuclear erythroid-related factor 2) в осуществлении защитной функции, позволяющей исключить негативное влияние оксидативного стресса на клеточные структуры [74, 94, 119, 130].

При изучении взаимосвязи интенсивности ХАП и характера влияния на различные клеточные структуры показано, что холодная атмосферная плазма с интенсивностью, не превышающей $0,2 \text{ Дж/см}^2$, оказывает значительное влияние на клеточные пролиферативные процессы, ХАП с интенсивностью в параметрах от $0,2$ до $0,6 \text{ Дж/см}^2$ практически не влияет на жизнедеятельность клеток, а холодная атмосферная плазма со значительной интенсивностью воздействия активизирует процесс апоптоза клеток млекопитающих [89].

Аналогичные данные получены в ряде исследований, где показано, что при применении холодной атмосферной плазмы с достаточно низкой интенсивностью в культивируемых клетках человека усиливались пролиферативные процессы и явления ангиогенеза [76]. А при использовании холодной атмосферной плазмы высокой степени интенсивности прослеживалось массовое разрушение опухолевых клеток вследствие усиленного апоптоза [89, 108, 128]. К настоящему времени доказано, что процесс влияния ХАП на тканевые структуры проходит

несколько этапов. На первом этапе после выброса плазмы возникает состояние послесвечения плазмы, вследствие которого происходит контакт с жидкостеподобной средой, оказывающей различные эффекты на клеточные и тканевые структуры [103]. Этот процесс (Рисунок 3) довольно детально рассмотрен в рамках различных временных диапазонов [45, 54, 82, 106, 129, 131].

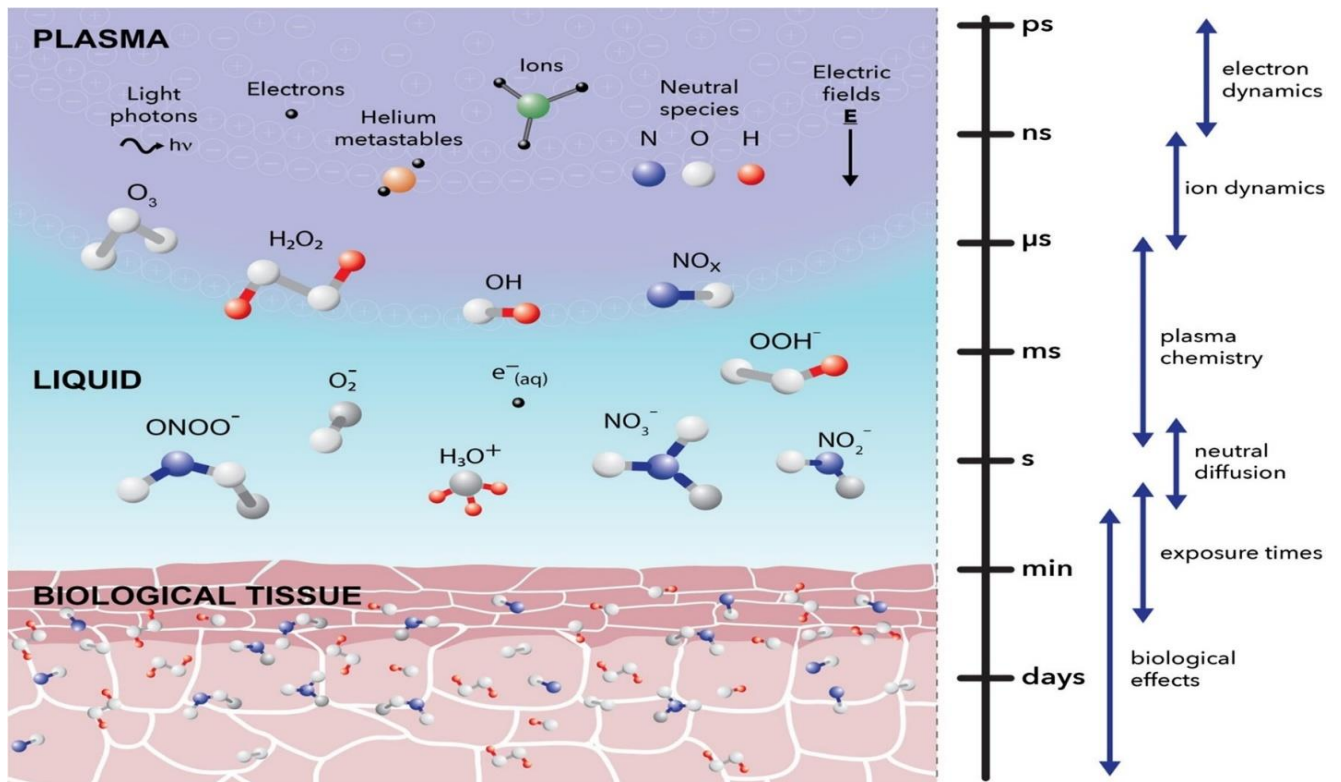


Рисунок 3 – Схема многофазовой трансформации генерированных ХАП веществ в биологический объект

Murakami T. с соавторами разработали глобальную модель этого процесса, сопровождающегося продукцией более 60 активных форм кислорода и азота с возникновением не менее 1000 различных реакций [103].

1.6. Асептическое действие холодной атмосферной плазмы

В настоящее время доказано, что одним из наиболее ценных свойств ХАП является способность уничтожать различные микроорганизмы, включая бактерии, не чувствительные к воздействию антибиотиков широкого профиля, а также

возбудителей вирусной и микотической этиологии [55, 56, 57, 65, 67, 86, 96, 100, 102]. Выявлено, что длительность временного интервала, в течение которого разрушается *S. aureus* и *E. Coli*, находится в прямой зависимости от интенсивности и, в меньшей мере, длительности применения плазменного пучка. Так, шестиминутное облучение ХАП привело к значительному снижению численности вышеупомянутых микроорганизмов, а в результате пятнадцатиминутного облучения ХАП наблюдалась гибель колоний данных микроорганизмов. При анализе результатов применения различных в техническом отношении генераторов ХАП было установлено, что выраженность их антибактериального воздействия в немалой степени зависела от видовой принадлежности микроорганизмов. Так, наиболее выраженное бактерицидное действие диэлектрический барьерный разряд оказывает при воздействии на грибы, различные вирусы, грамположительные бактерии [41, 95, 100, 139]. При наличии таких инфекционных возбудителей, как грамотрицательные бактерии, *P. aeruginosa*, цитомегаловирус, аденовирус, наиболее выраженной эффективностью обладает такая методика ХАП, как «плазменная струя» [62, 67, 84].

В последние годы в результате клинико-экспериментальных исследований было показано, что ХАП обладает многогранным действием. Так, при применении ХАП вследствие усиления перекисного окисления липидов повреждалась как наружная, так и внутренняя клеточная мембрана бактерий, происходило разрушение белков и значительного количества аминокислот, разрыв структурных элементов РНК вследствие окислительного стресса с появлением большого количества димеров тимина. Эти процессы в конечном итоге приводили к разрушению микроорганизмов [62, 95, 113].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ, МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ

2.1. Общая характеристика пациентов

Обследованы и получили амбулаторное лечение в общей сложности 130 пациентов с акне, которые наблюдались 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. Лабораторные исследования проводились в лаборатории Российской детской клинической больницы (РДКБ) и клинике «Альянс красоты и здоровья». Исследование одобрено Локальным этическим комитетом и Ученым советом ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. Все участники исследования или их официальные представители подписали добровольное информированное согласие. Представители пациентов или сами пациенты дали согласие на использование их персональных данных и иллюстративных материалов в научно-клинических работах и журнальных статьях.

Критерии включения в исследование – пациенты с акне мужского и женского пола в возрасте от 14 до 21 года (медиана возраста 17 лет) с длительным, хронически рецидивирующим течением воспалительного процесса, не восприимчивого к методам топической терапии антибактериальными препаратами или с рецидивами, наступившими после прекращения антибактериального лечения, с легким и среднетяжелым акне, давшие добровольное согласие на участие в исследовании.

2.2. Методы физикального обследования

В процессе обследования пациентов изучались паспортные и анамнестические сведения. При сборе анамнеза большое значение придавалось данным о сроках появления первых клинических признаков акне и характеристике

их последующего течения, половом анамнезе, наличие или отсутствии непереносимости лекарственных препаратов, особенностях полового развития, наследственности, сопутствующих соматических заболеваниях, условиях учебы и быта, что позволяло дать объективную оценку тяжести клинического течения акне и прогнозировать дальнейшее течение дерматоза. Учитывалось также состояние здоровья на момент первичного осмотра и на различных временных интервалах последующего наблюдения и лечения. Проводился мониторинг результатов общеклинических, параклинических и специальных методов исследования, а также данных ближайших и отдаленных сроков наблюдения. При возникновении специальных показаний проводились осмотры различными специалистами (терапевта, ревматолога, эндокринолога и др.).

Для объективизации клинической симптоматики акне применялся дерматологический индекс акне (ДИА), который дает возможность унифицировать оценку степени тяжести акне (Таблица 3).

$$\text{ДИА} = A + B + C + D, \text{ где}$$

A - коэффициент, отражающий количество комедонов

B - коэффициент, отражающий количество папул

C - коэффициент, отражающий количество пустул

D - коэффициент, отражающий количество узлов.

Таблица 3 – Показатели ДИА

Количество элементов	A	B	C	D
Отсутствуют	0 баллов	0 баллов	0 баллов	0 баллов
Единичные (менее 5)	1 балл	1 балл	1 балл	1 балл
Умеренные (6–15)	2 балла	2 балла	2 балла	2 балла
Много (более 15)	3 балла	3 балла	3 балла	3 балла

Выявляют 3 степени тяжести акне:

1. Легкая степень – ДИА от 1 до 5 баллов
2. Средняя степень – ДИА от 6 до 10 баллов
3. Тяжелая степень – ДИА от 11 до 15 баллов.

Наряду с визуальным осмотром при обследовании больных применялся дерматологический индекс качества жизни. Дерматологический индекс качества жизни (ДИКЖ) является наиболее часто применяемым методом оценки пациентом своего мироощущения с учетом социальных, бытовых и межличностных контактов. Анкета для опроса состоит из 10 вопросов (Таблица 4). Каждый вопрос рассматривается по трехбалльной системе, учитывающей интенсивность симптоматики: очень сильно (очень часто) – три балла, сильно (часто) – два балла, несильно – один балл, нет или затрудняюсь ответить – ноль баллов. Подсчет величины индекса осуществлялся простым суммированием величины всех параметров. Минимальное значение ДИКЖ – 0 баллов, максимальное значение ДИКЖ – 30 баллов. Чем больше значение индекса, тем более негативное воздействие оказывает акне на качество жизни.

Таблица 4. Вопросы, характеризующие индекс КЖ (значение отдельного симптома за последнюю неделю)

1.	Был ли у Вас зуд, боль, жжение, болезненность кожи?
2.	Возникла ли неуверенность из-за проблем с кожей?
3.	Замечали ли Вы сложности при совершении покупок?
4.	Насколько состояние Вашей кожи влияло на выбор одежды за последнюю неделю?
5.	Замечали ли Вы сложности при контакте с окружающими, или активном отдыхе?
6.	Испытывали ли Вы затруднения при занятиях спортом?
7.	Испытывали ли Вы затруднения в работе или учебе?
8.	Испытывали ли Вы психологические проблемы в отношениях с друзьями, близкими, родственниками, партнерами?
9.	Испытывали ли Вы затруднения в интимных отношениях?
10.	Изменился ли привычный порядок Вашей жизни из-за болезни?

2.3. Методы лабораторных исследований

2.3.1. Общеклинические лабораторные исследования

При обследовании пациентов с акне применялся комплекс общеклинических лабораторных исследований. Общий анализ крови, включавший определение гемоглобина, тромбоцитов, эритроцитов, лейкоцитов, проводился на автоматическом гематологическом анализаторе Sysmex XS-1000i (Япония) с помощью флуоресцентной проточной цитометрии. Изучение биохимического анализа крови, состоящего из определения общего белка, креатина, билирубина, триглицеридов, АлАТ, АсАТ, глюкозы, щелочной фосфатазы общего анализа мочи осуществлялось с помощью автоматических анализаторов.

2.3.2. Бактериологические исследования

У больных с легким и среднетяжелым акне после визуального осмотра и установления диагноза до начала проведения монотерапии ХАП были взяты биоматериалы из содержимого комедонов и пустулезных элементов.

Взятие биоматериала из отделяемого элементов акне осуществлялось сухим стерильным вискозным тупфером «Transwab» (Medical Wire, England). Посев биоматериала осуществлялся на твердых питательных средах: шоколадном агаре (BD, США), кровяном агаре (BD, США), МакКонки агаре (BD, США), хромогенном агаре (Uriselect, Bio-Rad, Франция), маннит-солевом агаре (BD, США), агаре Сабуро с хлорамфениколом (BioMerieux, Франция). Посев проводился методом «тампон-петля»: в чашках Петри тампоном наносились параллельно друг другу «дорожки», а затем с помощью петли перпендикулярно им «штрихи». После этого чашки Петри инкубировали в течение 5 суток при температуре 35⁰С. В случаях посева биоматериала на шоколадный и кровяной агар инкубация чашек Петри проводилась при температуре 35⁰С в атмосфере 5–10%

CO₂. Чистую культуру получали с помощью метода рассева по Гольду. 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» (bioMérieux, Франция).

2.3.3. Исследования основных параметров кожного барьера

Комплексную оценку патогенетически значимых для развития акне объективных показателей кожи (процессы салоотделения, уровень увлажненности, состояние водно-липидной мантии кожи) с помощью не инвазивных методов проводили на аппарате Soft Plus (Callegari, Италия). Аппарат Soft Plus давал возможность исследовать наиболее значимые функциональные параметры кожи: увлажненность, сальность, её кислотно-щелочной баланс и многие другие функциональные характеристики. Аппарат Soft Plus оборудован встроенным миниатюрным компьютером, что позволяло объективировать и дать достоверную интерпретацию полученным данным тестирования кожи. Одним из достоинств применённого аппарата Soft Plus являлось то, что измерение степени увлажненности кожи производилось оригинальным датчиком, позволяющим осуществлять лишь небольшое давление на кожу и таким образом существенно улучшить точность измерений. Измерения указанных параметров кожи проводились путем оценки емкостных показателей, результаты измерений выражались в условных единицах с помощью специальные таблиц. Исследования сальности кожи осуществлялись с помощью датчика, также не нарушавшего физиологические процессы в коже, так как на кожу апплицировался специальный полимер, избирательно адсорбировавший себум, после чего методом фотометрии определялась степень абсорбции. Измерение уровня pH проводилось с помощью выносного датчика, результаты измерений приводились в международных единицах.

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).

2.4. Методы статистической обработки данных

Использовали программы Statistica 64 ver. 12 Copyright StatSoft. Inc. и WPS Office. Для биологических объектов характерны значительные колебания в вариационном ряду поэтому в зависимости от получаемой формы распределения совокупностей применялись методы непараметрической и параметрической статистики: дисперсионный анализ ANOVA, сравнение распределение по тестам Sign Test, Wilcoxon Matched Pairs Test, непараметрический дисперсионный анализ Kruskal-Wallis ANOVA by Ranks и Median Test. Совокупности количественных показателей описывались при помощи значений медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1-Q3): Me [Q1; Q3]. При анализе динамики изменения факторов применяли Friedman ANOVA тест и вычисляли коэффициент конкордации. Также вычисляли параметры описательной статистики: среднее значение, стандартное отклонение, медиана, квартили и суммы баллов. При анализе данных учитывали поправку Бонферрони на множественность сравнений. Результаты качественных признаков выражены в абсолютных числах с указанием долей (%). Сравнение номинальных данных в независимых группах проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона. В тех случаях, когда число ожидаемых наблюдений в любой из ячеек четырехпольной таблицы было менее 5, для оценки уровня значимости различий использовался точный критерий Фишера. Статистическая значимость считалась состоятельной при $p < 0,05$.

2.5. Характеристика методов лечения акне

Пациентам подгрупп А (по 20 больных 1 и 2 групп) назначалось наружное лечение препаратом, содержащим адапален 0,1% с бензоил пероксидом 2,5%, в лекарственной форме гель (Эффезел, Лаборатории Галдерма, Франция). Сочетание адапалена с бензоил пероксидом в одной лекарственной форме гель позволяло оказывать многогранное воздействие на пораженные кожные покровы: противовоспалительное, антибактериальное, кератолитическое, комедонолитическое действие. Гель наносился тонким слоем на элементы акне один раз в день в течение 12 недель (3 месяца).

У пациентов, входящих в подгруппы Б (по 25 больных 1 и 2 групп), в качестве монотерапии применяли холодную атмосферную плазму (ХАП) (подгруппа 1Б – проводилось 20 процедур ежедневно, подгруппа 2Б – 20 процедур ежедневно).

У пациентов подгрупп В (по 20 больных 1 и 2 групп) 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 (Рисунок 4).

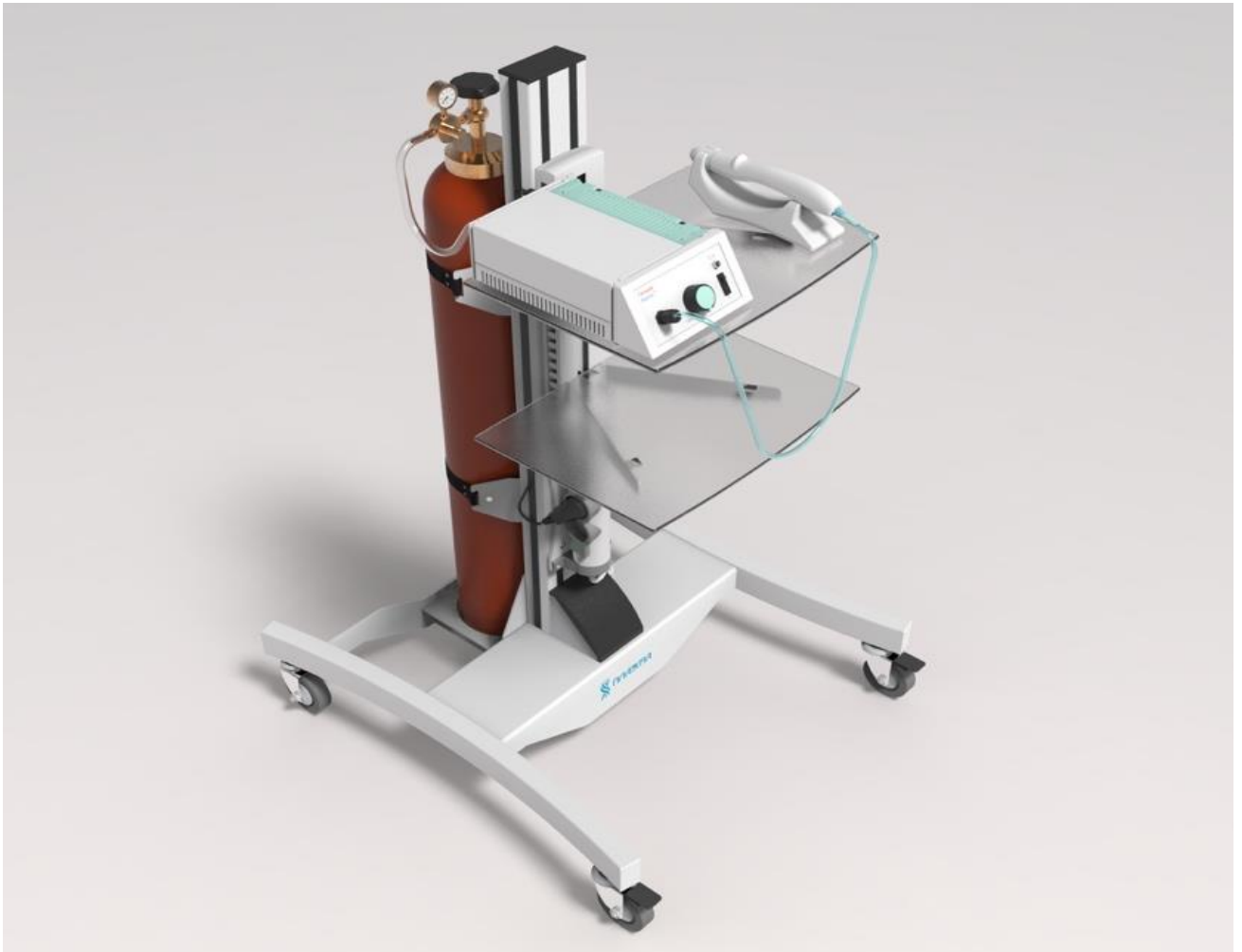


Рисунок 4. Использованный генератор низкотемпературной атмосферной плазмы «ГЕЛИОС», производства «НПЦ Плазма», Россия

Плазмообразующим газом являлся инертный газ гелий с чистотой не менее 99,99% (общедоступный класс Б). С помощью регулятора мощность подаваемой холодной атмосферной плазмы фиксировалась на отметке $0,7 \text{ Вт/см}^2$, при этом длина плазменной струи была менее 3 см, а диаметр не превышал 2 мм^2 . Время воздействия ХАП на расстоянии 5 мм от поверхности кожи до выходного отверстия плазмы равнялось 30 секундам на каждый воспалительный элемент.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Клиническая характеристика больных акне

В исследовании приняли участие 130 больных акне. Дизайн исследования был проспективным, открытым, сравнительным и рандомизированным.

В исследовании участвовали пациенты с диагнозом акне (с легкой и средней степени тяжести) и длительностью заболевания более 1 года. Пациенты, включенные в исследование, были рандомизированы в соотношении 1:1,25:1 по трем подгруппам (в зависимости от проводимого лечения). Внутри подгрупп пациенты были поделены на две группы (в зависимости от степени тяжести). Группа 1 – пациенты с легкой степенью течения акне, группа 2 – пациенты со среднетяжелым акне. Таким образом, в каждой из двух групп выделены три подгруппы куда были включены пациенты в зависимости от проводимой терапии. Возраст больных варьировал от 14 до 21 года (медиана возраста 17 лет). Результаты проведенных исследований показали, что у пациентов, включенных в эти подгруппы не выявлено статистически значимых различий по возрасту (в подгруппе 1А: $17,3 \pm 1,6$ лет, в подгруппе 1Б: $17,4 \pm 1,9$ лет, в подгруппе 1В: $17,3 \pm 1,6$ лет; в подгруппе 2А: $17,7 \pm 1,7$ лет, в подгруппе 2Б: $17,9 \pm 1,8$ лет, в подгруппе 2В: $17,9 \pm 1,5$ лет) (Рисунок 5). Вместе с тем в изучаемых подгруппах прослеживались статистически значимые различия гендерных характеристиках пациентов (в подгруппе 1А: лиц женского пола - 13 (65%) человек, мужского - 7 (35%) человек; в подгруппе 1Б: лиц женского пола - 14 (56%) человек, мужского - 11 (44%) человек; в подгруппе 1В: лиц женского пола - 14 (70%) человек, мужского - 6 (30%) человек; в подгруппе 2А: лиц женского пола - 12 (60%) человек, мужского - 8 (40%) человек; в подгруппе 2Б: лиц женского пола - 13 (52%) человек, мужского - 12 (48%) человек; в подгруппе 2В: лиц женского пола - 15 (75%) человек, мужского - 5 (25%) человек). Таким образом, статистически значимо частота пола «женский» (81 пациент) превышает пол «мужской» (49 пациентов) ($p=0.0001$, $p < 0.05$) (Рисунок 6).

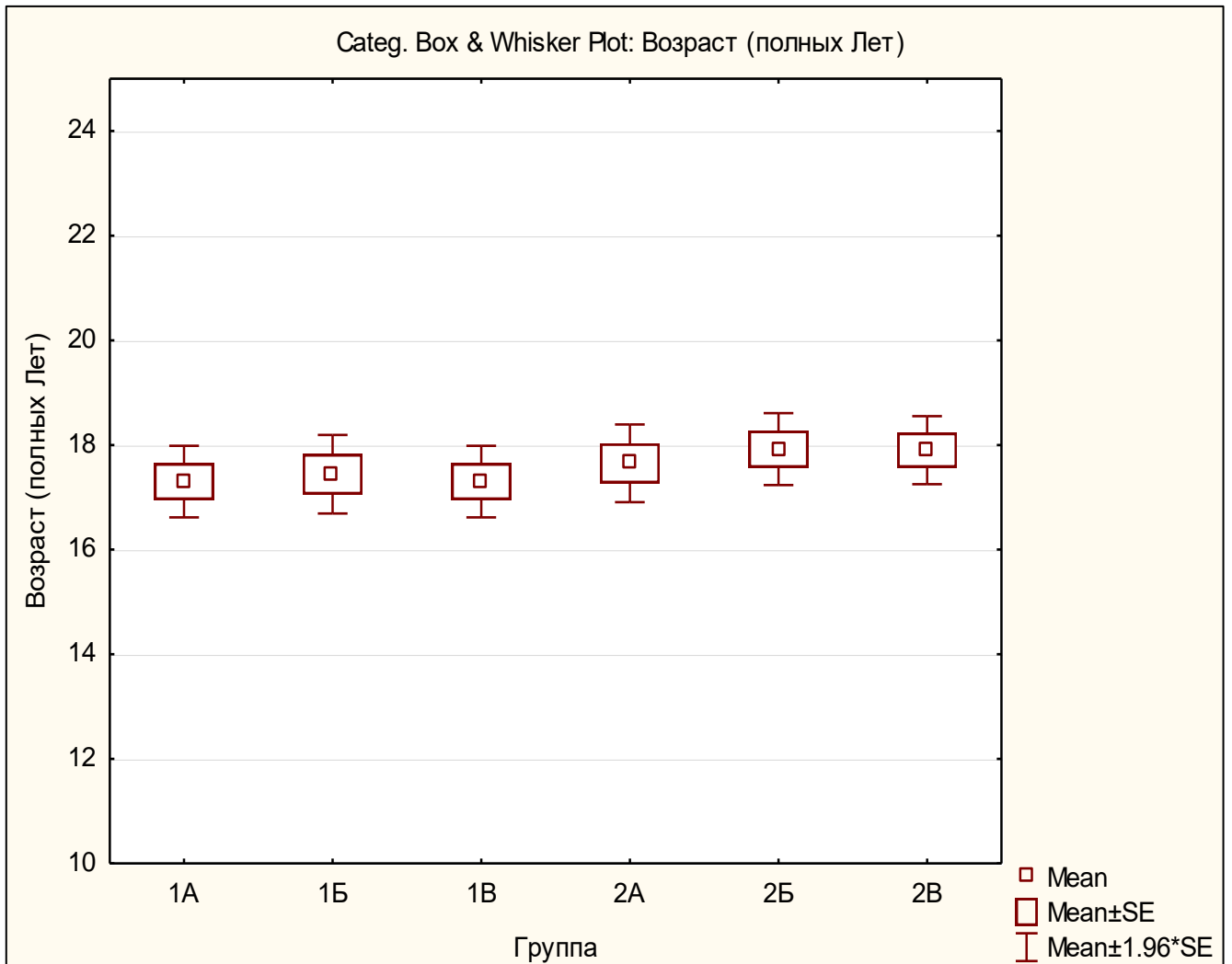


Рисунок 5. Распределение пациентов с акне по возрасту в лечебных подгруппах

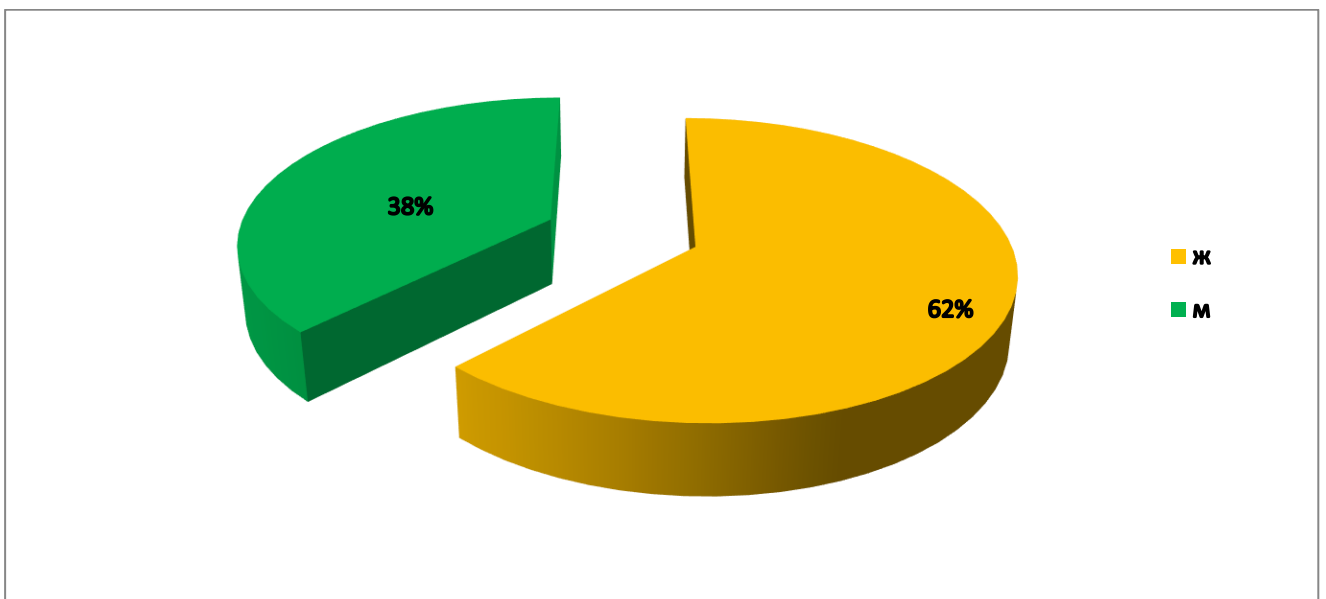


Рисунок 6 – Распределение пациентов с акне по полу в лечебных подгруппах

Длительность заболевания у пациентов колебалась в довольно широком диапазоне. Так, на момент первичного осмотра клинические проявления дерматоза у 32 (24,6 %) пациентов отмечались в течение 1 – 2-х лет. У 48 (36,9 %) подростков заболевание протекало на протяжении 2-х - 3-х лет, у 29 (22,3 %) подростков перманентное течение заболевания четко прослеживалось в диапазоне от 3-х до 4-х лет, а у 21 (16,2 %) пациентов – свыше 4 лет (Таблица 5).

Таблица 5 – Длительность заболевания у пациентов с акне

Длительность заболевания (месяцев, лет)	Группа 1		Группа 2		Всего	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
1–2 года	17	26,2	15	23,1	32	24,6
2–3 года	23	35,4	25	38,4	48	36,9
3–4 года	14	21,5	15	23,1	29	22,3
Свыше 4 лет	11	16,9	10	15,4	21	16,2
Итого:	65	100	65	100	130	100

Анамнестические данные свидетельствовали о том, что ранее пациентам назначались различные виды лечения: антибиотикотерапия, антиандрогенные препараты (оральный контрацептив Диане-35), иммуноактивные препараты (ликопид, циклоферон), витамины, вобензим. В качестве наружной терапии применялись гель скинорен (азелаиновая кислота 15%), гель базирон АС (бензоила пероксид 5%). При уходе за кожей подавляющее большинство пациентов использовали мыло Урьяж исеак (Урьяж, Франция). Наружную терапию лекарственным средством, содержащим адапален 0,1% с бензоил пероксидом 2,5%, в лекарственной форме гель (Эффезел, Лаборатории Галдерма, Франция) никто из пациентов ранее не использовал. Проведенный анализ показал, что все пациенты были не удовлетворены результатами ранее проведенной терапии в связи с недостаточной клинической эффективностью данных лечебных мероприятий. Так, лишь 25 (19,2%) пациентов отмечали уменьшение количество пустулезных

элементов в процессе проводимой антибиотикотерапии. Однако после ее отмены активность патологического процесса восстанавливалась до прежнего уровня.

Для оценки степени тяжести акне использовался Дерматологический Индекс Акне (ДИА, согласно которому выделены 2 группы больных акне: с легкой и средней степенью тяжести течения патологического процесса.

Согласно проведенным исследованиям степени тяжести акне с помощью ДИА результаты оказались следующими: подгруппа 1А: $3,95 \pm 1,0$ баллов, подгруппа 1Б: $4,56 \pm 0,65$ баллов, подгруппа 1В: $4,60 \pm 0,60$ баллов, подгруппа 2А: $8,70 \pm 0,57$ баллов, подгруппа 2Б: $9,44 \pm 0,58$ баллов, подгруппа 2В: $9,50 \pm 0,69$ баллов. Между значениями ДИА в подгруппах 1А, 1Б, 1В и в 2А, 2Б не выявлено статистически значимых различий (Рисунок 7).

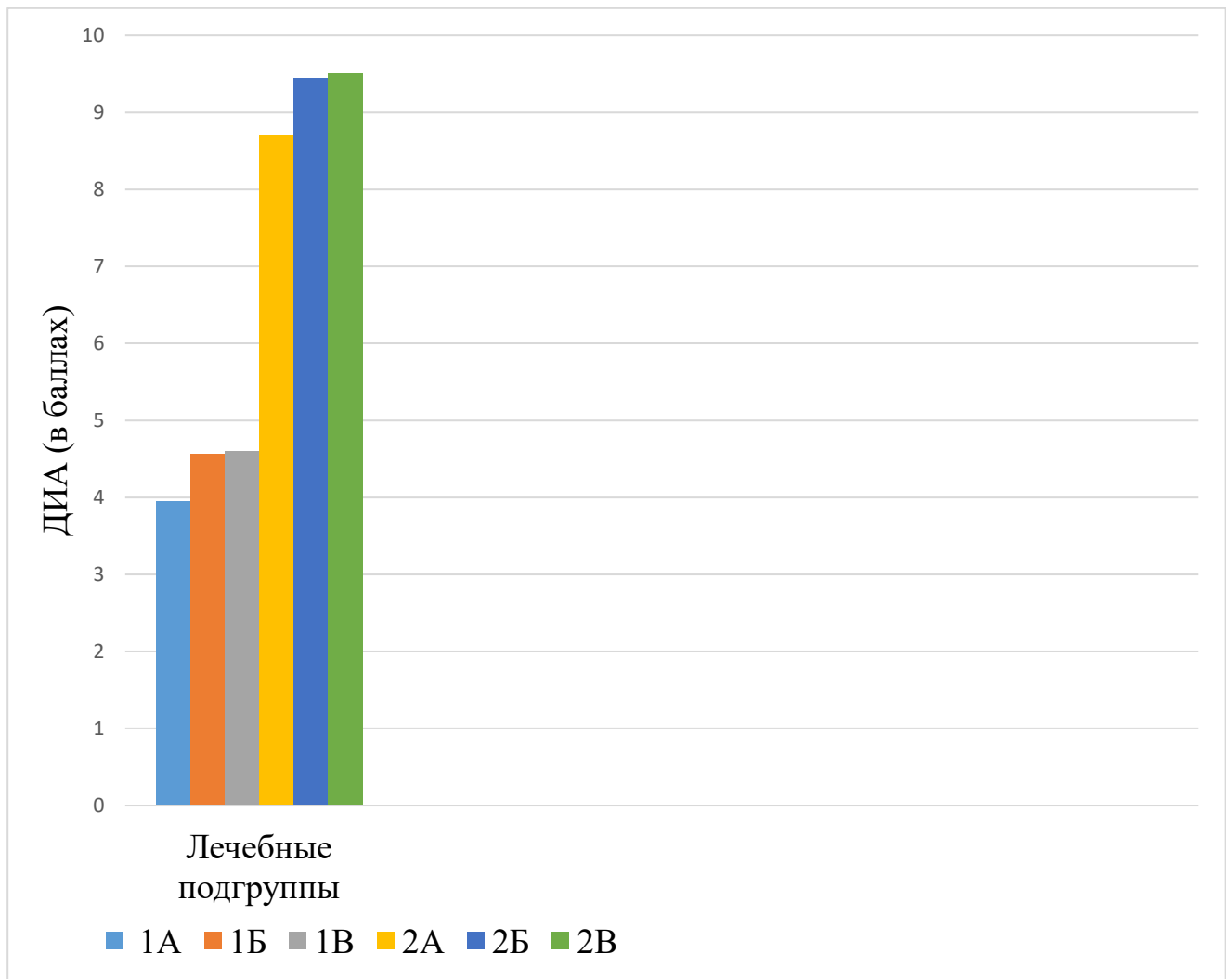


Рисунок 7 – Показатели ДИА в лечебных подгруппах

При первичном осмотре выявлено, что у подавляющего большинства пациентов воспалительный процесс протекал на фоне выраженных клинических проявлений себореи, в основном жирной ее разновидности. В таких случаях местами неровные, шероховатые вследствие гипертрофии сальных желез кожные покровы в области лица, теменной и затылочной области волосистой части головы, груди и межлопаточной области спины выглядели липкими, с маслянистым блеском. На волосистой части головы волосы были жирными, на поверхности кожи нередко наблюдалось большое количество крупнопластинчатых жирных серовато-желтых чешуек. При сочетании сухой и жирной себореи (комбинированная разновидность) кожа волосистой части головы была сухой, шелушилась, в то время как кожа лица блестела вследствие избыточной продукции себума, наблюдались расширенные устья сальных желез и многочисленные комедоны на носу и щеках.

Клиническая картина акне характеризовалась полиморфизмом. На ранних этапах заболевания вследствие скопления в устьях волосяных фолликулов себума и роговых масс возникали открытые комедоны, а затем вследствие активизации микробной флоры происходила трансформация их в ярко-красные цвета конической формы папулезные элементы. В дальнейшем воспалительный инфильтрат расширялся, патологический процесс приобретал экссудативный характер и на вершущке папул появлялись полости с гнойным содержимым. Папулопустулезные элементы вскрывались с образованием корковых масс, при отторжении которых стойких вторичных изменений не наблюдалось, иногда возникали мелкие рубчики. В ряде случаев воспалительный процесс поражал более глубокие отделы дермы, что приводило к значительной инфильтрации в основании акнеформных элементов.

Воспалительный процесс носил локальный характер с поражением кожи лица или туловища у 93 (71,5%) пациентов, а у 37 (28,5%) больных высыпания были более распространенными, локализуясь как в области лица, так и верхней половины спины (Таблица 6).

Таблица 6 – Распределение пациентов с акне по распространенности процесса

Локализация	лицо	туловище	лицо + туловище
мужчины	25	5	19
женщины	57	6	18
Всего	82	11	37

Вместе с тем среди подростков было довольно много больных с локализацией воспалительных элементов как в области лица, так и себорейных зонах туловища (14,6% от всего количества пациентов, принявших участие в исследовании), а среди лиц женского пола преобладали больные с изолированным поражением кожи лица (43,8%).

Изучение анамнеза и результаты клинико-лабораторных исследований (Таблица 7) показали, что среди сопутствующих заболеваний наиболее часто отмечался дисбактериоз (7,7%). Большой удельный вес приходился на заболевания желудочно-кишечного тракта – 6,9%. Нередко выявлялись заболевания органов дыхания (бронхит, пневмония и др.) и болезни ЛОР-органов (тонзиллит, гайморит и др.) – 5,4%. На эндокринопатии, расстройства питания и нарушения обмена веществ в основном в виде избыточной массы тела приходилось 4,6%. Сочетание акне с другими дерматозами отмечено в 3,1% случаев. Сопутствующих заболеваний не выявлено у 86 (66,1%) больных акне.

Таблица 7 – Сопутствующие заболевания у больных акне

№	Нозологические формы болезни	Абс.	%
1.	Заболевания органов дыхания (бронхит, плеврит, пневмония) и ЛОР-органов (ангина, ринит, гайморит и др.)	7	5,4
2.	Дисбактериоз	10	7,7
3.	Болезни желудочно-кишечного тракта, в том числе хронический гастродуоденит, дискинезия желчевыводящих путей	9	6,9
4.	Болезни эндокринной системы, расстройства питания, нарушения обмена веществ	6	4,6
5.	Заболевания кожи и подкожной клетчатки, в т.ч. дерматозы (аллергодерматозы, микозы стоп и др.)	4	3,1
6.	Психоэмоциональные нарушения	6	4,6
7.	Болезни системы кровообращения	3	2,3
8.	Сопутствующих заболевание не выявлено	86	66,1

Из данных, представленных в Таблице 8, следует, что наиболее часто прослеживалась взаимосвязь между обострением хронических заболеваний (тонзиллиты, бронхиты, гастриты, холециститы и др.) и первой манифестацией или рецидивами акне (14 больных – 10,8%). Чрезмерная инсоляция и нарушения режима питания как факторы, провоцирующие возникновение акне выявлены у 12 обследованных (9,2%). Употребление алкоголя, послужившее «толчком» к появлению акне, отмечено у 6 (4,6%) больных.

Таблица 8 - Факторы, приводящие к возникновению акне или его рецидивов

№	Провоцирующий фактор	Абс.	%
1.	Обострение хронического заболевания	14	10,8
2.	Психотравмирующий фактор	3	2,3
3.	Употребление алкоголя	6	4,6
4.	Нарушения режима питания	7	5,4
5.	Инсоляция	5	3,8
6.	Провоцирующий фактор не выявлен	97	74,6

При первичном осмотре и в процессе лечения пациенты заполняли опросник качества жизни. В исходном фоне интегральный показатель ДИКЖ особенно у больных со среднетяжелым акне был достаточно высоким, что объяснялось негативным влиянием акне на повседневную жизнь больного и особенно на его психоэмоциональную сферу (Рисунок 8). Так, если в группе больных с легким акне показатель ДИКЖ был равен $9,0 \pm 0,65$ балла в 1А; $9,36 \pm 0,57$ балла в 1Б; $9,5 \pm 0,61$ балла в 1В; то в группе пациентов со среднетяжелым акне интегральный индекс ДИКЖ был значительно выше и составил $11,1 \pm 1,55$ балла в 2А; $11,12 \pm 1,64$ балла в 2Б; $11,35 \pm 1,42$ балла в 2В. Между значениями ДИКЖ в подгруппах 1А, 1Б, 1В и в 2А, 2Б не выявлено статистически значимых различий ($p > 0,05$).

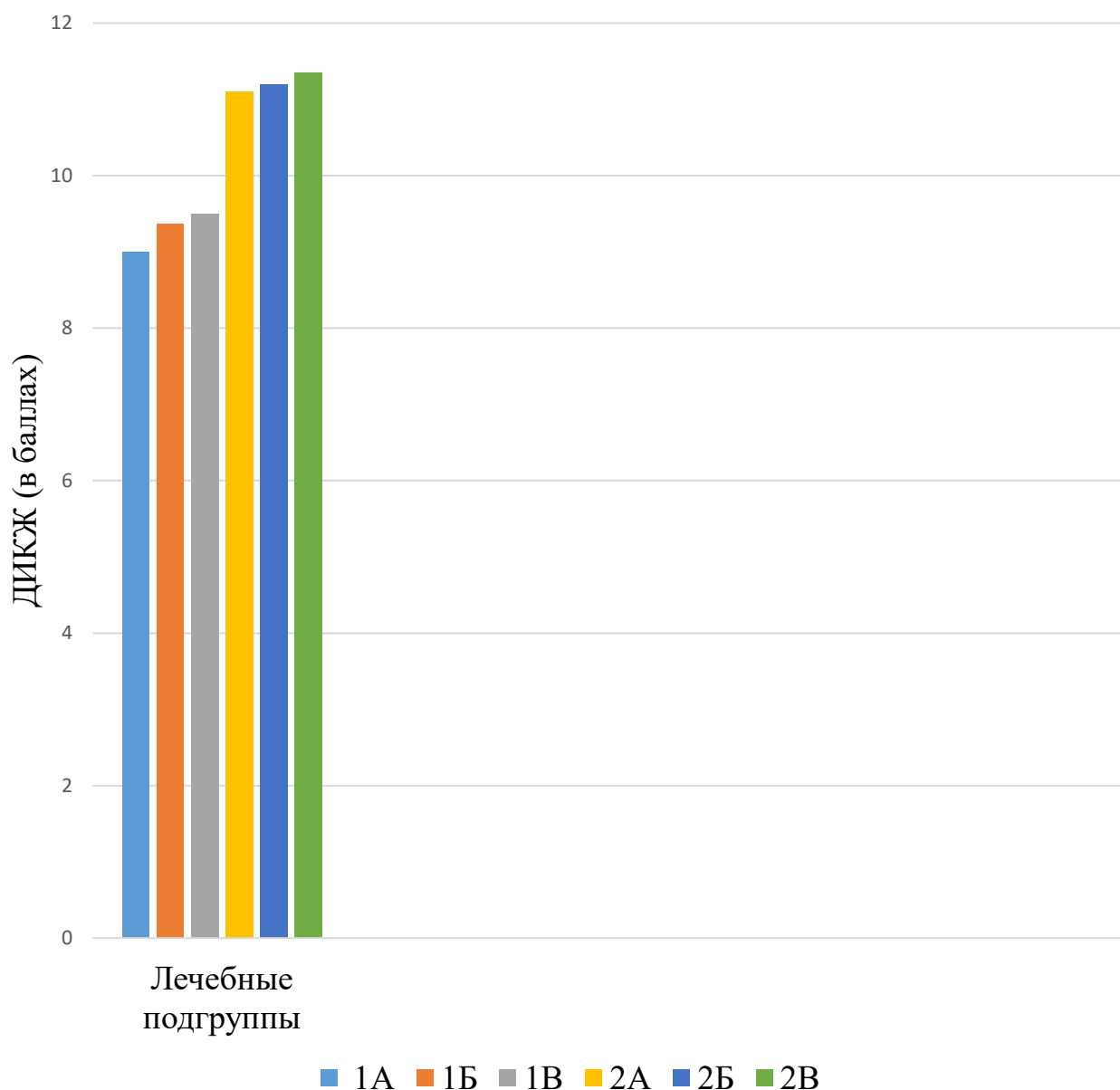


Рисунок 8 – Показатели ДИКЖ в лечебных подгруппах

3.2. Анализ данных лабораторных исследований

3.2.1. Общеклинические результаты

Результаты проведенных цитологических исследований крови были обобщены и подвергнуты статистической обработке. Полученные результаты исследований показали, что средние значения показателей цитологических анализов крови находились в пределах референсных значений (Таблица 9).

Таблица 9 – Показатели цитологического анализа крови больных акне

Показатель	Среднее арифметическое (M) (N=60)	Пределы допустимых значений (N=60)	95%CL	Min	Max
Эритроциты	4,8312	3,9–4,7 (10 ¹² /л)	4,72-4,9	4,06	5,76
Гемоглобин	132,87	120–140 г/л	130.1-135.6	107	167
Гематокрит	39.36	36–42%	38.5-40.2	31.7	49.9
Тромбоциты	309.37	180–320 (10 ⁹ /л)	286.9-331.8	162	659
Лейкоциты	8.079	4–9 (10 ⁹ /л)	7.36-8.797	4.2	14.9
Нейтрофилы	3.7175	40–60% (10 ⁹ /л)	2.715-4.719	1.53	31.3
Лимфоциты	3.3385	19–37% 1.2–3 (10 ⁹ /л)	2.955-3.727	1.14	9.8
Моноциты	0.6038	3–11% 0,09–0,6 (10 ⁹ /л)	0.55-0.6543	0.2	1.1
Базофилы	0.0623	0–1% 0,065 (10 ⁹ /л)	0.051-0.075	0.06	0.2
Эозинофилы	2.3593	0,5–5% 0,02–0,3 (10 ⁹ /л)	1.054-3.663	0.1	25.1
СОЭ	7.02	0–20 мм/ч	5.85-8.19	2	20

Средние значения биохимического анализа крови (статистически обработанные) так же оказались в пределах показателей нормы для различных возрастных групп (Таблица 10).

Таблица 10. Средние значения биохимического анализа крови.

Показатель	Среднее арифметическое (M) (N=60)	Пределы допустимых значений (N=60)	95%CL	Min	Max
Общий белок	70.27	60–80 (г/л)	69.06-71.47	58	81
Мочевина	4.0367	2,5-6,4 (ммоль/л)	3.815-4.258	2.6	6.8
Креатинин	42.4212	19–88 (ммоль/л)	39.08-45.75	20	78.2
Триглицериды	1.0208	0,45–1,82(ммоль/л)	0.951–1.09	0.33	1.94
Общий билирубин	9.85	2–13,7(ммоль/л)	8.382–11.31	2.7	32
АлАТ	15.8	10–45 МЕ/л	13.97-17.63	9	63
АсАТ	25.4	10–42 МЕ/л	23.4-27.4	14	59
Щелочная фосфатаза	185.45	60–400 МЕ/л	168–202.9	37	379
Глюкоза	4.452	3,5–5,8 (ммоль/л)	4.309-4.594	2.7	5.6

3.2.2. Бактериологическое исследование материала из отделяемого элементов акне

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 серьезных различий в характеристике микробиоты по сравнению с аналогичными показателями у пациентов с легким течением акне за исключением *S. 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 *S. acnes* у больных со среднетяжелым акне была выше и выявлена у 8 (32%) пациентов.

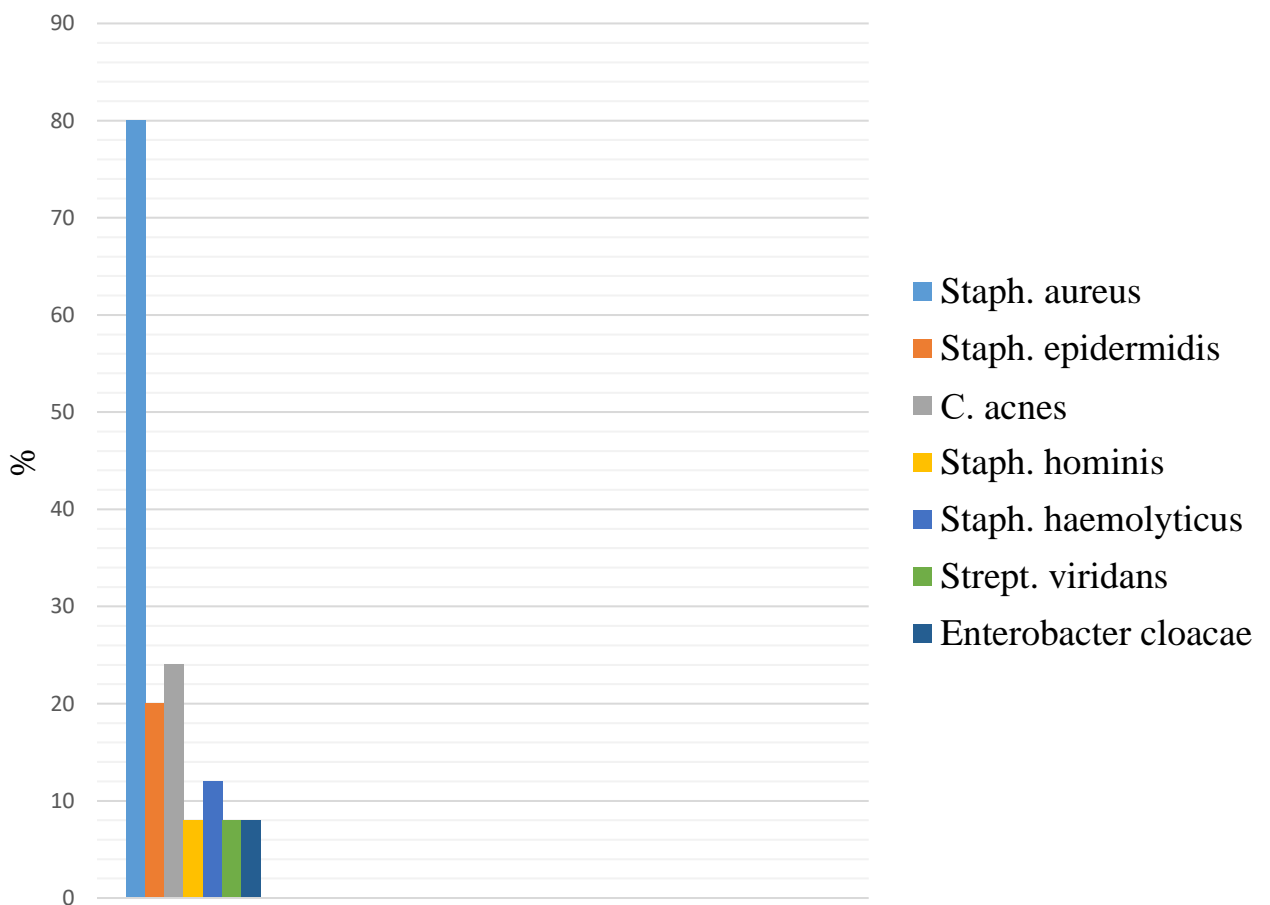


Рисунок 9 – Характеристика микробиоты у больных с легким течением акне



Рисунок 10 – Характеристика микробиоты у больных со средним по тяжести течением акне

При изучении степени обсеменённости микроорганизмами элементов акне у больных с легким течением заболевания (по активности роста *Staphylococcus aureus* в питательной среде) у 7 (28%) пациентов выявлен обильный рост (>100 колоний), у 12 (48%) больных определен умеренный рост (10-100 колоний), у 1 (4%) пациентов выявлен скудный рост – (0–10 колоний) (Рисунок 11). Микробиологические исследования, проведенные у больных со средней степенью тяжести патологического процесса, показали, что уровень бактериальной обсеменённости акне-элементов у них был выше по сравнению с аналогичными показателями пациентов с легким течением акне (Рисунок 12). Так, у 9 (36%) пациентов выявлен обильный рост (>100 колоний), у 13 (52%) больных определен умеренный рост (10–100 колоний). Скудный рост – (0–10 колоний) не выявлен.

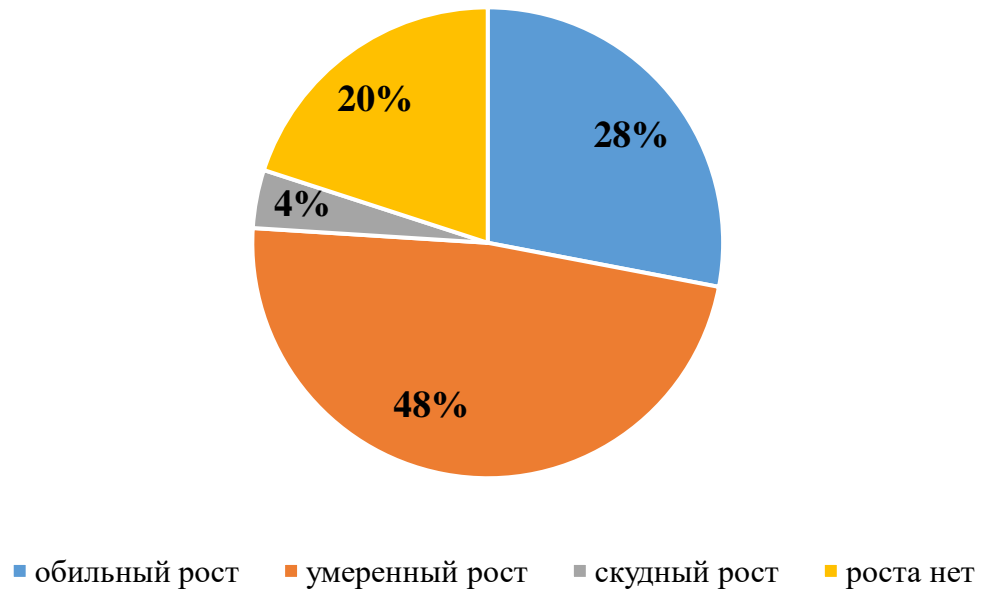


Рисунок 11 – Уровень обсеменённости *Staphylococcus aureus* содержимого комедонов и пустулезных элементов у больных с легким течением акне

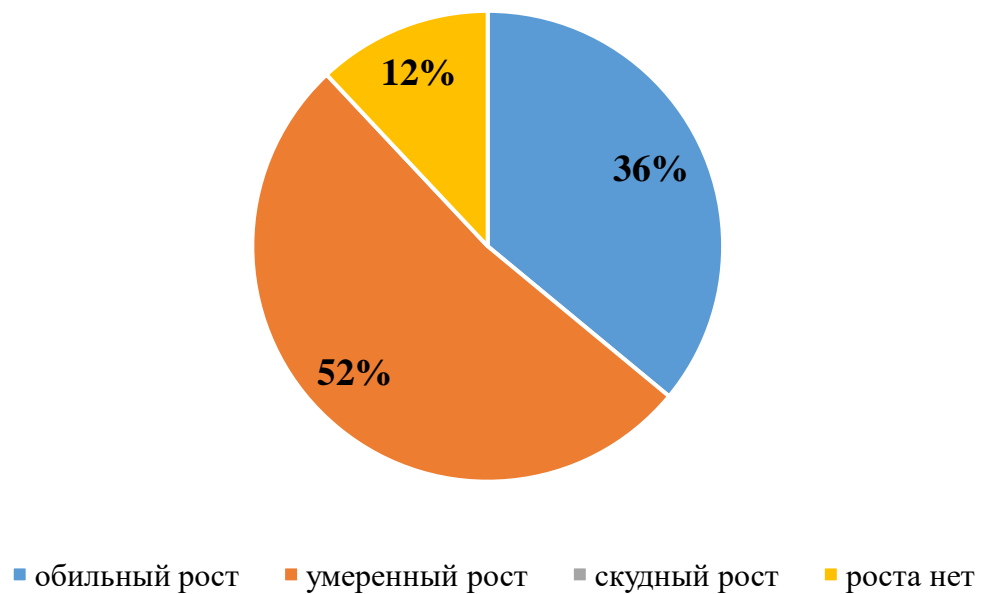


Рисунок 12 – Уровень обсеменённости *Staphylococcus aureus* содержимого комедонов и пустулезных элементов у больных со среднетяжелым акне

3.2.2. Анализ результатов изучения основных характеристик кожного барьера

В настоящее время одной из приоритетных задач дерматологии является объективная оценка морфофункционального состояния кожи, позволяющая более целенаправленно воздействовать на патологические сдвиги её функций. При этом особое значение приобретает использование возможностей не инвазивных методов исследования кожи. Известно, что на поверхности кожных покровов находится гидролипидная пленка, образованная смесью пота и кожного сала с добавлением органических кислот. Равнозначным этому понятию считается термин «кислотная мантия, возникший на основании того, что в нормальных условиях кислотно-щелочной баланс кожи слегка смещен в «кислую» сторону. В среднем, рН кожи равен 5,5. Именно такой уровень рН наиболее эффективен для защиты кожи от внедрения различных микроорганизмов и негативного воздействия химических факторов. Считается, что нейтральным является рН = 7. рН кожи обычно варьирует в определенном диапазоне в зависимости от типа кожного покрова: рН сухой кожи варьирует в пределах 3–5,2; рН нормальной кожи – 5,2–5,7; рН жирной кожи находится в диапазоне 5,7–7,5. При различных дерматозах наблюдаются существенные отклонения рН от нормальных величин. При псориазе часто наблюдается снижение рН кожи, а при микозах – его значительный рост. При повышении кислотности кожи (снижении уровня рН вплоть до 3,5) часто возникают неприятные субъективные ощущения в виде зуда, чувства стянутости кожи, наблюдаются сухость кожных покровов, шелушение. В случаях повышения рН появляются воспалительные элементы, расширяются поры, и кожа приобретает жирный блеск.

Проведенные морфофункциональные исследования позволили установить факт значительного повышения показателя рН кожи лица у большей части обследованных пациентов. Однако значение 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

легким акне не имело существенного различия с референсными значениями (Рисунок 13). В подгруппе 1А рН равнялось 4,89 у.е. [4,81; 4,96]; в подгруппе 1Б – 4,87 у.е. [4,80; 4,93]; в подгруппа 1В – 4,80 у.е. [4,69; 4,90] при референсных показателях- 4,6 у.е. [4,53; 4,76]. В то же время у пациентов со среднетяжелым акне повышение уровня рН носило статистически значимый характер. В подгруппе 2А рН равнялся 6,99 у.е. [6,78; 7,20]; в подгруппе 2Б – 6,89 у.е. [6,72; 7,05]; в подгруппе 2В – 6,98 у.е. [6,82; 7,14]; при референсных показателях – 4,6 у.е. [4,53; 4,76].

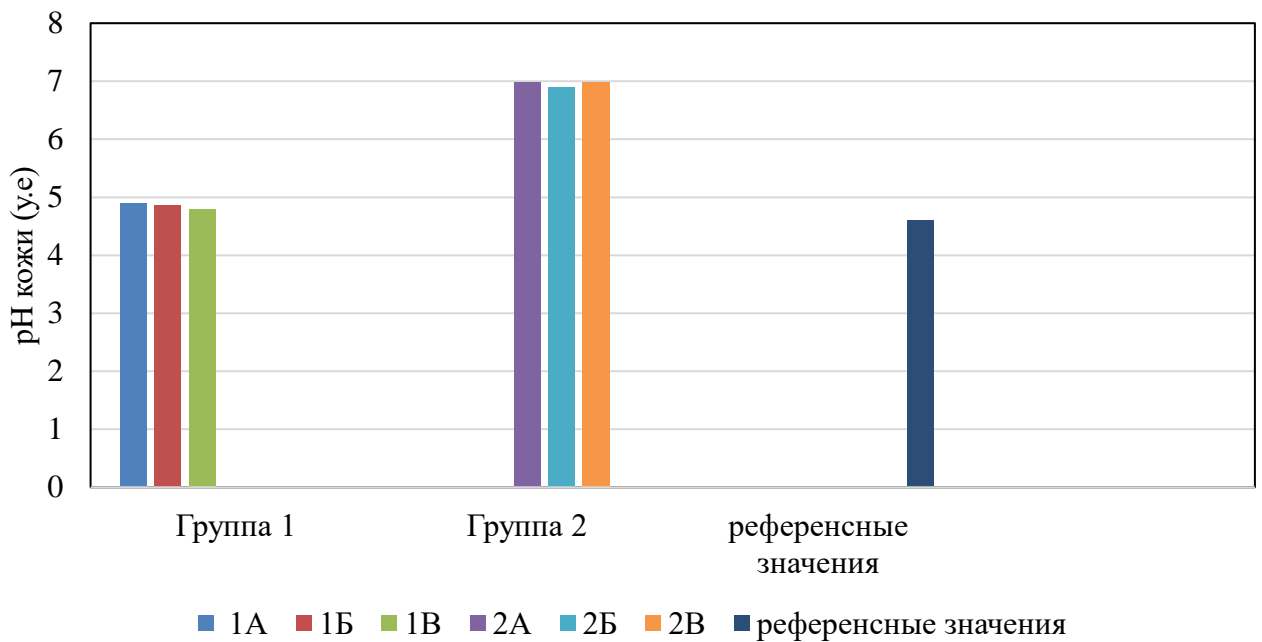


Рисунок 13 – Показатели рН в лечебных подгруппах больных акне

Одним из основных условий нормального существования кожи и сохранения высокого уровня её барьерных свойств является наличие адекватных показателей её увлажненности. Анализ результатов морфофункциональных исследований позволил выявить у обследованных пациентов значительное снижение уровня увлажненности кожных покровов (Рисунок 14). В то же время персонифицированный анализ показал, что уменьшение показателя гидратации у больных с легким акне было незначительным по сравнению с референсными значениями (63,46 у.е. [63,24; 63,68] и 65,32 у.е. [64,05; 66,31] соответственно). Показатели гидратации у пациентов со среднетяжелым акне статистически достоверно были ниже аналогичных данных у здоровых детей (59,26 у.е. [58,90; 59,62] и 65,32 у.е. [64,05; 66,31] соответственно) ($p < 0,05$).

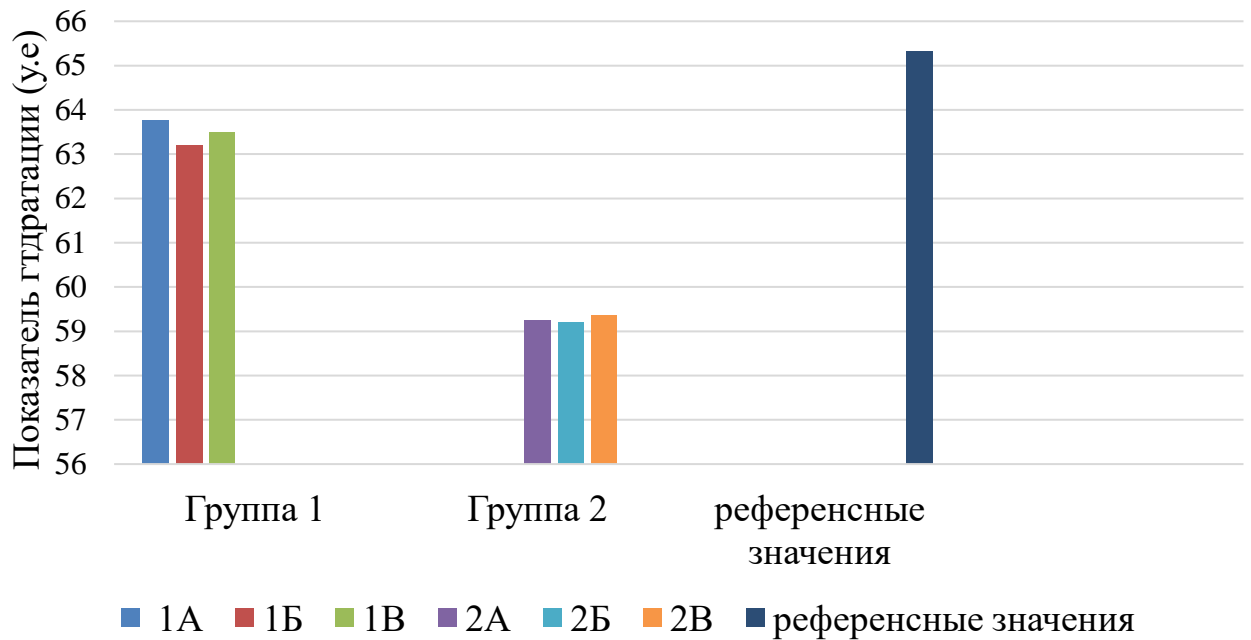


Рисунок 14 – Показатели гидратации в лечебных подгруппах пациентов с акне

В настоящее время считается, что одним из основных критериев степени гидратации рогового слоя эпидермиса является уровень трансэпидермальной потери влаги (ТЭПВ), который находится в зависимости от состояния гидролипидной мантии эпидермиса, нейроэндокринных и обменных процессов, проходящих в эпидермодермальном пространстве. Индекс ТЭПВ непосредственно отражает состояние барьерных функций поверхностных слоев эпидермиса. Рост индекса ТЭПВ, в результате которого были значительно превышены аналогичные показатели клинически не измененной кожи, указывал на значительное ослабление барьерных свойств эпидермиса. Значительное уменьшение индекса ТЭПВ часто происходит, когда на определенный участок кожи накладывается окклюзионная пленка, блокирующая испарение жидкости. Отмечено, что при росте показателя гидратации наблюдается и незначительное повышение ТЭПВ. Недавно выявлено, что индекс ТЭПВ и другие значения корнеометрии часто взаимосвязаны со степенью тяжести патологического процесса. На Рисунке 15 представлены показатели трансэпидермальной потери влаги у пациентов с акне разной степени тяжести. Анализ полученных данных позволил показать, что у пациентов с акне наблюдалась более значительная потеря влаги по сравнению с референсными

значениями [11]. Однако, если увеличение показателей ТЭПВ у больных с легким акне не носило статистически значимый характер (6,82 грамм/час/м² [6,77; 6,86] по сравнению с референсным значением 6,3 грамм/час/м² [6,29; 6,39] соответственно) ($p > 0,05$), то у пациентов со среднетяжелым акне потеря жидкости была довольно значительной (8,56 грамм/час/м² [8,53; 8,59] и 6,3 грамм/час/м² [6,29; 6,39] у здоровых людей ($p < 0,05$)), что свидетельствовало о нарушении эпидермального барьера.

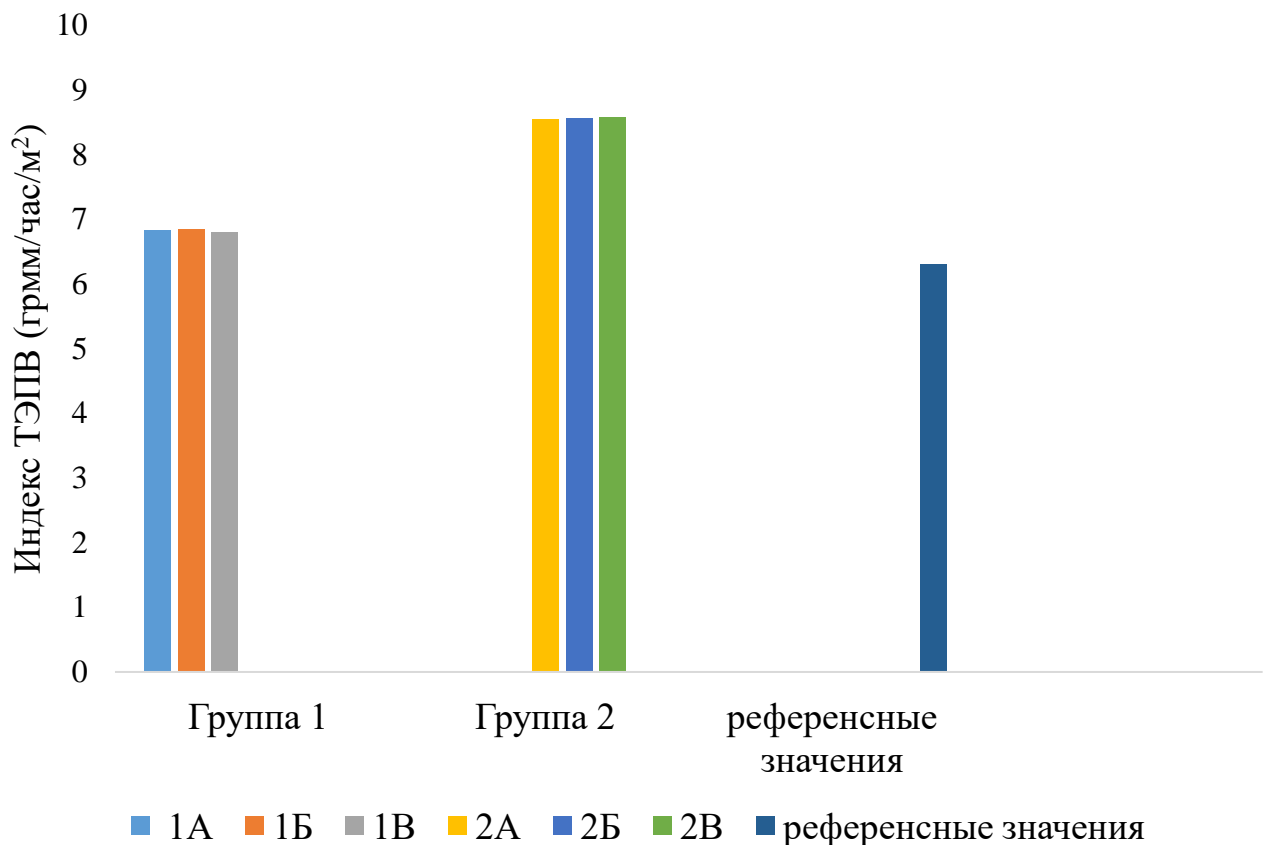


Рисунок 15 – Индексы ТЭПВ кожи в лечебных подгруппах пациентов с акне

Известно, что одним из важных компонентов барьерной функции кожи является состояние процесса продукции себума сальными железами. Как сухая, так и жирная кожа более уязвимы для негативного воздействия различных инфекционных факторов. Проведенные морфофункциональные исследования позволили установить, что у пациентов с акне наблюдается повышение уровня сальности кожи [12]. Причем показатели себуметрии были статистически значимо повышены по сравнению с референсными значениями как у пациентов с легким,

так и средним по тяжести течением акне (Рисунок 16). В подгруппе 1А показатель себуметрии равнялся 53,60 у.е. [52,54; 54,66], в подгруппе 1Б – 54,04 у.е. [53,23; 54,85], в подгруппа 1В – 54,16 у.е. [53,30; 55,01], при референсных показателях – 47,60 у.е. [46,72; 48,12]. В подгруппе 2А рН равнялся 54,47 у.е. [53,74; 55,20], в подгруппе 2Б – 54,54 у.е. [53,96; 55,13], в подгруппе 2В – 54,44 у.е. [53,89; 54,98]) при референсных показателях – 47,60 у.е. [46,72; 48,12].

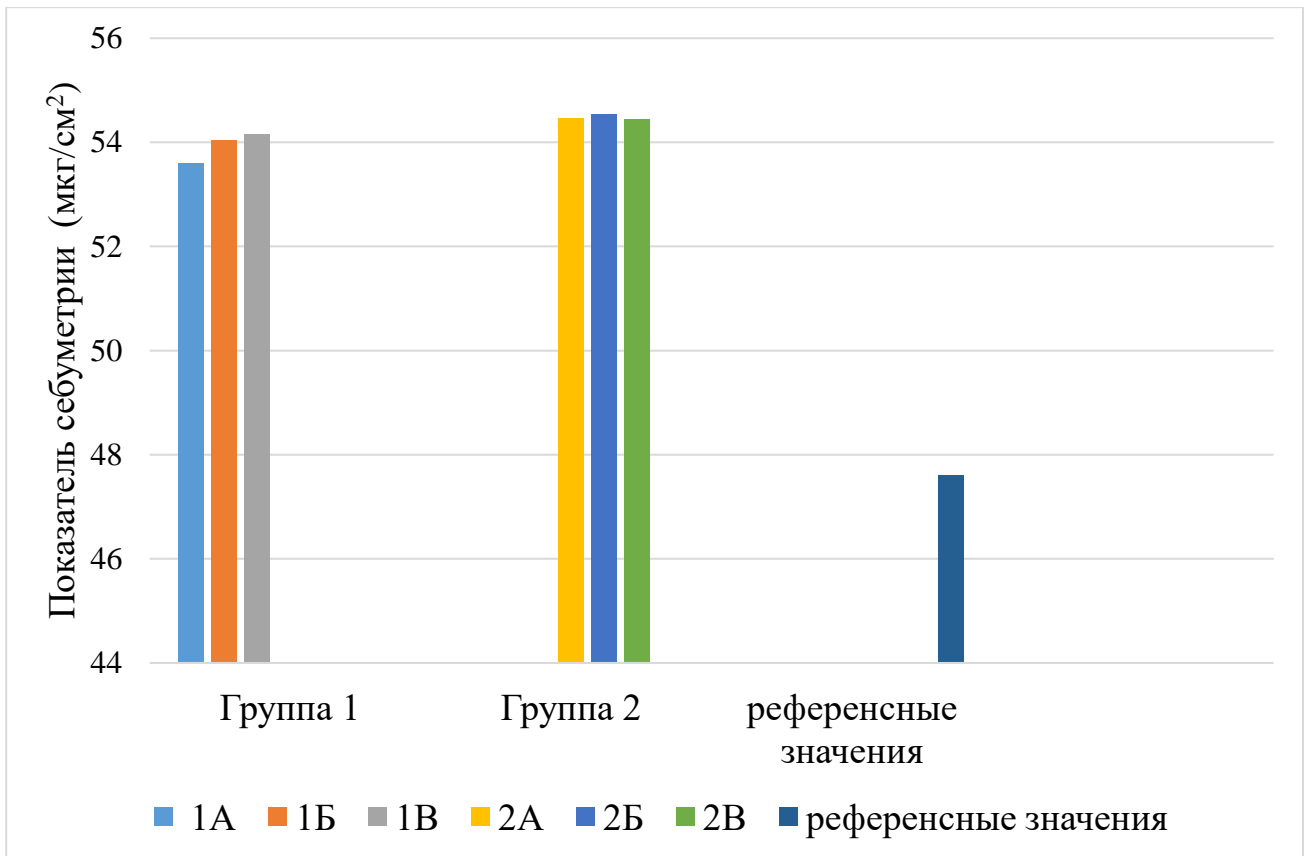


Рисунок 16 – Показатели себуметрии кожи в лечебных подгруппах больных акне

3.2.3. Оценка эффективности применения холодной атмосферной плазмы в виде монотерапии и в комплексе с комбинированным топическим средством

Эффективность проведенного лечения у пациентов всех групп оценивалась еженедельно на протяжении 3-х недель и через 12 недель после начала применения топического лечения у пациентов. Объективными результатами использованных в

настоящей работе лечебных методик считались: клиническое выздоровление – полный регресс воспалительного процесса; значительное улучшение – угасание значительной доли высыпных элементов – уменьшение показателей ДИА на 75% и более по сравнению с исходным значением; улучшение – разрешение части высыпаний – снижение ДИА на 50% и более, но не выше 75%. Без эффекта – появление свежих элементов и отсутствие выраженной динамики разрешения воспалительного процесса к моменту окончания лечения.

Помимо оценки клинической эффективности в указанные контрольные точки рассматривались итоги проведенного лечения в контексте влияния на дерматологический индекс качества жизни пациентов, а также определялось наличие и выраженность побочных осложнений от проводимого лечения (жжение, ощущение стянутой кожи, эритема, сухость, шелушение кожи).

Динамика регресса патологического процесса была различной и в значительной степени зависела не только от тяжести течения патологического процесса, но и от вида терапии. Наиболее ранние позитивные изменения в состоянии местного статуса у пациентов разных лечебных подгрупп определялись у лиц как с легким, так и со среднетяжелым акне, получавших монотерапию ХАП и комплексное лечение, включавшее ХАП. Спустя сутки после проведения первого сеанса холодной атмосферной плазмы папулезные элементы приобретали менее яркую цветовую окраску, большая часть фолликулярных пустул вскрывалась с образованием сухих плотно сидящих на поверхности воспалительных элементов корок. В течение последующих 2-3-х дней проведения ХАП у подавляющего числа пациентов прекратилось возникновение свежих эффоресценций, а на последующих этапах лечения сохранялась выраженная положительная динамика со стороны воспалительного процесса. Она заключалась в обратной эволюции себорейных проявлений в зонах кожного покрова, где проводилось плазменное облучение. Кожные покровы так называемых себорейных зон (область лица, очень часто – груди, более редко – верхней половины спины) теряли ранее значительно выраженный маслянистый блеск, приобретая более естественную окраску и тургор; вследствие нормализации процессов синтеза себума поверхность кожных покровов

приобретала более сухой и гладкий, определяемый как визуально, так и пальпаторно, характер. Визуально не определялись ранее широко открытые на поверхности кожи отверстия протоков сальных желез. Наиболее быстро и активно угасание клинических признаков жирной себореи происходило на коже выступающих поверхностей лица (наиболее часто – в области носа, часто – в области скулы, реже – в межлопаточной области). На 6–8 сутки проводимой терапии наблюдалось выраженное уменьшение количества таких элементов сыпи, как открытые и закрытые комедоны. Параллельно, в связи с прекращением процессов гнойной экссудации, наблюдалось освобождение пораженных участков кожи от рыхлых и сухих корко-чешуек, уплощение папуло-пустулезных высыпаний, в том числе регресс воспалительной инфильтрации кожи в местах наибольшего скопления акнеформных элементов. В эти же сроки происходила инволюция патологического процесса у пациентов, которым проводилось комплексное лечение (холодная атмосферная плазма и комбинированный гель, включавший адапален и бензоил пероксид).

Динамика регресса патологического процесса (комедонов, папул и пустул) наглядно представлена в Таблицах 11 и 12. Результаты проведенных исследований показали, что наиболее выраженное уменьшение количества патологических элементов у больных с акне во всех лечебных подгруппах наблюдалось на седьмой день лечения, причем более значительным оно было у пациентов, получавших монотерапию ХАП и комплексное лечение. В дальнейшем у пациентов всех лечебных подгрупп прослеживалось более плавное снижение количественных характеристик элементов акне (Рисунки 17–22).

Таблица 11 – Динамика регресса патологического процесса в лечебных подгруппах у больных с легким акне

Группа 1					
Больные с легким акне					
Подгруппа 1А (n=20)					
Элементы сыпи	Исходный фон	1 нед. лечения	2 нед. лечения	3 нед. лечения	12 нед. лечения
Комедоны:	8,35±4,5	*6,1±3,0	*5,3±3,0	*3,6±2,1	*2,25±1,6
Папулы:	7,4±4,38	*5,65±3,6	*4,6±3,28	*3,5±2,6	*0,35±0,98
Пустулы:	5,68±4,12	*4,36±3,2	*3,42±2,85	*2,36±2	*0,36±1,1
Подгруппа 1Б (n=25)					
Элементы сыпи	Исходный фон	1 нед. лечения	2 нед. лечения	3 нед. с начала лечения	12 нед. с начала лечения
Комедоны:	10,4±4,5	*6,56±3,7	*4,6±2,7	*1,4±1,9	*1,2±1,6
Папулы:	9,64±4,7	*5,24±2,96	*3,44±2,29	*1,0±2,27	*0,2±0,4
Пустулы:	6,36±4,29	*3,76±2,06	*2,52±1,41	*0,2±0,4	*0,2±0,4
Подгруппа 1В (n=20)					
Элементы сыпи	Исходный фон	1 нед. лечения	2 нед. лечения	3 нед. с начала лечения	12 нед. с начала лечения
Комедоны:	13,35±2,2	*6,55±1,4	*3,35±1,38	*0,9±1,65	*0,9±1,65
Папулы:	9,95±4,48	*5,35±2,53	*3,0±1,74	*0,35±1,6	*0,35±1,56
Пустулы:	4±3,1	*2,7±0,73	*1,8±0,95	0	0

* Примечание - различия статистически достоверны относительно показателей исходного фона ($p < 0,05$).

Таблица 12 – Динамика регресса патологического процесса в лечебных подгруппах у больных со среднетяжелым акне

Группа 2					
Больные со среднетяжелым акне					
Подгруппа 2А (n=20)					
Элементы сыпи	Исходный фон	1 нед. лечения	2 нед. лечения	3 нед. лечения	12 нед. лечения
Комедоны:	30,55±5,08	*26,65±5,5	*18,55±5,1	*15,35±4,5	*11,9±7,34
Папулы:	22,55±1,56	*19,0±3,16	*15,9±3,7	*11,8±6,0	*8,0±8,4
Пустулы:	20,95±4,07	*17,75±3,4	*15,15±3,6	*9,6±3,7	*5,85±6,4
Подгруппа 2Б (n=25)					
Элементы сыпи	Исходный фон	1 нед. лечения	2 нед. лечения	3 нед. с начала лечения	12 нед. с начала лечения
Комедоны:	34,8±3,1	*22,6±4,48	*15,2±6,03	*9,8±7,88	*8,96±7,12
Папулы:	25,96±1,9	*17,48±2,2	*10,88±4,5	*4,28±7,0	*3,64±5,9
Пустулы:	24,8±2,46	*17,44±1,9	*11,24±4,5	*3,16±0,4	*2,8±4,58
Подгруппа 2В (n=20)					
Элементы сыпи	Исходный фон	1 нед. лечения	2 нед. лечения	3 нед. с начала лечения	12 нед. с начала лечения
Комедоны:	35,6±3,03	*16,4±2,96	*8,7±3,71	*2,7±3,62	*1,9±3,2
Папулы:	27,05±2	*13,65±2,4	*6,9±2,75	*0,9±4,0	*0,8±3,57
Пустулы:	26,4±1,72	*13,75±2,6	*6,35±2,96	*0,9±3,58	*0,8±3,57

* Примечание - различия статистически достоверны относительно показателей исходного фона ($p < 0,05$).

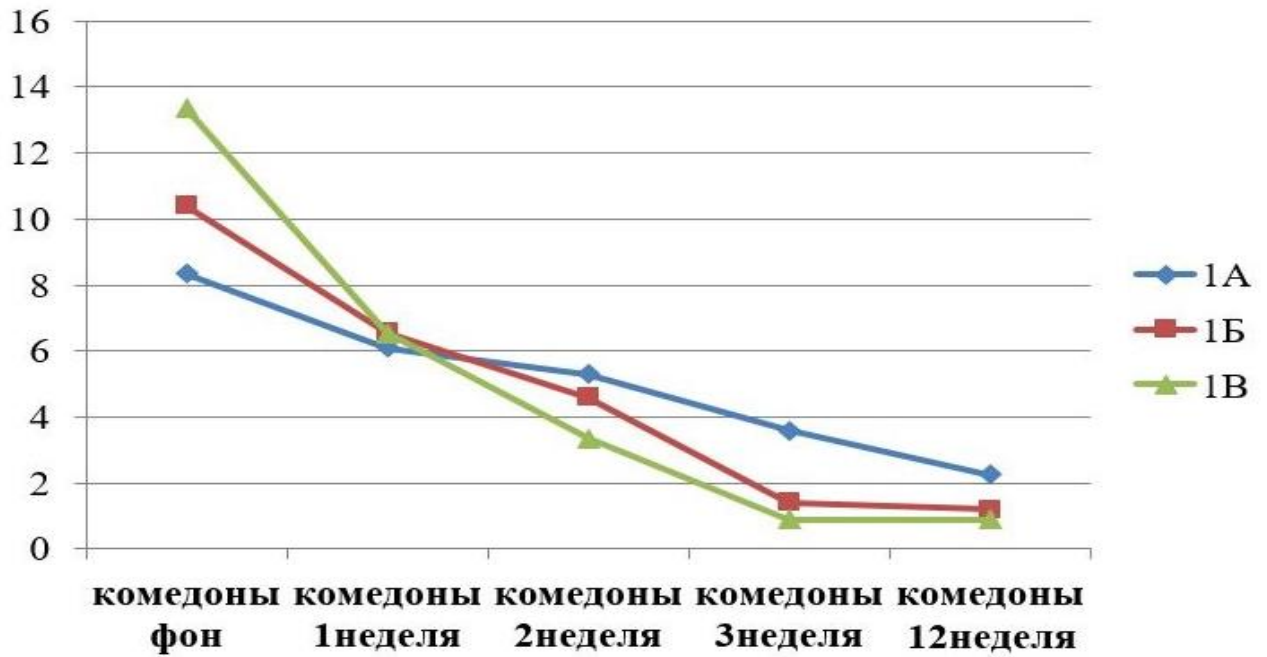


Рисунок 17 - Динамика регресса комедонов в лечебных подгруппах у пациентов с легким акне

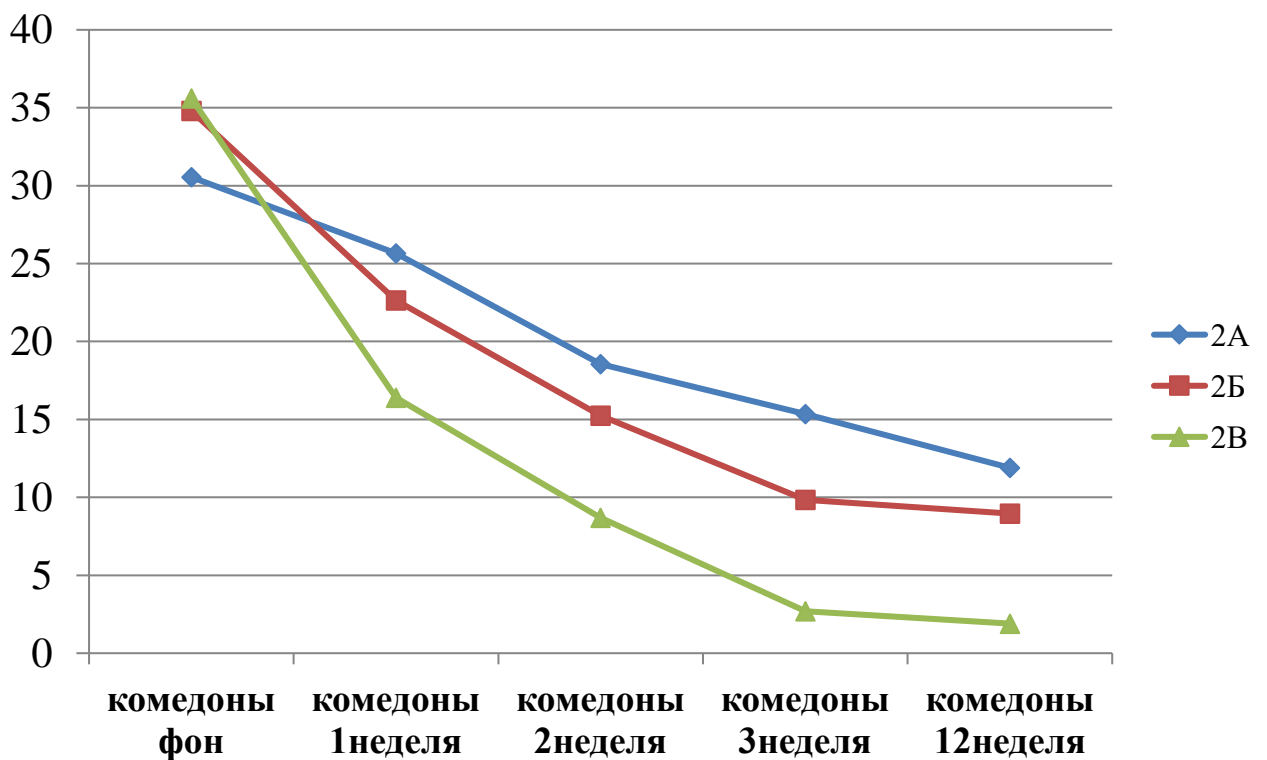


Рисунок 18 – Динамика регресса комедонов в лечебных подгруппах у больных со среднетяжелым акне

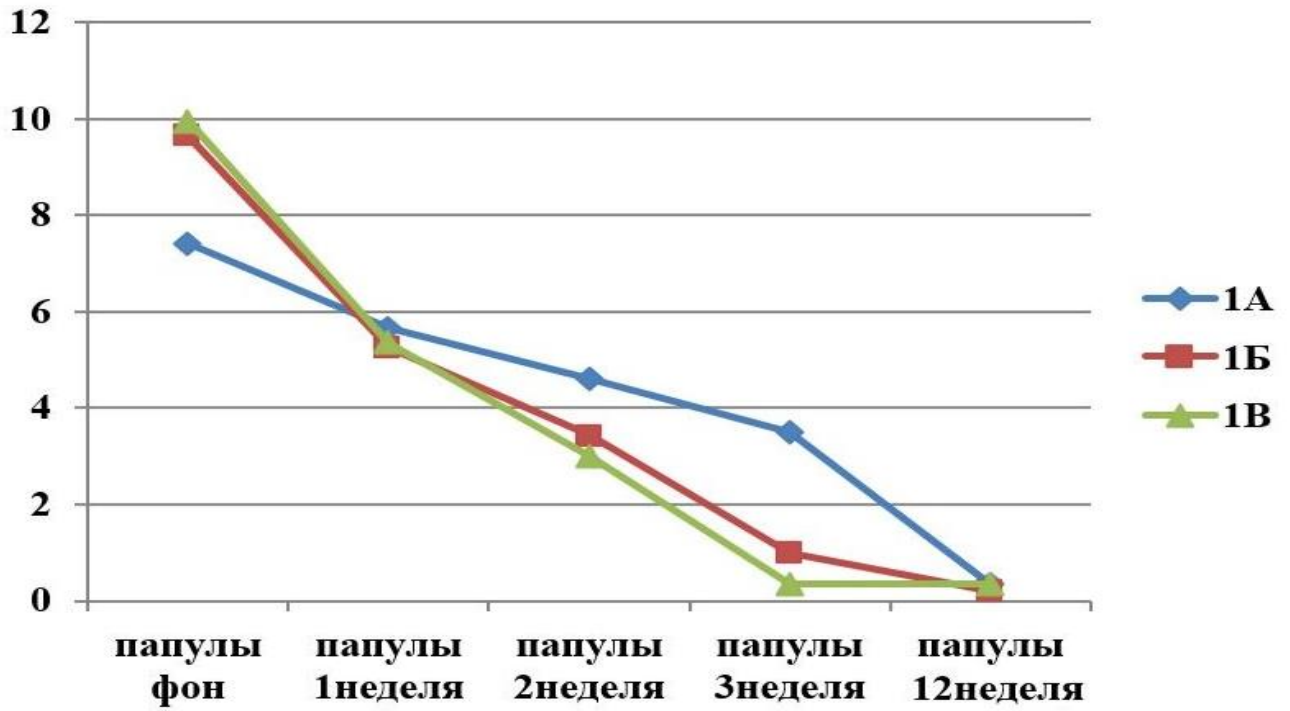


Рисунок 19 – Динамика регресса папулезных элементов в лечебных подгруппах у больных с легкой тяжестью течения акне

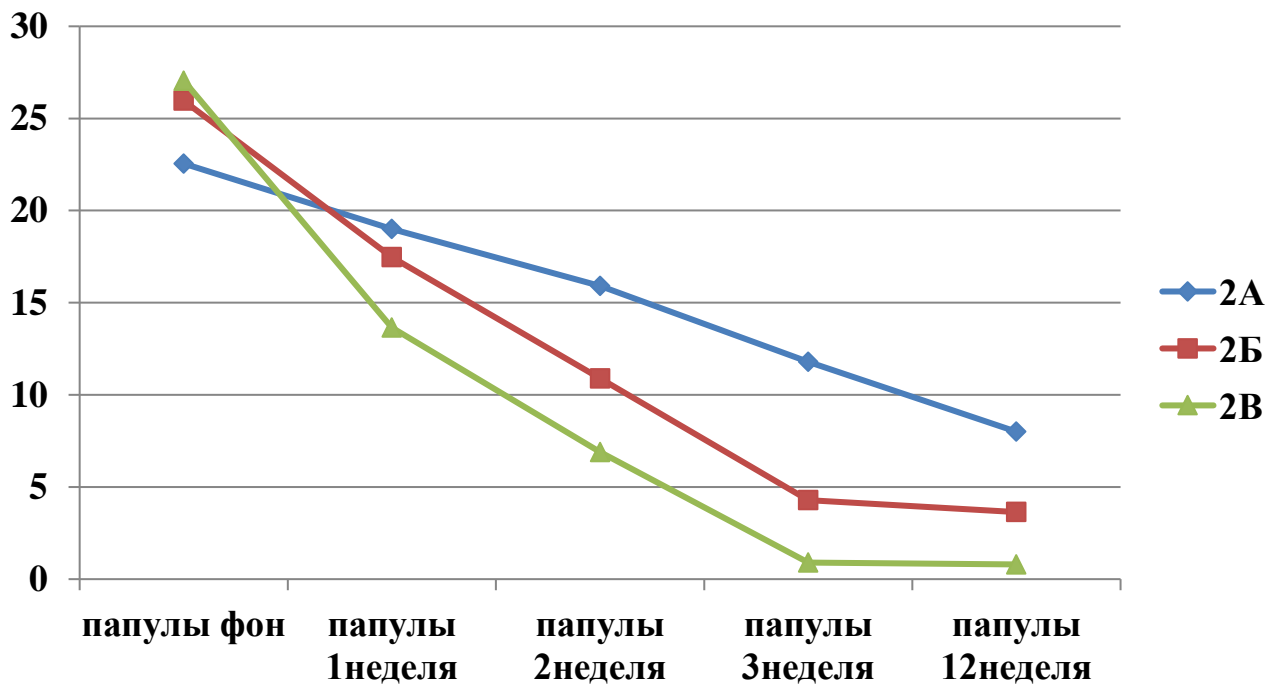


Рисунок 20 – Динамика регресса папулезных элементов в лечебных подгруппах у пациентов со среднетяжелым акне

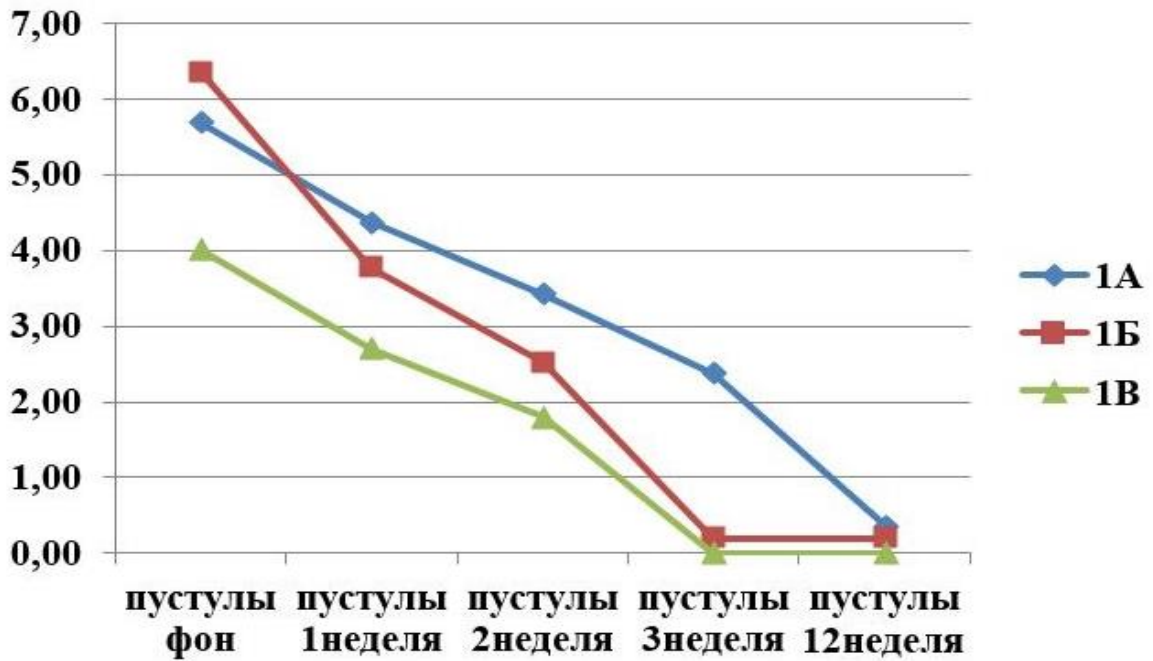


Рисунок 21 – Динамика регресса пустул в лечебных подгруппах у пациентов с легким акне

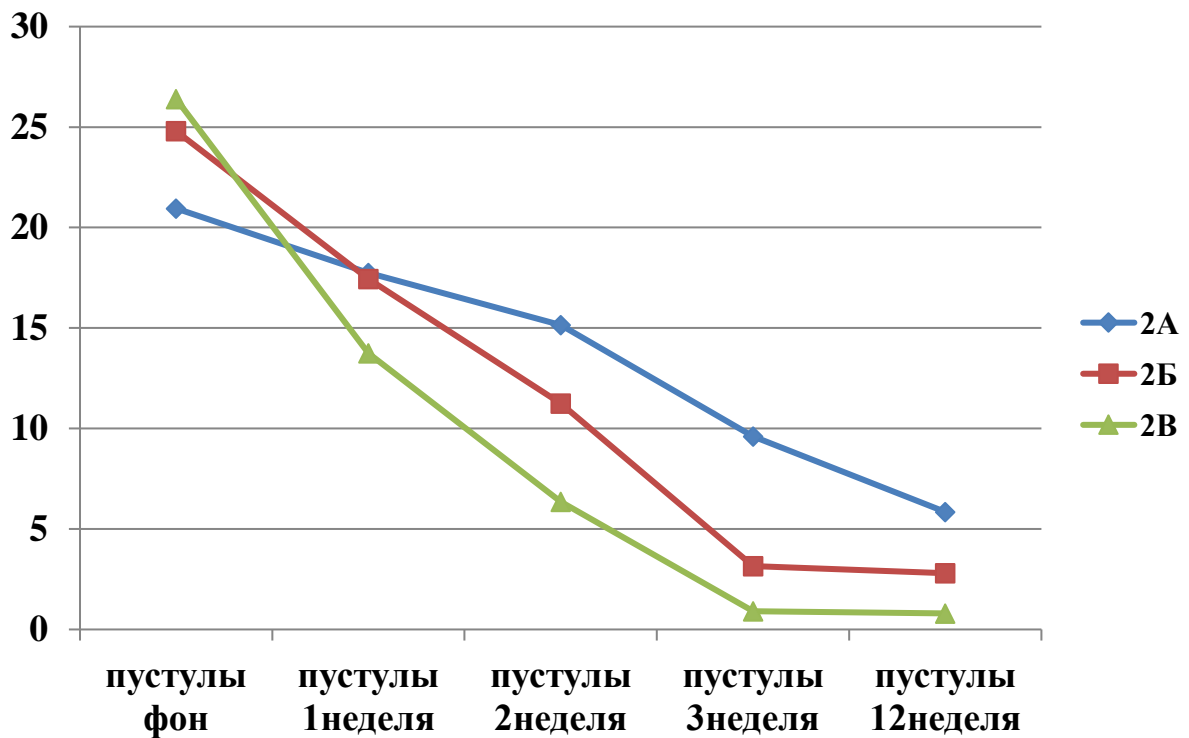


Рисунок 22 – Динамика регресса пустул в лечебных подгруппах у пациентов со среднетяжелым акне

Проведенные исследования показали, что в процессе лечения у больных акне выявлялись различные нежелательные побочные явления. К ним относились:

жжение кожи, усиливающаяся сухость кожных покровов, эритема, шелушение (Рисунок 23). Как правило, возникшие нежелательные побочные явления были легкими. Обычно при их появлении не возникала необходимость в отмене проводимой терапии, так как на последующих этапах лечения они спонтанно регрессировали. Лишь у одной пациентки, получавшей наружную терапию гелем, содержащим адапален и бензоил пероксид, в связи с возникшим чувством сильного жжения и появлением эритемы препарат, был временно отменен, однако через 5 дней (после стихания воспалительных явлений) лечение было продолжено. Наиболее разнообразные и выраженные нежелательные побочные явления определялись у пациентов с акне, которым проводилась монотерапия гелем, содержащим адапален и бензол пероксид и, в гораздо меньшей степени, у больных акне, которым было назначено комбинированное лечение, включавшее наружное применение геля, содержащего адапален и бензоил пероксид, в комбинации с ХАП. В группе пациентов, у которых для лечения акне была использована монотерапия ХАП (подгруппы 1Б и 2Б), лишь в двух случаях пациенты указывали на быстро исчезающее чувство зуда и покалывания в процессе непосредственной обработки кожи, а также на сухость кожи и слабо выраженное шелушение.

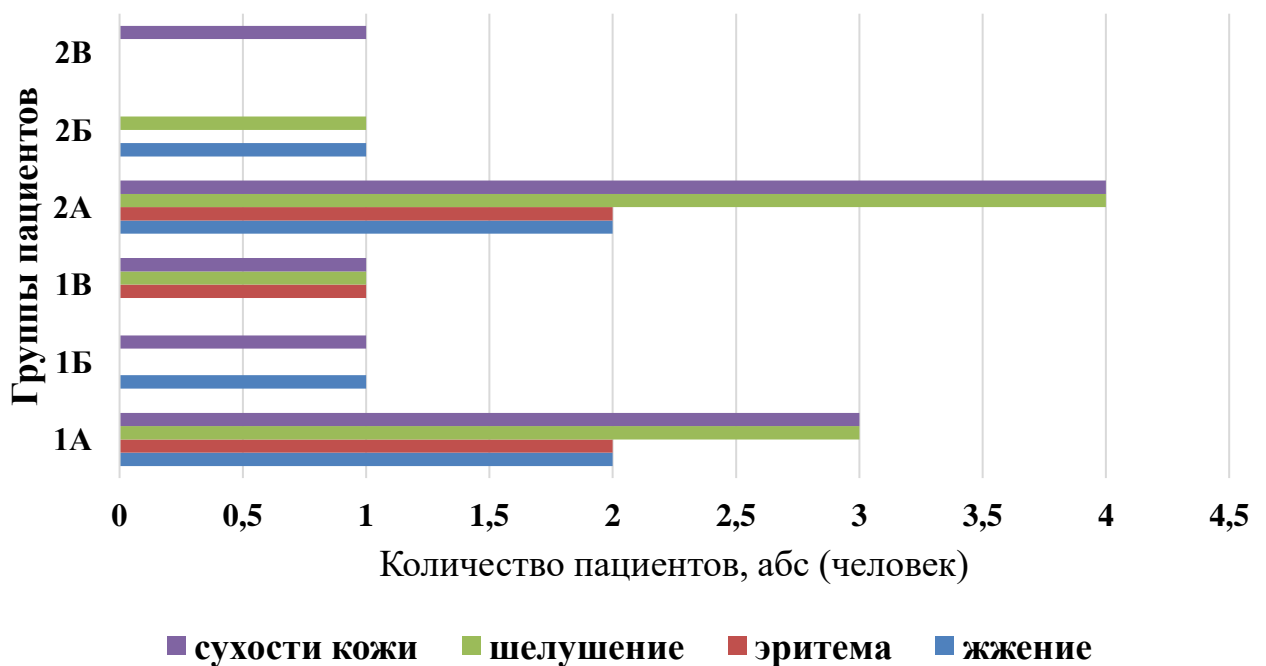


Рисунок 23 – Характеристика нежелательных явлений у больных акне

Важное значение в оценке клинической эффективности применяемых методов лечения приобрело изучение динамики дерматологического индекса акне (ДИА) в процессе лечения. 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 ХАП и сочетанную терапию (с $4,60\pm 0,60$ балла до $0,65\pm 0,93$ балла и с $9,44\pm 0,58$ балла до $0,8\pm 1,77$ балла соответственно (Таблица 13, Рисунок 24).

Таблица 13 – Вариации ДИА у пациентов с акне

Подгруппы	ДИА (в баллах) до лечения	ДИА (в баллах) после лечения	P
1А	$3,95\pm 1,0$	$1,00\pm 0,79$	$p=0.0001$, $p<0.05$
1Б	$4,56\pm 0,65$	$0,880\pm ,78$	$p=0.0001$, $p<0.05$
1В	$4,60\pm 0,60$	$0,65\pm 0,93$	$p=0.0001$, $p<0.05$
2А	$8,70\pm 0,57$	$4,20\pm 3,37$	$p=0.0001$, $p<0.05$
2Б	$9,44\pm 0,58$	$2,64\pm 2,83$	$p=0.0001$, $p<0.05$
2В	$9,50\pm 0,69$	$0,8\pm 1,77$	$p=0.0001$, $p<0.05$

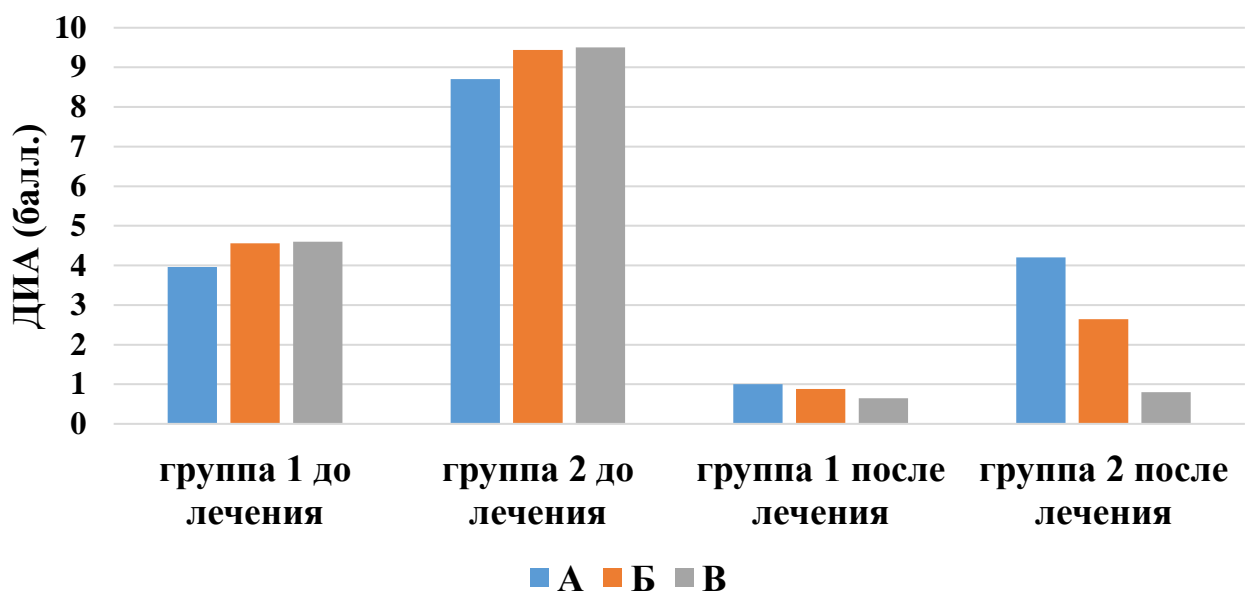


Рисунок 24 – Динамика ДИА у больных акне

После применения различных видов терапии отмечалось статистически значимое ($p=0.0001$, $p<0.05$) снижение индекса ДИКЖ, причём наиболее выраженное его уменьшение было отмечено у пациентов как с легким, так и среднетяжелым акне, получавших комплексное лечение, включавшее наружное применение геля, содержащего адапален и бензол пероксид и ХАП (Таблица 14, Рисунок 25). В этих случаях данный индекс снизился у пациентов с легким акне: у пациентов подгруппы 1А – на 48,4% и составил 4.65 ± 0.5 балла ($p=0.0001$, $p<0.05$), у пациентов подгруппы 1Б – на 73,9% и составил 2.44 ± 0.6 балла ($p=0.0001$, $p<0.05$), у пациентов подгруппы 1В – на 75,8% и составил 2.3 ± 0.5 балла ($p=0.0001$, $p<0.05$). У пациентов со среднетяжелым акне ДИКЖ снизился: в подгруппе 2А – на 58,1% и составил 4.65 ± 0.5 балла ($p=0.0001$, $p<0.05$), в подгруппе 2Б – на 77,5% и составил 2.52 ± 0.5 балла ($p=0.0001$, $p<0.05$), в подгруппе 2В – на 78,9% и составил 2.4 ± 0.5 балла ($p=0.0001$, $p<0.05$).

Таблица 14 – Дерматологический индекс качества жизни пациентов с акне до и после лечения

Подгруппы	ДИКЖ (в баллах) до лечения	ДИКЖ (в баллах) после лечения	Р
1А	9.0 ± 0.6	4.65 ± 0.5	$p=0.0001$, $p<0.05$
1Б	9.36 ± 0.6	2.44 ± 0.6	$p=0.0001$, $p<0.05$
1В	9.5 ± 0.6	2.3 ± 0.5	$p=0.0001$, $p<0.05$
2А	11.1 ± 1.6	4.65 ± 0.6	$p=0.0001$, $p<0.05$
2Б	11.12 ± 1.6	2.52 ± 0.5	$p=0.0001$, $p<0.05$
2В	11.35 ± 1.4	2.4 ± 0.5	$p=0.0001$, $p<0.05$

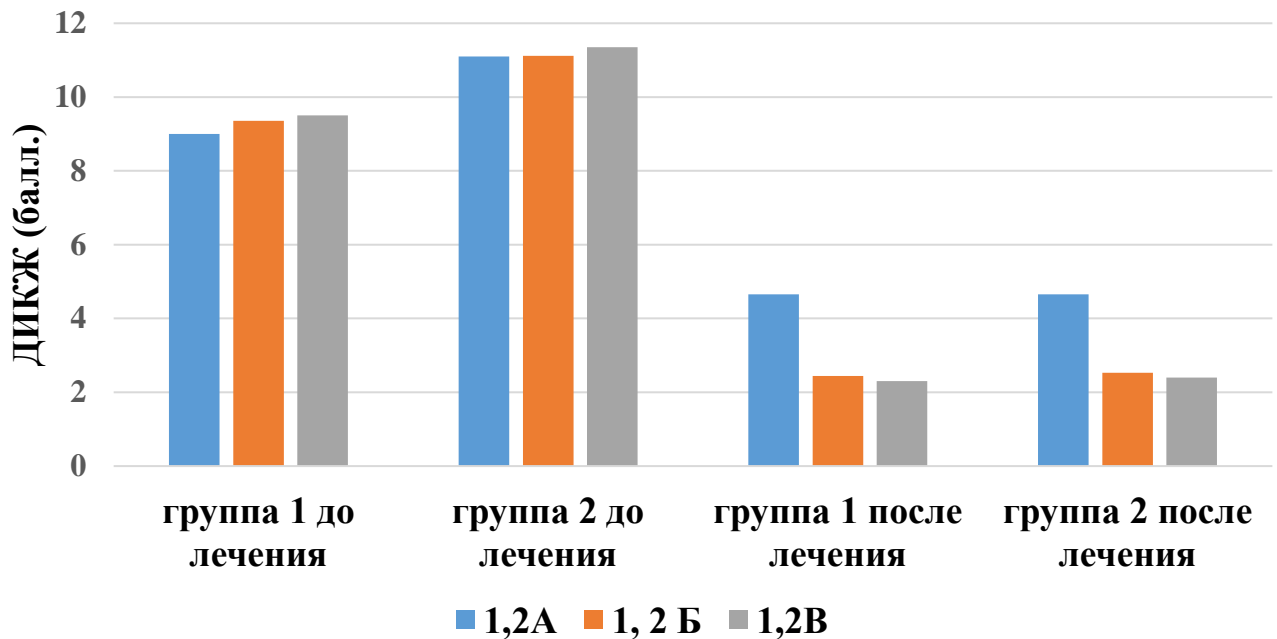


Рисунок 25 – Динамика ДИКЖ у больных акне

Результаты применения различных методов терапии пациентов с акне продемонстрированы на Рисунках 26 и 27 и в Таблице 15. Представленные данные убедительно свидетельствуют о том, что наиболее значительное положительное терапевтическое действие на течение заболевания у больных акне оказывала комплексная терапия (ХАП и комбинированного геля адапалена и бензоил пероксида), менее выраженным был клинический эффект при применении монотерапии ХАП. Так, у пациентов с легким акне состояние клинического излечения было достигнуто у 50% исследуемых при использовании комплексной терапии, у 36% пациентов при применении монотерапии ХАП и лишь в 20% случаев – при топической терапии комбинированным гелем адапалена и бензоил пероксида. Сходные тенденции выявлялись и у лиц со среднетяжелым акне. При применении комплексной терапии полного регресса патологического процесса у больных акне со средней тяжестью течения дерматоза удалось достигнуть в 55% случаев, при использовании монотерапии ХАП – в 36% случаев, в 20% случаев – при назначении топической терапии гелем адапалена и бензоил пероксида. Отсутствие клинического эффекта констатировано при назначении топической

терапии гелем адапалена и бензоил пероксида у двух пациентов (одного – с легким акне и у одного пациента со среднетяжелым акне).

Таблица 15 – Клиническая эффективность лечения больных акне

	Подгруппы	Излечение	Значит. улучшение	Улучшение	Без эффекта	Всего	P	Критерий
Группа 1	А	4 (20%)	9 (45%)	6 (30%)	1 (5%)	20	p=0.193 2	Критерий хи-квадрат 6.079, ст. свободы 4
	Б	9 (36%)	10 (40%)	6 (24%)	0 (0%)	25		
	В	10 (50%)	9 (45%)	1 (5%)	0 (0%)	20		
Группа 2	А	4 (20%)	8 (40%)	7 (35%)	1 (5%)	20	p=0.102 8	Критерий хи-квадрат 7.708, ст. свободы 4
	Б	9 (36%)	9 (36%)	7 (28%)	0 (0%)	25		
	В	11 (55%)	8 (40%)	1 (5%)	0 (0%)	20		

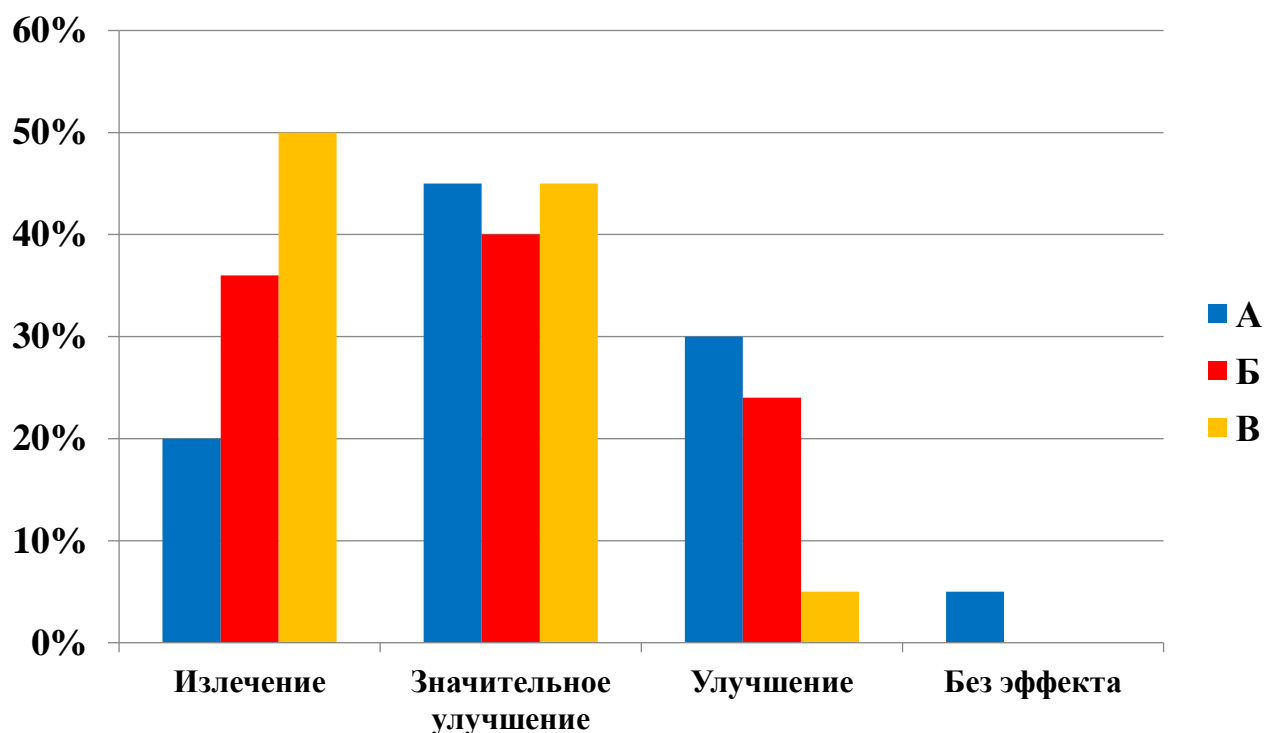


Рисунок 26 – Клиническая эффективность лечения больных легким акне

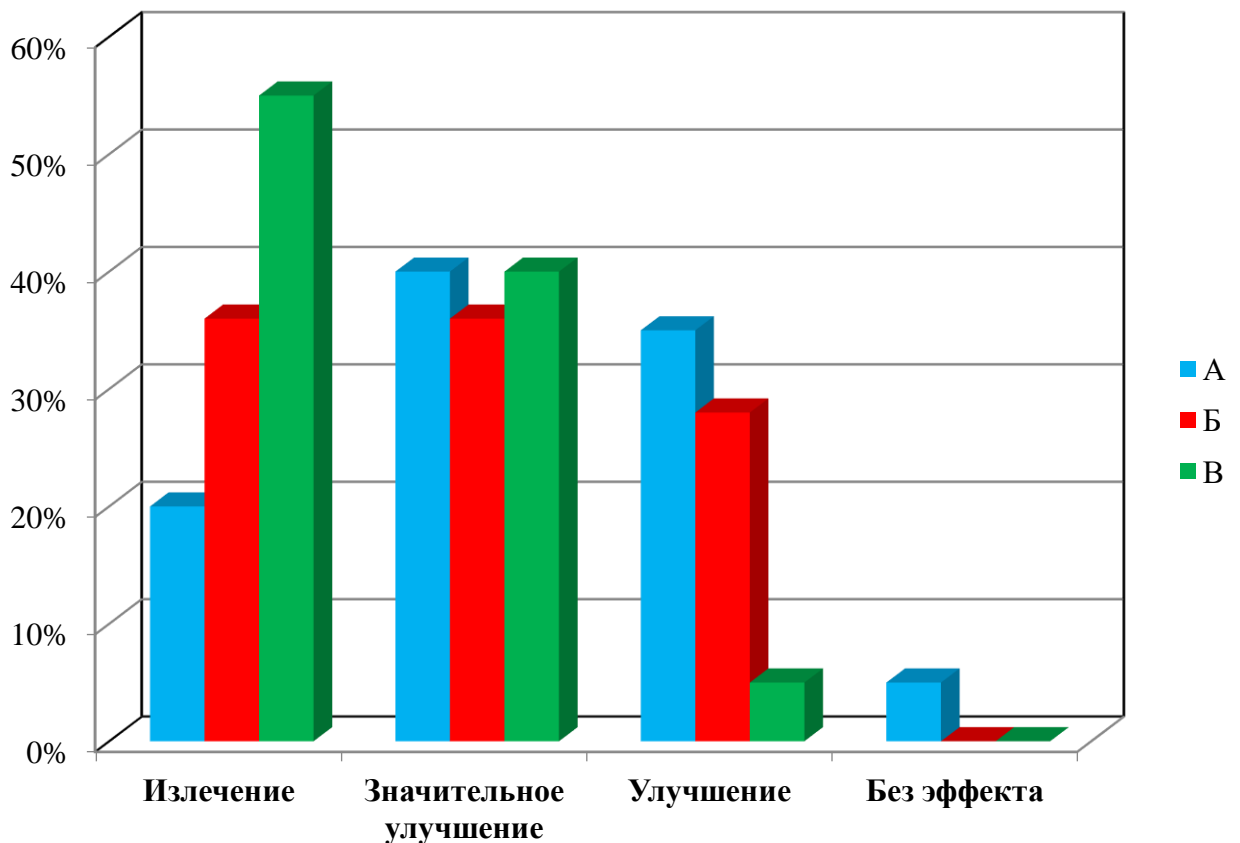


Рисунок 27 – Клиническая эффективность лечения пациентов акне со среднетяжелым акне

Иллюстрируем вышеизложенное следующим клиническим наблюдением.

Больная Л., 17 лет обратилась на кафедру дерматовенерологии педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России с жалобами на высыпания на коже лица. Считает себя больной в течение двух лет, с момента, когда впервые заметила появление гнойничковых элементов на коже лица. Обратилась в медицинский центр к дерматологу, где с диагнозом акне получала разнообразную наружную терапию, включавшую применение таких наружных средств как гель «Скинорен» (азелаиновая кислота 15%), гель «Базирон АС» (бензоила пероксид 5%), гель «Дифферин» (адапален 0,1%). Отмечает, что после некоторого улучшения, наступавшего в процессе проводимого лечения вышеуказанными топическими препаратами и выразившегося в уменьшении

количества свежих элементов, вновь наступало обострение воспалительного процесса, в связи с чем и обратилась в клинику.

При осмотре (Рисунок 28) status localis: Кожный процесс носил симметричный подостро воспалительный характер, располагаясь в основном на коже лица. Клиническая картина заболевания была представлена многочисленными открытыми и закрытыми комедонами, множественными папуло-пустулезными элементами. Кожа лица выглядела сальной, маслянистой. Диагноз: акне средней степени тяжести.

При лабораторном обследовании: цитологический, биохимический анализ крови, общий анализ мочи в пределах нормы. Из отделяемого пустул высеяны *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus hominis*, *Staphylococcus haemolyticus* и *Cutibacterium acnes*. При изучении степени обсеменённости микроорганизмами элементов акне по активности роста *Staphylococcus aureus* в питательной среде выявлен обильный рост (>100 колоний). рН – 7,1 у.е., показатель гидратации – 59,2 у.е., показатель ТЭПВ - 8,6 гр/час/м², показатель себуметрии – 54,5 у.е.



Рисунок 28 – Пациентка Л. До лечения

Амбулаторно получила 20 ежедневных сеансов ХАП и топическую терапию гелем, содержащим адапален 0,1% и бензоил пероксид 2,5%, на протяжении 21 дня.

В результате лечения кожный процесс полностью разрешился (Рисунок 29).



Рисунок 29 – Пациентка Л. После лечения

При повторном микробиологическом исследовании выявлено значительное уменьшение уровня микробной колонизации. Произошла полная санация кожи от *Cutibacterium acnes*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus hominis*. По активности роста *Staphylococcus aureus* в питательной среде выявлен лишь скудный рост колоний. pH – 4,8 у.е., показатель гидратации – 63,1 у.е., показатель ТЭПВ – 6,6 гр/час/м², показатель себуметрии – 48,1 у.е.

Динамическое наблюдение после проведенного лечения осуществлялось за 100 пациентами с легким и среднетяжелым акне в период от 3-х месяцев до 1 года и более (Таблица 16).

Таблица 16. Результаты динамического наблюдения за больными акне

Группа пациентов	Подгруппа пациентов	Длительность клинической ремиссии							
		До 3-х месяцев		3–6 месяцев		6–12 месяцев		Свыше 1 года	
		Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%
Группа 1	А	2	15,4	3	23,1	4	30,8	4	30,8
	Б	-	-	3	15,7	6	31,6	10	52,7
	В	-	-	-	-	6	31,6	13	68,4
Группа 2	А	3	25	3	25	2	16,7	4	33,3
	Б	-	-	4	22,2	5	27,8	9	50
	В	-	-	-	-	7	36,9	12	63,1

Как видно из Таблицы 16, 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 среднетяжелым акне, получавших комплексное лечение, и у 9 (50,0%) – после курсового применения монотерапии ХАП.

Всем больным с рецидивами акне (9 пациентов) была назначена комплексная терапия, позволившая во всех случаях добиться полного разрешения патологического процесса.

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 30, 31). 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 среднетяжелым 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.

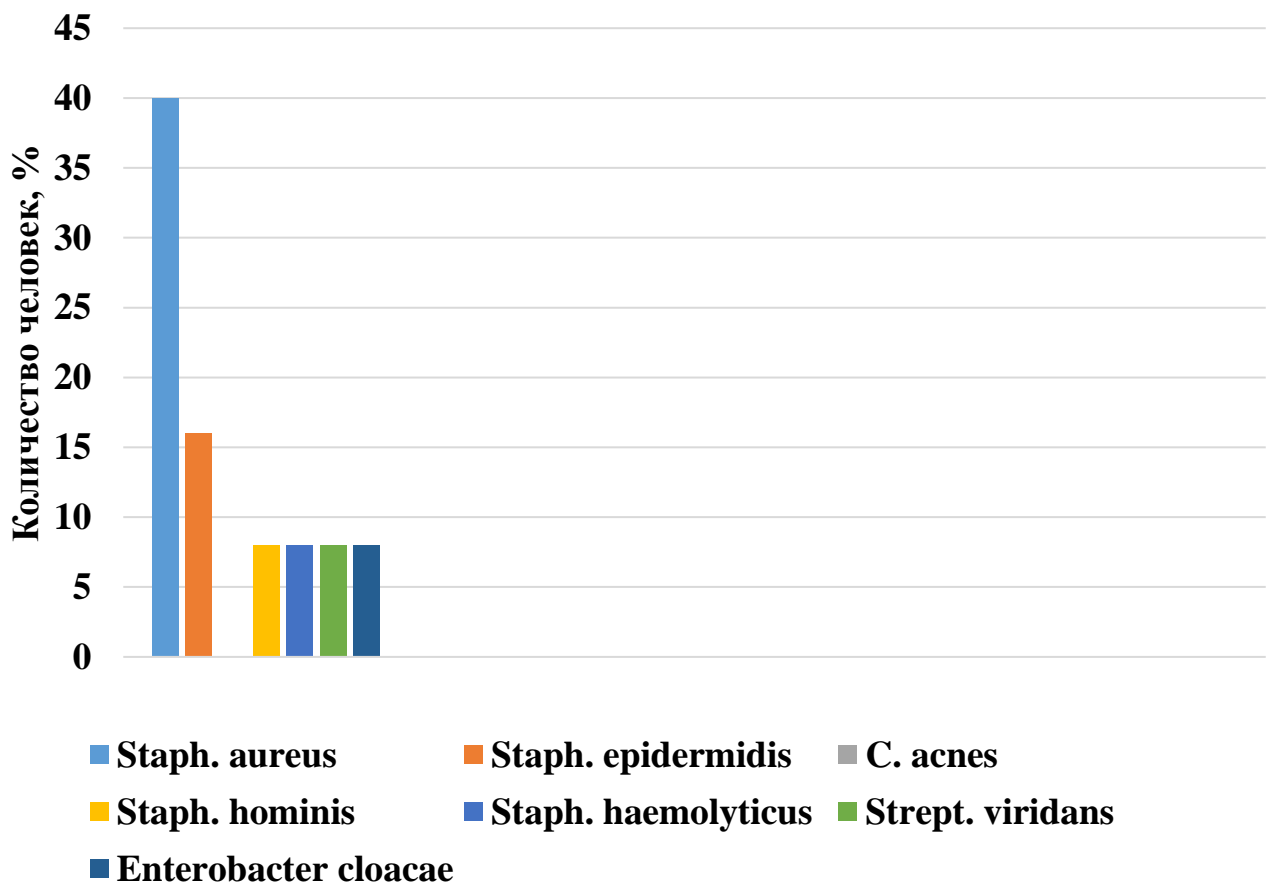


Рисунок 30 – Характеристика микробиоты у пациентов с легким акне после лечения ХАП

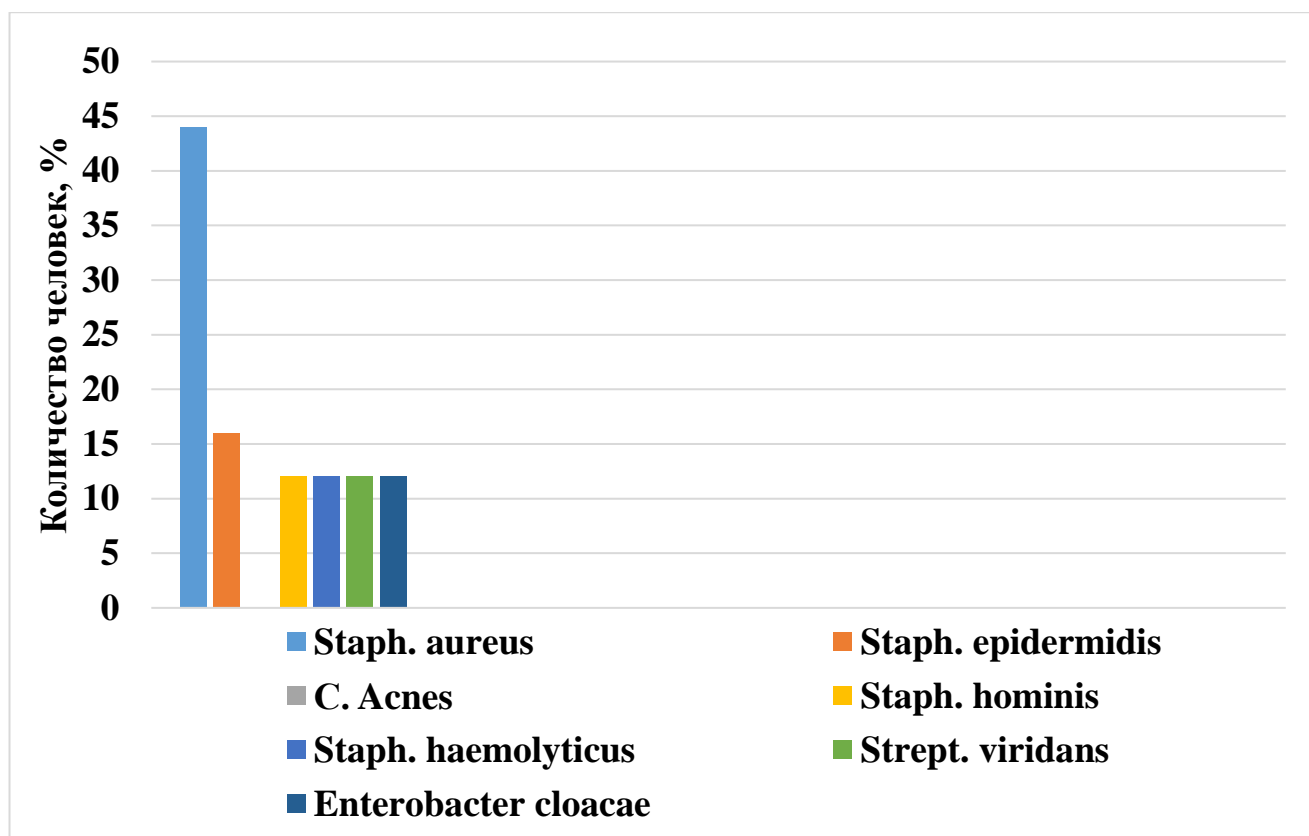


Рисунок 31 – Характеристика микробиоты у пациентов со среднетяжелым акне после лечения ХАП

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 пациентов (12%) с легким и у 2-х (8%) пациентов со среднетяжелым акне (Таблицы 17, 18).

Таблица 17 – Активность колонизации *S.aureus* акне элементов до и после проведения терапии ХАП у пациентов с легким акне

Активность роста <i>S.aureus</i>	Пациенты (n=25), количество			
	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 18 – 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), количество			
	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

Результаты изучения действия применённых в исследовании различных лечебных методик показали, что под их воздействием у всех пациентов наблюдалось снижение показателя рН кожи лица. 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 (Таблицы 19, 20).

Такие выводы нашли свое подтверждение в результатах корнеометрии. Назначение холодной атмосферной плазмы вне зависимости от особенностей клинического течения данного дерматоза способствовало восстановлению нормального кислотно-щелочного баланса кожи и фолликулов как в процессе монотерапии (в подгруппе 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] ($p=0.0001$, $p<0.05$)), что наглядно представлено на Рисунках 32 и 33.

Таблица 19 – 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 20 – 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)	$p=0.0001$, $p<0.05$	$p=0.0001$, $p<0.05$		

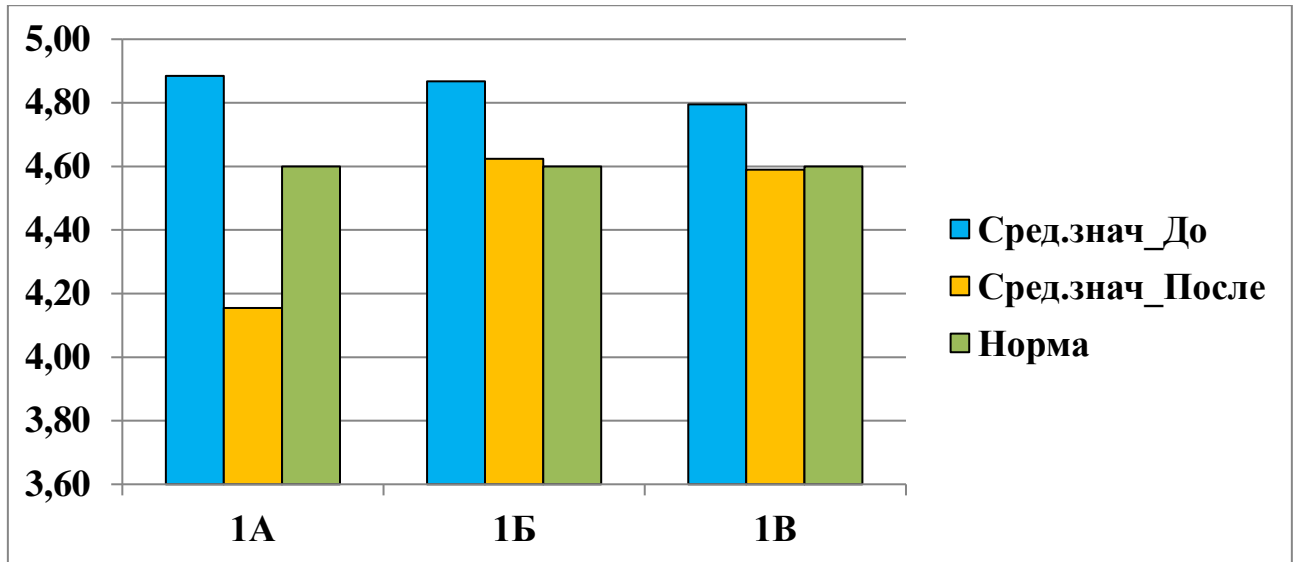


Рисунок 32 – Динамика рН кожи у пациентов с легким акне в процессе применения различных методов лечения

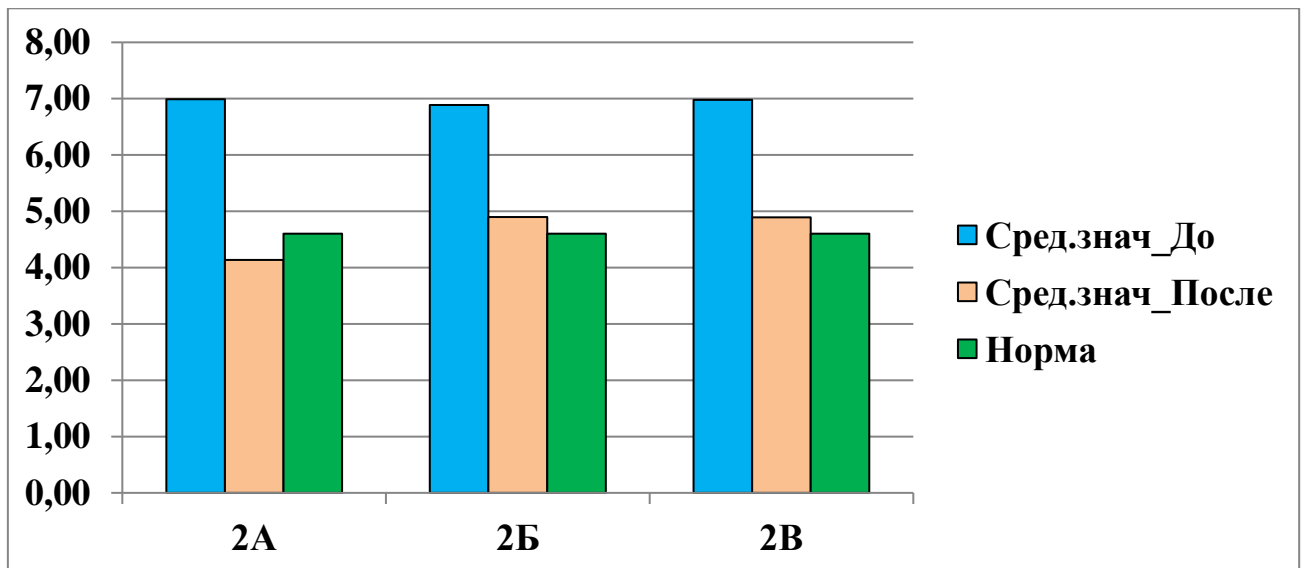


Рисунок 33 – Динамика рН кожи у пациентов больных среднетяжелым акне в процессе лечения

Изучение результатов проведенных исследований показало, что влияние различных лечебных методик на степень увлажненности кожи носило разнонаправленный характер (Таблицы 21, 22). Так, влажность кожи после окончания наружной терапии гелем, содержащим адапален 0,1% и бензоил пероксид 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 (уровень влажности в исходном фоне 63,50 у.е. [63,18; 63,82], после лечения 63,95 у.е. [63,63; 64,27] (различия статистически не значимые $p=0.0678$, $p>0.05$)) (Рисунок 34). В подгруппе 2В рост показателя гидратации носил статистически значимый характер: с 59,35 у.е. [58,68; 60,02] до 63,50 у.е. [62,86; 64,14] ($p=0.0001$, $p<0.05$) (Рисунок 35).

Таблица 21 – 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 22 – 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	

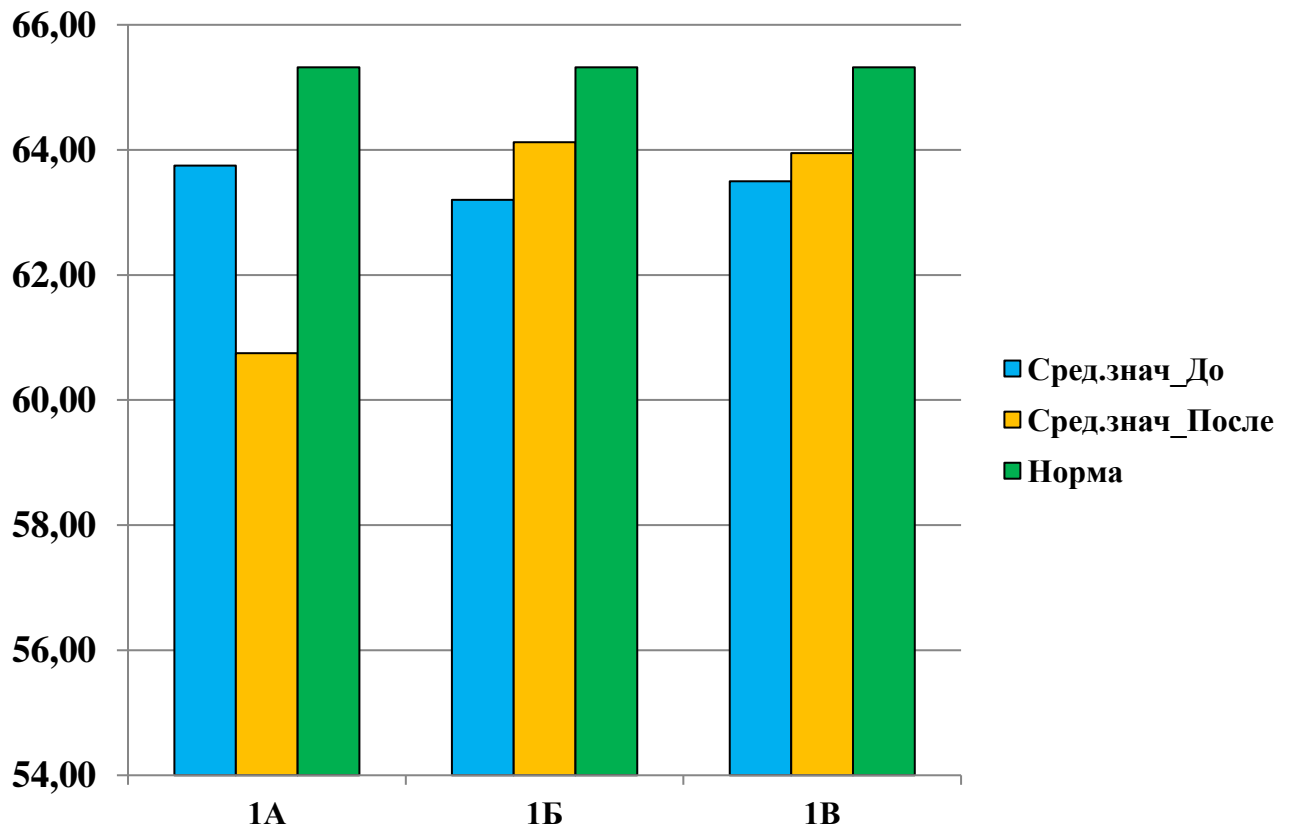


Рисунок 34 – Динамика показателя гидратации кожи у пациентов с легким акне в процессе применения различных методов лечения

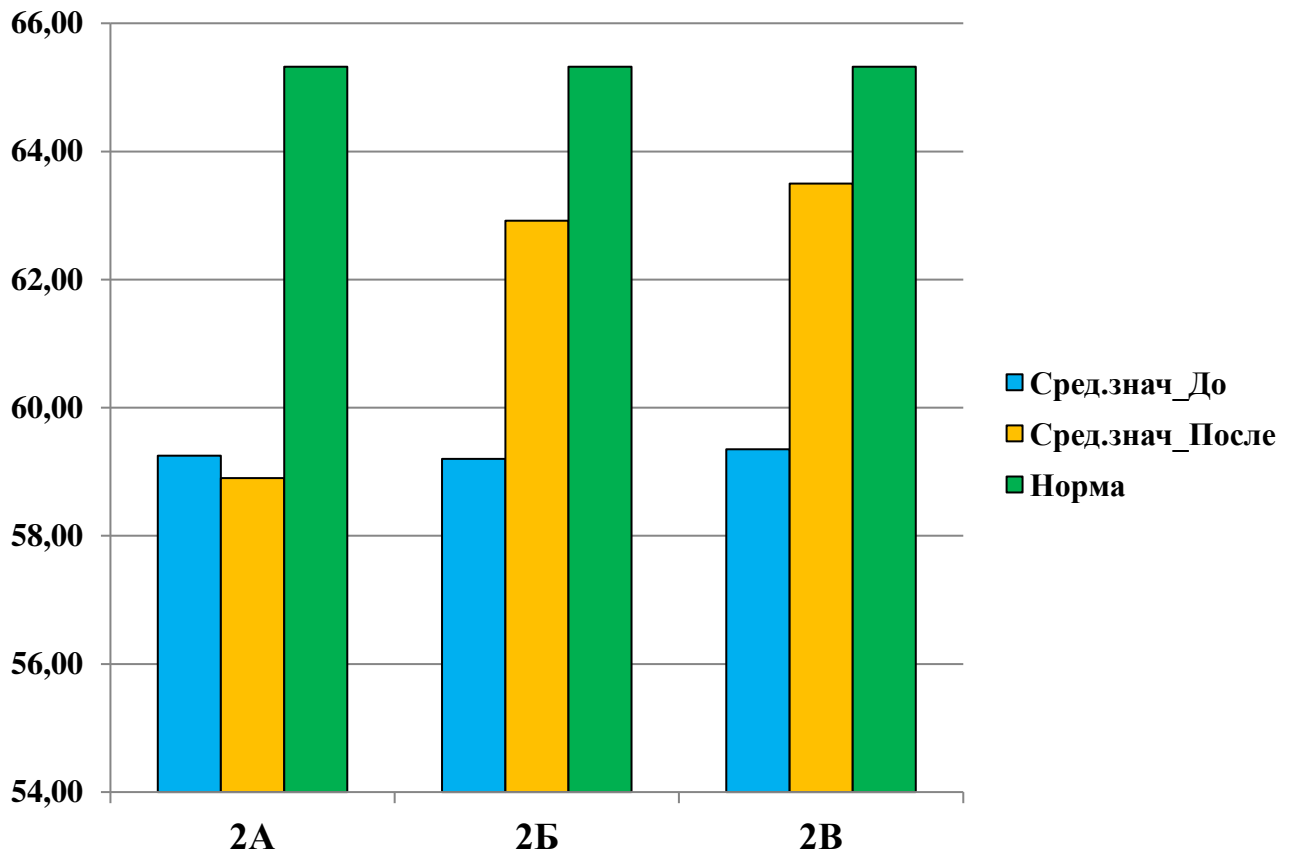


Рисунок 35 – Динамика показателя гидратации кожи у пациентов со среднетяжелым акне в процессе применения различных методов лечения

Обобщение результатов проведенных исследований показало, что использованные в данной работе лечебные методики оказали в той или иной степени воздействие на уровень трансэпидермальной потери влаги (ТЭПВ) (Таблица 23). Под влиянием наружной терапии гелем, содержащим адапален 0,1% с 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] (Рисунок 36), 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 оно было у пациентов со среднетяжелым течением 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) (Рисунок 37).

Таблица 23 – Динамика изменений показателя ТЭПВ у пациентов с акне в процессе применения различных методов лечения

Показатель	Группа с легким акне			
	А n=20	Б n=25	В n=20	Р (Краскела-Уоллиса)
ТЭПВ (гр/час/м²)				
До лечения	6.82±0.19	6.84±0.18	6.79±0.18	P=0.6576, p>0.05
После лечения	7.29±0.25	6.36±0.07	6.405±0.08	P=0.0001, p<0.05
Р (Вилкоксона)	P=0.0014, p<0.05	P=0.0001, p<0.05	P=0.0001, p<0.0	
Показатель	Группа с акне средней тяжестью			
	А n=20	Б n=25	В n=20	Р (Краскела-Уоллиса)
ТЭПВ (гр/час/м²)				
До лечения	8.54±0.13	8.56±0.13	8.58±0.12	p=0.4432, p>0.05
После лечения	8.83±0.2	6.5±0.12	6.63±0.2	p=0.0001, p<0.05
Р (Вилкоксона)	p=0.0033, p<0.05	p=0.0001, p<0.05	p=0.0001, p<0.05	

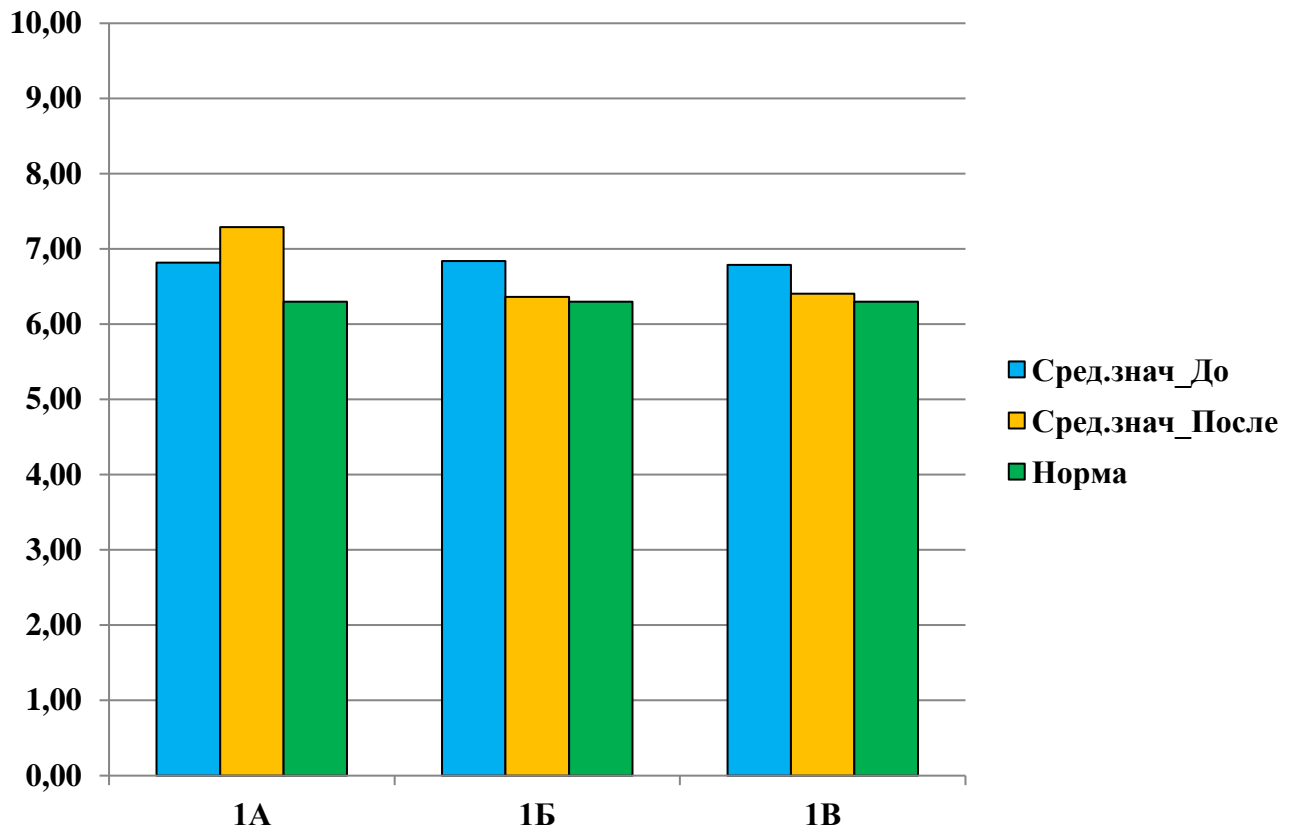


Рисунок 36 – Динамика изменений показателя ТЭПВ у пациентов с легким акне в процессе применения различных методов лечения

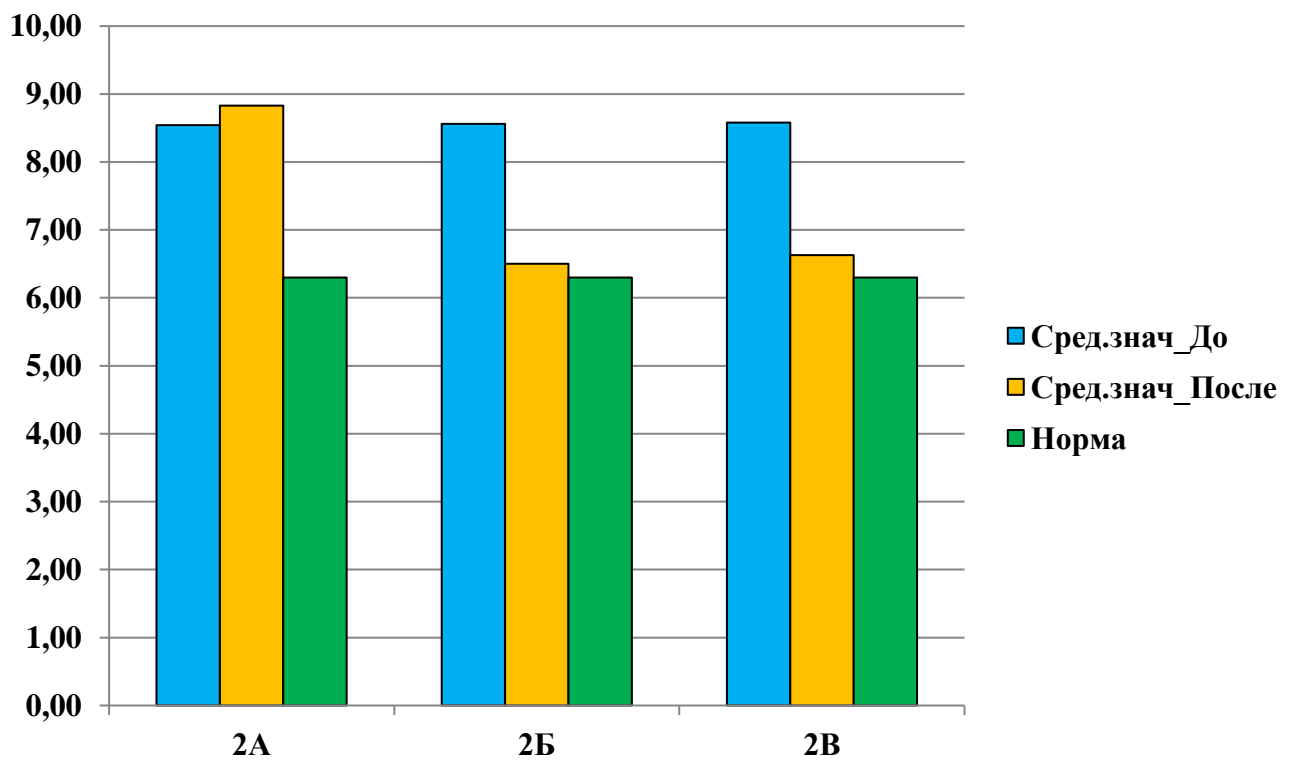


Рисунок 37 – Динамика изменений показателя ТЭПВ у пациентов со среднетяжелым акне в процессе применения различных методов лечения

Проведенные исследования показали, что примененные при лечении пациентов терапевтические методики обладали себосупрессивным воздействием, оказывая таким образом влияние патогенетического характера на течение воспалительного процесса (Таблицы 24, 25). Наиболее выраженное снижение показателей себуметрии отмечено у пациентов с легким и среднетяжелым акне, получавших топическую терапию гелем, содержащим адапален 0,1% и бензоил пероксидом 2,5% (Рисунки 38, 39). 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].

Таблица 24 – Результаты исследования показателей себуметрии у пациентов с легким акне (группа 1) в процессе применения различных методов лечения

Показатель	Группа с легкой степенью акне			
	А n=20	Б n=25	В n=20	Р (Краскела-Уоллиса)
Показатель себуметрии (у.е.)				
До лечения	53.6±2.26	54.04±1.95	54.16±1.84	p=0.4203, p>0.05
После лечения	43.7±1.86	49.19±1.3	48.39±1.26	p=0.0001, p<0.05
Р (Вилкоксона)	p=0.0001, p<0.05	p=0.0001, p<0.05	p=0.0001, p<0.05	

Таблица 25 - Результаты исследования показателей себуметрии у пациентов со среднетяжелым акне (группа 2) в процессе применения различных методов лечения

Показатель	Группа со среднетяжелым акне			
	А n=20	Б n=25	В n=20	Р (Краскела-Уоллиса)
Показатель себуметрии (у.е.)				
До лечения	54.47±1.55	54.54±1.41	54.44±1.16	p=0.9334, p=0.05
После лечения	43.5±1.57	49.24±1.26	48.64±1	p=0.0001, p<0.05
Р (Вилкоксона)	p=0.0001, p<0.05	p=0.0001, p<0.05	p=0.0001, p<0.05	

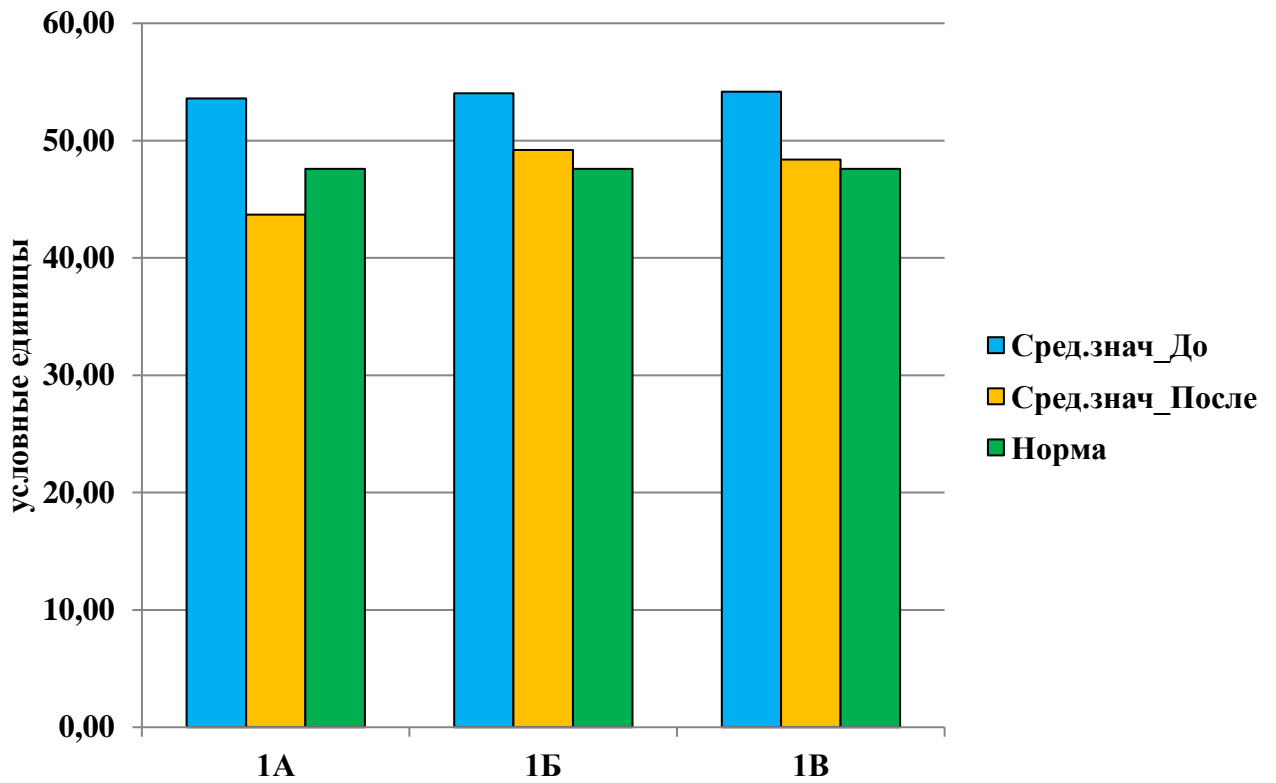


Рисунок 38 – Динамика изменений показателя себуметрии у пациентов с акне в процессе применения различных методов лечения

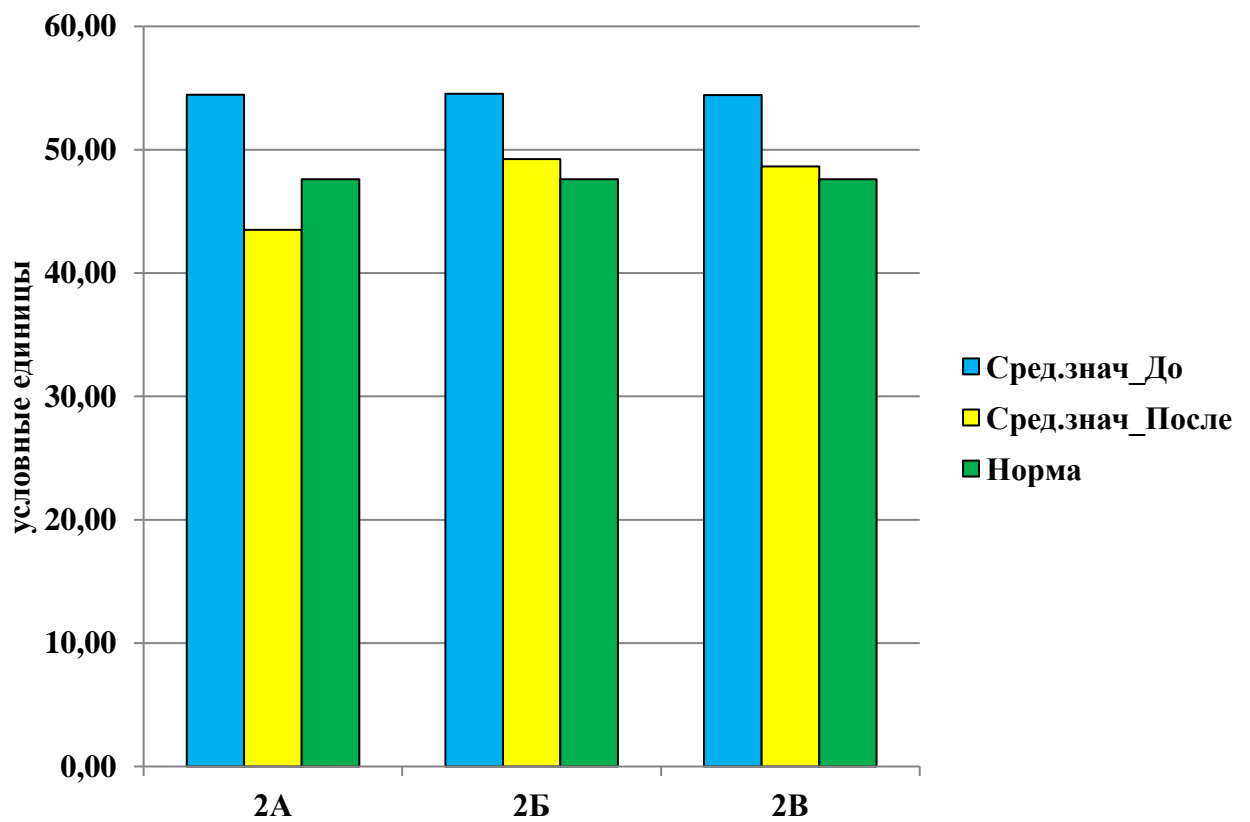


Рисунок 39 – Динамика изменений показателя себуметрии у пациентов со среднетяжелым акне в процессе применения различных методов лечения

ГЛАВА 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема акне является чрезвычайно актуальной ввиду широкой распространенности, значительной частоты торпидных и осложненных разновидностей дерматоза. Согласно современным представлениям акне рассматривают как мультифакторное заболевание, развитие которого происходит на фоне комплекса взаимосвязанных патогенетических механизмов. Анализ состояния современного процесса по изучению этиопатогенеза акне дает основания считать, что дальнейшая разработка вопроса о значимости нарушений микробиома кожи и основных функциональных параметров кожного барьера позволят уточнить тонкие механизмы развития заболевания. До настоящего времени не потерял интерес к разработке новых видов лечения акне, так как рекомендованные схемы длительного применения топических комбинированных препаратов, включающие ретиноиды, антибиотики и бензоила пероксид нередко вызывают побочные эффекты и в целом ряде случаев недостаточно эффективны. В связи с этим дальнейшие исследования клинических эффектов при использовании ХАП низкотемпературного режима, обладающей выраженным бактерицидным и значительным противовоспалительным действием, являются весьма перспективными. Целью работы явилось разработка методики применения, изучение клинической эффективности, безопасности и механизмов терапевтического действия холодной атмосферной плазмы (ХАП) у больных акне.

В исследовании приняли участие 130 больных акне. Дизайн исследования был проспективным, открытым, сравнительным и рандомизированным.

В исследовании участвовали пациенты с диагнозом акне (с легкой и средней степенью тяжести дерматоза) и длительностью заболевания более 1 года. Пациенты, включенные в исследование, были рандомизированы в соотношении 1:1, 25:1 по трем подгруппам (в зависимости от проводимого лечения) входившим в одну из двух групп: группа 1 – пациенты с легким акне, группа 2 – со среднетяжелым акне). Возраст больных варьировал от 14 до 21 года (медиана возраста 17 лет). Статистически значимо частота пола «женский» 81 пациентка

превышала пол «мужской» (49 пациентов) ($p=0.0001$, $p < 0.05$) среди пациентов, принявших участие в исследовании.

Длительность течения воспалительного процесса у пациентов с акне составляла широкий временной интервал (от 6 месяцев до пяти и более лет). Из данных собранного анамнеза следует, что в прошлом больные получали разнообразные методы лечения (антибиотикотерапия, антиандрогенные и иммуноактивные препараты). В качестве наружной терапии пациентам ранее назначались: гель азелаиновая кислота 15%, гель бензоила пероксида 5%). Для оценки степени тяжести акне использовался Дерматологический Индекс Акне (ДИА), согласно которому выделены 2 группы больных акне: с легким и среднетяжелым акне. При первичном осмотре выявлено, что у подавляющего большинства пациентов воспалительный процесс протекал на фоне выраженных клинических проявлений себореи, в основном жирной ее разновидности. Клиническая картина акне характеризовалась ярким полиморфизмом. Изучение анамнеза и результатов клинико-лабораторных методов исследований показали, что среди соматических болезней чаще всего отмечался дисбактериоз. Интегральный показатель ДИКЖ, особенно у пациентов со среднетяжелым акне, был достаточно высоким, что объяснялось негативным влиянием заболевания на повседневную жизнь пациентов и особенно на их психоэмоциональную сферу. В результате проведенных бактериологических исследований выявлено, что микробиота отделяемого из комедонов и пустулезных элементов у пациентов с легким 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*. Причем доминирующее значение в колонизации акне элементов принадлежало *Staphylococcus aureus*, который высевался из содержимого акнеформных элементов у 20 (80%) больных, второе место по частоте обнаружения в мазках приходилось на *Cutibacterium acnes*, которая выявлялась у 6 (24%) пациентов. Бактериологические исследования, проведенные у пациентов со среднетяжелым акне, не выявили серьезных различий

в характеристике микробиоты по сравнению с аналогичными показателями у пациентов с легким акне за исключением содержания *Cutibacterium acnes*. Частота колонизации акнеформных элементов *Cutibacterium acnes* у пациентов со среднетяжелым акне была выше, и данный микроорганизм высеивался у 8 (32%) исследуемых. При изучении степени обсеменённости высыпаний микроорганизмами у пациентов с легким акне (по активности роста *Staphylococcus aureus* в питательной среде) у 7 (28%) пациентов выявлен обильный рост (>100 колоний), у 12 (48%) определен умеренный рост (10-100 колоний), у 1(4%) пациента выявлен скудный рост – (0 – 10 колоний). У пациентов со среднетяжелым акне уровень бактериальной обсеменённости элементов был выше аналогичных показателей пациентов с легким течением акне. Так, у 9 (36%) пациентов выявлен обильный рост (>100 колоний), у 13 (52%) определен умеренный рост (10–100 колоний). Скудный рост – (0–10 колоний) не выявлен ни в одном случае.

Большое внимание в работе было уделено изучению морфофункционального состояния кожи. Проведенные морфофункциональные исследования показали, что у подавляющего большинства пациентов с акне прослеживалось повышение значений показателя рН кожи. В то же время повышение уровня рН кожи у пациентов с легким акне не имело существенного различия с референсными значениями, в то время как у пациентов со среднетяжелым акне оно статистически значимо превышало референсные значения. Результаты проведенной корнеометрии показали, что у пациентов с акне, особенно со среднетяжелым акне, наблюдалось снижение увлажненности кожи ((59,26 у.е. [58,90; 59,62] при референсных значениях – 65,32 у.е. [64,05; 66,31]). В ходе исследований установлено, что у пациентов с акне наблюдалась более значительная потеря влаги по сравнению с референсными значениями. Наиболее выраженной была потеря кожей жидкости у пациентов со среднетяжелым акне (показатель ТЭПВ равнялся 8,56 грамм/час/м² [8,53; 8,59] при 6,3 грамм/час/м² [6,29; 6,39] у здоровых пациентов (p <0,05)), что способствовало ослаблению барьерных функций кожи. Обобщение данных проведенной клинико–лабораторной работы продемонстрировало, что у пациентов с акне наблюдалось повышение уровня

сальности кожи. Причем показатели себуметрии были статистически значимо повышены по сравнению с референсными значениями, как у пациентов с легким акне, так и среднетяжелым акне, что подчеркивало значительную восприимчивость кожи к негативному воздействию различных микробных ассоциаций. Эффективность проведенного лечения оценивалась через 12 недель после начала применения топического лечения у пациентов, входивших в подгруппу А, на 21 сутки после начала наружной терапии у подростков, входивших в подгруппы 1Б и 1В и через 21 день – у подростков, распределенных в подгруппы 2Б и 2В. Объективными результатами использованных в настоящей работе лечебных методик считались: клиническое выздоровление – полный регресс воспалительного процесса; значительное улучшение – угасание значительной доли высыпных элементов – уменьшение показателей ДИА на 75% и более по сравнению с исходным значением; улучшение – разрешение части высыпаний – снижение ДИА на 50% и более, но не выше 75%. Без эффекта – появление свежих элементов и отсутствие выраженной динамики разрешения воспалительного процесса к моменту окончания лечения.

Проведенные исследования показали, что в процессе лечения у больных акне выявлялись различные нежелательные побочные явления. К ним относились жжение кожи, усиливающаяся сухость кожных покровов, эритема, шелушение. Причем наиболее разнообразные и выраженные нежелательные побочные явления определялись у пациентов с акне, которым проводилась монотерапия гелем, содержащим адапален и бензоил пероксид.

После применения различных лечебных методик отмечалось статистически значимое ($p=0.0001$, $p<0.05$) снижение значений индекса ДИКЖ, причём наиболее выраженное его уменьшение было отмечено у пациентов как с легким, так и среднетяжелым акне, получавших комплексное лечение, включавшее наружное применение геля, содержащего адапален и бензоил пероксид и ХАП.

Анализ полученных данных показал, что в результате проведенного лечения наиболее выраженное падение значения ДИА ($p=0.0001$, $p<0.05$) отмечалось у пациентов с легким и среднетяжелым акне, получавших комплексную терапию

(ХАП и комбинированный гель), менее выраженным был клинический эффект при применении монотерапии холодной атмосферной плазмой (ХАП). 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 с акне средней степени тяжести, получавших комплексное лечение и у 9 (50,0%) - после курсового применения ХАП. На основании результатов проведенных клинических исследований был разработан алгоритм выбора терапии акне (Рисунок 40).



Рисунок 40. Алгоритм выбора терапии акне

Всем больным с рецидивами акне (9 пациентов) была назначена комплексная терапия, позволившая во всех случаях добиться полного разрешения патологического процесса.

При повторных микробиологических исследованиях после окончания терапии ХАП у больных, как с легкой, так и средней степенью тяжести акне выявлено значительное уменьшение уровня микробной колонизации. Так, показано, что под воздействием ХАП произошла полная санация кожи от *Cutibacterium acnes*. *Staphylococcus aureus* высевался у меньшего количества больных – у 7 (%) с легким течением и у 7 (%) со средним по тяжести течением акне. 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 пациентов (12%) с легким акне и у 2-х (8%) пациентов со среднетяжелым акне.

Результаты изучения действия применённых в исследовании различных лечебных методик показали, что под их воздействием у всех пациентов рН кожи снизился. Наиболее значительное снижение значения рН кожи выявлено у пациентов, получавших наружно гель, содержащий адапален 0,1% с бензоил пероксидом 2,5%. Показатель рН кожи после окончания наружной терапии данным гелем статистически значимо снизился ($p < 0.001$), оказавшись меньше референсных значений (4,6 у.е. [4,53; 4,76]), что способствовало обезвоживанию кожи, повышению сухости кожных покровов и возникновению побочных осложнений. Применение ХАП у пациентов как с легким, так и среднетяжелым акне позволило оказать нормализующее воздействие на рН кожи лица 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 [4,85; 4,94] ($p = 0.0001$, $p < 0.05$)), так и при комбинированном лечении (в подгруппе 1В рН в среднем рН снизился с 4,80 у.е. [4,69; 4,90] до 4,59 [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] ($p = 0.0001$, $p < 0.05$)). Выяснено, что наиболее значительный рост *Staph. aureus* наблюдается при рН ~7,5, а *S. acnes* при рН равном 6,0-6,5. Таким образом, восстановление оптимального уровня кислотно-щелочного баланса кожной под воздействием проводимой терапии ХАП, наряду с непосредственным антибактериальным эффектом, также оказывало в более поздний период угнетающее действие на размножение различных микробов, что было доказано в клинико-микробиологических исследованиях. Изучение результатов проведенных исследований показало, что влияние различных лечебных методик на степень увлажненности кожи носило разнонаправленный характер. После окончания топической терапии комбинированным гелем, содержащим адапален 0,1% с бензоил пероксидом 2,5%, показатель гидратации был значительно меньше референсных показателей (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 [63,74; 64,50] ($p=0.0117$, $p<0.05$), так и у пациентов со среднетяжелым акне в подгруппе 2Б (с 59,20 [58,58; 59,82] до 62,92 [62,01; 63,83] ($p=0.0001$, $p<0.05$)). При комбинированной терапии прослеживались аналогичные тенденции. Под влиянием наружной терапии гелем, содержащим адапален 0,1% с бензоил пероксидом 2,5%, показатель ТЭПВ повысился как в подгруппе 1А, так и в подгруппе 2А. 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 у пациентов со среднетяжелым 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.

Проведенные исследования показали, что примененные терапевтические методики оказывали себосупрессивное воздействие, селективно замедляя клеточно-опосредованный синтез секрета сальных желез и оказывая таким образом влияние патогенетического характера на течение воспалительного процесса у пациентов с акне. Наиболее выраженное снижение показателей себуметрии отмечено у пациентов, получавших топическую терапию гелем, содержащим адапален 0,1% и бензоил пероксидом 2,5%.

ВЫВОДЫ

1. Доминирующее значение в колонизации элементов у пациентов с акне принадлежало *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* и *Cutibacterium acnes*. Уровень бактериальной обсеменённости элементов акне (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 рН 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 себосупрессивным 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 пациентам с легким акне, при среднетяжелом акне рекомендовано комплексное лечение, включающее ХАП и топическое применение геля, содержащего адапален 0,1% и бензоил пероксид 2,5%, на протяжении 21 дня.
2. Противопоказанием для применения холодной атмосферной плазмы и комплексного лечения являются индивидуальная непереносимость препарата, содержащего адапален 0,1% и бензоил пероксид 2,5% и тяжелое акне.
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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

atcc 43300 – штамм метициллин-резистентный золотистый стафилококка

$1O_2$ – синглет-дельта кислород

ВАА-44 – штамм метициллин-резистентный золотистый стафилококка

CFU – колониеобразующая единица

CMV – цитомегаловирус

DBD – dielectric-barrier discharge, диэлектрический барьерный разряд

H_2O_2 – перекись кислорода

N – атомарный азот

N_2 – молекула азота

NO – оксид азота

O – атомарный кислород

O_2^- – супергидроксид

OH^- – гидроксил

$ONOO^-$ – пероксинитрит

pH – водородный показатель, демонстрирующий активность ионов водорода в растворе

TF-mRNA – тканевой фактор-мРНК

TGF – tissue growth factor, тканевой фактор роста

TGF- β 1 – tissue growth factor beta 1, тканевой фактор роста бета 1

TGF- β 2 – tissue growth factor beta 2, тканевой фактор роста бета 2

TNF- α – tumor necrosis factor-alpha, фактор некроза опухолей альфа

UV (UVB) – ультрафиолетовое излучение (ультрафиолетовое тип В излучение)

VEGF – vascular endothelial growth factor, эндотелиальный фактор роста сосудов

АТФазы – аденозинтрифосфатазы

АФА – активная форма азота

АФК – активная форма кислорода

АФК и А – активные формы кислорода и азота

ВАК – высшая аттестационная комиссия

ДИА – дерматологический индекс акне

ДИКЖ - дерматологический индекс качества жизни

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

КЖ – качество жизни

НЯ – нежелательные явления

РНК – рибонуклеиновая кислота

УФ-облучение (УФО) - ультрафиолетовое облучение

ХАП – холодная атмосферная плазма

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Андреева, Е.Н. Акне – болезнь цивилизации / Е.Н. Андреева, Е.В. Шереметьева, О.Р. Григорян, Ю.С. Абсатарова // Проблемы репродукции. – 2020. – Т. 26. - №1. – С. 6–12.
2. Андреев, Д.А. Фотодинамическая терапия – актуальная медицинская технология в лечении вульгарных угрей / Д.А. Андреев, А.А. Завьялов, Т.Н. Ермолаева, А.Г. Фисун, Е.И. Полякова, В.А. Дубовцева, Т.Е. Максимова // Вестник дерматологии и венерологии. – 2019. – Т. 95. – №6. – С. 44–54.
3. Арифов, С.С. Клиническое значение полиморфизма rs1800629 RS1800629 гена TNF- α в патогенезе и клиническом течении вульгарных угрей / С.С. Арифов, Н.Н. Маликова, К.Т. Бобоев // Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. – 2019. – №1–2. – С. 36.
4. Сидоренко, О.А. Изучение микробиоты кожи у пациенток с поздними акне при лечении препаратом азелаиновой кислоты / О.А. Сидоренко, Е.А. Аркатова, Л.А/ Анисимова // Клиническая дерматология и венерология. – 2019. – Т.18. – №5. – С. 599–607.
5. Аркатова, Е.А. Особенности микробного пейзажа кожи у пациентов с акне на фоне приема системного изотретиноина / Е.А. Аркатова, О.А. Сидоренко, Е.Е. Сидоренко, В.В. Старостенко // Клиническая дерматология и венерология. – 2021. – Т.20. - №5. – С. 109–119.
6. Баринаова, А.Н. Этиология, патогенез, классификация и клиническая картина вульгарных угрей. Современный взгляд на проблему / А.Н. Баринаова // Российский семейный врач. – 2018. Т.22. - №3. – С.14-22.
7. Грязева, Н.В. Оценка качества жизни пациентов с акне тяжелой степени / Н.В. Грязева, А.В. Тамразова // Медицинский алфавит. – 2021. - №9. – С. 11–15.

8. 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.
9. Дворянкова, Е.В. Психиатрическая коморбидность и психоэмоциональный статус больных с акне / Е.В. Дворянкова, Н.А. Шевченко, О.В. Жукова // Медицинский совет. – 2022. – Т.16. - №13. – С. 38–46.
10. Дюдюн, А.Д. Современные возможности терапии вульгарных акне / А.Д. Дюдюн, Н.Ю. Резниченко, Р.А. Турсунов // Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. – 2018. - №.1-4. – С. 130–132.
11. 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.
12. Карамова, А.А. Новые подходы к лечению акне / А.А. Карамова, В.Ю. Уджуху, С.В. Кукало, Н.Н. Потеев // Вестник последипломного образования. – 2022. - №3. – С. 22–25.
13. 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.
14. Круглова, Л.С. Психические расстройства, социальная дезадаптация и качество жизни пациентов с акне и симптомами постакне / Л.С. Круглова, М.А. Самушия, А.М. Талыбова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2018. – Т.118. - №12. – С. 4–10.
15. Львов, А.Н. Перспективы в терапии акне: аналитический обзор / А.Н. Львов, М.С. Корнят, А.В. Игошина, А.Р. Назаренко // Клиническая дерматология и венерология. – 2019. Т.18. №2. – С. 115–128.
16. Ма, Ц. Антимикробные пептиды в терапии больных вульгарными угрями / Ц. Ма, Н.Г. Кочергин // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2019. – Т. 22. - №5–6. – С.185-191.

17. Ма, Ц. Микробиом и вульгарные угри / Ц. Ма, Н.Г. Кочергин // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2020. – Т. 23. - №6. – С. 388–394.
18. Масюкова, С.А. Акне: Проблема и решение / С.А. Масюкова, С.Н. Ахтямов// Consilium medicum. – 2002. Т.4. - №5. – С.217-223
19. Меланьина, А.А. Коммуникативная сфера лиц, страдающих кожными заболеваниями: акне, атопический дерматит, псориаз / А.А. Меланьина, Е.Е. Девальтовская // Мир педагогики и психологии: международный научно-практический журнал. – 2022. Т. 5. – №70. – С. 151–155
20. Монахов, С.А. Акне. Этиопатогенез, клиника, терапия. Методическое пособие для врачей / С.А. Монахов, О.Л. Иванов. – М. Bayer Health Care, 2012.
21. Николаева, Н.Н. Особенности комплексной терапии подростков с вульгарными угрями с позиции психологического консультирования / Н.Н. Николаева // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2020. – Т. 23. - №2. – С. 119–128.
22. Олисова, О.Ю. Новое в терапии акне лёгкой степени тяжести / О.Ю. Олисова, Е.Ю. Вертиева // Русский Медицинский Журнал (Дерматология). – 2018. – Т.8. - №11. – С. 83-85.
23. Орлов, Е.М. Категория эффективности в системе здравоохранения / Е.М. Орлов, О. Н. Соколова // Фундаментальные исследования. – 2010. – № 4. – С. 70-75.
24. Перламутров, Ю.Н. Новые возможности наружной терапии акне / Ю.Н. Перламутров, И.Ю. Голоусенко, К.Б. Ольховская // Врач. – 2019. – Т. 30. - № 9. – С. 70-72.
25. Подоплекина, Н.Д. Персонализированный подход в лечении акне с помощью световых технологий / Н.Д. Подоплекина, Е.В. Глаголева, А.В. Крылов А, Т.Г. Гришачева // Лазерная медицина. – 2021. – Т.25. - №S3.– С. 46.

26. Полын, И.В. Оценка психопатологических признаков у молодых людей с вульгарными угрями / И.В. Полын, Л.А. Порошина, Н.С. Цитко // Косметология. – 2019. – Т. 5. - №1. – С. 30–36.
27. Микробный биоценоз кожи и его роль в течении пиодермии у детей: автореферат дис. ... кандидата медицинских наук: 14.00.11, 03.00.07 / Воен.-мед. акад. им. С.М. Кирова. - Санкт-Петербург, 2007. - 20 с.
28. Потекаев, Н. Н. Акне (угревая болезнь): современный взгляд на проблему / Н.Н. Потекаев, М.В. Горячкина, Т.А. Белоусова // Дерматология. Приложение к журналу Consilium Medicum. – 2008. – № 1. – С. 12–16.
29. Родионов, А.Н. Дерматовенерология. Полное руководство для врачей / А.Н. Родионов // СПб: Наука и Техника. – 2012. – 258 с.
30. Резцова, П.А. Оценка эффективности фототерапии для лечения пациентов, больных микробной экземой / П.А. Резцова, К.И. Разнатовский, А.А. Вашкевич, Л.П. Котрехова, Л.И. Элишакова, М.Т. Букия // Клиническая дерматология и венерология. – 2020. – Т.19. – №5. – С. 655-660.
31. Самцов, А.В. Современная патогенетическая терапия акне / А.В. Самцов // Вестник дерматологии и венерологии. – 2019. – Т.95. - №1. – С. 77–81.
32. Санакоева, Э.Т. Современная терапия акне и акнеформных дерматозов / Э.Т. Санакоева, С.А. Масюкова, И.В. Ильина, Э.В. Введенская, Д.В. Плиева, П.М. Алиева, Г.Д. Мамашева // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2013. – № 6. – С. 37–42.
33. 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.
34. Шакирова, А.Т. Экскориированные акне и психоэмоциональные состояния / А.Т. Шакирова, А.А. Койбагарова, Т.В. Кичина, К.С. Голяева // Евразийский союз ученых. – 2020. – № 10–3(79). – С. 53–55.
35. Сидоренко, Е.Е. Современные тенденции в исследовании патогенеза акне/ Е.Е. Сидоренко, А.Н. Львов // Фарматека. – 2021. – Т. 28.- № 14. - С. 10–14.

36. Тамразова, О. Б. Акне. Мифы и реальность / О. Б. Тамразова, А. В. Тамразова // Практика педиатра. – 2021. – № 4. – С. 51–56.
37. Тлиш, М.М. Практические аспекты применения изотретиноина в лечении акне у подростков / М.М. Тлиш, А.С. Елистратова, М.И. Глузмин // Вестник дерматологии и венерологии. – 2013. - №4. – С. 85–90.
38. Тлиш, М.М. Современные возможности поддерживающей терапии и коррекции поствоспалительных изменений кожи у пациентов с акне / М.М. Тлиш, М.Е. Шавилова // Вестник дерматологии и венерологии. – 2021. - Т. 97. -№ 4. – С. 92–99.
39. Abdellatif, A.A. Assessment of enthesopathy in patients with acne vulgaris: A case-controlled trial / A.A. Abdellatif, M.S. Hasan, A.M. Fahmy, O.E. Mahmoud, M.L. Elsaie // J. Cosmet. Dermatol. - 2021. – V.20. - N.11. – P. 3552-3562
40. Achermann, Y. Propionibacterium acnes: from commensal to opportunistic biofilm-associated implant pathogen / Y. Achermann, E.J. Goldstein, T. Coenye, M.E. Shirtliff // Clin. Microbiol. Rev. - 2014. – V.27. - N.3. – P.419-440.
41. Alkawareek, M.Y. Eradication of *Pseudomonas aeruginosa* biofilms by atmospheric pressure non-thermal plasma/ M.Y. Alkawareek, Q.T. Algwari, G. Laverty, S.P. Gorman, W.G. Graham, D. O’Connell, B.F. Gilmore, J. Vadivelu // PLoS ONE. – 2012. - N. 7. – P.44289
42. Al Muqarrab, F. Low-dose oral isotretinoin for the treatment of adult patients with mild-to-moderate acne vulgaris: Systematic review and meta-analysis/ F. Al Muqarrab, A. Almohssen // Dermatol. Ther. – 2022. – V.35. - N. 4. – P.15311.
43. Aubin, G.G. Propionibacterium acnes, an emerging pathogen: from acne to implant-infections, from phylotype to resistance / G.G. Aubin, M.E. Portillo, A. Trampuz, S. Corvec // Med. Mal. Infect. – 2014. – V.44. - N.6. – P.241-250.
44. Awad, S.M. Activation of Janus kinase signaling pathway in acne lesions/ S.M. Awad, Y.M. Tawfik, M.A. El-Mokhtar, A.F. El-Gazzar, A.A. Abdel Motaleb // Dermatol. Ther. - 2021. – V.34. - N.1. – P.14563.

45. Babaeva, N.Y. Reactive fluxes delivered by dielectric barrier discharge filaments to slightly wounded skin/ N.Y. Babaeva, M.J. Kushner // *J. Phys. D. Appl. Phys.* – 2013. – V. 46. - N.2. – P. 025401.
46. Balato, A. Human Microbiome: Composition and Role in Inflammatory Skin Diseases/ A.Balato, S. Cacciapuoti, R. Di Caprio, C. Marasca, A. Masarà, A. Raimondo, G. Fabbrocini // *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz).* – 2019. – V.67. – N.1. – P. 1-18.
47. Bekeschus, S. Human mononuclear cell survival and proliferation is modulated by cold atmospheric plasma jet / S. Bekeschus, K. Masur, J. Kolata, K. Wende, A. Schmidt, L. Bundscherer, A. Barton, A. Kramer, B. Bröker, K. Weltmann // *Plasma Process Polym.* – 2013. – N.10. – P. 706-713.
48. Berry, K. Acne Vulgaris: Treatment Made Easy for the Primary Care Physician / K. Berry, J. Lim, A.L. Zaenglein // *Pediatr. Ann.* – 2020. – V.49. – N.3. – P. 109-115.
49. Beylot, C. Propionibacterium acnes: an update on its role in the pathogenesis of acne / C. Beylot, N. Auffret, F. Poli, J.P. Claudel, M.T. Leccia, P. Del Giudice, B. Dreno // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2014. – V.28. – N.3. – P. 271-278/
50. Bojar, R.A. Acne and Propionibacterium acnes / R.A. Bojar, K.T. Holland // *Clin. Dermatol.* – 2004. – V.22. – N.5. – P. 375-379.
51. Bowman, S. Antibiotic use and bacterial resistance in patients with acne vulgaris/ S. Bowman, C.K. Sadowski // *JAAPA.* - 2022. – V.35. – N.8. – P. 34-39.
52. Brehmer, F. Alleviation of chronic venous leg ulcers with a hand-held dielectric barrier discharge plasma generator (PlasmaDerm(®) VU-2010): results of monocentric, two-armed, open, prospective, randomized and controlled trial (NCT01415622) / F. Brehmer, H.A. Haenssle, G. Daeschlein, R. Ahmed, S. Pfeiffer, A. Gorlitz, D. Simon, M.P. Schon, D. Wandke, S. Emmert // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2015. – V. 29. – N.1. – P. 148-155.
53. Cao, Z. Atmospheric plasma jet array in parallel electric and gas fields for three-dimensional surface treatment/ Z. Cao, J.L. Walsh, M.G. Kong // *Appl. Phys. Lett.* – 2009. – N. 94. – P. 021501.

54. Clark, A.K. Edible Plants and Their Influence on the Gut Microbiome and Acne / A.K. Clark, K.N. Haas, R.K. Sivamani // *Int. J Mol. Sci.* – 2017. – V.18. – N.5. – P.1070.
55. Cotter, J.J. Disinfection of meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis* biofilms using a remote non-thermal gas plasma/ J.J. Cotter, P. Maguire, F. Soberon, S. Daniels, J.P. O'Gara // *J. Hosp. Infect.* – 2011. – V.78. – P. 204–207.
56. Daeschlein, G. Plasma medicine in dermatology: basic antimicrobial efficacy testing as prerequisite to clinical plasma therapy/ G. Daeschlein, S.Scholz, S. Emmert, S. von Podewils, H. Haase, T. von Woedtke, M. Jünger // *Plasma Med.* – 2012. – V. 2. – N. 1-3. – P. 33-69.
57. Daeschlein, G. *In vitro* susceptibility of multidrug resistant skin and wound pathogens against low temperature atmospheric pressure plasma jet (APPJ) and dielectric barrier discharge plasma (DBD) / G. Daeschlein, M. Napp, S. von Podewils, S. Lutze, S. Emmert, A. Lange, I. Klare, H. Haase, D. Gümbel, T. von Woedtke, M. Jünger // *Plasma Process Polymers.* – 2014. – N. 11. – P. 175-183.
58. Dash, G. Hormonal Therapies in the Management of Acne Vulgaris/ G. Dash, A. Patil, G. Kroumpouzou, H. Galadari, M. Gold M, S. Grabbe, M. Goldus // *J. Drugs. Dermatol.* – 2022. – V.21. – N.6. – P.618-623.
59. Dreno, B. Female type of adult acne: Physiological and psychological considerations and management/ B. Dreno ,E. Bagatin, U. Blume-Peytavi, M. Rocha, H. Gollnick // *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* – 2018. – V.16. – N.10. – P.1185-1194
60. Dréno, B. Cutibacterium acnes (Propionibacterium acnes) and acne vulgaris: a brief look at the latest updates / B. Dréno, S. Pécastaings, S. Corvec, S. Veraldi, A. Khammari, C. Roques // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2018. – V.32 – N.2. – P. 5-14.
61. Del Rosso, J.Q. Current approach to acne management: a community-based analysis/J.Q. Del Rosso, H. Baldwin, J. Keri // *Cutis.*- 2009.-V. 83.-N.6.-P. 5-21

62. Deng, L. Adaptation of human skin color in various populations. *Hereditas*, 2017; 15: 155-61; Solano F. Melanins: skin pigments and much more – types, structural models, biological functions, and formation routs/ L. Deng, S. Xu // *New J. Sci.*-2014.- N.498276.-P. 1-28
63. Dessinioti, C. Propionibacterium acnes and antimicrobial resistance in acne / C. Dessinioti, A. Katsambas // *Clin. Dermatol.* – 2017. – V.35. – N.2. - P. 163-167.
64. Di Landro, A. Acne Study Group. Family history, body mass index, selected dietary factors, menstrual history, and risk of moderate to severe acne in adolescents and young adults / A. Di Landro, S. Cazzaniga, F. Parazzini, V. Ingordo, F. Cusano, L. Atzori, F.T. Cutri, M.L. Musumeci M.L, C. Zinetti, E. Pezzarossa, V. Bettoli, M. Caproni, G. Lo Scocco, A. Bonci, P. Bencini, L. Naldi // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2012. – V.67. – N.6. – P.1129–1135.
65. Ehlbeck, J. Low temperature atmospheric pressure plasma sources for microbial decontamination / J. Ehlbeck, U. Schnabel, M. Polak, J. Winter, T. von Woedtke, R. Brandenburg, T. von dem Hagen, K. Weltmann // *J. Phys D: Appl Phys.* – 2011. – N. 44. – P. 013002.
66. Elsaie, M.L. The Immunogenetics of Acne / M.L. Elsaie, D.G.Aly // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2022. – V.1367. – P. 137-154.
67. Ermolaeva, S.A. Bactericidal effects of non-thermal argon plasma *in vitro*, in biofilms and in the animal model of infected wounds / S.A. Ermolaeva, A.F. Varfolomeev, M.Y. Chernukha, D.S. Yurov, M.V. Vasiliev, A.A. Kaminskaya, M.M. Moisenovich, J.M. Romanova, A.N. Murashev, I.I. Selezneva, T. Shimizu, E.V. Sysolyatina, I.A. Shaginyan, O.F. Petrov, E.L. Mayevsky, V.E. Fortov, G.E. Morfill, B.S. Naroditsky, A.L. Gintsburg // *J. Med. Microbiol.* – 2011. – N. 60. – P. 75–83.
68. Fitz-Gibbon, S. Propionibacterium acnes strain populations in the human skin microbiome associated with acne / S. Fitz-Gibbon, S. Tomida, B.H. Chiu, L. Nguyen, C. Du, M. Liu, D. Elashoff, M.C. Erfe, A. Loncaric, J. Kim, R.L. Modlin, J.F. Miller, E. Sodergren, N. Craft, G.M. Weinstock, H. Li // *J. Invest. Dermatol.* – 2013. – V.133. – N.9. – P. 2152-2160.

69. Fridman, G. Comparison of direct and indirect effects of non-thermal atmospheric-pressure plasma on bacteria / G. Fridman, A. Brooks, M. Balasubramanian, A. Fridman, A. Gutsol, V. Vasilets, H. Ayan, G. Fridman // *Plasma Process Polym.* – 2007. – N.4. – P. 370-375.
70. Fridman, G. Applied plasma medicine / G. Fridman, G. Fridman, A. Gutsol, A. Shekhter, V. Vasilets, A. Fridman // *Plasma Process Polym.* – 2008. – N.5. – P. 503-533.
71. Fox, L. Treatment Modalities for Acne / L. Fox, C. Csongradi, M. Aucamp, J. du Plessis, M. Gerber // *Molecules.* – 2016. – V.13. – V.21. – N. 8. – P.1063.
72. Gebauer, K. Acne in adolescents / K. Gebauer // *Aust. Fam. Physician.* – 2017. – V.46. – N. 12. – P. 892-895.
73. González-Mondragón, E.A. Acne and diet: a review of pathogenic mechanisms / E.A. González-Mondragón, L.D.C. Ganoza-Granados, M.E. Toledo-Bahena, A.M. Valencia-Herrera, M.R. Duarte-Abdala, K.A. Camargo-Sánchez, C.A. Mena-Cedillos // *Bol. Med. Hosp. Infant. Mex.* – 2022. – V.79. – N. 2. – P. 83-90.
74. Graves, D.B. The emerging role of reactive oxygen and nitrogen species in redox biology and some implications for plasma applications to medicine and biology / D.B. Graves // *J. Phys D: Appl Phys.* – 2012. – N. 45. – P. 263001.
75. Habeshian, K.A. Current Issues in the Treatment of Acne Vulgaris / K.A. Habeshian, B.A. Cohen // *Pediatrics.* – 2020. – V.145. – N.2. – P. 225-230.
76. Haertel, B. Non-Thermal Atmospheric-Pressure Plasma Possible Application in Wound Healing / B. Haertel B, T. von Woedtke, R. Weltmann, U. Lindequist // *Biol. Therapeutics.* – 2014. – N. 22. – P. 477-490.
77. Harper, J. C. Acne vulgaris: What's new in our 40th year / J.C. Harper // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2020. – V.82. – N.2. – P.526-527.
78. Hazarika, N.J. Acne vulgaris: new evidence in pathogenesis and future modalities of treatment / N.J. Hazarika // *Dermatolog. Treat.* – 2021. – V.32. – N.3. – P. 277-285.

79. Heath, C.R. Acne Vulgaris / C.R. Heath, R.P. Usatine // *Cutis*. – 2021. – V.108. – N.3. – P.167.
80. Heinlin, J. Plasma medicine: possible applications in dermatology / J. Heinlin, G. Morfill, M. Landthaler, W. Stolz, G. Isbary, J. Zimmermann, T. Shimizu, S. Karrer // *J.D.D.G.* – 2010. – N.12. – P. 968-976.
81. Heng, A.H.S. Systematic review of the epidemiology of acne vulgaris / A.H.S. Heng, F.T. Chew // *Sci. Rep.* – 2020. – V.10. – N.1. – P. 5754.
82. Hirst, A.M. Low temperature plasmas as emerging cancer therapeutics: the state of play and thoughts for the future / A.M. Hirst, F.M. Frame, M. Arya, N. Maitland, D. O'Connell // *Tumor. Biol.* – 2016. – N.37. – P. 7021-7031.
83. Holland, D.B. Inflammation in acne scarring: a comparison of the responses in lesions from patients prone and not prone to scar / D. Holland, A. Jeremy, S. Roberts, D. Seukeran, A. Layton, W. Cunliffe // *Br. J. Dermatol.* – 2004. – V. 150. – N.1.- P. 72–81
84. Isbary, G. A first prospective randomized controlled trial to decrease bacterial load using cold atmospheric argon plasma on chronic wounds in patients / G. Isbary, G. Morfill, H. Schmidt, M. Georgi, K. Ramrath, J. Heinlin, S. Karrer, M. Landthaler, T. Shimizu, B. Steffes, W. Bunk, R. Monetti, J. Zimmermann, R. Pompl, W. Stolz // *Br. J. Dermatol.* – 2010. – N.163. – P. 78-82.
85. Janda, K. Acne vulgaris-aetiology, classification, treatment / K. Janda, M. Chwilkowska // *Ann. Acad. Med. Stetin.* – 2014. – V. 60. – N.2. – P.13-18
86. Joshi, S.G. Control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in planktonic form and biofilms: a biocidal efficacy study of non-thermal dielectric-barrier discharge plasma / S. Joshi, M. Paff, G. Friedman, G. Fridman, A. Fridman // *Am. J. Infect. Control.* – 2010. – N. 38. – P. 293–301.
87. Jugeau, S. Induction of toll-like receptors by *Propionibacterium acnes* / S. Jugeau, I. Tenaud, A.C. Knol, V. Jarrousse, G. Quereux, A.Khammari, B.Dreno // *Br. J. Dermatol.* – 2005. – V. 153. – N. 6. – P. 1105.
88. Kalghatgi, S.U. Cell proliferation following non-thermal plasma is related to reactive oxygen species induced fibroblast growth factor-2 release /

- S.U. Kalghatgi, A. Fridman, G. Fridman, A.M. Clyne // Conf. Proc. IEEE Eng. Med Biol. Soc. – 2009. – P. 6030-6033.
89. Kalghatgi, S. Effects of non-thermal plasma on mammalian cells / S. Kalghatgi, C.M. Kelly, E. Cerchar, B. Torabi, O. Alekseev, A. Fridman, G. Fridman, J. Azizkhan-Clifford // PLoS ONE. – 2011. – N. 6. – P. 16270
90. Kanwar, I.L. Models for acne: A comprehensive study/ I.L. Kanwar, T. Haider, A. Kumari, S. Dubey, P. Jain P, V. Soni // Drug Discov Ther. – 2018. – V. 12. – N. 6. – P. 329-340.
91. Keating, G.M. Adapalene 0.1%/benzoyl peroxide 2.5% gel: a review of its use in the treatment of acne vulgaris in patients aged ≥ 12 years / G.M. Keating // Am. J. Clin. Dermatol. – 2011. – V. 12. – N. 6. – P. 407.
92. Kircik, L.H. Evolving concepts in the pathogenesis of acne vulgaris / L.H. Kircik // J. Drugs. Dermatol. – 2014. – V. 13. – N. 6. – P. 56.
93. Knutsen-Larson, S. Acne vulgaris: pathogenesis, treatment, and needs assessment / S. Knutsen-Larson., A.L. Dawson, C.A. Dunnick, R.P. Dellavalle // Dermatol. Clin. – 2012. – V. 30. – N. 1. – P. 99-106.
94. Kong, M.G. Plasma medicine: an introductory review / M.G. Kong, G. Kroesen, G. Morfill, T. Nosenko, T. Shimizu // New Journal of Physics. – 2009. – N. 11. – P. 1–35.
95. Lackmann, J.W. Inactivation of microbes and macromolecules by atmospheric-pressure plasma jets / J.W. Lackmann, J.E. Bandow // Appl. Microbiol Biotechnol. – 2014. – V. 98. – N. 14. – P. 6205-6213.
96. Lademann, O. Antisepsis of the follicular reservoir by treatment with tissue-tolerable plasma (TTP) / O. Lademann, A. Kramer, H. Richter, M.C. Meinke, J. Roewert-Huber, V. Czaika, K. Weltmann, B. Hartmann, S. Koch // Laser Phy. Lett. – 2011. – V. 8. – N. 4. – P. 313-317.
97. Lee, M.H. Removal and sterilization of biofilms and planktonic bacteria by microwave-induced argon plasma at atmospheric pressure / M.H. Lee, B.J. Park, S.C. Jin, D. Kim, I. Han, J. Kim, S.O. Hyun, K.H. Chung K, J.C. Park // New J. Physics. – 2009. – N. 11. – P. 115022.

98. Linda, F. Acne: What's New / F. Linda, G. Stein // *Semin Cutan Med Surg.* – 2016. – V.35. – N.6. – P. 114-116.
99. Mills, O.H. Addressing Free Radical Oxidation in Acne Vulgaris / O.H. Mills, M.C. Criscito, T.E. Schlesinger, R. Verdicchio, E. Szoke // *J. Clin. Aesthet. Dermatol.* – 2016. – V.9. – N.1. – P.25-30.
100. Mohd, N.N. Cold plasma inactivation of chronic wound bacteria / N.N. Mohd, B.K. Lee, S.S. Yap, K.L. Thong, S.L. Yap // *Arch. Biochem Biophys.* – 2016. – N. 605. – P. 76-85.
101. Morfill, G.E. Nosocomial infections – a new approach towards preventive medicine using plasmas / G.E. Morfill, T. Shimizu, B. Steffes, H.U. Schmidt // *New J. Physics.* – 2009. – N. 11. – P. 115019.
102. Moureau, M. Non-thermal plasma technologies: new tools for biodecontamination / M. Moureau, N. Orange, M.G.L. Feuilloley // *Biotechnol. Adv.* – 2008. – N. 26. – P. 610-617.
103. Murakami, T. Chemical kinetics and reactive species in atmospheric pressure helium-oxygen plasmas with humid-air impurities / T. Murakami, K. Niemi, T. Gans, D. O'Connell, W.G. Graham // *Plasma Sources Sci. Technol.* – 2013. – V. 22. – N. 1. – P. 015003.
104. Musthaq, S. The microbiome in dermatology/ S. Musthaq, A. Mazuy, J. Jakus // *Clin. Dermatol.* – 2018. – V. 36. – N. 3. – P. 390-398.
105. Mujahid, N. Microneedling as a Treatment for Acne Scarring: A Systematic Review / N. Mujahid, F. Shareef, M.B.C. Maymone, N.A. Vashi // *Dermatol. Surg.* – 2020. – V. 46. – N.1. – P. 86-92.
106. Niemi, K. Absolute atomic oxygen and nitrogen densities in radiofrequency driven atmospheric pressure cold plasmas: synchrotron vacuum ultra-violet high-resolution Fourier-transform absorption measurements / K. Niemi, D. O'Connell, de N. Oliveira, D. Joyeux, L. Nahon, J.P. Booth // *App. 1 Phys. Lett.* – 2013. – V. 103. – N. 3. – P. 034102.

107. Nishimura, E.K. Melanocyte stem cells: a melanocyte reservoir in hair follicles for hair and skin pigmentation / E.K. Nishimura // *Pigment Cell Melanoma Res.* – 2011. – N. 24. – P. 401-410.
108. Paul, V. Radiative relaxation quantum yields for synthetic eumelanin / V. Paul, R. Jennife // *Photochem Photobiol.* – 2007. – N. 79. – P. 211-216.
109. Pawin, H. Physiopathology of acne vulgaris: recent data, new understanding of the treatments/ H. Pawin, C. Beylot, M. Chivot, M. Faure, F. Poli, J. Revuz, B. Dreno // *Eur. J. Dermatol.* – 2004. – V. 14. – N. 1. – P. 4–12
110. Perry, A.L. *Propionibacterium acnes* / A.L. Perry, P.A. Lambert // *Lett. Appl. Microbiol.* – 2006. – V. 42. – N.3. – P. 185-188.
111. Platsidaki, E. Recent advances in understanding *Propionibacterium acnes* (*Cutibacterium acnes*) in acne / E. Platsidaki, C. Dessinioti // *F1000Res.* – 2018. – V. 19. – N. 7. – P. 1953.
112. Portillo, M.E. *Propionibacterium acnes*: an underestimated pathogen in implant-associated infections/ M.E. Portillo, S. Corvec, O. Borens, A. Trampuz // *Biomed. Res. Int.* -2013.-V. 2013.-P.804391
113. Ptasinska, S. DNA strand scission induced by a non-thermal atmospheric pressure plasma jet / S. Ptasinska, B. Bahnev, A. Stypczynska, M. Bowden, N. Mason, S.J. Nicholas // *Phys. Chem. Chem. Phys.* – 2010. – N. 12. – P. 7779-7781.
114. Rao, A. Endocrine Disrupting Chemicals, Hormone Receptors, and Acne Vulgaris: A Connecting Hypothesis / A. Rao, S.C. Douglas, J.M. Hall // *Cells.* – 2021. – V. 10. – N. 6. – P. 1439.
115. Roy, S. Dermal wound healing is subject to redox control / S. Roy, S. Khanna, K. Nallu, T. Hunt, C.K. Sen // *Mol. Therapy.* – 2006. – N. 13. – P. 211–220.
116. Samuels, D.V. Acne vulgaris and risk of depression and anxiety: A meta-analytic review / D.V. Samuels, R. Rosenthal, R. Lin, S. Chaudhari, M.N. Natsuaki // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2020. – V. 83. – N. 2. – P. 532-541.
117. Schommer, N. Structure and function of the human skin microbiome/ N. Schommer, R. Gallo // *Trends Microbiol.* – 2013. – V. 21. – N. 12. -P. 660–668.

118. Shimizu, T. Characterization of microwave plasma torch for decontamination / T. Shimizu, B. Steffes, R. Pompl, F. Jamitzky, W. Bunk, K. Ramrath, M. Georgi, W. Stolz, H. Schmidt, T. Urayama, S. Fujii, G. Morfill // *Plasma Process Polym.* – 2008. – N. 5. – P. 577-582.
119. Schmidt, A. Non-thermal plasma treatment is associated with changes in transcriptome of human epithelial skin cells / A. Schmidt, K. Wende, S. Bekeschus, L. Bundscherer, A. Barton, K. Ottmüller, K. Weltmann, K. Masur // *Free Radical Res.* – 2013. – N. 47. – P. 577-592.
120. Schürer, N. pH and acne / N. Schürer // *Curr. Probl. Dermatol.* – 2018. – V. 54. – P. 115-122.
121. Sevimli Dikicier, B. Topical treatment of acne vulgaris: efficiency, side effects, and adherence rate / B. Sevimli Dikicier // *J. Int. Med. Res.* – 2019. – V. 47. – N. 7. – P. 2987-2992
122. Sladek, R.E. Deactivation of *Escherichia coli* by the plasma needle / R.E. Sladek, E. Stoffels // *J. Phys. D. Applied Physics.* – 2005. – N. 38. – P. 1716-1721.
123. Sidra, Y. Association of TNF- α polymorphisms (-857, -863 and -1031), TNF- α serum level and lipid profile with acne vulgaris / Y. Sidra, S. Sana, N. Kanwal, D. Farah, M. Sabba, M. Sara, B. Miroslav, J. Qamar // *Saudi J. Biol. Sci.* – 2021. – V. 28. – N. 11. – P. 6615-6620.
124. Tan, J.K.L. Current Concepts in Acne Pathogenesis: Pathways to Inflammation / J.K.L. Tan, G.F. Stein, A.F. Alexis, J.C. Harper // *Semin. Cutan. Med Surg.* – 2018. – V. 37. – N. 3. – P. 60-62.
125. Tanja, K. The pathogenesis of acne / K. Tanja // *Acta Dermatovenerol. Croat.* – 2005. – V. 13. – N. 1. – P. 44-49.
126. T Fox, L. Reatment Modalities for Acne / L.T Fox, C. Csongradi, M. Aucamp, J. du Plessis, M. Gerber // *Molecules.* – 2016. – V. 21. – N. 8. – P. 1063.
127. Tognetti, L. Bacterial skin and soft tissue infections: review of the epidemiology, microbiology, aetiopathogenesis and treatment: a collaboration between

- dermatologists and infectivologists / L. Tognetti, C. Martinelli C, S Berti // J Eur Acad Dermatol Venereol. – 2012. – V. 26. – N. 8. – P. 931–941.
128. Vandamme, M. ROS implication in a new antitumor strategy based on non-thermal plasma / M. Vandamme, E. Robert, S. Lerondel, V. Sarron, D. Ries, S. Dozias // Int. J. Cancer. – 2012. – V. 130. – N. 9. – P. 2185-2194.
129. Van Gaens, W. Numerical analysis of the effect of nitrogen and oxygen admixtures on the chemistry of an argon plasma jet operating at atmospheric pressure / W. Van Gaens, S. Iseni, A. Schmidt-Bleker, K. Weltmann, S. Reuter, A. Bogaerts // New J. Phys. - 2015. – V. 17. – N. 3. – P. 033003.
130. von Woedtke, Th. Plasma for medicine/T. von Woedtke, K. Masur, S. Reuter, R. Weltmann // Phys. Rep.- 2013.-N. 530.-P. 291-320
131. Villani, A. Skin needling for the treatment of acne scarring: A comprehensive review / A.Villani, M. Carmela Annunziata, M. Antonietta Luciano, G. Fabbrocini // J. Cosmet. Dermatol. – 2020. – V. 19. – N. 9. – P. 2174-2181.
132. Wagenaars, E. Two-photon absorption laser-induced fluorescence measurements of atomic nitrogen in a radio-frequency atmospheric-pressure plasma jet / E. Wagenaars, T. Gans, D. O’Connell, K. Niemi // Plasma Sources Sci. Technol. – 2012. – V. 21. – N. 4. – P. 042002.
133. Wang, Y. Staphylococcus epidermidis in the human skin microbiome mediates fermentation to inhibit the growth of Propionibacterium acnes: implications of probiotics in acne vulgaris / Y. Wang, S. Kuo , M. Shu, J.Yu, S. Huang, A. Dai, A. Two, R.L. Gallo, C.M. Huang //Appl. Microbiol. Biotechnol. – 2014. – V.98. – N. 1. – P. 411-424.
134. Well, D. Acne vulgaris: A review of causes and treatment options / D.Well // Nurse Pract. – 2013. – V. 38. – N. 10. – P. 22-31.
135. Yaokunm, Ch. Exploration of the intervention effect of golden inulin on inflammation indexes of acne patients based on intestinal flora / Ch. Yaokun // Аллея науки. – 2022. – Т. 1. - N. 3. – С. 3-20.

136. Yee, B.E. Serum zinc levels and efficacy of zinc treatment in acne vulgaris: A systematic review and meta-analysis/ B.E. Yee, P. Richards P, J.Y. Sui, A.F. Marsch // *Dermatol. Ther.* – 2020. – V. 33. – N. 6. – P.14252.
137. Yousfi, M. Low-temperature plasmas at atmospheric pressure: toward new pharmaceutical treatments in medicine / M. Yousfi, N. Merbahi, A. Pathak, O. Eichwald O // *Fundamental & Clinical Pharmacology.* – 2014. – N. 28. – P. 123-135.
138. Zaidi, Z. Acne vulgaris - an update on pathophysiology and treatment / Z. Zaidi // *J. Pak. Med. Assoc.* – 2009. – V. 59. – N.9. – P. 635-637.
139. Zhao, J. The application of skin care product in acne treatment / J. Zhao, Y. Wang, L. Jiang, Y.Z. Mu // *Dermatol. Ther.* – 2020. – V. 33. – N.6. – P. 14287.
140. Zimmermann, J.L. Effects of cold atmospheric plasmas on adenoviruses in solution / J.L. Zimmermann, K. Dumler, T. Shimizu, G. Morfill, A. Wolf, V. Boxhammer // *Journal of Physics D: Applied Physics* – 2011. – V. 44. – N. 50. – P. 505201.
141. Zouboulis, C.C. What is the pathogenesis of acne? / C.C. Zouboulis, A. Eady, M. Philpott, L.A. Goldsmith, C. Orfanos, W.C. Cunliffe, R. Rosenfield // *Exp. Dermatol.* – 2005. – V.14. – N. 2. – P. 143-152.