

На правах рукописи

БУРЦЕВА ГАЛИНА НИКОЛАЕВНА

**СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ТЕРАПИИ АКНЕ НА ОСНОВЕ КЛИНИКО-
МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ**

14.01.10 - кожные и венерические болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2019

Работа выполнена в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Сергеев Алексей Юрьевич

Официальные оппоненты:

Масюкова Светлана Андреевна – доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств», Московский институт непрерывного образования, кафедра кожных и венерических болезней с курсом косметологии, профессор кафедры

Корсунская Ирина Марковна – доктор медицинских наук, профессор, ФГБУН Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук, лаборатория физико-химических и генетических проблем дерматологии, заведующая лабораторией

Ведущая организация: ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации

Защита диссертации состоится «__»_____2019 года в __ часов на заседании Диссертационного совета Д 208.040.10 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д. 37/1 и на сайте www.sechenov.ru

Автореферат разослан « ____ » _____ 2019 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

кандидат медицинских наук, доцент

Чебышева Светлана Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Угри обыкновенные (акне, *acne vulgaris*) встречаются у 85% молодых людей 12-24 лет и сохраняются после 30 лет у 43% лиц, являясь одним из самых распространенных заболеваний кожи [Bhate K., 2013; Олисова О.Ю., 2016]. Клиническая картина характеризуется полиморфизмом высыпаний, а при длительном течении – стойкими косметическими дефектами [Перламутров Ю.Н., 2010; Кунгуров Н.В., 2013; Кохан М.М., 2016]. Акне ухудшают качество жизни пациентов и оказывают значительное влияние на их психологическое состояние, снижая самооценку, вызывая тревогу и депрессию, оставляя физические и психологические [Revol O, 2015; Nguyen SM, 2016, Thomas H.D., 2004]. Оценка качества жизни пациентов с акне с применением дерматологических и специфичных для акне опросников за рубежом показала, что степень психологических страданий пациентов не всегда коррелирует с тяжестью заболевания [Nguyen SM, 2016]. Развивающиеся психические расстройства способны нарушать приверженность пациентов к проводимой терапии [Волкова Н.В., 2013; Moradi Tuchayi S, 2016]. По данным зарубежных авторов, комплаентность терапии акне составляет от 12,5% до 64%, оказываясь выше при системной терапии [Zaghloul SS., 2006]. Есть данные о том, что выбор лекарственной формы препарата, кратность его применения, а также фиксированные комбинации лекарственных средств позволяют повысить эффективность наружной терапии [Snyder S, 2014; Ahn CS, 2016]. Длительное хроническое течение заболевания, нереалистичные ожидания и ложные представления пациентов о современном лечении акне также снижают комплаентность [Huang KE, 2014; Snyder S, 2014]. Перечисленные аспекты терапии акне остаются не до конца изученными в отечественной популяции пациентов.

С позиций современной дерматологии акне рассматривается как хроническое воспалительное заболевание сально-волосяных фолликулов, возникающее в результате гиперпродукции их секрета, усиленного ороговения устьев фолликулов и развития воспаления, связанного с активностью бактерий [Монахов К.Н., 2012; Кубанова А.А., 2013; Zouboulis SS, 2016]. Ведущая роль в патогенезе акне традиционно приписывалась пропионибактериям, среди которых в 2016 году выделен новый род *Cutibacterium*, а относящийся к нему вид *Propionibacterium acnes* переименован в *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*) *Propionibacterium acnes*. [Dréno B., 2018; Scholz C.F., 2016]. Современные данные не исключают, что аэробный условно-патогенный микробиом (*Malassesia spp.*, *Staphylococcus spp.* и др.) также играет важную роль в патогенезе акне [Рахманова С.Н., 2011; Wang Y, 2014; Metiko B, 2015]. В посевах из комедонов *C. acnes* и стафилококки высеваются с равной частотой, в воспалительных элементах преобладают *C. acnes*, при этом 20-54% папул оказываются стерильными [Leeming JP, 1988;

Рахманова С.Н., 2011]. Оценку микробиома при акне осложняет носительство *S. aureus*, в том числе резистентных штаммов [Hassanzadeh P., 2008; JQ Del Rosso, 2016]. Устойчивость к антибиотикам для одновременно выделяемых *C. acnes* и стафилококков не всегда удается продемонстрировать, даже при лечении антибиотиками в анамнезе [Nishijima S, 2000; Тоупе Н, 2012]. Известен феномен плазмидного переноса резистентности к антибиотикам между стафилококками и другими родами бактерий в микробных ассоциациях, что на практике приводит к неудачам в терапии акне [Соенупе Т., 2010; Jahns AC., 2012 и 2013]. Таким образом, проблема резистентности к антимикробным средствам при акне не ограничивается лишь *C. acnes*, а распространяется на весь микробиом [Patel M, 2010]. Большим недостатком подобных исследований является малая выборка пациентов.

В связи с ростом устойчивости микробиома кожи к антибиотикам в клинических рекомендациях по лечению акне подчеркивается целесообразность применения антибиотиков только в составе комбинированной терапии с ретиноидами или бензоил-пероксидом [Федеральные клинические рекомендации по ведению пациентов акне, 2013; Zaenglein AL, 2016]. Однако выбор антибактериального препарата по-прежнему остается эмпирическим, без предварительного исследования микробного профиля кожи и оценки его чувствительности к антибиотикам.

Целью терапии при акне является нормализация секреции кожного сала и процесса ороговения, снижение количества *C. acnes*, а также предотвращение стойких косметических дефектов и, как следствие, улучшение психологического статуса. Препаратами выбора при акне легкой и средней степени тяжести являются топические ретиноиды (ТР) в виде монотерапии или в сочетании с топическими антибиотиками (ТА) или бензоила пероксидом (класс рекомендаций I/II, уровень достоверности А) [Федеральные клинические рекомендации по ведению больных акне, 2015; Zaenglein AL, 2016]. Спектр применяемых препаратов ТР, а также их комбинации с ТА, отличается в РФ и за рубежом, поэтому данные иностранных исследователей трудно экстраполировать на отечественную клиническую практику.

Сравнительная клиническая оценка результатов лечения, полученных в разных исследованиях, сама по себе сопряжена с рядом трудностей и до сих пор не находит консенсуса в экспертном сообществе [Gollnick H, 2003; Strauss JS, 2007]. С этой целью в клинической практике применяются цифровая фотография и эпилюминисцентная микроскопия [Соколов Д.В., 2009]. В настоящее время разрабатывается методика, объединяющая эти методы, в качестве объективных диагностических критериев использующая интенсивность фолликулярной флуоресценции [Rizova E, 2001].

Цель

Совершенствование диагностики и терапии акне на основе социально-эпидемиологического и клинико-микробиологического исследования современной отечественной популяции.

Задачи:

1. Изучить эпидемиологические, социально-демографические и психоэмоциональные особенности пациентов с акне у современной популяции российских пациентов.
2. Исследовать перифолликулярный микробиом кожи при акне в очагах угревой сыпи, провести анализ его чувствительности к современным антибактериальным препаратам.
3. Дать комплексную клиническую и видеодерматоскопическую оценку очагов поражения акне в процессе комбинированной наружной терапии топическими ретиноидами и топическими антибактериальными препаратами.
4. Выявить релевантные взаимосвязи между клиническими, микробиологическими и социально-эпидемиологическими характеристиками пациентов с акне и ответом на проводимую терапию.

Научная новизна

1. Впервые на большой выборке пациентов с акне из современной российской популяции проведена комплексная оценка качества жизни пациентов и выявлен ряд закономерностей и значимых взаимосвязей;
2. Впервые изучена стафилококковая фракция микробиома кожи у пациентов с акне, учитывая клинико-anamнестические особенности заболевания, опыт предыдущей терапии; продемонстрирована доминирующая роль *S. aureus*;
3. Впервые установлены показатели чувствительности и устойчивости стафилококкового сегмента микробиома кожи к основным антибактериальным и химиотерапевтическим средствам, применяемым в терапии акне как в топических, так и в системных формах;
4. Впервые в РФ использовалась видеодерматоскопическая оценка клинических данных у пациентов с акне в ходе комбинированной топической терапии.

Теоретическая и практическая значимость

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

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

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

Положения, выносимые на защиту:

1. Акне оказывают выраженное влияние на психоэмоциональное состояние и качество жизни пациентов, что связано с клиническими особенностями заболевания и может сказываться на приверженности пациентов к терапии.
2. Стафилококковая фракция микробиома кожи у взрослых пациентов с акне характеризуется доминированием *S. aureus*, что играет существенную роль в патогенезе заболевания, и выраженной устойчивостью к ряду антибактериальных средств, применяемых в терапии акне.
3. Наиболее эффективной терапией акне легкой и средней степени тяжести является фиксированная комбинация топических ретиноидов и топических антибиотиков, что повышает комплаентность лечения.

Внедрение полученных результатов исследования в практику

Результаты проведенных Бурцевой Г.Н. исследований используются в практической деятельности Научно-исследовательского центра «Клиника Дерматологии», Консультативно-диагностического центра НИИВС им. И.И.Мечникова, Института аллергологии и клинической иммунологии.

Апробация работы проведена на кафедре кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) 19 февраля 2019 года.

Основные положения диссертации доложены на: «I Международном форуме Медицины и Красоты», 17-19 октября 2008 г. (г.Москва); «XXVI Рахмановских чтениях», 29-30 января 2009 г.(г.Москва); «III Санкт-Петербургских Дерматологических чтениях», 16-17 сентября 2009 г. (г.Санкт-Петербург); «III Всероссийском Конгрессе дерматовенерологов», 27-30 октября 2009 г. (г.Казань); «1042 заседании Московского общества дерматовенерологов им. А.И. Поспелова», 18 февраля 2010 г.(г.Москва); Научно-практической конференции «Импортозамещение, доступная медицинская помощь и равные возможности в дерматологии»,

21-22 декабря 2017 г. (г.Москва); I Научно-практической конференции «Акне, розацеа и патология сально-волосяного фолликула», 21-22 февраля 2018 г. (г.Москва); II Научно-практической конференции «Акне, розацеа и патология сально-волосяного фолликула», 20-21 февраля 2019 г. (г.Москва).

Личный вклад автора

Автором лично сформулированы цель и задачи работы, определены направление, объем и методы социально-эпидемиологического, видеодерматоскопического и клинического исследований. Бурцевой Г.Н. организованы и выполнены исследования по всем разделам диссертации: отбору пациентов, клиническому обследованию, ведению и назначению лечения пациентам, оценке клинической эффективности и переносимости лечения, а также сбор биоматериалов для лабораторного исследования. Автором самостоятельно проведены анализ и статистическая обработка полученных данных, сформулированы основные научные положения работы, выводы и практические рекомендации.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ в рецензируемых научных изданиях.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует шифру научной специальности 14.01.10 – Кожные и венерические болезни. Кожные и венерические болезни – область медицинской науки, изучающая кожный покров и видимые слизистые оболочки в норме и патологии. Основное внимание уделяется этиологии, эпидемиологии, патогенезу, диагностике, лечению и профилактике дерматозов и инфекций, передаваемых половым путем. Области исследования: различные аспекты патогенеза, эпидемиологии и статистики, современные клинические проявления, совершенствование лечения и методов профилактики кожных заболеваний и заболеваний, передающихся половым путем.

Структура и объем диссертации

Материалы диссертации изложены на 111 страницах машинописного текста. Работа включает введение, 5 глав, обзор литературы, результаты собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы, содержащий 126 источников. Диссертация содержит 21 таблицу и иллюстрирована 15 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Социально-эпидемиологическое исследование проводилось с использованием массовых сетевых технологий через систему специализированных онлайн-опросов на сайте www.ugrei.net с ведением единой базы данных. Посетители сайта, желающие принять участие в анонимном сетевом исследовании, заполняли регистрационную форму и отвечали на вопросы анкеты, самостоятельно оценивая следующие показатели:

- тяжесть акне согласно клиническим рекомендациям РОДВК [Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология, 2013 и 2016];
- индекс общей угревой нагрузки (TAL, Total Acne Load) [Tan J.K., 2009; Liden S., 1980];
- индекс психологического и социального эффекта акне APSEA (0 - 144 баллов) (Assessment of Psychological and Social Effect of Acne) [Dreno B., 2006; Адаскевич В.П., 2014];
- дерматологический индекс качества жизни - ДИКЖ (0 – 30 баллов) (Dermatology Life Quality Index) [Finlay AY, 1994; Адаскевич В.П., 2014].

Всего в сетевом исследовании приняло участие 21726 респондентов. Записи из базы данных респондентов сопоставлялись с анкетными данными, полученными врачом при осмотре пациентов. Из общей выборки на первый визит к врачу, согласно критериям включения/исключения в исследование, было отобрано 1436 респондентов, направленных на исследование в клинику. Базой для дальнейшего исследования был Лечебно-оздоровительный центр «EuroFemme» (г. Москва) с 2007 по 2013 гг., а с 2013 по 2017 гг. - НИЦ «Клиника Дерматологии» г. Москвы.

Микробиологическое исследование. Микробиологический профиль оценивался в группе из 873 пациентов с акне различной степени тяжести, обратившихся в клинику. Группу контроля составили 56 лиц без признаков воспалительных заболеваний кожи: 39% мужчины и 61% женщины в возрасте от 17 до 57 лет, в том числе 27 медицинских работников.

Посевы проводили методом отпечатков с пораженных участков кожи лица на агаровую среду, помещенную в бакпечатки (производитель «Ленмедполимер», С.-Петербург), заполненные 1,5 мл желточно-солевого агара (среда ЖСА) [Арзуманян В.Г., 2004]. Бакпечатку с собранным биоматериалом выдерживали в термостате ($t - 37,5^{\circ}\text{C}$) в течение 48 часов. Проводили идентификацию выделенных представителей рода *Staphylococcus* из числа клинически значимых и рассчитывали количество колониеобразующих единиц (КОЕ) на 1 дм^2 кожи. Расчет производили по формуле:

$$\text{КОЕ}_1 \times 20 = \text{КОЕ}_2, \text{ где}$$

КОЕ1 - число КОЕ, выросших на бакпечатке,

КОЕ2 - количество КОЕ на 1 дм^2 кожи

Определение чувствительности выделенных микроорганизмов проводили дискодиффузионным способом по усовершенствованному методу Кирби-Бауэра с помощью индикаторных дисков с антибиотиками марки ДИ-ПДС-50-01 производства НИЦФ, Санкт-Петербург [МУК 4.2.1890-04, 2004] к следующим препаратам: цефуроксим, цефоперазон, цефотаксим, гентамицин, неомицин, тетрациклин, доксициклин, эритромицин, азитромицин, кларитромицин, рокситромицин, клиндамицин, линкомицин, ципрофлоксацин, офлоксацин, ко-тримоксазол, хлорамфеникол, фузидовая кислота. Популяцию метициллин-резистентных *S.aureus* (MRSA) оценивали в подгруппе из 45 пациентов с использованием оксациллина.

Клиническое исследование. Для участия в сравнительном клиническом исследовании на амбулаторном приеме в клинике было отобрано 90 пациентов (63 имели легкую и 27 – среднюю степень тяжести акне) из первичной выборки в соответствии с критериями (Табл. 1). Средний возраст пациентов составил $22 \pm 2,3$ года, из них 75,6% были женщины, 24,4% - мужчины. Все пациенты осматривались врачом на первом визите, а далее на 14, 28, 56 и 84-й день (на протяжении 12 недель). Тяжесть заболевания у пациентов оценивалась врачом на каждом визите, согласно индексу TAL и распространенности процесса, и проводилась видеодерматоскопия высыпаний в каждом конкретном случае.

Таблица 1 – Критерии отбора пациентов в исследование

Критерии включения пациентов с акне в исследование:	Критерии исключения пациентов с акне из исследования:
<ul style="list-style-type: none"> - возраст от 18 до 25 лет - преимущественная локализация сыпи на лице - легкая и средняя тяжесть акне, не требующие назначения системной терапии - системная терапия антибиотиками в течение года до начала исследования - согласие пациента на участие в исследовании (обследование, регистрация результатов, нанесением препарата) - отсутствие беременности - отсутствие патологии желудочно-кишечного тракта 	<ul style="list-style-type: none"> - сведения о непереносимости или гиперчувствительности хотя бы к одному из компонентов предполагаемой терапии - ожидаемое использование косметических процедур в течение срока наблюдения - ожидаемый прием гормональных контрацептивов с антиандрогенами – дроспиренон, ципротерона ацетат (для женщин) - ожидаемый прием анаболических стероидов в течение всего срока наблюдения (для мужчин)

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

- I. Пациенты первой подгруппы (n=30) в качестве наружной терапии получали фиксированную комбинацию 1% адапален в комбинации с 1% клиндамицином (гель «Клензит-С», «Гленмарк», Индия) с последующим переходом на 1% адапален (гель «Клензит», «Гленмарк», Индия). Каждый из препаратов наносили на пораженные участки кожи 1 раз в сутки.
- II. Пациенты второй подгруппы (n=30) применяли 1% адапален (гель «Дифферин», «Галдерма СА», Швейцария) через день с 1% клиндамицином (гель «Далацин»,

«Пфайзер», США) с последующим переходом на 1% адапален (гель «Дифферин», «Галдерма СА», Швейцария). Препараты наносили на пораженные участки 1 раз в сутки.

III. Пациенты третьей подгруппы получали фиксированную комбинацию 0,005% изотретиноина и 2% эритромицина (гель «Изотрексин», «Стифел Лаборатория», Ирландия), с последующим переходом на 0,05% изотретиноин (0,005% мазь «Ретиновая», «Ретиноиды ФННП» ЗАО, Россия). Препараты наносили на пораженные участки 1 раз в сутки.

Таким образом, в дизайне исследования в каждой подгруппе сравнения был заложен переход на схему лечения без антибиотиков монотерапией наружными ретиноидами. Рандомизация осуществлялась двойным слепым способом, независимо от врача и пациента, с помощью программного алгоритма (генератор случайных чисел онлайн). Принадлежность к одной из подгрупп сравнения кодировалась в талоне, формируемым на основе запросов к базе данных респондентов, с которым пациенты приходили к врачу. Время перехода на следующий этап лечения в каждой подгруппе определялось врачом по результатам лечения (степень регресса воспалительных элементов акне) во время 3-го или 4-го визита. Длительность терапии составила 12 недель. В ходе наблюдения на каждом визите проводились осмотр пациента, подсчет всех элементов сыпи в разных локализациях, расчет индекса тяжести акне, анкетирование по шкалам качества жизни, оценка соблюдения пациентом схемы лечения и субъективное отношение к ходу терапии. Эти данные заносились в анкету наблюдения. Оценка эффективности наружной терапии проводилась с помощью расчета среднего процента регресса (СПР) [Bikowski J., 2007].

Видеодерматоскопия и оценка индуцированной флуоресценции. На каждом визите пациентам выполнялось видеодерматоскопическое исследование при помощи системы «КС Beauty Scanner» (Южная Корея) со сменными насадками 20- и 50-кратного увеличения, включавшими источник света (белый свет с кросс-поляризацией и ультрафиолет с длиной волны 365—410 нм). Исследование выполнялось в 4-х контрольных точках на лице (лоб, нос, щека и подбородок). Для каждого обследованного было собрано 40 цифровых микрофотографий поверхности кожи, отражающих ее исходное состояние и динамику изменений. Оценка полученных изображений проводилась врачом визуально и с помощью машинного зрения (анализ спектрального пакета ImageProPlus).

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакета прикладных программ SPSS. Используются методы сравнения средних, включая однофакторный дисперсионный анализ, а также непараметрического анализа (критерии Манна-Уитни и

Вилкоксона), анализ таблиц сопряженности с оценкой критерия χ^2 и анализ ранговой корреляции по Спирмену, а так же вычисление показателя межоченочного согласия к.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Социально-эпидемиологическое исследование. По результатам запросов базы данных респондентов заочного анкетирования на вопросы ответило 21726 человек, из них 25,6% - мужчины, 74,4% – женщины, средний возраст составил 23 ± 6 лет [$M \pm m$]. При самостоятельной оценке тяжести акне 22,5% сообщили о наличии легкой степени, 32,7% - средней и 42,3% - тяжелой степеней акне. Самооценка пациентами тяжести акне совпала с оценкой врача только у 36,9%, при этом 49,1% респондентов были склонны «утяжелить» заболевание, а 14% оценивали состояние как менее тяжелое. Пол и возраст респондентов не оказывали достоверного влияния на результаты самооценки (критерии χ^2 и к).

Для изучения расхождений в определении степени тяжести акне врачами и при самооценке пациентов был использован индекс общей угревой нагрузки TAL. На всех сроках наблюдения определение тяжести акне на основе подсчета количества элементов давало более высокие показатели при оценке врачом. Однако достоверных различий в парном тесте сравнения средних выявлено не было. Корреляции парных выборок оказались достоверными со второй недели наблюдения, а показатели межоченочного согласия к для ранжированных значений индекса TAL превысили отметку 0,4 (среднее согласие) к 4 неделе наблюдения.

Оценка и самооценка качества жизни пациентов до и после лечения. При оценке качества жизни 73% респондентов указали, что угревая сыпь значительно влияет на их психоэмоциональный статус или создает проблемы в общении. Мужчины отмечали это влияние достоверно чаще женщин (78,2% и 71,1%, соответственно, $p < 0,001$). У пациентов, указывающих на влияние акне на качество жизни, выявлена достоверная связь с самооценкой тяжести заболевания: 53,1% оценили степень акне как легкую, 71,1% - как среднюю и 81,8% - как тяжелую ($p < 0,001$). Около 43% респондентов связывали проблемы в профессиональной деятельности или трудоустройстве с заболеванием. Число таких пациентов достоверно зависело от самооценки тяжести акне: 29,7% - с легкой степенью, 37,8% - со средней и 54,2% - с тяжелой ($p < 0,001$).

В группе из 1436 респондентов, проходивших осмотр врача, показатели качества жизни определялись по дерматологическому индексу качества жизни (ДИКЖ) и профильному опроснику психологического и социального воздействия акне на пациента (APSEA).

Средние показатели индекса ДИКЖ составили $10,24 \pm 6,1$ балла, показатели APSEA - $67,6 \pm 26,7$ баллов, что соответствует средней степени психологического и социального

воздействия акне на пациента. Отмечается значительная положительная корреляция значений ДИКЖ и APSEA (r Спирмана 0,71, $p < 0,001$). Таким образом, при самооценке пациентами тяжести акне выявлены достоверные различия индексов ДИКЖ и APSEA в разных подгруппах, а также слабая корреляция с индексом TAL. Однако при оценке врачом, различий среди пациентов средней и легкой формами акне не отмечалось.

Результаты самооценки индекса APSEA и оценка его врачом проводились на первом визите и в ходе терапии акне в рамках клинической части исследования (на 8-й и 12-й неделях). Выявлено, что пациенты были склонны завышать значения APSEA при заочной самооценке. Однако достоверность разницы средних значений APSEA отмечалась только на первом визите ($p=0,003$). В ходе лечения отмечалось снижение индекса APSEA и рост показателей межочечного согласия к.

В общей выборке из 21726 респондентов 82,7% отметили, что заболевание плохо поддается лечению. Такой ответ дали 67,6% пациентов с легкой степенью тяжести акне, 83,2% - со средней и 91,5% - с тяжелой. Выявлено, что значения индексов ДИКЖ и APSEA достоверно выше у пациентов, имевших низкую эффективность лечения в анамнезе (при $p < 0,001$).

Микробиологическое исследование проводили 873 пациентам с акне, из них 71,4% были женщины и 28,6% - мужчины, средний возраст составил $30 \pm 8,5$ лет [$M \pm m$]. Возраст мужчин достоверно превышал возраст женщин на 2 года (дисперсионный анализ, тест Шеффе, $p=0,0016$). Между группой пациентов с акне и группой контроля из 56 человек достоверных различий по возрасту и составу выявлено не было ($p=0,52$ и $p=0,7$, соответственно). В этой группе у 2,6% пациентов с акне была выявлена тяжелая степень заболевания, у 56% - средняя степень, у 41,4% - легкая. У 25,1% обследованных были рубцовые изменения постакне, наличие которых достоверно коррелировало с сообщенным опытом использования системных ретиноидов ($p=0,03$), антибактериальных препаратов ($p < 0,001$) и обращениями врачу-дерматологу в прошлом ($p=0,04$).

При оценке обсемененности кожных покровов плотность выделенных культур составила $3,58 \times 10^3$ КОЕ/дм². Обсемененность оказалась достоверно выше ($p=0,02$) у пациентов-мужчин, чем у женщин ($4,49$ и $3,23 \times 10^3$ КОЕ/дм², соответственно). Выявлено, что плотность выделенных культур у пациентов с акне выше, чем в контрольной группе ($3,58$ и $2,15 \times 10^3$ КОЕ/дм², соответственно). Достоверные различия в обсемененности кожных покровов у больных отмечаются только в сравнении с подгруппой медицинского персонала ($p=0,03$), тогда как при сравнении с подгруппой дерматологических пациентов, не имеющих акне и воспалительных дерматозов, различий не выявлено.

Степень обсемененности не имела достоверной взаимосвязи с опытом обращения к врачу-дерматологу или лечением системными ретиноидами. Однако, при наличии в анамнезе

лечения акне пероральными формами тетрациклинов показатели обсемененности были несколько выше (4,8 против $3,57 \times 10^3$ КОЕ / дм^2). Отмечалась взаимосвязь с наличием рубцовых изменений и более тяжелой формой акне ($p < 0,003$). Средние показатели обсемененности составили 3,46, 3,62 и $4,79 \times 10^3$ КОЕ/ дм^2 для легкой, среднетяжелой и тяжелой форм акне, соответственно.

При определении видового состава стафилококковой фракции микробиома кожи было выделено всего 927 штаммов бактерий, представленных 5 видами рода *Staphylococcus*: 65,4% - *S. aureus*, 16,3% - *S. intermedius*, 12,6% - *S. epidermidis*, 3,8% - *S. haemolyticus* и 1,9% - *S. saprophyticus* (Рис.1). Среди выделенных бактерий преобладали коагулазо-положительные стафилококки (81,7%). В группе контроля доля штаммов *S.aureus* составила 64,2%, *S. epidermidis* – 7,2%, *S. intermedius* -21,4% и *S.saprophyticus* - 7,2%. Однако, в контрольной группе *S.haemolyticus* выделен не был. При сопоставлении состава стафилококковой фракции микробиоты кожи пациентов с акне и лиц группы контроля статистически достоверных различий выявлено не было.

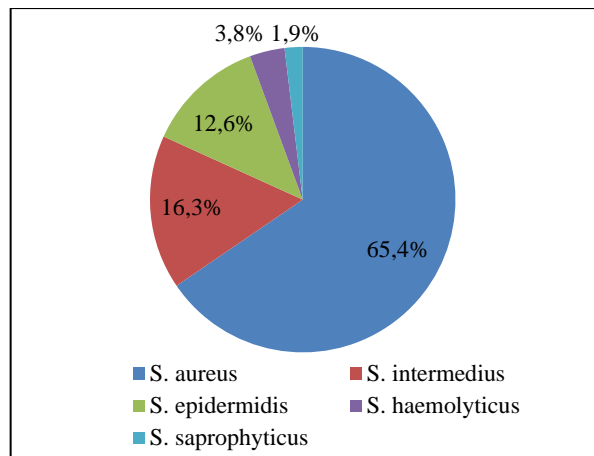


Рисунок 1 – Видовой состав *Staphylococcus spp.* выделенных из очагов поражения у пациентов с акне

Для каждого из выделенных видов *Staphylococcus spp.* в контрольной группе степень обсемененности была в 1,56 – 2,5 раза ниже, чем в группе пациентов с акне ($p < 0,05$), однако для *S.aureus* это было заметно в меньшей степени. В контрольной подгруппе медперсонала *S.epidermidis* и *S.saprophyticus* были выделены лишь однократно. Важно отметить, что 65,4% участников основной группы были колонизированы *S.aureus*, при этом достоверных различий с группой контроля, в том числе с медицинским персоналом, отличий выявлено не было ($p = 0,07$).

С целью выявления устойчивости стафилококковой фракции кожного микробиома пациентов с акне к противомикробным препаратам, был проведен анализ чувствительности выделенных штаммов *Staphylococcus spp.* к ряду наиболее часто применяемых антибиотиков. Большинство выделенных штаммов демонстрировало высокую чувствительность к

цефалоспорином, линкомицину и фторхинолоном. Напротив, большинство штаммов оказалось устойчиво к тетрациклинам, макролидам и ко-тримоксазолу.

При сравнении чувствительности выделенных штаммов в основной и контрольной группах не было обнаружено достоверных различий в отношении большинства макролидных антибиотиков, всех цефалоспоринов, фторхинолонов и ко-тримоксазола. Достоверные различия были выявлены только по отношению к тетрациклину, в том числе и подгруппе медицинского персонала (при $p=0,04$ в сравнении методом χ -квадрат). В отношении чувствительности к доксициклину были продемонстрированы еще более заметные различия: 55% устойчивых штаммов у пациентов с акне, 56% - в контрольной подгруппе дерматологических пациентов и 15,4% штаммов в контрольной подгруппе медицинского персонала ($p=0,001$ в сравнении методом χ -квадрат).

Так как основным возбудителем инфекций кожи среди стафилококков является *S. aureus*, был проведен анализ его чувствительности к антибактериальным препаратам. Выявлено, что большинство изолятов устойчивы к эритромицину, кларитромицину, рокситромицину, азитромицину и тетрациклину: 94,0%, 92,9%, 93,6% и 88,3%, соответственно. Напротив, чувствительность стафилококков к цефуроксиму, цефоперазону, цефотаксиму составила 4,9%, 1,6% и 2,5%. В сравнении с больными акне в группе контроля выявлена более высокая резистентность *S.aureus* к эритромицину и рокситромицину ($p=0,0001$).

Метициллин-резистентные штаммы *S.aureus* (MRSA) ни в одной из исследуемых групп обнаружены не были. Тем не менее, в контрольной подгруппе дерматологических пациентов были выделены устойчивые к оксациллину штаммы *S.saprophyticus* и *S.epidermidis*.

При изучении взаимосвязей клинических характеристик пациентов с микробиологическими данными, была установлена достоверная ($p<0,05$) взаимосвязь между чувствительностью к тетрациклину и применением пациентами антибиотиков разных групп в течение года перед началом исследования, однако разница в доле устойчивых штаммов находилась в пределах 4,5%–12,5%. Для доксициклина эта разница была выше: 26,4% - для применявших тетрациклины, 22,1% - другие или неустановленные антибиотики ($p<0,02$). От пациентов, использовавших наружную форму эритромицина, устойчивые к доксициклину штаммы стафилококков выделялись на 9,8% чаще (метод χ -квадрат и ранговая корреляция при $p <0,04$). Указанные различия были продемонстрированы и для линкомицина (разница в доле устойчивых штаммов 9,0% , $p<0,01$), а также ко-тримоксазола (разница 7,6% по устойчивым штаммам и – 7,2% по высокочувствительным, при $p <0,02$).

Изучение межвидовой чувствительности к антибиотикам разных групп показало достоверные различия только для рокситромицина ($p<0,05$). В отношении других противомикробных средств доля устойчивых штаммов *S. aureus* была больше, а

высококочувствительных – меньше, по сравнению со *S.epidermidis*, однако статистически эти различия достоверны не были.

Результаты клинического исследования. Средний возраст пациентов (n=90), наблюдавшихся в ходе рандомизированного сравнительного исследования, составил $22\pm 2,3$ года [M±m], из них было 68 женщин и 22 мужчины. Участников разделили на 3 подгруппы, по 30 пациентов в каждой.

У всех пациентов локализация акне включала лицо, в том числе у 87% - лоб, у 90% - нос, у 93% - щеки, у 85% - височная область, у 93% - подбородок, у 73% - периоральную область. Локализация сыпи на шее отмечена у 10%, на груди – у 45%, на спине - у 48% пациентов. Акне средней степени тяжести отмечалась у 30% пациентов, легкой – у 70%, что соответствовало ранжированной оценке количества элементов сыпи. Пустулы отсутствовали у 31,1% пациентов, были единичными – у 20%, ограниченными по количеству – у 45,6% и множественными у 3% пациентов. Папулы были множественными 35%, немногочисленными – у 63% и единичными у 1 больного. Многочисленные комедоны выявлены у 82,2% пациентов.

Более точная количественная оценка кожных элементов проводилась с помощью индекса TAL. Среднее количество открытых комедонов составило $24,1\pm 19$, закрытых комедонов $23,4\pm 19,5$, папул $12,8\pm 9,6$, пустул всех типов $2,8\pm 5,3$. Общее значение индекса TAL на первом визите составило $39,6\pm 20,2$. Однофакторный дисперсионный анализ не выявил достоверных различий по исходной тяжести заболевания между группами пациентов с акне, как по среднему значению индекса TAL, так и по среднему числу всех типов учитываемых элементов сыпи. Анализ распространенности акне (оценивался в 6-ти зонах: лицо, шея, грудь и спина) не выявил достоверных различий между подгруппами по наличию/отсутствию элементов сыпи на каждом из промежуточных контрольных визитов.

У пациентов, завершивших полный курс лечения, через 12 недель на лице сохранялись элементы сыпи хотя бы в одной из указанных зон. Выявлено, что в I подгруппе к последнему визиту уменьшилось число пациентов с наличием высыпаний в 5-ти из 6-ти зон лица, на шее, груди и спине. Во II подгруппе отмечалась положительная динамика в одной из зон лица и на груди, в III подгруппе - в 2-х из 6-ти зон лица, на шее и на груди. В то же время, в каждой из подгрупп были локализации, доля пациентов с наличием элементов акне в которых не изменялась или возрастала.

Среди общего числа пациентов с акне (n=90) достоверные различия среднего числа воспалительных и невоспалительных элементов регистрировались уже со 2 недели по сравнению с началом терапии ($p<0,001$). Выявлены достоверные различия значения индекса TAL на первом визите и на каждом последующем ($p<0,001$). Во всех трех подгруппах наблюдалась положительная динамика клинической картины, что выражается в уменьшении

числа воспалительных и невоспалительных элементов к концу терапии. Однако достоверных различий между подгруппами по среднему числу невоспалительных элементов акне на каждом из контрольных визитов установлено не было. В отношении воспалительных элементов также отмечалась положительная динамика, наиболее выраженная в подгруппах I и II, однако достоверных различий между подгруппами по среднему числу элементов также выявлено не было.

Наиболее выраженная тенденция к снижению индекса TAL наблюдалась к концу терапии в I и II подгруппах. Однако статистически достоверных различий в динамике индекса TAL на каждом визите выявлено не было. Наиболее выраженное снижение индекса TAL отмечалось в подгруппе I ($22,4 \pm 24,5$), тогда как в подгруппе II при меньшей разнице значений индекса наблюдалась меньшая его вариация (Рис.2 и Рис.3).

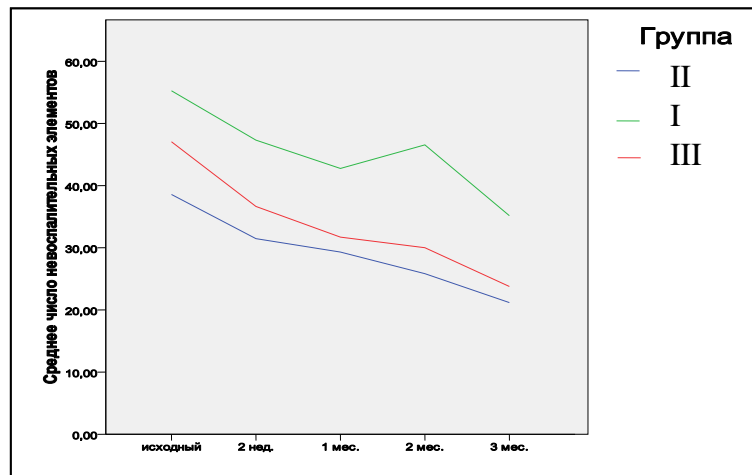


Рисунок 2 – Динамика количества невоспалительных элементов акне в ходе лечения

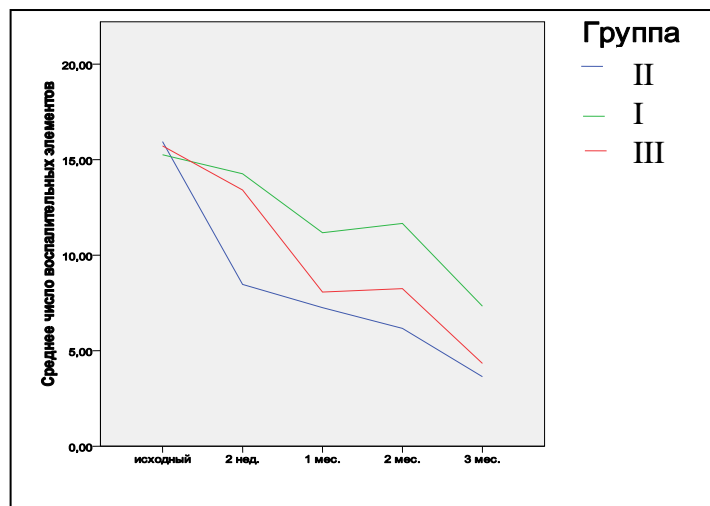


Рисунок 3 – Динамика количества воспалительных элементов акне в ходе лечения

Средний процент регресса (СПР) невоспалительных элементов акне к концу срока наблюдения (12 недель) составил 42% в подгруппе I, 43% - в подгруппе II, 31% - в подгруппе III. СПР воспалительных элементов составил 64% - в подгруппе I, 54% в подгруппе – II и 58% -

в подгруппе III. По индексу TAL показатели СПР составили 50% - в подгруппе I, 52% - в подгруппе II, 46% - в подгруппе III.

Безопасность лечения оценивали по наличию или отсутствию побочных эффектов, которые зафиксированы у 76,7% пациентов в подгруппах I и II и у 63,3% пациентов в подгруппе III. Наиболее частыми побочными эффектами являлись сухость и краснота кожи в области нанесения препаратов, реже пациенты указывали на ощущение жжения. На протяжении всего срока лечения в подгруппе I сухость кожи, краснота и жжение зафиксированы у 70% (21), 40% (12) и 20% (6) пациентов, соответственно. В подгруппе II они отмечались у 76,7% (23), 56,7% (17) и 26,7% (8) пациентов, в подгруппе III – у 66,7% (20), 20% (6) и 20% (6).

Комплаентность и оценка терапии пациентами. На каждом контрольном визите к врачу пациенты отвечали на вопросы о соблюдении схемы лечения. На первом месяце терапии хотя бы об одном пропущенном дне лечения сообщило 20% пациентов, на 2-ом месяце - 26,7%, на 3-ем - 42,2%. В среднем, 28,9% пациентов сообщило о пропущенных днях лечения. При сравнительной оценке комплаентности в каждой из подгрупп (критерий χ -квадрат), достоверных различий выявлено не было.

Пациенты также отвечали на вопросы удаленно перед записью на прием, а полученные данные не раскрывались врачу, а фиксировались в базе данных. На втором визите «не пропускало дней лечения» в I и II подгруппах по 70% пациентов, в подгруппе III - 56,7%. К пятому визиту: 63,3%, 56,7% и 66,7%, соответственно. Непараметрическое ранговое сравнение по числу пропущенных дней лечения не выявило достоверных различий между группами. Степень тяжести акне не оказывала влияния на комплаентность ($p=0,09$).

Выявлено, что склонны пропускать прием препарата в ходе первого месяца лечения были пациенты, ранее пользовавшиеся косметологическими услугами по поводу акне ($p<0,05$), в дальнейшем эта тенденция не сохранялась. В то же время, самостоятельное использование в анамнезе разных наружных средств по поводу акне не влияло на комплаентность ($p=0,07$). Остальные показатели не оказывали достоверного влияния на комплаентность в течение всего срока наблюдения.

Оценку переносимости, эффективности и удобства лечения давали пациенты по 4-х балльной шкале: 2-плохо, 3-удовлетворительно, 4-хорошо, 5-отлично. Опрос пациентов проводился на каждом контрольном визите к врачу, а также в удаленном режиме перед записью на прием. Средняя оценка эффективности лечения за весь срок наблюдения составила 3,92 для подгруппы I, для подгруппы II - 3,97 балла и для подгруппы III - 3,87 балла.

Выявлена достоверная взаимосвязь оценки эффективности лечения с индексом TAL на каждом из визитов к врачу (критерий Уилкоксона, $p<0,001$). Однако средний балл самооценки

за весь срок лечения с индексом TAI не коррелировал ($p=0,07$), но коррелировал со степенью сокращения невоспалительных элементов акне (r -Спирмена= $-0,4$, $p<0,05$). Средняя оценка переносимости лечения пациентами за весь срок лечения составила 3,77 баллов в подгруппе I, 3,86 баллов – в подгруппе II, 3,96 баллов – в подгруппе III. К концу срока наблюдения средний балл в каждой группе возрос до 4,0 с 3,5; 3,64 и 3,94 в подгруппах I-III, соответственно. Оценка переносимости достоверно коррелировала с частотой побочных эффектов, наиболее выраженная взаимосвязь установлена с сухостью кожи (r Спирмена = $-0,56$, $p=0,003$).

Пациенты I подгруппы оценивали удобство лечения в целом в 5,0 баллов, подгруппы II – в 3,52 балла, подгруппы III – в 3,34 балла. Различия между группами являлись достоверными в тесте Крускала-Уоллиса ($p<0,01$) и при дисперсионном анализе. Установлена корреляция между оценкой удобства использования препарата и снижением индекса TAI (r -Спирмена= $0,41$, $p<0,05$). Общая оценка пациентами лечения в целом за весь срок лечения составила 3,51 балл в подгруппе I, 3,52 балла – в подгруппе II и 3,34 балла - в подгруппе III, без достоверных различий между группами (Рис. 4).

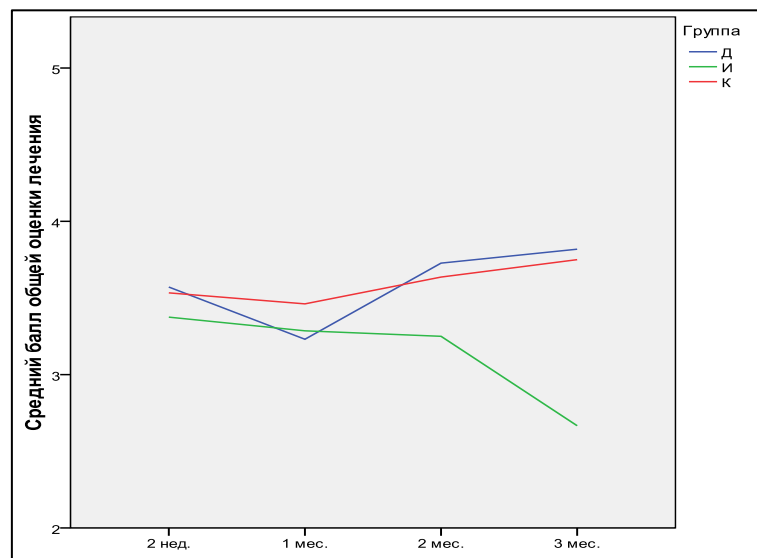


Рисунок 4 – Динамика общей оценки лечения пациентами

Качество жизни пациентов с акне оценивалось с помощью профильного опросника APSEA. Оценка проводилась на первом, четвертом и пятом визитах (Табл. 2). Среднее сокращение значений APSEA относительно исходного составило 37,9% в подгруппе I, 29,7% - в подгруппе II и 31,6% в подгруппе III.

Таблица 2 – Динамика индекса APSEA в ходе терапии при оценке врачом

Номер визита и срок наблюдения	Значение индекса APSEA		
	подгруппа I	подгруппа II	подгруппа III
1 визит (исходные значения)	54,5±21,9	61,2±25,7	61,2±21,9
4 визит (2 мес.)	37,3±22,9	44,0±24,0	51,1±21,9
5 визит (3 мес.)	33,8±15,8	43,0±21,4	41,8±20,5

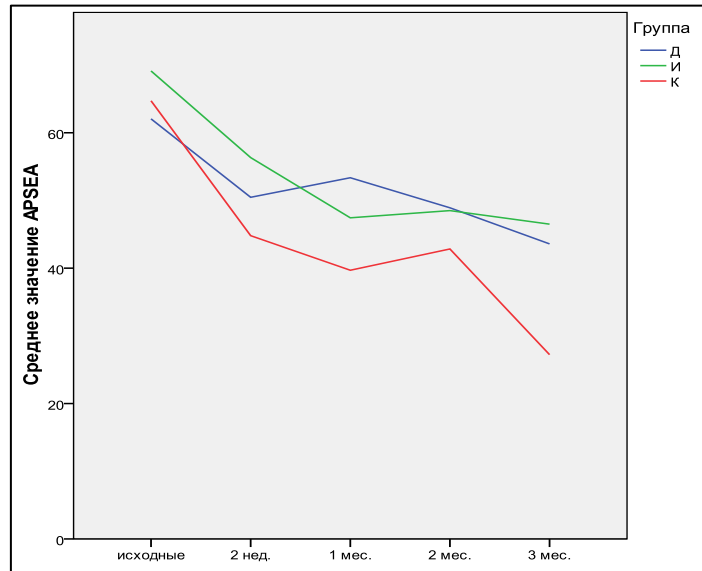


Рисунок 5 – Динамика индекса APSEA в ходе терапии

Самооценка качества жизни пациентами с помощью опросника APSEA проводилась удаленно в режиме онлайн перед визитом к врачу. Следует отметить, что при заочной самостоятельной оценке пациенты склонны были завышать значения APSEA до $65,5 \pm 24,1$ баллов. Таким образом, наиболее выраженная динамика индекса APSEA отмечена в подгруппе I (Рис.5). Однако достоверных различий по группам сравнения эти изменения не имели.

Динамика клинического исследования по данным флуоресцентного видеодерматоскопического сканирования. Исследование выполнялось пациентам на каждом визите в 4 контрольных точках на лице (в зонах лба, носа, щеки и подбородка). Для каждого пациента было собрано 40 цифровых микрофотографий, отражающих исходное состояние кожи и динамику изменений (Рис.6-8).

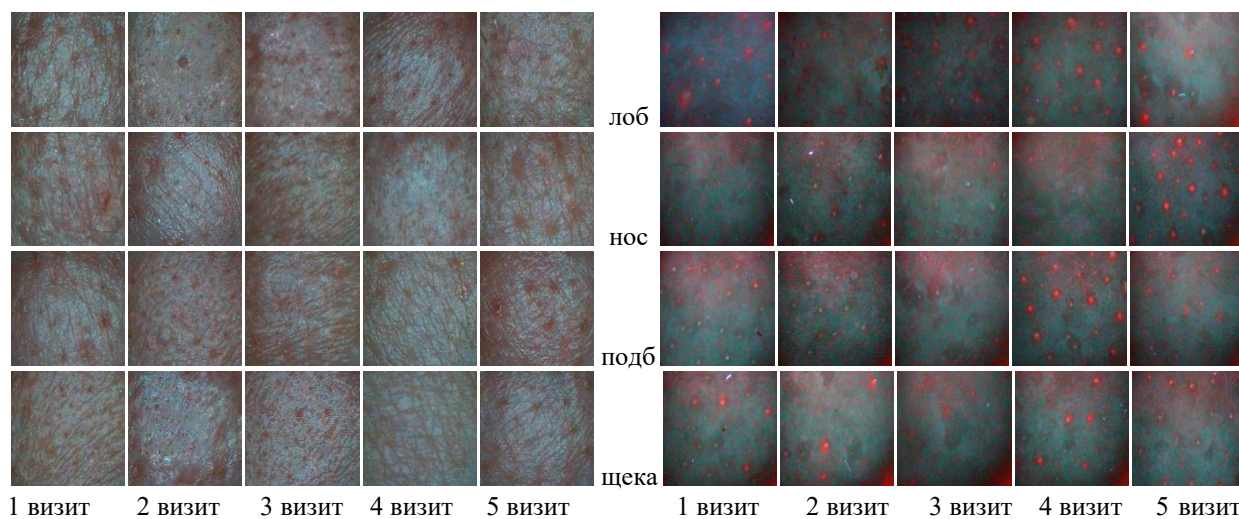


Рисунок 6 – Параллельная динамика изменений на микрофотографиях из очагов акне и индуцированной флуоресценции у пациента подгруппы I

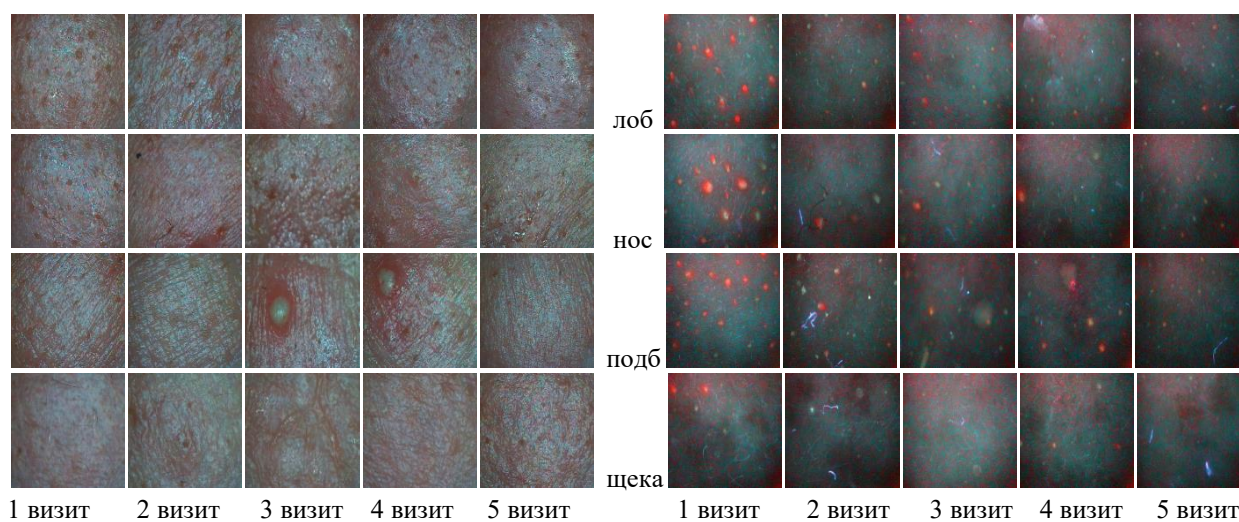


Рисунок 7 – Параллельная динамика изменений на микрофотографиях из очагов акне и индуцированной флуоресценции у пациента подгруппы II

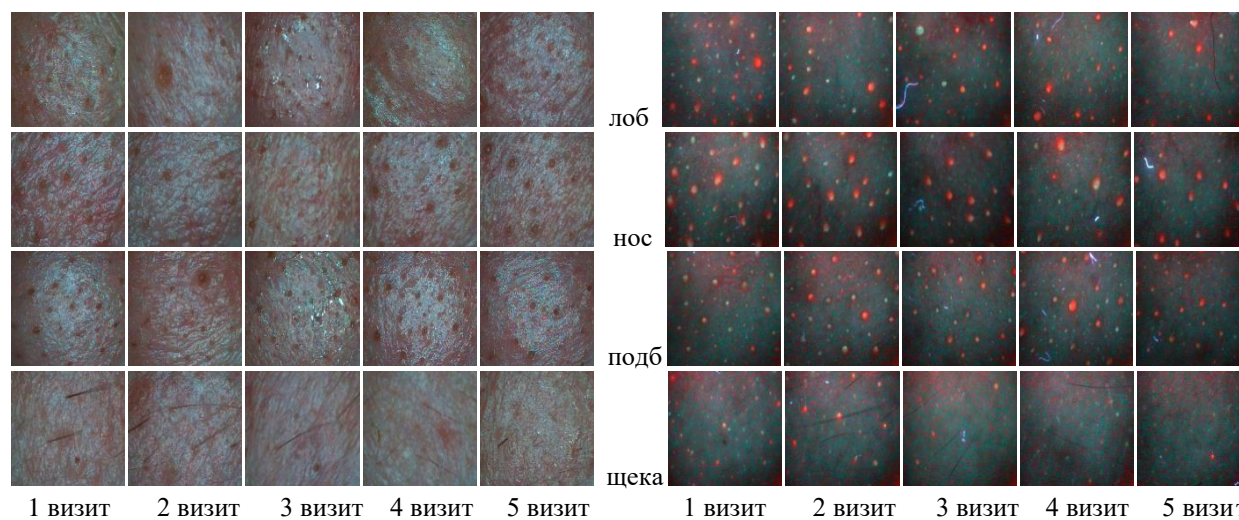


Рисунок 8 – Параллельная динамика изменений на микрофотографиях из очагов акне и индуцированной флуоресценции у пациента подгруппы III

Изучая полученные изображения врач визуально учитывал объекты более 5 мм в диаметре на поле 8×8 мм, дающие свечение, тогда как автоматизированная оценка в комплексе машинного зрения ImageProPlus оценивала общий уровень свечения в красном спектре и крупные объекты, распознаваемые автоматически. Количество крупных очагов свечения при визуальной оценке оказывалось в среднем ниже во всех локализациях. При использовании однофакторного дисперсионного анализа по критериям Бонферрони, Тьюки и Даннета выявлены достоверные различия между локализациями «щека» и «нос», «щека» и «подбородок» ($p < 0,05$).

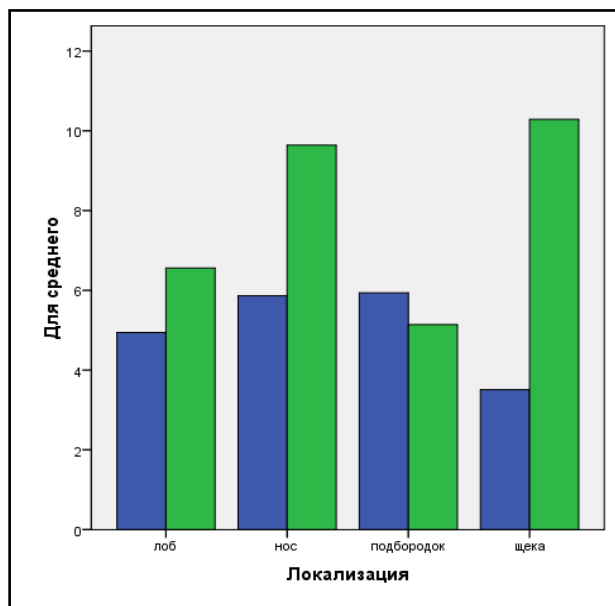


Рисунок 9 – Сравнение показателей свечения в красном спектре, идентифицированных врачом (синие столбцы) и с помощью системы машинного зрения (зеленые столбцы) на разных участках лица пациентов с акне

При автоматизированной оценке были выявлены различия между локализацией «подбородок» и остальными ($p < 0,05$), при автоматическом подсчете крупных элементов – только между локализациями «нос» и «подбородок» ($p = 0,03$) (Рис.9). В слепой выборке изображений определенная динамика регресса свечения в ходе терапии была заметна при визуальной оценке врачом (ему не сообщалось, какие именно фотографии относились к исходному визиту, а какие – к последующим в ходе лечения), но не с помощью системы машинного зрения. При оценке общей интенсивности свечения установлены достоверные различия между первой и второй, а также второй и третьей оценками. При этом на третьей оценке (спустя 1 месяц от начала лечения) средняя интенсивность общего свечения оказывалась выше. Показатели оценки врача и системы машинного зрения достоверно коррелировали как между собой (показатели r -Спирмена 0,15-0,37 для общей интенсивности и крупных очагов), так и между общей и очаговой автоматизированной оценкой ($R = 0,84$).

ВЫВОДЫ

1. На крупной выборке пациентов с акне в Российской Федерации установлено, что 73% пациентов испытывает выраженное влияние заболевания на качество жизни (более выражено у мужчин по индексу APSEA, при $p < 0,001$). Изменения качества жизни при акне, выраженные в оценочных индексах, достоверно зависят от тяжести заболевания ($p < 0,001$). Выявлены расхождения в оценке пациентом тяжести своего заболевания и объективной оценкой врачом при подсчете элементов сыпи. Значения APSEA при заочном анкетировании пациентов в начале лечения были завышены по сравнению с интервью в присутствии врача ($p = 0,003$). В ходе лечения отмечалось снижение показателя APSEA и рост конкордантности оценок врачом и пациентом клинической тяжести акне и показателей качества жизни, что свидетельствует о возможностях обучения пациентов с целью повышения комплаентности.
2. У 65,4% взрослых пациентов с акне в стафилококковой фракции перифолликулярного микробиома преобладает *S. aureus*, что достоверно более выражено у мужчин, чем у женщин ($p = 0,02$). Выделенные у пациентов с акне штаммы *Staphylococcus spp.* высокочувствительны к цефалоспорином, линкомицину, фторхинолонам и фузидовой кислоте. Однако большинство штаммов стафилококков проявляло устойчивость к макролидам, включая средства последних поколений, хлорамфениколу (левомицетин) и ко-тримоксазолу. У пациентов с акне достоверно чаще, по сравнению с контрольной группой, выделяются штаммы, устойчивые к тетрациклину ($p = 0,04$) и доксициклину ($p < 0,001$). Выявлена достоверная взаимосвязь наличия резистентных штаммов у пациентов с акне с применением антибактериальных средств в анамнезе. Ни в одной из исследуемых групп не было выявлено метициллин-резистентных штаммов *S. aureus*.
3. Комбинированная терапия топическими ретиноидами и топическими антибиотиками пациентов с легкой и средней степенью тяжести акне позволяет сократить число воспалительных и невоспалительных элементов акне, что отмечается уже со 2 недели терапии ($p < 0,001$). Это сопровождается регрессом индуцированной флуоресценции из сально-волосяных фолликулов в очагах поражения, оцененной при видеодерматоскопии. Выявлены достоверные различия индекса TAL на первом и на каждом последующем визитах ($p < 0,001$) по группе наблюдения, что свидетельствует о стабильном регрессе заболевания. Регресс невоспалительных элементов сыпи составил 31-43%, воспалительных 54-64%. Динамика улучшения качества жизни по шкале APSEA в среднем составила 29,7-37,9%, динамика регресса по индексу тяжести акне TAL - 46-52%, без достоверных различий между группами.
4. При оценке комплаентности терапии установлено, что в среднем пропускало дни лечения 28,9% пациентов. Комплаентность не зависела от тяжести акне, показателей качества жизни, демографических характеристик, эффективности терапии и выраженности побочных

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

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

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

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Макова Г.Н. (Бурцева Г.Н.)** Самооценка тяжести заболевания, качества жизни и комплаентность у больных с акне / **Г.Н. Макова (Г.Н.Бурцева)**, А.Ю. Сергеев, Е.В. Свечникова, Ю.В. Сергеев // **Врач.** – 2009. - №8. – С.58-61.
2. **Макова Г.Н. (Бурцева Г.Н.)** Открытое рандомизированное сравнительное исследование трех схем наружной комбинированной терапии угревой сыпи / **Г.Н. Макова (Бурцева Г.Н.)**, А.Ю. Сергеев, Е.В. Свечникова, Ю.В. Сергеев // **Российский журнал кожных и венерологических заболеваний.** – 2010. - №6. – С.50-59.
3. **Бурцева Г.Н.** Клиническая и видеодерматоскопическая оценка эффективности терапии угревой сыпи / **Г.Н. Бурцева**, А.Ю. Сергеев, Е.В. Свечникова, Ю.В. Сергеев // **Клиническая дерматология и венерология.** – 2012. - №2. – Т.10. – С.92-103.
4. **Бурцева Г.Н.** Фармакоэпидемиология акне и анонимная оценка лечения пациентами / А.Ю. Сергеев, **Г.Н. Бурцева**, Ю.В. Сергеев // **Имунопатология, аллергология, инфектология.** – 2012. - №4. – С.102-111.
5. **Бурцева Г.Н.** Акне. Часть I. Общие характеристики колонизации и резистентности к системным антибиотикам / **Г.Н.Бурцева**, А.Ю. Сергеев, В.Г. Арзуманян, Ю.В. Сергеев // **Имунопатология, аллергология, инфектология.** – 2013. - №2. – С.84-93.

6. **Бурцева Г.Н.** Клинико-микробиологические параллели в современной диагностике и терапии акне / **Г.Н. Бурцева**, А.Ю. Сергеев, Ю.В. Сергеев // **Иммунопатология, аллергология, инфектология.** – 2014. - №1. – С.63-70.
7. **Бурцева Г.Н.** Изменения микробиома кожи при акне и проблема антибиотикорезистентности / **Г.Н. Бурцева** // Вестник последипломного медицинского образования. – 2014. - №4. – С.44.
8. **Бурцева Г.Н.** Стафилококковая колонизация кожи, антибиотикорезистентность и противомикробная терапия при распространенных дерматозах / **Г.Н. Бурцева**, А.Ю. Сергеев, Ю.В. Сергеев // **Иммунопатология, аллергология, инфектология.** – 2014. - №4. – С.45-55.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ДИКЖ - дерматологический индекс качества жизни

ЖСА – желточно-солевой агар

КОЕ – колониеобразующие единицы

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

ТА – топические антибиотики

ТР – топические ретиноиды

ФД – флуоресцентная диагностика

AAD – American Academy of Dermatology, американская академия дерматологии

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

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

MRSA - methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, метициллин-резистентные *St.aureus*

TAL – Total Acne Load, индекс общей угревой нагрузки