На правах рукописи

НОСАЧЕВА ОЛЕСЯ АЛЕКСАНДРОВНА

Эффективность современных технологий лечения акне у детей

14.01.08 - Педиатрия

14.01.10 - Кожные и венерические болезни

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научные руководители:
Академик РАН, доктор медицинских наук,
профессор Л. С. Намазова-Баранова,
Доктор медицинских наук Н.Н. Мурашкин.

Москва, 2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

Стр.

Список сокращений и условных обозначений……3

ВВЕДЕНИЕ. Общая характеристика работы……..4

Глава I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Современные аспекты акне, особенности течения у детей разного возраста…….....9

1.2 Качество жизни и психоэмоциональное состояние у пациентов с акне…….....20

1.3 Современные методы терапии акне у детей…….....28

Глава II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Характеристика группы обследованных пациентов……..35

2.2 Схема обследования детей…….39

2.3 Оценка качества жизни и психоэмоционального состояния у детей школьного возраста (в препубертате у детей 8-12 лет и в пубертате у детей 13-17 лет) 42

2.4 Современные методы терапии акне у детей…….....44

2.5 Методы статистической обработки данных…….....48

Глава III. Медико-социальные характеристики детей с акне и их семей

3.1 Характеристика воспалительных и невоспалительных элементов у пациентов…….....50

3.2 Распределение возрастных групп пациентов основных групп и групп сравнения…….....53

3.3 Результаты себуметри…….....55

3.4 Социальные характеристика детей с акне, осведомленность детей и родителей о аболевании и методах лечения……...…57

3.5 Ранее проводимая терапия у детей…….....62

3.6 Осведомленность старшеклассниц о правилах ухода за кожей в подростковом возрасте…..64

3.7 Результаты исследования характера питания детей с акне…….....68

3.8 Особенности сопутствующей патологии у детей с акне……...70

3.9 Антропометрические показатели пациентов с акне…….....72

Глава IV. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ С АКНЕ

4.1 Динамика клинических проявлений акне в результате лечения…….....76

4.2 Сравнительная эффективность терапии акне…….....82

4.3 Сравнительная безопасность местной терапии акне у детей..……...84

4.4 Динамика изменений дерматологических индексов у детей с легким и средним течением акне…….....87

4.5 Динамика показателей инструментального исследования: влияние терапии на жирность кожи у больных акне легкой и средней степени тяжести……..……91
4.6 Влияние акне на качество жизни и психоэмоциональное состояние детей (оценка результатов PEDSQL, Спилберга – Ханина, А.М. Прихожан)…….....92
4.7 Клинические примеры…….....104
Глава V. ОБСУЖДЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ……...…….....112
ВЫВОДЫ..…….....135
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ…….....138
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ…....……...140
ПРИЛОЖЕНИЕ…….166

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ДИА – дерматологический индекс акне

ДДИКЖ – детский дерматологический индекс качества жизни

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ЛК - лечебная косметика

ЛТ - личностная тревожность

ПЭ - психо-эмоциональный

ПЭР - психо-эмоциональные расстройства

СПКЯ – синдром поликистозных яичников

СТ - ситуационная тревожность

СТА - степень тяжести акне

УСКС - уровень секреции кожного сала

FDA – Foods and drugs administration

PedsQL - Pediatric Quality of Life inventory – Педиатрический вопросник оценки качества жизни

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы:

Акне – хроническое заболевание, являющееся одним из самых распространенных дерматозов среди детей и подростков [86, 131, 145, 225]. Их частота составляет 28-35% в общей структуре нозологических форм заболеваний кожи у детей [142, 175] и 70-80% в подростковом возрасте [95, 99, 147].

Существует множество определений акне, согласно современным представлениям, однако наиболее актуальным, с нашей точки зрения:

Акне — это хроническое воспалительное заболевание кожи, вызываемое изменениями в пилосебационных структурах, состоящих из волосяного фолликула и сальной железы, сопровождающееся фолликулярным гиперкератозом с сужением протоков сальных желез и размножением бактерий *Propionebacterium acnes* [14].

В современных представлениях об основах патогенеза данного заболевания ключевая роль отводится воспалительной реакции [2], которая индуцируется провоспалительными цитокинами, предшествует фолликулярной кератинизации и обусловливает изменения функционирования сальных желез. Активация каскада иммунных реакций происходит в результате стимуляции toll-подобных рецепторов мембран тканевых макрофагов компонентами клеточной стенки *P. acnes.*

Таким образом, акне является хроническим воспалительным дерматозом, требующим соответствующих подходов к терапии в период индуцирования ремиссии на этапе ее поддержания [12].

Описание и сам термин «акне» впервые встречается в трудах личного врача древнеримского императора Юстиниана I, датированных 542г. [111]. Однако и сегодня данное заболевание остается важной проблемой во всем мире и продолжает вызывать большой интерес у исследователей. Особое значение данная проблема имеет в педиатрической практике, что обусловлено разнообразием форм, последствиями для ментальной сферы развивающейся

личности и ограниченным арсеналом системных и топических лекарственных средств, которые можно использовать у детей.

Хорошо известно, что у пациентов с акне отмечается появление комедонов, а также воспалительных элементов, сильно изменяющих их внешность [9]. Согласно многочисленным исследованиям, качество жизни подростков с акне на фоне их появления достоверно снижено по сравнению со здоровыми сверстниками, а лечение акне приводит к его повышению [18]. Акне, особенно у подростков, часто сопутствуют такие нарушения психоэмоциональной сферы, как депрессия и тревожность [23], однако снижение уровня качества жизни и психоэмоциональное состояние при акне у детей более младшего возраста до настоящего времени не изучались. В лечении акне у детей и подростков следует учитывать такие факторы как безопасность препаратов, возможное развитие антибиотикорезистентности, что особенно нежелательно в раннем возрасте, а также низкую приверженность лечению со стороны пациентов и членов их семей.

Таким образом, изучение эффективности и безопасности методов лечения акне у детей в различные возрастные периоды и оценка их влияния на психоэмоциональную и ментальную сферу деятельности развивающейся личности является актуальной проблемой дерматологии и педиатрии.

Цель настоящего исследования: оценить эффективность современных технологий лечения детей с акне в различные возрастные периоды и обосновать персонифицированный подход к выбору наружной терапии.

Задачи исследования:

1. Установить факторы, влияющие на появление и определяющие течение акне у детей.
2. Определить особенности течения акне, показатели дерматологического индекса акне (ДИА), себуметрии у детей разного возраста - грудных, раннего, препубертатного и пубертатного возраста.
3. Установить степень влияния акне на психоэмоциональное состояние пациентов по шкале Прихожан А.В., тесту Спилберга-Ханина, детского

дерматологического индекса качества жизни (ДДИКЖ) и на основе изучения показателей качества жизни с использованием вопросника PedsQL.

4. Оценить клиническую эффективность применения монотерапии (топического антисептика на основе Цетилпиридиния хлорида моногидрата или 15% Азелаиновой кислоты) в терапии акне у детей 1 мес - 5 лет, включая младенческие акне детей (1 мес - 1 года).
5. Провести сравнительный анализ клинической эффективности лечения акне и изменения показателей жирности кожи (себуметрии) при применении различных схем комбинированной наружной терапии у детей с препубертатными и пубертатными акне (топического ретиноида в сочетании с 5% Бензоила пероксидом, топического ретиноида в сочетании с топическим антисептиком, фиксированной комбинации топического ретиноида с Бензоила пероксидом).
6. Изучить частоту побочных эффектов в терапии акне у детей.

Научная новизна:

Впервые в РФ проведено углубленное обследование детей с акне грудного, раннего, препубертатного и пубертатного возраста, выявлены факторы, влияющие на появление и определяющие течение акне у детей, определены особенности течения и клинической картины. На основании комплексного подхода, оценки качества жизни и психоэмоционального состояния (с использованием стандартизированных вопросников) впервые дана оценка качества жизни и социальной адаптации у детей, больных акне, в препубертатном и пубертатном периоде, оценена их динамика в результате применения различных методов терапии. На основании оценки детского дерматологического индекса качества жизни (ДДИКЖ), теста Спилберга-Ханина и А.В. Прихожан у детей с легким и средним течением заболевания выявлены низкий и средний уровни личностной тревожности, а также нарастающие с возрастом и увеличением степени тяжести акне показатели ситуационной тревожности. При применении вопрсника PedsQL установлена связь

психоэмоционального состояния и качества жизни с тяжестью заболевания у пациентов с акне, показана динамика эмоционального и социального функционирования до и после лечения. При этом отмечены большие страдания эмоционального ($p<0,001$) и социального функционирования ($p<0,001$) у детей преимущественно 13-17 лет в отсутствие выраженных изменений физического и школьного функционирования.

Впервые проведено ранжирование терапевтической эффективности современных средств местного патогенетического действия у детей разных возрастных групп, ранее применяемых в России преимущественно у взрослых пациентов и подростков. Разработана и внедрена схема эффективной и безопасной терапии, с минимизацией побочных эффектов, учитывающая детский возраст и особенности детской кожи, установлен подходящий режим дозирования препаратов, доказана необходимость лечения детей с акне любого возраста. Впервые произведена углубленная оценка современной антиакне терапии в виде наружной монотерапии у детей 1 мес - 5 лет и комбинированной наружной терапии детей 8 - 17 лет с применением топического антисептика на основе Цетилпиридиния хлорида моногидрата, 15% Азелаиновой кислоты. При этом наибольшая эффективность и высокий регресс как воспалительных, так и невоспалительных элементов отмечены при использовании 0,1% топического ретиноида Адапалена в сочетании с 5% Бензоила пероксидом в фиксированной комбинации. При изучении частоты побочных эффектов в терапии акне у детей (по разработанной схеме), впервые выявлена относительно низкая степень побочных эффектов за счет рекомендуемого режима применения топических препаратов, учитывающего особенности детской кожи.

Практическая значимость работы:

Апробирован и внедрен в практическое здравоохранение современный эффективный метод обследования, лечения и контроля над заболеванием у детей, больных акне, в различные возрастные периоды (в грудном, раннем детском возрасте, препубертатном и пубертатном периоде) с применением местной терапии. С целью минимизации возможных побочных эффектов

разработана максимально эффективная ступенчатая схема терапии (Приложение 2), учитывающая особенности детской кожи.

Доказано, что всем детям необходимо проводить оценку индекса массы тела, так как, своевременное выявление детей с избыточной массой тела и ожирением, а также коррекция питания, способствует достижению более быстрого эффекта в лечении акне. Раннее использование топической терапии для контроля над заболеванием позволяет уменьшить количество пациентов, страдающих более тяжелыми акне, уменьшить вероятность постэруптивных изменений кожи и эмоциональных расстройств, сопровождающихся симптомами психологической дезадаптации ребенка.

Внедрения:

Представленные методы лечения детей с акне используются в консультативно-диагностическом центре и отделении дерматологии ФГАУ «Национальный научно-практический центр здоровья детей» Минздрава России, результаты внедрены в лечебную и учебную деятельность кафедры факультетской педиатрии №1 ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, кафедры педиатрии первого МГМУ им. И.М. Сеченова, ГУЗ «Областной кожно-венерологический диспансер г. Астрахани», ГБУЗ «Краевой клинический кожно-венерологический диспансер» Министерства Здравоохранения Краснодарского края, ГМУ «Республиканский клинический кожно-венерологический диспансер» Минздрава Республики Татарстан.

Структура и объем диссертации:

Диссертация изложена на 167 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов обследования, результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и приложений. Иллюстрирована 34 рисунками, 28 таблицами, имеет 2 приложения. Указатель литературы включает 232 источников (24 отечественных и 208 зарубежных).

Глава I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Акне является одним из самых распространенных вариантов поражения кожи среди детей и подростков: манифестирует, как правило, в возрасте 8-12 лет[60,84], пик заболеваемости приходится на возраст между 14 и 16 годами жизни (у девушек раньше, чем у юношей) [78,87].

По международным данным, у каждого из подростков хотя бы раз в жизни отмечается появление комедонов [100,115,118], а распространенность акне в этой возрастной группе достигает 70-90% [7,19,22,89,224]. При этом работ, посвященных изучению проблем акне у детей раннего возраста в литературе крайне мало, и сведения, приведенные в них достаточно противоречивы.

1.1 Современные аспекты акне, особенности течения у детей разного возраста

Классификация поражений кожи при акне

Среди поражений кожи при акне выделяют первичные элементы, которые возникают при патологической трансформации фолликулов, и вторичные, которые остаются на месте первичных [13,21]. Первичные элементы можно условно подразделить на воспалительные и невоспалительные.

К невоспалительным элементам акне относят комедоны.

Комедоны бывают двух типов – открытые и закрытые. Закрытые комедоны представлены как небольшие узелки. Открытые комедоны выглядят как черные точки. Комедоны чаще располагаются на лбу, носу и подбородке.

К воспалительным элементам относят папулы и пустулы, а также узлы и кисты [95,97].

Папулы - плотные узелки до 5 мм в диаметре, приподнятые над поверхностью кожи, с выраженным покраснением. Множество папул может придавать коже бугристый вид.

Пустулы (гнойнички) представляют собой полость, наполненную гноем. Белый или желтый гной виден на верхушке пустулезного элемента. Гной затем выходит на поверхность и может оставлять корочку. В центре пустулы, образующейся в

фолликуле, обычно находится волос. Пустулы бывают небольшого размера (до 5 мм) и обычно не оставляют рубцов [91,230,233].

Узлы – более крупные (больше 5 мм) и глубокие плотные элементы. Нередко они болезненны. Гнойный распад узлов приводит к образованию кисты. На месте узлов остаются рубцы.

Вторичные элементы при акне – корочки от пустул и кист, чешуйки. Также к ним относятся экскориации (расчесы) – следствие выдавливания или попыток удалить элементы самостоятельно. На месте акне могут оставаться пятна – розовые или красные на месте недавно вскрывшихся пустул, темные (пигментированные) на месте старых. Небольшие красные пятна обычно пропадают через несколько недель.

По количеству и составу элементов сыпи можно оценить тяжесть акне.

Существует большое количество различных классификаций акне, представим наиболее популярные, используемые в отечественной и зарубежной литературе [53,124,202].

Таблица 1. Классификация по степени тяжести акне [86]

Степень	Комедоны (закрытые или открытые)	Папулы, пустулы	Узлы, кисты	Воспале-ние	Рубцы, пигментные изменения, келоиды	Психо-социаль-ные осложне-ния
I (легкая)	мало (менее 10)	папулы (менее 10)	нет	нет	нет, +	+
II (средняя)	много (10-25)	папулы (10-20), единичные пустулы	нет	выражен-ное	нет, ++	+
III (тяжелая)	много (26-50)	папулы, пустулы много (21-30)	менее 5	сильное	++, +++,	++
IV (очень тяжелая)	очень много (более 50)	Папулы, пустулы очень много (более 30)	более 5	очень сильное	++,+++,++++	+++

До недавнего времени иных классификаций акне в дерматологии не применялись, представленная классификация традиционна и используется в России и во всем Мире как во взрослом, так и в детском возрасте для оценки степени тяжести акне. Последнее время, применяются системы, основанные на подсчете элементов акне, а, в некоторых случаях, и их распределения по зонам. Так, одной из таких шкал в Европейских странах является Global Acne Grading System – GAGS [86,196]. Она предполагает подсчет и оценку распределения воспалительных и не воспалительных элементов по мелким зонам, в нашем исследовании она не использовалась.

В зависимости от преобладающего типа элементов выделяют различные формы акне.

Если у пациента наблюдаются только комедоны, то состояние называют acne comedonica [95]. Когда их всего несколько и они единичные, акне не считаются заболеванием. Но наличие закрытых комедонов, как правило, говорит о возможности воспаления и появления папул.

Преобладание папул и пустул свойственно наиболее распространенной форме акне – папуло-пустулезной (acne papulo-pustulosa) [97].

Конглобатные (сливные) угри, acne conglobata – это наиболее тяжелая форма заболевания, при котором наблюдаются комедоны, узлы, кисты, абсцессы [144,145,173]. Узлы, абсцессы могут сливаться, образуя сплошные очаги, соединенные в свищевые ходы и рубцы[165]. Элементы существуют в течение длительного времени, выраженно болезненны и гиперчувствительны к прикосновениям. В патологический процесс вовлечена не только кожа, но и подкожная жировая клетчатка.

Специфические формы акне сегодня рассматривают как отдельные синдромы (например, acne fulminans – молниеносные угри) [86].

Возрастная категоризация акне

Анализ опубликованных данных по эпидемиологии и лечению акне у детей и подростков затруднен терминологическими различиями, а также разным

делением на возрастные категории, принятым теми или иными исследовательскими группами [182,183]. В последние годы, однако, в научном сообществе наметилась тенденция к унификации терминологии, так как при отклонении от общепринятых стандартов сравнение полученных результатов с уже существующими данными становится еще более сложным, чем раньше. В педиатрической практике принята общеизвестная классификация (по Н.П. Гундобину), однако для акне во всем мире применяется иное возрастное деление [228,229,232]. Во впервые опубликованных официальных рекомендациях по лечению акне в дерматологической и педиатрической практике Американской академии педиатрии, 2013 года, используется следующая система возрастной категоризации пациентов [14,86]:

1) Акне новорожденных – от 0 до 6 нед. (В российской педиатрии неонатальный и ранний постнатальный период - период новорожденности до отпадения пуповины).

2) Акне младенцев – от 6 нед до 12 мес (грудной возраст).

3) Акне среднего детского возраста – от 1 до 7 лет (период молочных зубов, ранний дошкольный с 1 года до 6-7 лет)

4) Предподростковые акне – от 7 до 12 лет или до менархе у девочек (период старшего детства с 8 до 11 лет, младший школьный возраст, препубертат)

5) Подростковые акне – от 12 до 19*[1] лет или после менархе у девочек (период полового созревания, старший школьный возраст, пубертат 12-17 лет)

*в РФ дети наблюдаются педиатрами и детскими дерматологами до 17 лет 11мес 29 дней, в США до 20 лет 11 мес 29 дней.

Акне у детей

1) Акне новорожденных.

До 20% новорожденных имеют акнеформные элементы. В основном это папулы и папулопустулы, хотя у некоторых детей встречаются и комедоны [86,34,229,230]. Обычно акнеформные элементы встречаются на лице, как правило, на щеках, подбородке, веках и лбу, однако могут распространяться и на шею, грудь, кожу головы. Это состояние встречается чаще у мальчиков, чем у девочек, обычно течение легкое и разрешается самопроизвольно, как правило, за 1-2 месяца. Исследователи считают, что акне новорожденных вызывается стимуляцией сальных желез андрогенами матери [72,86,80].

Также описано поражение кожи новорожденных и младенцев, известное как неонатальный цефалический пустулез [86,89]. Некоторые исследователи считают это понятие синонимом акне новорожденных, другие же рассматривают как самостоятельное заболевание, характеризующееся большим количеством воспаленных папул, выраженным пустулезным компонентом и отсутствием комедонов [107]. Частично была показана роль дрожжей *Malassezia furfur* или *M. sympodialis* в патогенезе данного состояния, наблюдается хороший ответ на лечение азоловыми противогрибковыми препаратами, в частности, 2%-ым кетоконазолом, к которому высоко чувствительны эти возбудители. Наличие же комедонов может соответствовать ранним случаям акне младенцев.
Также встречается транзиторный пустулезный меланоз новорожденных [86,124], при котором на подбородке, шее и туловище возникают пустулы. Не позднее, чем через сутки, эти пустулы вскрываются, оставляя гиперпигментированные пятна, окаймленные белым шелушением. Эта болезнь носит молниеносный транзиторный характер в период новорожденности и не требует специальной терапии.

2) Акне младенцев.

У младенцев акне встречаются чаще у мальчиков, чем у девочек [4,38]. Эпидемиологические данные по акне младенцев во всем мире

немногочисленны. По всей видимости, в данном периоде акне наблюдается реже, чем акне у новорожденных. Как правило, акнеформные элементы встречаются на лице и носят более выраженный воспалительный характер, чем у новорожденных [86]. У младенцев могут наблюдаться комедоны, папулы, пустулы и изредка встречаются узлы и кисты [4]. При длительном и выраженном проявлении акне в этой возрастной категории Американской академией педиатрии рекомендовано провести обследование на предмет эндокринных заболеваний, опухолей, патологий половых желез или преждевременного полового созревания, а также консультацию детского эндокринолога. При этом необходимо принять во внимание динамику роста, мышечную массу, наличие гирсутизма, преждевременного развития молочных желез. Может потребоваться определение уровня гормонов – ЛГ, ФСГ, тестостерона, дигидроэпиальдостерон-сульфата ДГЭА-SO4 [129,131]. Однако, чаще акне у младенцев не являются признаком какого-либо эндокринного нарушения [86,228,229,231].

3) Акне среднего детского возраста.

Акне у детей среднего возраста обычно локализуются на лице, представляя собой как комедоны, так и воспалительные элементы. У детей 1-6 лет акне встречается редко. Это связано прежде всего с тем, что в этот период продукция андрогенов надпочечниками снижается [86]. Потенциальными причинами акне в данной возрастной категории могут быть преждевременное адренархе, синдром Кушинга, конгенитальная адренальная гиперплазия, опухоли половых желез или надпочечников, а также раннее половое созревание [41,86,228,229,231]. Рекомендуется консультация детского эндокринолога. Характерным признаком детской гиперандрогении является отклонение от стандартной динамики роста и увеличенный костный возраст, отклонения в лабораторных показаниях. Важен также дифференциальный диагноз с другими дерматологическими заболеваниями [12,41,228]. Имеются некоторые данные, что наличие акне у детей может быть признаком предрасположенности к тяжелым формам акне в более позднем возрасте [231].

4) Предподростковые акне.

Начиная примерно с 7-летнего возраста, продукция андрогенов начинает возрастать. В предподростковом периоде акне может являться одним из наиболее ранних пубертатных признаков, предшествующих появлению лобковых волос, развитию ареол у девочек и увеличению семенников у мальчиков. Некоторые авторы считают, что акне в этом возрасте чаще всего является вариантом нормы, с малой вероятностью обусловленности эндокринной патологией [86,209], другие с этой точкой зрения не согласны [104,113]. В типичных случаях наблюдаются комедоны в Т-зоне лица (лоб, нос, подбородок) [12,191], хотя воспалительные элементы также могут появляться. Продукция себума в данной возрастной группе четко коррелирует в некоторых исследованиях [137,196] с уровнем дигидроэпиальдостерон-сульфата (ДГЭА-SO4), таким образом, надпочечниковые андрогены играют определяющую роль в патогенезе акне в этот период. Если есть признаки избытка андрогенов, также рекомендовано эндокринологическое обследование. У девочек тяжелые и/или устойчивые к стандартному местному лечению формы акне в предподростковом возрасте могут быть одним из признаков синдрома поликистозных яичников (СПКЯ), в этом случае необходима консультация гинеколога-эндокринолога [34,39,54-57].

5) Акне у подростков.

В последние десятилетия не угасает интерес исследователей к вопросу о возможном сдвиге наступления пубертатного периода в человеческих популяциях с течением времени к более раннему возрасту [86]. Данная тема является очень комплексной и требует глубокого статистического анализа многочисленных данных, а также учета явлений миграции, межпопуляционных и рассовых различий, таких факторов среды, как питание, климат и общее благополучие. Сравнение данных, полученных в разные десятилетия, по этим причинам является чрезвычайно сложной задачей. Имеются исследования больших групп пациентов, которые подтверждают более раннее наступление менархе у девочек, однако в основном оно наблюдается в развивающихся

странах, в развитых странах данная тенденция слегка ослабевает [53]. Так или иначе, во многих исследованиях проблема предподростковых и подростковых акне констатируется в обращении к дерматологам и педиатрам по поводу акне во все более и более раннем возрасте, что связывают с более ранним началом пубертатного периода [228,229]. Увеличивается и доля пациентов с акне в возрасте 8-11 лет [229,231]. В связи с этим исследования эффективности и безопасности препаратов, применяемых для лечения акне, в данной возрастной группе являются первостепенной задачей.

Главным фактором, определяющим возникновение подростковых акне, является подъем концентрации (ДГЭА-SO4), который характерен для раннего этапа полового созревания. В норме кора надпочечников с 6-7 лет у девочек и с 7-8 лет у мальчиков секретирует во все возрастающих количествах слабые андрогены: ДГЭА и ДГЭА-SO4. Постоянное увеличение секреции надпочечниковых андрогенов сохраняется до позднего пубертата [86]. Таким образом, адренархе (секреция надпочечниковых андрогенов) начинается на несколько лет раньше, чем гонадархе (секреция половых стероидов). Роль андрогенов в патогенезе акне во всем мире достаточно хорошо изучена [38,44,45,59,61,81] Превращение слабых андрогенов в наиболее активные формы происходит, в том числе, и в самих сальных железах. Под влиянием андрогенов увеличивается секреция кожного сала. Также именно в подростковом возрасте происходит массовая колонизация сальных желез *Propionibacterium acnes* [46,118]. Традиционный взгляд на патогенез акне предполагал ключевую роль гиперкератинизации и формирования пробки из корнеоцитов, однако, согласно современным представлениям, сама по себе колонизация *P. acnes* в сочетании с определенными генетическими характеристиками бактерии и хозяина, а также факторами среды, может приводить к развитию воспаления, гиперкератинизации и формированию пробки в фолликуле [46,86,118,139].

Большинство исследователей в последние годы подчеркивают, что в основе патогенеза акне лежит не классический бактериальный или инфекционный процесс, а ключевую роль отводят первоначальной воспалительной реакции

[2,3,12,86,149,151], которая предшествует фолликулярной кератинизации. Следовательно, лечение пациентов с акне, в первую очередь, должно быть противовоспалительным [12,149,151].

Ответ сальных желез на психоэмоциональный стресс опосредован осью «гипоталамус-гипофиз-надпочечники» [86]. При стрессе гипоталамус выделяет кортиколиберин, или кортикотропин-рилизинг гормон (CRH), в результате чего гипофиз выбрасывает в кровь АКТГ. Вследствие воздействия кортиколиберина на ЦНС возникает тревога, страх, беспокойство, напряжение, ухудшение аппетита, сна. При кратковременном воздействии повышенные концентрации кортиколиберина стимулирует организм на борьбу со стрессом. При длительном воздействии возникает дистресс – депрессивное состояние, психоэмоциональное истощение, бессонница. Кортиколиберин выделяется и самими дермальными нервами в ответ на стимуляцию медиаторами воспаления. Кортиколиберин изменяет состав секрета сальных желез и может участвовать в патогенезе акне. Результатом действия АКТГ на надпочечники является выброс кортизола, который обладает мощным противовоспалительным действием и может в той или иной степени уравновешивать воздействие кортиколиберина и АКТГ на кожу. Себоциты экспрессируют функциональные меланокортиновые рецепторы, которые связывают меланоцитстимулирующий гормон (МСГ) и АКТГ. Бета-эндорфин также оказывает воздействие на сальные железы, как и другие производные проопиомеланокортина [69].

Сальные железы несут функциональные α7-никотиновые холинорецепторы, что может опосредовать нервные и паракринновые эффекты ацетилхолина.

Таким образом, акне у детей в отличие от акне взрослых, имеют свои возрастные особенности, с вовлечением в процесс психоэмоциональной сферы, поэтому при назначении лечения этот фактор необходимо учитывать.

Гиперандрогения и другие возможные эндокринные нарушения у пациентов с акне

Акне часто сопровождает различные эндокринные нарушения. Необходим их дифференциальный диагноз, особенно в детском возрасте с консультацией

эндокринолога, особенно в случаях резистентности к местной терапии и назначении системных препаратов.

К таким нарушениям прежде всего относятся расстройства, сопровождающиеся нарушением метаболизма андрогенов [86,144,207]:

1) Адреногенитальный синдром - рецессивно наследуемый дефект биосинтеза кортизола в коре надпочечников. Недостаточность производства кортизола надпочечниками приводит к повышению гипофизарной продукции АКТГ и возрастанию концентрации 17-а-гидроксипрогестеронов, которые не преобразуются в кортизол. Гирсутизм проявляется до или сразу после менархе. Первая менструация может запаздывать, в дальнейшем месячные редкие или отсутствуют [86]. Почти у всех больных возникают акне на коже спины, груди и лица. Гиперпролактинемия может сопровождаться акнеподобной сыпью [182,185,191].

2) Анэуплоидии по половым хромосомам у лиц мужского пола также могут сопровождаться акне [86,191,202] (маскулинизация зависит от Y-хромосомы, а ген рецептора андрогенов находится в Х-хромосоме). Синдром полисомии Y-хромосомы у мужчин (XYY-синдром) сопровождается тяжелыми узловато-кистозными акне.

3) Синдром Клайнфельтера, XXY-синдром – полисомия по Х-хромосоме у мужчин - может сопровождаться конглобатно-кистозными акне.

4) Синдром Иценко-Кушинга [86] - нейроэндокринное заболевание, сопровождающееся гиперфункцией коры надпочечников, связанное с гиперсекрецией АКТГ в результате первичного поражения подкорковых и стволовых структур или эктопической продукцией АКТГ опухолями внутренних органов, отмечаются акне.

В последние годы все больше исследователей уделяют внимание проблеме дифференциальной диагностики и коррекции синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) у подростков [208,217,219,227]. Вероятность СПКЯ у девочек-

подростков выше, если у них наблюдается раннее менархе, олигодисменорея, избыточная масса тела, гирсутизм, а также если они имели малую массу тела при рождении. Семейная история сахарного диабета или сердечно-сосудистых заболеваний также является фактором риска СПКЯ. Нарушения менструального цикла, себорея, акне и другие характерные внешние проявления СПКЯ нередки в данной возрастной группе, однако могут иметь временный характер и не быть связанными с серьезными эндокринными и метаболическими нарушениями [86,200,201].

Традиционный подход к терапии СПКЯ подразумевает применение оральных контрацептивов и антиандрогенов (флутамид, спиронолактон и т.д.) [34,86, 217,219].

СПКЯ весьма распространен и может играть роль в патогенезе акне, поэтому в некоторых случаях показано исследование гормонального статуса пациентов. СПКЯ – наиболее частая причина возникновения гиперандрогении у больных женского пола [86]. В таком случае показана консультация гинеколога-эндокринолога и назначение соответствующего лечения. Известно, что назначение пациенткам репродуктивного возраста антиандрогенных препаратов и оральных контрацептивов, приводит к облегчению симптомов акне и уменьшению себореи. Однако в случае, если гиперандрогения возникла в контексте СПКЯ, то может быть показана также и дополнительная коррекция инсулинорезистентности. Препараты для коррекции инсулинорезистентности, такие, как метформин, безопасны и эффективны при применении у подростков, согласно соответствующим исследованиям [39,66]. Девочкам-подросткам с СПКЯ, которые имеют избыточную массу тела и ожирение, рекомендовано ее снижение и поддержание нормальной массы в течение жизни. Рекомендуется также коррекция диеты с целью снижения инсулинорезистентности, которая предполагает уменьшение доли продуктов с высоким гликемическим индексом, а также белков коровьего молока, которые могут вызывать увеличение уровня инсулиноподобного фактора роста I [86].

Таким образом, прежде чем выставить диагноз акне у детей и назначить лечение, необходимо исключить перечисленные эндокринные нарушения, которые тоже сопровождаются симптомами акне, необходим их дифференциальный диагноз, что особенно важно в детском возрасте.

1.2 Качество жизни и психоэмоциональное состояние у детей с акне

В последнее время в мировой медицинской науке наблюдается повышенный интерес к нейродерматологии и психодерматологии. Acne vulgaris – весьма распространенное заболевание, ассоциированное с депрессией, тревожностью и другими ментальными симптомами, которые встречаются у таких пациентов чаще, чем непсихиатрические хронические состояния, такие, как диабет и эпилепсия. Этот фактор вносит существенный вклад в снижение качества жизни у пациентов с акне [5,8,10,31,37,47,48].

Современные исследования позволили установить нейроэндокринные механизмы в патогенезе акне. Себоциты, кератиноциты и другие клетки кожи несут функциональные рецепторы многих нейромедиаторов, факторов роста, медиаторов воспаления. Вследствие этого клетки кожи способны отвечать на нейрогуморальные стимулы, как транзиторные, например, локальные эмоциональные реакции, так и долговременные изменения нервного и эндокринного статуса, такие, как хронический психологический стресс, депрессия и тревожность [51,74,86,91]. Как уже упоминалось, ответ кожных структур на психоэмоциональный стресс опосредован осью «гипоталамус-гипофиз-надпочечники» [86,117,192].

В патогенез акне вносят вклад изменения гормонального фона, связанные с различными эмоциональными реакциями. Эмоциональные реакции представляют собой характерные проявления психической деятельности человека, которые сопровождаются рядом вегетативных и эндокринных изменений, связанных с выбросом различных гормонов, в первую очередь, гормонов стресса и андрогенов. Известно, что в сальных железах и волосяных фолликулах имеются андрогензависимые рецепторы, а также рецепторы кортиколиберина, АКТГ, при стимуляции которых значительно усиливается

продукция кожного сала, что, в ряде случаев, может приводить к себорее, дискератозу, а также поддерживать локальное воспаление. Высокий уровень андрогенов может носить физиологический характер, например, у женщин в предменструальном периоде или у подростков в период полового созревания. Кроме того, у молодых пациентов изменения выработки и метаболизма андрогенов могут происходить на фоне стрессовых реакций или эмоциональных переживаний [86].

Увеличение продукции адренокортикотропного гормона (АКТГ) стимулирует синтез корой надпочечников глюкокортикостероидов и андрогенов. Повышение содержания глюкокортикостероидов приводит к угнетению фагоцитарного звена иммунитета, снижению активности макрофагов, что создаёт благоприятные условия для размножения *Propionibacterium acnes* и *Propionibacterium granulosum* внутри волосяных фолликулов [117,192,194]. Увеличение продукции адреналина вызывает стимуляцию липогенеза, в результате чего также поддерживается воспаление, вызванное пропионобактериями.

Таким образом, стресс, связанный с переживаниями по поводу своей внешности, вызывает патологические гормональные реакции, ещё более усугубляющие течение заболевания, порочный круг замыкается.

Кожа пациентов с акне более чувствительна к гормональным изменениям, связанным со стрессовыми реакциями по сравнению с лицами не имеющих заболеваний кожи. Так, Ganceviciene и соавт. было показано, что в сальных железах больных с акне значительно больше рецепторов к основным гормонам стресса, гонадотропин-рилизинг гормону и меланоцитстимулирующему гормону, при сравнении их со здоровыми добровольцами [86,210].

Связь кожных заболеваний с психическими нарушениями подробно рассмотрена в книге О.В. Павловой «Психодерматология» [89], однако в основном на примере псориаза, экземы и атопического дерматита, что соответствует и спектру научных интересов наших зарубежных коллег.

Предполагается, что функциональная целостность и состав микробиома желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) могут влиять как на воспалительные процессы в коже, так и на эмоциональное состояние человека. Идея о связи кишечной микробиоты, воспалительных заболеваний кожи и таких психологических состояний, как депрессия, не нова – так называемую гипотезу оси «кишечник – нервная система - кожа» выдвинули американские дерматологи John H. Stokes и Donald M. Pillsbury еще в 1930 году [192], однако потребовалось несколько десятков лет, чтобы появились исследования, научно подтверждающие возможные механизмы реализации этих взаимосвязей.

Согласно этой теории, психологический стресс приводит к снижению секреции соляной кислоты клетками желудка, моторным нарушениям, а также дисбиозу кишечника. При этом увеличивается проницаемость стенки кишки для эндотоксинов микробиоты, что обусловливает развитие локального и системного воспаления, кожным проявлением которого служит акне. В настоящее время теория Stokes и Pillsbury нашла свое отражение в концепции таких заболеваний, как синдром избыточного бактериального роста и синдром раздраженной кишки (СРК).

В работах Addolorato и соавт. и Pimentel и соавт. было показано, что синдром избыточного бактериального роста часто ассоциируется с наличием тревоги и депрессии, а лечение антибактериальными препаратами приводит не только к устранению симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), но и к улучшению психического здоровья [27,42,102,134,138].

Методы оценки психоэмоционального состояния пациентов с акне.

Оценка качества жизни может способствовать обнаружению депрессии, тревожности и других психоэмоциональных расстройств, часто сопутствующих акне, а их коррекция и терапия акне может повышать приверженность лечению, которая может быть невысока в данной возрастной группе [143,152,159]. Но это не единственный инструмент для оценки психологического здоровья пациентов.

Можно выделить два основных подхода к анализу психоэмоционального состояния больных с акне: оценку качества жизни пациентов и определение

выраженности психоэмоциональных нарушений, тревожной и депрессивной симптоматики [179,178,187].

Все инструменты, используемые для оценки качества жизни, можно условно подразделить на общие и специальные. Общие методики используются для выявления широкого спектра различных изменений состояния здоровья в популяции в целом. Данные методики неспецифичны к изменениям, характерным для конкретных заболеваний и определённых популяций пациентов. Специальные методики используются для оценки качества жизни у больных с конкретной патологией. Из общих методик, наиболее часто используется краткий вопросник состояния здоровья SF-36 (Medical Outcomes Study Short Form Health Survey), Европейский вопросник качества жизни (EuroQoL) и вопросник общего здоровья – 28 (General Health Questionnaire 28). В педиатрической практике для исследования КЖ хорошо зарекомендовал себя общий педиатрический вопросник качества жизни Pediatric quality of life questionnaire - PedsQL, разработанный J.W.Varni в 1999 году [3,215]. Этот инструмент широко применяется широко у детей с аллергическими, ревматическими заболеваниями, однако данных его использования для определения качества жизни детей с акне до сегодняшнего дня не получено.

Из специальных инструментов оценки качества жизни больных с акне в Европе широкое распространение получили дерматологический индекс качества жизни (Dermatology Life Quality Index, DLQI), индекс нетрудоспособности, обусловленной акне (Acne Disability Index, ADI), детский дерматологический индекс качества жизни (Children's Dermatology Life Quality Index, CDLQI) [166,197].

Детский дерматологический индекс качества жизни (CDLQI, ДДИКЖ) был разработан специально для использования в педиатрической практике; он представляет собой простой, но достаточно информативный инструмент изучения качества жизни у детей и подростков в возрасте от 5 до 16 лет [166,197]. Вопросник может заполняться самостоятельно пациентом, либо с помощью родителя или официального представителя/опекуна.

Для оценки выраженности тревожной и депрессивной симптоматики наибольшее распространение у взрослых пациентов получили такие стандартизированные шкалы, как госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety Depression Scale), шкала оценки депрессии Carroll (Carroll Rating Scale for Depression), шкала социального беспокойства (Social anxiety scale) [86,211].

Личностные и психологические особенности детей и подростков с акне.

В подавляющем большинстве случаев акне не представляют угрозы для жизни, но при этом их наличие значительно снижает ее качество. Психоэмоциональный стресс, связанный с косметическим дефектом, наиболее выражен у лиц подросткового возраста [86].

Среди факторов, способствующих прогрессированию акне и влияющих на их течение, важную роль отводят лечебной и декоративной косметике, а также способности к рациональному и грамотному их применению, особенно это актуально в школьном возрасте.

У детей и подростков часто отмечается неправильное понимание и отношение к лечебным наружным средствам, а также желание скрыть с помощью декоративной косметики дефекты кожи вместо того, чтобы лечить их. В этом возрасте имеет место недооценка средств для лечения кожи в улучшении внешности, что делает необходимым разработку и внедрение новых образовательных программ по грамотному уходу за кожей и лечению возникающих проблем, таких как акне, для детей школьного возраста [156].

Это особенно важно в период формирования личности, определения своей позиции в коллективе, т.к. акне резко снижает самооценку и не позволяет человеку реализовать в полной мере свой потенциал, в силу условностей, спровоцированных как болезнью, так и гипероценкой своего патологического статуса, видимого окружающим. Также ситуацию усугубляет хронический рецидивирующий характер заболевания, тенденция к увеличению средних, среднетяжелых и тяжелых форм акне — конглобатных, узловато-кистозных и папулопустулезных форм, устойчивость к терапии, формирование элементов

постакне. Кроме того, некоторые родители считают акне нормальным состоянием юношеской кожи, не требующим коррекции, и рекомендуют детям дождаться периода полного пубертатного созревания или брака, приводящим, по их мнению, к разрешению заболевания. К тому же, часто в отсутствие поддержки родителей, детям и подросткам бывает сложно получить консультацию специалиста и надлежащее лечение. Таким образом, в данной возрастной группе имеет место как преувеличение симптомов и фиксация на них самим пациентом, так и недооценка важности проблемы и необходимости ее решения его родственниками, что еще больше усугубляет психологические проблемы ребенка [117, 125, 147].

Преувеличенно негативная оценка своей внешности, склонность к аггравации своего состояния, характерная не только для подростков, но и для взрослых пациентов, во многом обусловлена тем, что состояние кожи действительно влияет на восприятие человека окружающими [103, 108].

В недавно проведенном американскими авторами исследовании [179] более чем тысяче респондентов (как подросткам, так и взрослым лицам) предлагалось высказать свои впечатления о фотографиях лиц с акне и без них. При этом не раскрывалась основная цель исследования – продемонстрировать, что наличие акне способно негативно влиять на восприятие образа человека. В ходе работы было показано, что наличие акне на фото отметили 65% подростков и 75% взрослых лиц. Подростки с акне воспринимались сверстниками «застенчивыми» (39% от числа респондентов), «занудными» (31%), «напряженными» (24%), «одинокими» (23%). Лица с чистой кожей, напротив, чаще воспринимались как «счастливые», «смышленые», «уверенные в себе», «здоровые», «веселые».

На втором этапе исследования тех же респондентов спрашивали об их собственном отношении к акне. Большинство подростков с проявлениями акне в анамнезе (64% от опрошенных) отмечали, что акне является наиболее сложной проблемой пубертатного периода (55%). Подростки с акне отмечали низкую уверенность в себе (71%), сложности при поиске партнера (43%) и друзей (24%), а также трудности, связанные с обучением в школе (21%).

В корейском исследовании [74], включавшем более пятисот школьников в возрасте 13 – 16 лет, для оценки психосоциальной сферы использовались такие тесты, как вопросник оценки собственного внешнего вида, вопросник Розенберга для изучения самооценки, индекс отношения со сверстниками и шкала Бека для оценки депрессии. В ходе осмотра было выявлено, что акне страдали 78,9 % подростков, при этом у 10,2 % были диагностированы умеренная и тяжелая формы этого заболевания. Установлено, что психологические и социальные проблемы более выражены у девушек, а также подростков обоих полов с тяжелой формой акне. Длительность анамнеза акне коррелировала с уровнем психологического стресса. Немаловажно, что как уровень стресса, так и снижение оценки внешнего вида зависели в первую очередь от субъективной оценки тяжести акне, а не от ее объективных проявлений. В современных обзорных статьях постулируется, что психоэмоциональные нарушения и суицидальные идеи наблюдаются даже у пациентов с легким или умеренным течением заболевания, и выраженность психического расстройства далеко не всегда соответствует тяжести поражений кожи [124].

Наблюдается гендерная асимметрия вероятности развития психосоматических расстройств при акне: некоторые молодые мужчины, страдающие выраженными формами акне, практически не испытывают никакого дискомфорта, однако часто у девушек несколько элементов на лице вызывают серьезные психологические проблемы. В британском исследовании, включавшем 317 школьников в возрасте 14 – 16 лет [190], и турецком исследовании, в котором приняло участие более трех с половиной тысяч школьников [31], было показано, что уровень связанных с акне психоэмоционального стресса и тревожности выше у девушек. По всей видимости, одним из основных факторов, обусловливающих указанные гендерные различия, служит существенная для девушек-подростов угроза потери внешней привлекательности.

Некоторые авторы предполагают, что повышенный риск суицида у подростков с акне может быть обусловлен не только нарушениями психики per se, но и проводимым лечением, например изотретиноином.

Необходимо отметить, что далеко не все подростки с акне придают значение состоянию кожи. Некоторые из них, особенно страдающие легкой формой акне, считают высыпания быстропроходящими, что может служить причиной позднего обращения к дерматологам и, как следствие, последующего прогрессирования акне [11,103].

Канадские исследователи [181] отмечают, что одним из связующих звеньев между высоким эмоциональным стрессом и акне может служить низкое потребление омега-3 полиненасыщенных жирных кислот. С одной стороны, дефицит этих липидов может негативно сказываться на функциональном состоянии нервной ткани, с другой – стимулировать процессы воспаления в коже.

По некоторым данным, другими нутриентами, недостаток которых способен усиливать симптоматику депрессии и тревожность, в том числе у пациентов с акне, являются цинк, селен, хром и фолиевая кислота [125]. Возможным объяснением влияния данных веществ на настроение и состояние кожи могут служить их антиоксидантные свойства и модулирующее влияние на состав кишечного микробиома.

Диета при акне является важным фактором, влияющим на развитие и течение заболевания. Так, известно, что диета с высоким содержанием углеводов и молока увеличивает содержание инсулина и инсулиноподобного фактора роста I (IGF-I) в крови, что увеличивает риск развития акне [29,30,102,116,130,151]. Согласно некоторым исследованиям, современная западная диета, связанная с высокой гликемической нагрузкой (инсулинотропная диета), активирует механизм mTORC1-сигналлинга, который задействован в патогенезе акне [102,130,156,189]. Показано, что при снижении гликемической нагрузки у пациентов с акне наблюдается улучшение [130,139]. Авторы рекомендуют пациентам уменьшить употребление сахара, богатых крахмалом продуктов, в

частности, муки, шоколада и коровьего молока, и увеличить потребление овощей, фруктов и орехов [177,180,206]. Другие авторы считают, что пока недостаточно статистически достоверных данных, подтверждающих эти гипотезы [129,147].

1.3 Современные методы терапии акне у детей

Высокая заболеваемость и распространенность акне среди детей и подростков ставит перед педиатрами и дерматологами ряд непростых задач, связанных с подбором безопасной и в то же время эффективной терапии с простой схемой дозирования и удобным для ребенка способом применения, назначаемой своевременно. Однако следует помнить, что у детей различных возрастных групп, особенно подростков, важным является обоснованное проведение специализированного лечения акне в зависимости от степени тяжести заболевания. При этом отказ от терапии, мотивируемый опасениями врача и родителей или нежеланием ребенка, может привести к утяжелению заболевания, распространению элементов, а также нарушениям психоэмоциональной сферы пациентов.

Для разработки доказательно-обоснованных алгоритмов диагностики и лечения акне у детей и рекомендаций по ведению акне в педиатрической практике в 2013 году Американской академией педиатрии (American Academy of Pediatrics — AAP) вместе с Американским обществом по акне и розацеа (American Acne and Rosacea Society — AARS) был создан экспертный совет, включающий детских дерматологов, педиатров и дерматологов, специализирующихся на проблеме акне. Рекомендации по ведению пациентов с акне в педиатрической практике опубликованы в приложении к журналу *Pediatrics* [86]. В ходе анализа публикаций, посвящённых данной проблеме, были определены степени доказательной обоснованности конкретных положений. Эксперты присвоили каждой рекомендации один из трех уровней доказательной обоснованности: A, B или C (по убыванию обоснованности).

Большинство клинических исследований препаратов для лечения акне проводится среди пациентов от 12 лет, поэтому для того, чтобы сделать выводы

об эффективности и безопасности препаратов у детей, часто недостаточно данных. Это затрудняет подбор терапии в возрастной группе до 12 лет. В настоящее время для лечения акне в педиатрической американской практике [86,230], применяются следующие рецептурные препараты: бензоил пероксид, ретиноиды, очень редко антибиотики местно. Также рассматривается системное применение антибактериальных препаратов, гормонов и ретиноидов в исключительных случаях, по показаниям. В рекомендациях также уделяется внимание приверженности пациентов различным режимам лечения, влиянию диеты, психосоциальным аспектам акне. При необходимости пациентам могут быть назначены дополнительные консультации детского дерматолога или эндокринолога.

Местная терапия акне

Для лечения акне традиционно применяются препараты, содержащие антибактериальное, антисептическое средство или ретиноид, в том числе в комбинации с другими компонентами:

1) **Бензоила пероксид (Базирон АС),** действующее вещество которого представлено антисептиком, проявляющим противомикробную активность в отношении *Propionibacterium acnes и Staphylococcus epidermidis*. Препарат разрешен к применению у детей с 12 лет.

В 2011 году FDA присвоило препарату маркировку “GRASE” (generally regarded as safe and effective).

При применении рекомендуется избегать области глаз, губ и рта. Препарат может вызвать отбеливание волос или тканей. Он может усиливать фоточувствительность, поэтому рекомендуются дополнительные меры защиты от инсоляции. Побочные эффекты включают сухость, покраснение и шелушение. Чтобы избежать их, можно применять препарат с более низкими концентрациями бензоил пероксида. Аллергический контактный дерматит возникает в 1 из 500 случаев, при этом наблюдается зуд и опухание глаз.

Согласно рекомендациям AAP 2013 года, бензоил пероксид является одним из наиболее безопасных, эффективных, удобных в применении препаратов и может

быть рекомендован к применению в педиатрической практике в качестве монотерапии или местной комбинированной терапии лёгких форм акне и части режимов терапии всех типов и степеней угревой болезни (уровень доказательной обоснованности А). При использовании совместно с местными или системными антибиотиками бензоил пероксид может минимизировать риск развития резистентности у *Propionibacterium acnes* (уровень доказательной обоснованности С).

2) Азелаиновая кислота («Скинорен») обладает кератолитическим, антибактериальным в отношении *Propionibacterium acnes и Staphylococcus epidermidis* и противовоспалительным действием [4,9,109,135]. Азелаиновая кислота отличается хорошей переносимостью, низкой частотой побочных эффектов.

Противовоспалительный эффект препарата проявляется за счет ингибирования метаболизма нейтрофилов и выработки ими свободнорадикальных форм кислорода, играющих роль медиаторов воспаления. При этом отмечена избирательность проникновения азелаиновой кислоты в активированные воспалительные клетки [60,122].

Азелаиновая кислота уменьшает гиперкератоз и толщину эпидермиса. Также на эхограммах наблюдается нормализация структуры дермы. При терапии препаратом снижается выработка кожного сала.

Эффективность азелаиновой кислоты сопоставима с эффективностью перорального тетрациклина [70]. Азелаиновая кислота в комбинации с миноциклином не уступает по эффективности оральному изотретиноину в лечении тяжелых форм акне, при этом эта комбинация вызывает меньше побочных эффектов [104,122].

Тем не менее, данных по применению азелаиновой кислоты в педиатрической практике пока недостаточно.

3) Салициловая кислота обладает кератолитическим, слабым противовоспалительным и антисептическим действием. При акне применение

салициловой кислоты оправдано с позиций угнетения процесса фолликулярной кератинизации и разрыхления комедонового детрита, применяется в качестве альтернативного средства при лечении легкой степени акне. Салициловая кислота может быть использована в составе официальных фармакологических средств для наружного применения и включена в состав рецептурных лекарственных форм [86,130]. Разрешена к применению у детей, противопоказанием является младенческий возраст.

ААР указывает, что при сравнении с Бензоила Пероксидом в клинических испытаниях салициловая кислота оказалась значительно менее эффективной.

4) Топические ретиноиды.

Ретиноиды играют важную роль в процессах эмбриогенеза, репродукции, зрения, контроле клеточного роста и дифференцировке клеток и тканей. Их действие опосредовано рецепторами двух классов: рецепторы ретиноевой кислоты и семейство ретиноидного рецептора Х. All-trans-ретиноевая кислота связывается с рецепторами первого класса, прочие природные ретиноиды являются ее предшественниками, которые превращаются в нее в ходе ферментативных реакций. Лигандом ретиноидного рецептора Х является 9-цис-ретиноевая кислота. Рецепторы ретиноидов широко представлены в эпидермисе, дерме, сальных железах и других органах [13,17,86,70].

Ретиноиды нормализуют десквамацию эпителия, предотвращая формирование новых комедонов и ускоряют исчезновение существующих [68,75]. Некоторые топические ретиноиды имеют прямую противовоспалительную активность [18,41].

Существуют надежные данные об эффективности и безопасности применения ретиноидов в возрастной категории 12-18 лет [22,66,75,77,82,86]. Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA, US Food and Drug Administration) разрешило третиноин 0,05% для применения у детей с 10 лет, адапален в составе комплекса адапален/ бензоила

пероксид 0,1%/2,5% - с 9 лет. Адапален и третиноин изучены в небольшом числе клинических исследований у детей до 12 лет [41,68,109].

Для ретиноидов характерны такие побочные эффекты, такие как жжение, шелушение, сухость кожи [7,13,106,163]. Для уменьшения вероятности их проявления рекомендовано применение увлажняющих средств. Также указывается, что предпочтительным является нанесение горошины средства на все лицо, по сравнению с применением на отдельные участки. Ретиноиды имеют фотосенсибилизирующий эффект, поэтому при их применении необходима защита от инсоляции – солнцезащитные кремы, одежда, головные уборы, очки.

Топические ретиноиды являются высокоэффективными средствами для лечения акне с легкой степенью воспаления и назначаются дерматологами каждому второму взрослому пациенту. В то же время, в современной детской дерматологической практике их назначение ограничено. По данным Yentzer B.A. и соавторов, педиатры прибегают к использованию данной группы лекарственных препаратов только у 12% детей с проявлениями акне [228].

Эффективность и безопасность применения изотретиноина в сочетании с эритромицином в детском возрасте до 12 лет не установлены.

В) **Адапален** – это ретиноид третьего поколения, который применяется особенно успешно при акне с преобладанием комедонов, отличается хорошей переносимостью.

Проводилось исследование применения адапалена у 12 младенцев среднего возраста 12,6 мес. Его результаты показывают полное излечение в среднем через 3,4 мес, побочные эффекты не требовали прекращения лечения ни у одного пациента [128].

Комбинация адапалена с бензоила пероксидом протестирована Eichenfield L.F. с соавторами у 142 детей в возрасте от 9 до 11 лет [84,86]. Была продемонстрирована эффективность и безопасность данного вида лечения в этой возрастной группе.

Адапален (например, «Дифферин») официально разрешен к применению с 14 лет, имеется международный опыт применения препарата у детей с 10 лет [145].

5) Топические антибиотики.

Местные антибактериальные препараты, как правило, назначаются при акне легкой и средней тяжести с элементами воспаления. Наименьшим числом побочных эффектов обладает эритромицин, однако, в настоящее время, с учетом изменившихся профилей чувствительности, целесообразно назначение клиндамицина, эффективность и безопасность которого также была продемонстрирована в ряде рандомизированных контролируемых исследований [82,83]. Имеются единичные данные о применении этих препаратов у детей первого года жизни с акне легкой степени [150].

Ведущей проблемой при местном, а также системном лечении антибиотиками и в частности макролидами является высокая резистентность штаммов *Propionbacterium acnes* к антибактериальным препаратам [36,65,101,154]. При этом большинство штаммов чувствительны к комбинированной терапии антибиотиком и бензоил пероксидом [85].

В связи с этим в настоящее время монотерапия топическими антибиотиками не рекомендуется ААР из-за медленного ответа и высокого риска развития резистентности возбудителей.

Особенности использования различных форм лекарственных препаратов у детей.

Созданию комбинированных препаратов отводится важное место в современной фармакотерапии акне у детей и подростков. Это обусловлено с одной стороны фиксированным содержанием компонентов, а с другой – меньшей кратностью нанесения, что повышает приверженность лечению. Среди новых фиксированных комбинаций можно упомянуть такие, как антибиотик и бензоил пероксид, антибиотик и ретиноид, бензоил пероксид и адапален [86,115,120,133].

Помимо выбора собственно лекарственного препарата, немаловажным аспектом, определяющим эффективность и приверженность лечению, служит его лекарственная форма. Так мази, кремы, гели и растворы удобны в применении, и используются детьми и подростками наиболее охотно. В последнее время в клиническую европейскую практику были внедрены новые топические формы препаратов в виде пены и гидрогеля, основными преимуществами которых являются легкость нанесения, в том числе на большую поверхность кожи, а также возможность применения на волосистых участках кожи. В такой форме были выпущены клиндамицин в виде водно-спиртовой пены и комбинированный препарат 0,025% третиноина и 1,2% клиндамицина в виде гидрогеля [149]. На Российском фармакологическом рынке данные топические формы препаратов в настоящее время не доступны.

Таким образом, учитывая новые данные патогенеза акне как у детей, так и пациентов старшего возраста, лечение необходимо назначать с противовоспалительной целью своевременно больным всех возрастных периодов при наличии клинической картины акне, а не только пациентам пубертатного периода, терапия должна быть доказано эффективной и безопасной, однако, на сегодняшний день во всем мире имеется недостаточное количество исследований этой группы пациентов.

Глава II. Материалы и методы исследования:

2.1 Характеристика группы обследованных пациентов

Работа выполнена в консультативно-диагностическом центре (главный врач к.м.н. Геворкян А.К.), отделении восстановительного лечения детей с болезнями кожи НИИ педиатрии, отделении дерматологии ФГАУ ННПЦЗД Минздрава России, (заведующий отделением, д.м.н. Н.Н. Мурашкин, директор НИИ педиатрии ФГАУ ННПЦЗД Минздрава России академик РАН, Л.С. Намазова-Баранова, директор ФГАУ ННПЦЗД Минздрава России академик РАН А.А. Баранов)

Было обследовано 293 пациента. Среди детей, страдающих акне, были 50 детей в возрасте 1 мес - 5 лет (средний возраст 7,30 мес±1,07) с клинической картиной младенческих и детских акне. 90 пациентов были в возрасте 8-17 лет, из них детей 8 - 12 лет в препубертатном периоде с вульгарными акне легкой степени тяжести было 30 (средний возраст 9,96±0,24). Детей 13 - 17 лет (средний возраст 14,56±0,17) со средней степенью тяжести акне и длительностью заболевания от 1 месяца до 5 лет - было 60. Группу сравнения составили 85 детей: 25 малышей от 1 мес до 5 лет и 2 группы по 30 детей 8-12 и 13-17 лет без клинических признаков акне. Кроме того были проанкетированы в школах 68 старшеклассниц.

Распределение групп пациентов представлено на рисунке 1.

Методы обследования детей и подростков:

1. Сбор анамнеза пациентов, включая развития заболевания, течение, продолжительность, периоды обострения и ремиссии акне. Лечение, проводившееся ранее. Выявление наследственной предрасположенности, подробно были изучены возраст появления первых высыпаний у детей и родителей, выявление сопутствующей патологии. Подсчет количества элементов акне при помощи дерматологического индекса акне (ДИА).
2. Лабораторное обследование. Пациенты всех групп проходили обследование по единой программе, включающей клинико-лабораторные исследования детей 8-17 лет: Клинический анализ крови исследовали на анализаторе

Sysmex XT-2000i, XN-1000 (Япония). Уровень С-реактивного белка (СРБ), общих иммуноглобулинов IgG, IgA, IgM измеряли с помощью иммунотурбидиметрического метода Unicel DxC 600 (Beckman Coulter, США), Cobos C 311 (Япония), уровень аланинаминотрансфераз, аспартатаминотрансфераз, общего и прямого билирубина оценивали на автоматическом биохимическом анализаторе Unicel DxC 600 (Beckman Coulter, США), Cobos C 311 (Япония). С помощью автоматического иммунохимического анализатора Architect i-1000sr (Abbott, США) и Cobas e 411 (Hitachi Roshe, Япония) в крови оценивали уровень тиреотропного гормона (ТТГ), трийодтиронина свободного (Т3 свободный), тироксина свободного (Т4 свободный), антител к тиреоглобулину (АТ-ТГ), антител к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО), общего тестостерона, Дегидроэпиандростерон-сульфата (ДГЭА-SO4), кортизола.

3. По показаниям все дети консультированы профильными специалистами (эндокринологом, гинекологом, маммологом).
4. Инструментальное обследование детей с акне.
5. Объективная оценка состояния кожи при акне у детей 8-17 лет производилась при помощи себуметрии с использованием прибора «Sebumeter Skin XP Pro» (Германия). Измерения проводились однократно в трёх точках: кожа лба и двух щек. Результат определялся на экране. В рамках клинического обследования также производилась комплексная оценка антропометрических характеристик детей при помощи компьютерной программы «Auxology» (Munich Auxology Project, 2001) для детей от 1 мес до 17 лет с расчётом индекса массы тела (ИМТ, SDS ИМТ) и рекомендациям ВОЗ. Степени ожирения определялись согласно федеральным клиническим рекомендациям по ведению детей с эндокриннными заболеваниями, по общепринятой классификации (Петеркова В.А., Васюкова О.В., 2013 [23]).
6. Определение качества жизни детей и подростков с акне с помощью адаптированной русской версии общего вопросника PedsQL 4.0. Pediatric

Quality of Life Questionnaire – PedsQL 4.0 (Varni J. et al., USA, 2001), Также использовался детский дерматологический индекс качества жизни (ДДИКЖ). Определение уровня личностной и ситуационной тревожности производилось при помощи шкал А.М. Прихожан и Спилберга-Ханина.

Дизайн исследования наглядно представлен на рисунке 1.

Методы исследования в таблице 2.

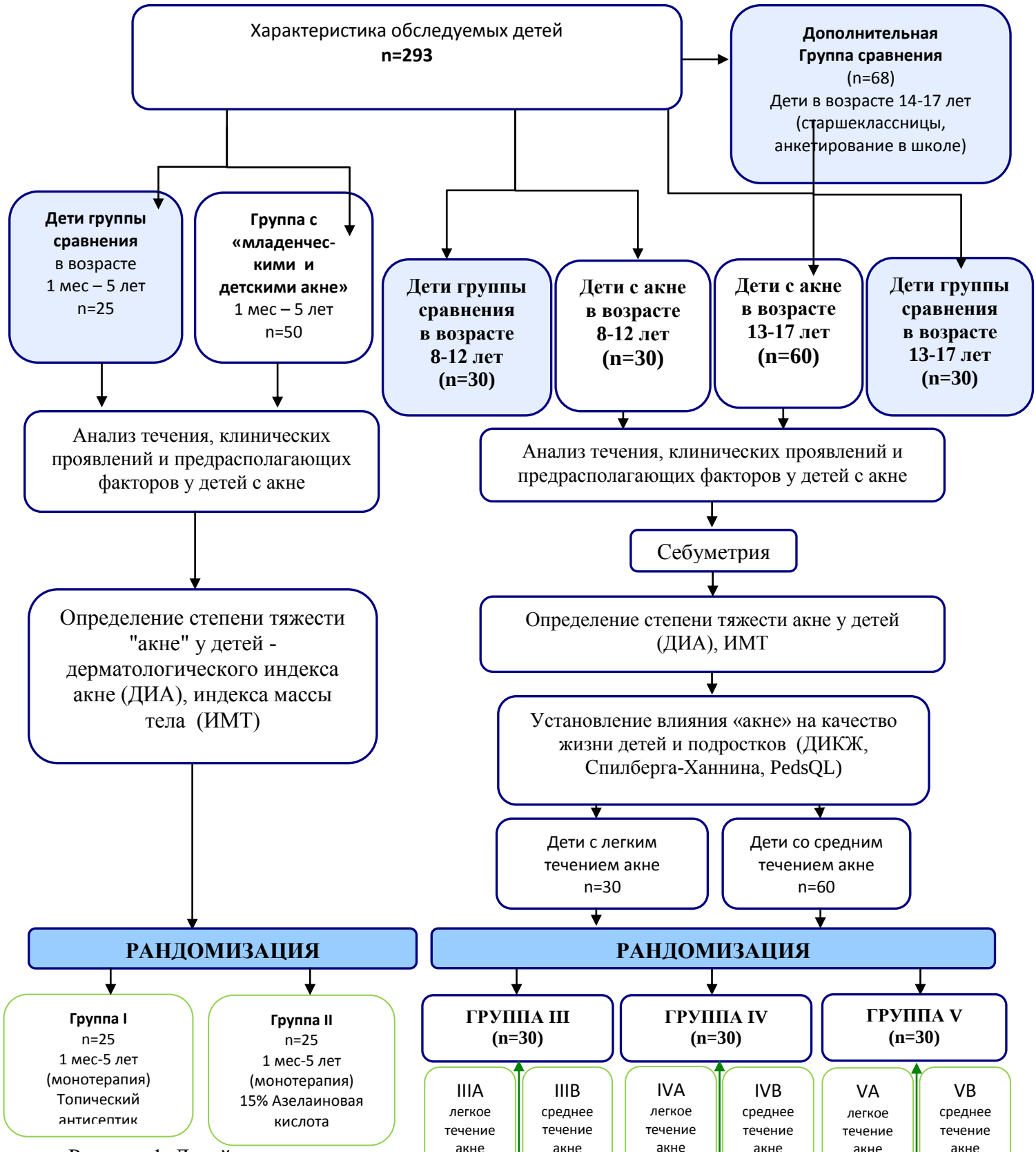


Рисунок 1. Дизайн исследования

-дети исследуемых групп: I, II - легкое течение акне, монотерапия; IIIA, IVA,VA - легкое течение акн комбинированная терапия; IIIB, IVB,VB – среднее течение акне, комбинированная терапия;

- дети групп сравнения

2.2 Схема обследования детей

Проведено сплошное исследование 140 детей 1 мес – 17 лет с акне в ФГАУ «НЦЗД» Минздрава России в период 2011-2016 гг.

Таблица 2. Методы исследования

ЛАБОРАТОРНЫЕ МЕТОДЫ	ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ
1. Клинический анализ крови 2. Клинический анализ мочи 3. Биохимический анализ крови с определением уровня АЛТ, АСТ, общего и прямого билирубина, общего белка, IgG, IgA, IgM, ГГТ, ЩФ, ДГЭА- SO4 4. Определение гормонального профиля ТТГ, Т3-Т4, АТ-ТГ, АТ-ТПО	1. Себуметрия с применением прибора «Sebumeter» Skin XP Pro (Германия) у пациентов с акне (n=90)* и групп сравнения 2. Оценка антропометрических показателей (с использованием центильных таблиц, рекомендованных ВОЗ и программы Auxology Project, 2001) - расчёт индекса массы тела (ИМТ, SDS ИМТ)* и групп сравнения 3. Оценка дерматологического индекса акне (ДИА) * 4. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости** 5. Ультразвуковое исследование почек** 6. Ультразвуковое исследование органов малого таза**

Примечание.: *Исследования проведены перед началом лечения и после окончания терапии. **Исследования производились по показаниям и по назначению специалистов.

Клиническое обследование

Дерматологический осмотр заключался в оценке соотношения воспалительных (папулы, пустулы и узлы) и невоспалительных (открытые и закрытые комедоны) элементов на коже лица, туловища и конечностей. Подсчет элементов позволил определить степень тяжести акне при помощи дерматологического индекса акне (ДИА), который представляет собой сумму баллов, отражающих число воспалительных и невоспалительных элементов.

Числовые значения представлены в табл. 3, где

"A" — коэффициент, отображающий количество комедонов;

"B" — коэффициент, отображающий количество папул;

"C" — коэффициент, отображающий количество пустул;

"D" — коэффициент, отображающий количество узловатых элементов

Таблица 3. Числовые значения ДИА.

Количество элементов	A	B	C	D
Отсутствуют	0	0	0	**0**
Единичные (до5)	1	1	2	**3**
Умеренное количество (6-15)	2	2	3	**4**
Большое количество (более 15)	**3**	**3**	**4**	**5**

ДИА от 1 до 5 - имеют легкую степень акне; от 6 до 10 - среднюю степень акне; от 11 до 15 - тяжелую степень акне.

Инструментальное обследование детей с акне

Объективная оценка течения состояния кожи при акне у детей 8-17 лет производилась при помощи себуметрии с использованием прибора «Sebumeter» Skin XP Pro (Германия, 2013г.) (рис.6,7). Предварительно ребенок перед исследованием находился в помещении, независимо от времени года для адаптации кожи к температуре окружающей среды не менее 40 минут. В это же время при помощи марлевого тампона смоченного в растворе хлоргексидина производилось обезжиривание кожи. По прошествии 40 минут произведился забор кожного сала при помощи спонжа, вставленного в специальную кассету, входящего в комплектацию, затем спонж, вставленный в кассету путем нажатия на корпус ее до упора, помещался в фотоанализатор прибора, по прошествии 10 секунд на экране монитора появлялось значение, что и являлось показателем жирности кожи. Измерения проводились в трёх точках: кожа лба и обеих щек. Значения в диапазоне 55-90 условных единиц (у.е.) расценивались как присутствие повышенного салоотделения (то есть, имело место повышенная

жирность кожных покровов). Значения в диапазоне 40-55 у.е. являлись референсными значениями.



Рисунок 6. «Sebumeter» - активный прибор до начала исследования



Рисунок 7. Кассеты и фотоанализатор «Sebumeter» в процессе исследования

В рамках клинического обследования также производилась оценка антропометрических характеристик детей с расчётом индекса массы тела (ИМТ). Использовались центильные таблицы, рекомендованные ВОЗ, отдельно для девочек и мальчиков, ИМТ (+SDS) оценивалось при помощи компьютерной программы «Auxology» (Munich Auxology Project, 2001).

2.3 Оценка качества жизни и психоэмоционального состояния у детей школьного возраста (в препубертате у детей 8-12 лет и в пубертате у детей 13-17 лет)

В рамках исследования было проведено изучение влияние акне на качество жизни детей, с помощью адаптированной русской версии общего опросника Pediatric Quality of Life Inventory – PedsQL™4.0 (Varni J. et al., USA, 2001) – является одним из наиболее популярных опросников в мире, переведен более чем на 20 языков. Данный инструмент прошел испытания в мультицентровых исследованиях нескольких стран (США, Канады, Великобритании, Германии, Франции, Китая и др.) и зарекомендовал себя как простой, надежный, чувствительный метод изучения качества жизни здоровых и больных детей различного возраста.

Опросник имеет общие шкалы, представляющие собой отдельную версию – PedsQL™4.0, описывающую физическое, эмоциональное, социальное и ролевое функционирование.

Преимуществами данного инструмента являются следующие:

• наличие хороших психометрических свойств;

• простота и удобство в заполнении, статистической обработке и интерпретации результатов;

• широкий возрастной диапазон;

• наличие параллельных форм для родителей;

• наличие наряду с общей шкалой модулей для различных заболеваний. Опросник состоит из 23 вопросов, которые объединены в следующие шкалы:

• физическое функционирование (ФФ) – 8 вопросов;

• эмоциональное функционирование (ЭФ) – 5 вопросов;

• социальное функционирование (СФ) – 5 вопросов;

• ролевое функционирование – функционирование в детском саду (ФДС) или школьное функционирование (ШФ) – 3 или 5 вопросов (в зависимости от возраста детей).

Кроме того, в процессе шкалирования данных могут быть получены суммарные баллы по различным шкалам опросника: суммарный балл по шкалам опросника – характеристика шкал физического, эмоционального, социального и ролевого функционирования.

Опросник разделен на блоки по возрастам – 5–7, 8-12 и 13–18 лет, которые имеют формы для заполнения детьми и родителями, и блок для детей 2–4 лет (заполняется только родителями).

Общее количество баллов для всех модулей рассчитывается по 100-балльной шкале после процедуры шкалирования: чем выше итоговая величина, тем лучше качество жизни ребенка [3].

Для оценки качества жизни также был использован детский вопросник дерматологический индекс качества жизни (ДДИКЖ), который позволил выявить границу отрицательного влияния акне на различные аспекты жизни (быт, учеба, социальное функционирование). В исследовании была использована русифицированная версия индекса A.Y. Finlay, которая подготовлена и апробирована на валидность Н.Г. Кочергиным и Е.П. Буровой и внедрена для применения в практических и научных целях. Суммарный индекс, получаемый в результате ответов на все вопросы анкеты, отражает степень влияния болезни на качество жизни больного: чем больше индекс - тем сильнее болезнь влияет на качество жизни. Максимальный индекс равен 30 [10,11].

Для оценки личностной и ситуационной тревожности у детей 11-17 лет в исследовании, до начала курса антиакне терапии и на момент его окончания использовалась шкала Спилберга-Ханина, которая позволила оценить уровень тревожности и определить выраженность ситуационной и личностной тревожности. Личностная тревожность характеризовалась как устойчивая склонность восприятия большого круга ситуаций, в том числе и угрожающих, провоцирующих состояние тревоги.

Также, для определения уровня личностной тревожности использована шкала, разработанная А.М. Прихожан, которая построена по принципу «Шкалы социально-ситуационного страха, тревоги». Детям в возрасте 8-12 лет было

предложено ответить на ряд вопросов утверждениями "верно" или "неверно". После чего производился подсчет утверждений и оценка выраженности уровня личностной тревожности.

2.4 Современные методы терапии акне у детей.

Топический антисептик, в его состав входит цетилпиридиния хлорид моногидрат, гликолан, триэтиленгликоль, этилкарбитол, полиэтиленоксид, деионизированная вода, парфюмерный ароматизатор.

Фармакологическое действие: Цетилпиридиния хлорид моногидрат-антисептик из группы четвертичных аммониевых соединений, обладает противомикробным, противогрибковым и вирулицидным действием. Входящие в состав гликолан, полиэтиленоксид, триэтиленгликоль, этилкарбитол – обеспечивают бактерицидное, противооспалительное, ранозаживляющее, регенерирующее и обезболивающее действие.

15% Азелаиновая кислота (гель)

Азелаиновая кислота обладает кератолитическим, антибактериальным в отношении *Propionobacterium acnes* и противовоспалительным действием, оказывает подавляющее воздействие на рост и жизнеспособность аномальных меланоцитов, предотвращает появление поствоспалительной пигментации. Азелаиновая кислота отличается хорошей переносимостью, низкой частотой побочных эффектов. Противовоспалительный эффект препарата проявляется за счет ингибирования метаболизма нейтрофилов и выработки ими свободнорадикальных форм кислорода, играющих роль медиаторов воспаления. Азелаиновая кислота уменьшает гиперкератоз и толщину эпидермиса. Также на эхограммах наблюдается нормализация структуры дермы. При терапии препаратом снижается выработка кожного сала.

Адапален – представляет собой топический ретиноид третьего поколения, который применяется особенно успешно при акне с преобладанием комедонов, а также отличается хорошей переносимостью. Содержится в 0,1% в препаратах местного действия. Адапален влияет на процессы кератинизации фолликулов (рецепторов ретиноевой кислоты) эпидермоцитов, предотвращает образование

комедонов, и влияет на удаление «сально-кератиновой пробки», т.е. обладает антикомедогенным и комедонолитическим действием.

Адапален – стабильное производное нафтойной кислоты с ретиноидоподобным эффектом. Активный компонент обладает выраженным противовоспалительным действием и модулирует процессы клеточной кератинизации и дифференцировки. Принцип воздействия основан на объединении адапалена и специфических ядерных рецепторов ретиноевой кислоты. Современная исследования показывают, что при местном воздействии адапален способен нормализовать дифференцировку клеточных эпителиальных фолликулов, что ведет к снижению образования микрокомедонов. In vitro вещество угнетает процесс метаболизма арахидоновой кислоты и всех воспалительных медиаторов. Таким образом, адапален способен снижать выраженность воспалительного компонента акне.

Бензоила пероксид обладает антимикробным эффектом и воздействует непосредственно на сально-волосяной фолликул при акне. При местном применении оказывает антисеборейное, противовоспалительное и кератолитическое действие. 5% бензоила пероксид, действующее вещество которого представлено антисептиком, проявляющим противомикробную активность в отношении *P. acnes и S. epidermidis*. Препарат разрешен к применению у детей с 12 лет.

Фиксированная комбинация 0,1% адапален + 2,5% бензоила пероксида

Компоненты препарата потенцируют действие друг друга.

Следует добавить, что при назначении терапии и расчете дозирования препаратов, применяемых преимущественно у взрослых и подростков, нами, в первую очередь, учитывались особенности кожи у детей [10, 108, 115]:

1. Окончательная дифференцировка слоев кожи и формирование структуры кожных покровов происходит только к 7 годам.
2. Эпидермис, дерма, все слои тоньше. В дерме большое количество камбиальных и тучных клеток, гистиоцитов, фибробластов.
3. Кожа детей хорошо васкуляризирована.

4. Коллагеновые волокна более тонкие, эластичные, но их немного, а межклеточного вещества значительно больше, чем у взрослых.
5. Определяется высокая митотическая активность базальных кератиноцитов.
6. Часто у детей повышено количество антиген-презентирующих клеток - клеток Ларгенганса и клеток Гринштейна.

Исходя из этого, это, антиакне препараты в исследовании детям в I и II группах назначались по следующей схеме:

Азелаиновая кислота 15% 1 р в день через день 14 дней, для минимизации побочных эффектов, затем 2 р в день ежедневно - 12 недель, затем поддерживающая терапия 1 р в день через день 12 месяцев.

Топический антисептик применялся ежедневно 2 р в сутки в течение 12 недель, затем также 2 р в сутки без смены режима дозирования - в течение 12 месяцев. Переносимость была хорошей.

Комбинированная терапия в III-V группах применялась у детей в возрасте 8-12 лет по щадящей схеме с целью минимизации побочных эффектов 1 р в день, через день, точечно на элементы, первые 14 дней, затем 1 р в день ежедневно в течение 12 недель, затем поддерживающая терапия 1 р в день, на ночь, ежедневно в течение 12 месяцев. Режим дозирования препаратов в исследовании представлен в таб. 4.

Таблица 4. Режим дозирования препаратов

Группа	Препараты	Режим дозирования, количество 1-14 дней	Режим дозирования, количество 3-12 недель	Режим дозирования, количество 13 недель- 10 месяцев
I	Топический антисептик	2р в день, 0,3г	2р в день, 0,3г	2р в день, 0,3г
II	15% Азелаиновая кислота	1р в день, через день, 0,3г	2 р в день, 0,3г	1р в день, 0,3г
IIIA	2,5% Бензоила пероксид +0,1% Адапален	1 р в день, через день, 0,3г	1 р в день, 0,3г	1 р в день, 0,3г
IIIB	5% Бензоила пероксид+ 0,1% Адапален	1 р в день, через день, 0,3г	1 р в день, 0,3г	1 р в день, 0,3г
IVA	15% Азелаиновая кислота+ 0,1% Адапален	1 р в день, через день, 0,3г	1 р в день, 0,3г	1 р в день, 0,3г
IVB	15% Азелаиновая кислота+ 0,1% Адапален	1 р в день, через день, 0,3г	1 р в день, 0,3г	1 р в день, 0,3г
VA	фикс. комбинация 0,1% Адапален+ 2,5% Бензоила пероксид	1 р в день, через день, 0,3г	1 р в день, 0,3г	1 р в день, 0,3г
VB	фикс. комбинация 0,1% Адапален+2,5% Бензоила пероксид	1 р в день, через день, 0,3г	1 р в день, 0,3г	1 р в день, 0,3г

Всем пациентам на протяжении всего курса терапии акне частота встречаемости нежелательных явлений оценивалась и регистрировалась в дневнике наблюдений, который вели пациенты и их родители на протяжении всего курса лечения.

Прочие рекомендации

Всем пациентам в возрасте 8-17 лет даны рекомендации по соблюдению диеты, которая заключалась в ограничении потребления в пищу углеводов,

морепродуктов и молочных продуктов. У детей с ожирением и избыточной массой тела, паратрофией после консультации диетолога назначалась низкокалорийная сбалансированная диета, по возрасту.

Было рекомендовано ограничение стрессовых ситуаций и психоэмоциональных напряжений, соблюдение режима сна и отдыха.

Оценка эффективности терапии

В качестве критериев оценки эффективности проводимой терапии использовалась общепринятая градация:

1. Клиническое выздоровление - регресс всех элементов после лечения.
2. Значительное улучшение — разрешение большей части высыпаний, снижение ДИА и результатов более чем на 75%. Диапазон показателей регресса 50-75% расценивался как промежуточный и не учитывался при анализе показателей.
3. Улучшение - регресс ДИА менее чем на 50%.
4. Без эффекта - отсутствие положительной динамики кожного процесса.

2.5 Методы статистической обработки данных

Обработка, обобщение и статистический анализ данных, собранных в ходе обследования, выполнены в профессиональном статистическом пакете IBM SPSS Statistics 24 (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 24.0. Armonk, NY: IBM Corp.), в частности, с применением модулей IBM SPSS Statistics Base и IBM SPSS Exact Tests.

В описательной статистике данных приводятся:

для категориальных (качественных) признаков (пол, социальный статус, информированность родителей) – частоты и доли (%) от размера соответствующих групп;

для количественных признаков (показатели эмоционального, социального функционирования и другие) – средние и доверительные интервалы с уровнем доверия 95% для средних, а также медианы. В условиях отсутствия резких отклонений от нормальности распределения и сильных статистических выбросов

теснота связи двух количественных признаков (линейная связь) характеризовалась коэффициентом корреляции Пирсона.

В оценке статистической значимости различий и связей использованы:

- для проверки независимости категориальных признаков в таблице сопряженности – критерий независимости χ^2 (Хи-квадрат) и точный критерий Фишера (в тех случаях, где в связи с относительно малым размером исследуемых групп и/или редкостью отдельных категорий предположения критерия χ^2 не выполнялись). При значимых статистиках критерия в таблице сопряженности доли сравнивались попарно с помощью z-критерия с поправкой Бенджамини-Хохберг на множественность сравнений;

- для проверки значимости различий в уровне количественного признака, в условиях отсутствия резких отклонений от нормального распределения и сильных статистических выбросов – t-критерий для независимых и парных выборок. При сравнении нескольких групп попарно также применялась поправка Бенджамини-Хохберг на множественность сравнений.

- для проверки значимости коэффициента корреляции Пирсона применялся соответствующий критерий, основанный на t-распределении, возвращаемый процедурой CORRELATE SPSS.

Различия и связи характеризовались как статистически значимые если статистика соответствующего критерия имела уровень значимости $p < \alpha$ при $\alpha = 0{,}05$. Для случаев $p \geq 0{,}001$ приведён наблюдаемый уровень значимости, возвращаемый статистическим пакетом. Поскольку при множественных попарных сравнениях приведение наблюдаемого уровня значимости не всегда удобно, доли или средние, значимо отличающиеся от соответствующих пар на уровне значимости $p < \alpha$ выделялись шрифтом с соответствующим комментарием в таблице.

Обозначения и сокращения, используемые при представлении результатов статистического анализа в работе:

- ДИ - сокращение в таблицах и графиках соответствует термину «доверительный интервал»;
- n - чаще обозначает наблюдаемую частоту категории или размер группы;
- p – наблюдаемый уровень значимости статистики критерия;
- α – пороговый уровень значимости с которым сравнивается значение p для принятия решения о том, что нулевую гипотезу можно отвергнуть;
- r – обозначает коэффициент корреляции;
- Термин «% по столбцу» (процент по столбцу) означает, что значение в строке «Всего» соответствующего столбца данной таблицы принимается за 100%, после чего вычисляется, сколько процентов от этих 100 составляют наблюдаемые в столбцах значения n (частоты).

Глава III. Медико-социальные характеристики пациентов с акне и их семей

Диагноз акне у всех детей устанавливался на основании типичной клинической картины. При осмотре кожного покрова также оценивалось количество воспалительных и невоспалительных элементов, распространенность и локализация, осуществлялся подсчет ДИА, на основании чего делался вывод о степени тяжести заболевания. При сборе анамнеза заболевания оценивались данные, касающиеся дебюта болезни, развития в период младенчества, детства, препубертате и пубертате, а также наличие наследственной отягощенности по акне.

3.1 Характеристика воспалительных и невоспалительных элементов у пациентов

Закупоренные избытком кожного сала, смешанного с ороговевшими чешуйками и поверхностными загрязнениями протоки сальных желёз или устья волосяных фолликулов, представлявшие собой точки, размером от 0,1 до 2,0 мм светло-жёлтого или тёмно-коричневого, чёрного цвета, идентифицировались как **комедон открытый**.

Мелкие просовидные зёрнышки, с содержимым мягкой консистенции, белого цвета, при удалении имеющее запах, расценивались как **комедон закрытый (милиум).**

Плотные бесполостные элементы, слегка возвышающийся над уровнем кожи, диаметром 1,0-5,0 мм, ярко-розового или ярко-красного цвета, рассматривались как **папула (узелок).**

Образования, занимающие всю толщу дермы, размером более 5,0 мм в диаметре, красного или синюшно-багрового цвета, расценивались как **узлы.**

Гнойнички (пустулы) классифицировались как полостные островоспалительные элементы, полушаровидной или конусообразной формы 1,0-5,0 мм в диаметре и гнойным содержимым.

Для верификации степени тяжести акне была использована классификация, представленная ниже, - дерматологический индекс акне (ДИА):

Легкая степень акне (легкое течение акне) устанавливалась при наличии закрытых и открытых комедонов - без признаков воспаления, общим количеством менее 10 папулопустулезных элементов на коже, при ДИА менее 5 (Рис. 2).



Рисунок 2. Легкая степень акне

Средняя степень акне (среднее течение акне) верифицировалась при наличии от 10 до 40 папулопустулезных элементов на коже, при ДИА от 5 до 10 (Рис. 3).



Рисунок 3. Средняя степень акне

Тяжелая степень акне (тяжелое течение акне) устанавливалась при наличии более 40 папулопустулезных элементов на коже, а также если отмечались абсцедирующие, флегмонозные (узловато-кистозные) или конглобатные акне, при наличии рубцов постакне, ДИА менее 11-15. (Рис. 4).



Рисунок 4. Тяжелая степень акне

Пациенты с тяжелой степенью акне по протоколу в исследование включались.

Все дети и подростки обследованы без предварительного отбора, в порядке обращения за медицинской помощью в консультативно-диагностический центр,

отделение восстановительного лечения детей с болезнями кожи, отделение дерматологии ФГАУ «ННПЦЗД» Минздрава России в период с 2011 по 2015гг.

3.2 Распределение возрастных групп пациентов основных групп (ОС) и групп сравнения (ГС)

Распределение по возрасту и полу приведено в табл. 5.

Таблица 5. Распределение по возрасту и полу в группах

Возраст, лет			Пол (%)		
	Среднее	ДИ 95% среднего	Медиана	Мальчики	Девочки
1 мес–5 лет (ОС)	7,2 мес.	6,0–8,4 мес.	0,6	39 (78)	11 (22)
1 мес–5 лет (ГС)	8,4 мес.	6,8–10 мес.	0,6	39 (78)	11 (22)
8–12 лет (ОС)	10,0	9,5–10,5	10,0	7 (23)	23 (77)
8–12 лет (ГС)	10,0	9,2–10,4	10,0	7 (23)	23 (77)
13–17 лет (ОС)	14,6	14,2–15,0	14,0	34 (57)	26 (43)
13–17 лет (ГС)	14,4	13,9–14,9	14,0	34 (57)	26 (43)

Примечание.: Возраст для групп 1 мес-5 лет представлен в месяцах, для остальных групп – в годах. ГС – группа сравнения.

Как видно из таблицы 5, группы не имели существенных различий.

По гендерному признаку в группах детей и подростков в возрасте 8-12 лет преобладали девочки, а в возрастной категории 1 мес - 5 лет и 13-17 лет преобладали мальчики, что, возможно, говорит о том, что лица женского пола в препубертате начинают раньше придавать значение проблеме, связанной с акне, и раньше обращаются за квалифицированной медицинской и косметологической помощью, чем лица мужского пола. Более частое обращение за медицинской помощью в пубертате мальчиков, возможно, связано с более тяжелым течением болезни. Для детей в возрасте 1 мес - 5 лет, 8 - 12 лет характерно более легкое течение акне, дети старшего возраста (13-17 лет) достоверно чаще обращаются при среднетяжелом течении акне. Клинически акне в младенческом возрасте проявлялись преобладанием папуло-пустулезных форм, меньшее количество встречалось комедонов, а у пациентов препубертатного возраста в дебюте акне преобладали комедональные формы центрофациальной локализации. В

пубертатном периоде характерно более частое образование рубцов на фоне полиморфной клинической симптоматики и вовлечения в процесс помимо кожи лица, кожи области груди и верхней трети спины.

3.3 Результаты себуметрии

В результате исследования было выявлено, что до лечения у всех пациентов с легкой и средней степенью тяжести имеются отклонения от нормальных показателей жирности и наблюдается повышенное салоотделение (до 90 ус. ед. у детей в пубертате). Наиболее высокие показатели жирности были зафиксированы у больных средней степени тяжести акне в группах VB в области лба – 84,3 ус. ед. ДИ95% [80,7 87,8] – в группе средней тяжести заболевания, получавшей терапию 0,1% адапаленом с 2,5% бензоил пероксидом, и IVB в области лба – 85,3 ДИ95% [82 88,5] ус. ед.

У больных с легкой степенью акне 8-12 лет были выявлены самые низкие среди пациентов средние показатели жирности, составившие 60,0 ДИ 95% [49,9 70,1] ус. ед. (наблюдались в области левой и правой щеки в группе IIIA). При этом максимальный показатель составил 79 [72,1 85,9] ус. ед. (в области лба в группе VA). Проведение себуметрии позволило определить продуктивную активность сальных желез у детей с акне в различные возрастные периоды в сравнении со здоровыми.

Показатели представлены в табл. 6.

Таблица 6. Показатели себуметрии

Лоб	Препубертат (8-12лет) n=30 абс/%	Пубертат (13-17лет) n=60 абс/%	Группа сравнения (8-12лет) n=30 абс/%	Группа сравнения (13-17лет) n=30 абс/%
Повышенное салоотделение	3/10%	30/50%	0/0%	0/0%
Нормальное салоотделение	27/90%	**30/50%***	30/100%	**30/100%***
Значения себуметрии среднее, [ДИ 95%]	**73,8* [70,1 77,6]**	**83,4* [81,4 85,5]**	54,7 [50,7 58,6]	59,5 [53,8 65,2]

Правая щека	Препубертат (8-12лет) n=30 абс/%	Пубертат (13-17лет) n=60 абс/%	Группа сравнения (8-12лет) n=30 абс/%	Группа сравнения (13-17лет) n=30 абс/%
Повышенное салоотделение	1/3%	**8/13%**$^{\#}$	0/0%	0/0%
Нормальное салоотделение	29/97%	52/87%	30/100%	30/100%
Значения себуметрии среднее, [ДИ 95%]	**66,3**$^{\#}$ **[61,1 71,6]**	**75,9** $^{\#}$ **[73,0 78,7]**	45,3$^{\#}$ [42,6 48,1]	53,3 [48,6 58,0]
Левая щека	**Препубертат (8-12лет) n=30 абс/%**	**Пубертат (13-17лет) n=60 абс/%**	**Группа сравнения (8-12лет) n=30 абс/%**	**Группа сравнения (13-17лет) n=30 абс/%**
Повышенное салоотделение	1/3%	7/12%*$^{\#}$	0/0%	0/0%
Нормальное салоотделение	29/97%	53/88%*$^{\#}$	30/100%	30/100%
Значения себуметрии среднее, [ДИ 95%]	**65,0*$^{\#}$ [59,5 70,5]**	**75,9*$^{\#}$ [73,0 78,7]**	44,8 **[42,3 47,4]**	53,3 **[48,6 58,0]**

Примечание.: *значимость (точный критерий Фишера) для подтаблиц возрастных групп, соответственно: 8-12 лет - p = 0,237, 13-17 лет – p < 0,001.
значимость (точный критерий Фишера) для подтаблиц возрастных групп, соответственно: 8-12 лет - p = 1,000, 13-17 лет – p = 0,048.
*# Примеч.: значимость (точный критерий Фишера) для подтаблиц возрастных групп, соответственно: 8-12 лет - p = 1,000, 13-17 лет – p = 0,090. Значимость (*t*-критерий сравнения средних) для подтаблиц возрастных групп, соответственно: 8-12 лет - p < 0,001, 13-17 лет – p < 0,001.
Отмечены доли значимо большие, чем соответствующие доли в парной группе того же возраста. Значимость (*t*-критерий сравнения средних) для подтаблиц возрастных групп, соответственно: 8-12 лет - p < 0,001, 13-17 лет – p < 0,001.

Как видно из таблицы 6, с увеличением возраста растет число пациентов с нарушенным салоотделением (среди детей препубертатного возраста таких пациентов всего 10%, среди подростков пубертатного возраста – уже 50%, p<0,05). И хотя статистический критерий не всегда показывает значимость более

частого наблюдения повышенных значений себуметрии в группе больных с акне по сравнению с группой сравнения, средние значения себуметрии всегда были статистически значимо выше именно в группе пациентов.

Таким образом, полученные данные себуметрии свидетельствуют о выраженном статистически значимом повышении продукции кожного сала у детей с акне в возрасте 8-12 и 13-17 лет по сравнению с группами сравнения данного возраста, при этом себорея отмечалась во всех точках измерения, но преимущественно в области кожи лба. В препубертате более частые случаи повышенного салоотделения у пациентов по сравнению с группой сравнения (ГС) не были статистически значимыми, однако средние значения себуметрии у пациентов были статистически значимо выше во всех точках измерения. В пубертате все различия становились статистически значимыми.

3.4 Социальные характеристика детей с акне, осведомленность детей и родителей о заболевании и методах лечения

Поскольку задачи исследования включали изучение вопросов, связанных с информированностью и отношением к заболеванию, с анамнезом особенностей питания, которые могут различаться в разных социальных слоях, в ходе сбора анамнеза фиксировался социальный статус одного из родителей (основного кормильца в семье), см. табл. 7

Таблица 7. Социальный статус родителей больных акне

Статус отца или матери (как основного кормильца в семье)	1 мес- 5 лет n=50	Препубертат (8-12лет) n=30 абс/отн	Пубертат (13-17лет) n=60 абс/отн	Всего: n=140 абс/отн
Безработный	0/0%	2/7%	0/0%	2/1%
Рабочий	10/20%	9/30%	15/25%	34/24%
Служащий	20/40%	14/47%	36/60%	70/50%
Руководящий работник	20/40%*	5/17%	9/15%	34/24%

Примечание.: *p = 0,011 (точный критерий Фишера). Приведён статус родителя-основного кормильца в семье. Отмечена доля значимо большая, чем соответствующие доли в других возрастных группах при попарных сравнениях на уровне $p < 0,05$.

Преобладающим статусом родителей (50% по всем возрастам пациентов, в целом) в изучаемых группах был статус служащего. Статистический критерий указывает на связанность показателя социального слоя и возрастной группы пациентов. Так, большая доля родителей - работников руководящего звена (40%), - отмечалась у пациентов младшей возрастной группы. Возможно, это указывает на то, что более высокий социальный статус родителей способствует более раннему выражению беспокойства в связи с проявлениями заболевания у ребенка.

Далее была произведена оценка информированности родителей о причине возникновения акне, методах ухода за «проблемной» кожей и лечении дерматоза. Информированность родителей о заболевании, его причинах и проявлениях, является важным фактором в профилактике заболеваний кожи и своевременном начале лечения. Результаты представлены в табл. 6,7. Из представленных данных следует, что родители детей в возрасте 13 - 17 лет достоверно чаще ($p<0,01$) были лучше осведомлены о причинах и методах лечения акне, чем родители детей 8 - 12 лет и 1 мес - 5 лет (последние в 100% случаев вовсе не владели информацией о причине акне и необходимом лечении).

Как выяснилось, основным источником информации служили материалы социальных сетей интернета.

Таблица 8. Информированность родителей о причинах акне

Информированность о причинах акне	1мес-5лет n=50	Препубертат (8-12лет) n=30 абс/отн	Пубертат (13-17лет) n=60 абс/отн	Всего: n=140 абс/отн
отсутствует	50/100%*	22/73%	50/83%	122/87%
удовлетворительная	0/0%	8/27%	**6/10%**	14/10%
хорошая	0/0%	0/0%	4/7%	4/3%
отличная	0%	0/0%	0/0%	0/0%

Примечание.: *p < 0,001 (точный критерий Фишера). Приведена информированность родителя, заполнявшего опросник. Отмечена доля значимо большая, чем соответствующие доли в других возрастных группах при попарных сравнениях на уровне p < 0,05.

Подавляющее большинство опрошенных родителей, несмотря на проявления заболевания у их детей, имели нулевую информированность о причинах акне (в целом по группе пациентов – 87%) к началу лечения. При этом в младшей группе пациентов абсолютно неинформированными являлись 100% родителей. В двух других возрастных группах встречались родители с удовлетворительной или хорошей информированностью, однако их было меньшинство. Тем не менее, связь информированности родителей о причинах болезни с возрастом группы пациентов подтверждается высокой значимостью статистического критерия ($p < 0,001$). Это позволяет утверждать, что при низком уровне информированности в целом, в более старших группах родители все же чуть лучше осведомлены об акне, чем в группе детей до 5 лет.

Самооценка уровня знаний родителей о методах лечения акне приводится в табл. 9.

Таблица 9. Информированность родителей о методах лечения акне

Информированность о лечении акне	1мес-5лет n=50	Препубертат (8-12лет) n=30 абс/отн	Пубертат (13-17лет) n=60 абс/отн	Всего: n=140 абс/отн
отсутствует	50/100%*	22/73%	33/55%	105/75%
удовлетворительная	0/0%	5/17%	23/38%*	28/20%
хорошая	0/0%	3/10%	2/3%	5/4%
отличная	0/0%	0/0%	2/3%	2/1%

Примечание.: *$p < 0,001$ (точный критерий Фишера). Приведена информированность родителя, заполнявшего опросник. Отмечена доля значимо большая, чем соответствующие доли в других возрастных группах при попарных сравнениях на уровне $p < 0,05$.

Степень информированности родителей о методах лечения акне схожа с информированностью о причинах заболевания, и является в целом низкой (75% всех опрошенных родителей сообщают об отсутствии какой-либо информации). 100% родителей пациентов до 5 лет не имели до начала терапии никаких представлений о способах лечения. Наиболее же информированной можно считать родителей старшей группы: более 40% опрошенных этой группы располагали по собственной оценке, удовлетворительными знаниями. Были

единичные случаи оценки своих знаний как хороших или отличных. Связь знаний о методах лечения с возрастом пациентов подтверждается статистически ($p<0,001$). Попарные сравнения показывают значимо большую долю родителей с удовлетворительной осведомленностью в группе пациентов 13-17 лет, чем в других возрастных группах.

Вывод об информированности родителей о лечении акне схож с выводом об информированности о причинах: родители более старших пациентов активнее интересуются заболеванием. Сопоставив также проценты из таблиц 6,7, можно отметить, что сведения о методах лечения для родителей представляют, в целом, больший интерес, чем причины акне.

Следует добавить, что основным источником информации для родителей о предмете исследования служили материалы из интернета социальных сетей.

Собранный анамнез позволил представить картину наследственной предрасположенности детей к заболеванию акне. Для этого данные о пациентах, имеющих заболевания, были сопоставлены с данными о наследственности в соответствующих группах сравнения. Результаты представлены в табл. 10.

Таблица 10. Наследственность по акне

	Младен-ческие акне (1 мес-5лет) n=50 абс/отн	Группа сравнения (1 мес-5лет) n=25 абс/отн	Препубертат (8-12 лет) n=30 абс/отн	Группа сравнения (8-12 лет) n=30 абс/отн	Пубертат (13-17 лет) n=60 абс/отн	Группа сравне-ния (13-17лет) n=30 абс/отн
Акне у отца	7/14%	2/8%	5/17%	**8/27%**	15/25%	8/27%
Акне у матери	4/8%	3/12%	8/27%	9/30%	17/28%	7/23%
Акне у обоих родителей	**36/72%**	5/20%	**10/33%**	2/7%	**23/38%**	1/3%
Акне у братьев и сестер	2/4%	2/8%	5/17%	3/10%	3/5%	2/7%
Нет акне у родственни-ков	1/2%	**13/52%**	2/7%	8/27%	2/3%	**12/40%**

Примечание.: значимость (точный критерий Фишера) для подтаблиц возрастных групп, соответственно: 1 мес - 5 лет - $p < 0,001$, 8 - 12 лет - $p = 0,036$, 13 - 17 лет - $p < 0,001$. Отмечены доли значимо большие, чем соответствующие доли в парной группе того же возраста при попарных сравнениях на уровне $p < 0,05$. Фиксировалась «наивысшая» категория наследственности у родственника в детском возрасте (например, если акне было у брата и у матери, для анализа использовался случай акне матери).

Следуя анамнестическим данным генеалогического анализа, было установлено, что результаты говорят в пользу влияния фактора наследственности на возникновение акне (о причинно-следственной связи

можно говорить в связи с тем, что факты акне у родителей наблюдались заведомо раньше возникновения акне у детей). Связи факторов наследственности и наличия акне оказываются статистически значимыми с порогом $\alpha = 0,05$ во всех подтаблицах табл. 8,9 (см. примечание к таблице). При попарных сравнениях внутри каждого варианта наследственности значимые различия обнаружены для варианта «Нет» (доля всегда больше в группе сравнения) и для варианта «Оба родителя» (доля всегда больше в группе пациентов). При этом не доказано связь факта акне в детском возрасте братьев или сестер, а также одного из родителей с появлением акне у обследованных детей.

Акне у обоих родителей следует считать важным фактором наследственности, делающим детей предрасположенными к проявлению этого заболевания. Важно подчеркнуть, что в группах здоровых детей случаи акне у родственников также отмечались, однако акне редко регистрировалось у обоих родителей ($p<0,01$).

Результаты аналогичного сравнения, проведённого уже между группами пациентов с акне (табл. 11), позволяют говорить о том, что проявления акне в разном возрасте могут соотноситься с разными факторами наследственности.

Таблица 11. Случаи акне в семье, сравнение между группами пациентов

	Младенческие акне (1 мес-5 лет) n=50 абс/отн	Препубертат (8-12 лет) n=30 абс/отн	Пубертат (13-17 лет) n=60 абс/отн	Всего: n=140 абс/отн
Акне у отца	7/14%	5/17%	15/25%	27/19%
Акне у матери	4/8%	**8/27%**	**17/28%**	29/21%
Акне у обоих родителей	**36/72%**	10/33%	23/38%	69/49%
Акне у братьев и сестер	2/4%	5/17%	3/5%	10/7%
Нет акне у родственников	1/2%	2/7%	2/3%	5/4%

Примечание.: $p = 0,003$ (точный критерий Фишера). Отмечены доли значимо большие, чем соответствующие доли в других возрастных группах при попарных сравнениях на уровне $p < 0,05$. Фиксировалась «наивысшая» категория наследственности у родственника в детском возрасте (например, если акне было у брата и у матери, для анализа использовался случай акне матери).

Из представленных данных можно сделать вывод о том, что раннее проявление заболевания более характерно при влиянии фактора наличия акне у обоих родителей. Напротив, влияние случаев акне у матери в детском возрасте на возникновение акне у ребёнка в возрасте до 5 лет оказывается менее очевидным, чем на возникновение акне в возрасте ребёнка от 8 до 17 лет.

Акне у обоих родителей у детей в препубертате регистрировалось в 33% случаев, а у детей в пубертате - в 38%, при этом все родители этих групп отмечали наличие акне у своих детей в младенческом или детском возрасте, однако, к сожалению, лечения дети в это время не получали в связи с отсутствием информированности родителей о заболевании и возможном лечении в этот период.

Несмотря на статистически значимые результаты, требуются дальнейшие дополнительные многоцентровые исследования пациентов детского возраста, чтобы можно было бы охватить весь комплекс условий, воздействующих на пациентов.

3.5 Ранее проводимая терапия у детей

Оценка данных анамнеза показала, что дети от 1 мес до 5 лет не получали терапию акне, не получали лечения и дети 8-12 лет (в 10% они применяли лишь лечебную косметику) и только у 23% детей 13-17 лет ранее проводилось разнообразное лечение акне (рис. 5).

Таким образом, только в старшей возрастной группе среди обследованных пациентов наблюдался сколько-нибудь значимые попытки воздействия на заболевание. Здесь ожидаемо сочетанное действие двух факторов, способствующих этому: во-первых, возраст пациентов, в котором забота о внешнем виде начинает проявляться наиболее активно, во-вторых, характер отобранной группы данного возраста, состоящей из больных со средним течением акне.

В ходе проведенного опроса выяснилось, что 77% обследуемых использовали средства для ухода за кожей лица: тоники, лосьоны, пенки и прочие средства для жирной кожи, как правило, не регулярно и без особого

эффекта. Как показал анализ, только 23% обследуемых прибегали ранее к использованию лечебных средств (терапия акне): топические антибиотики (9%), азелаиновая кислота (9%), адапален (5%), Рис.5.

Положительный эффект от применения средств лечебной косметики и топических лекарственных средств был непродолжительный - не более 1-2 мес, применение их не всегда было регулярным, часто бессистемным, в виде монотерапии, в последующем, высыпания появлялись вновь.

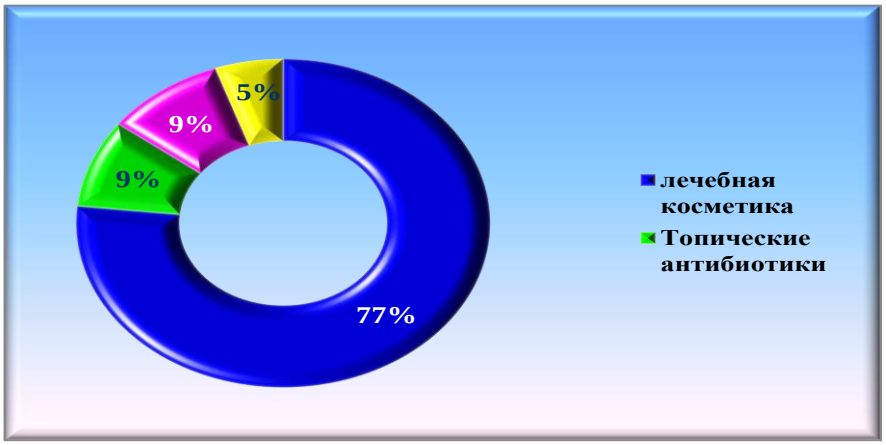


Рисунок 5. Ранее проводимая терапия у детей 13-17 лет

В связи с крайне низким процентом применения у педиатрических пациентов при акне наружных терапевтических препаратов и лечебных косметических средств, особый интерес представляло выявить осведомленность о лечении и правилах ухода за подростковой кожей среди детей - школьников.

3.6 Осведомленность старшеклассниц о правилах ухода за кожей в подростковом возрасте

Проанкетировано 68 девушек-старшеклассниц (n=68), учащихся 7–11 классов трех общеобразовательных школ г. Москвы. По протоколу к участию в исследовании приглашались старшеклассницы 3 возрастных групп: 13-14, 15-16 и 17-18 лет. Анкета (Приложение 1) была разработана и одобрена сотрудниками отделения по работе с молодежью социологического факультета МГУ им. М. В. Ломоносова (Слипка М. И.).

Согласно полученным результатам, девушек в возрасте 13–14 лет, заполнивших анкеты, было 24, соответственно 14 человек были учащимися 7–х классов и 10 – 8-х. Более многочисленной была группа в возрасте 15–16 лет – 30 человек (24 ученицы 9–го класса и 6 десятиклассниц). Наименее активными были девушки 17–18 лет (14 учениц 10–го класса и 10 – одиннадцатиклассниц), рисунок 6.

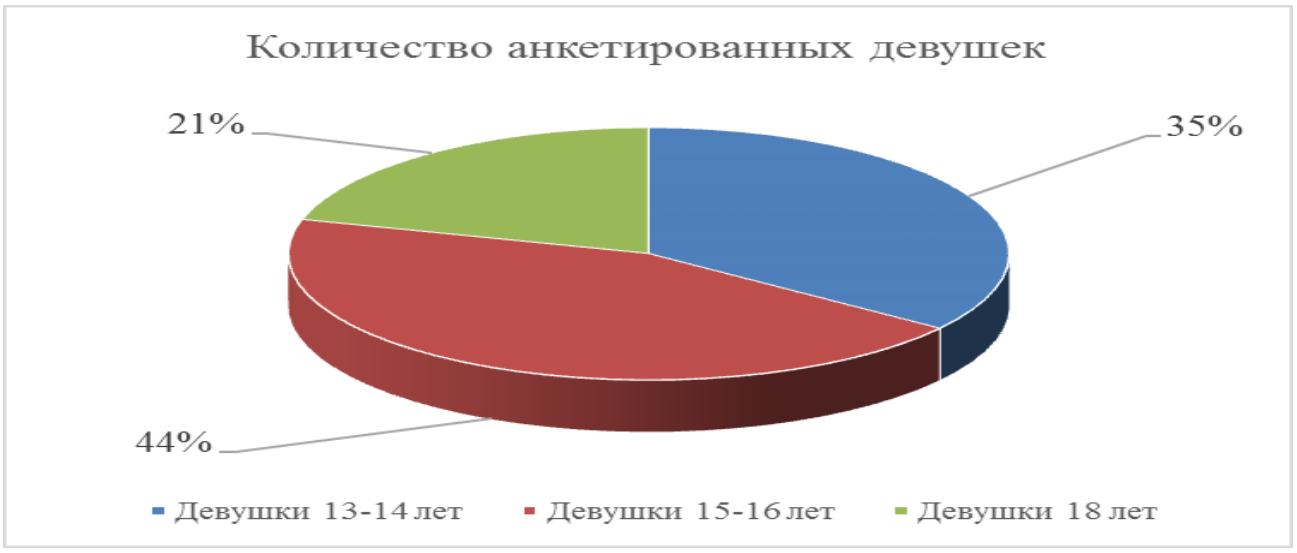


Рисунок 6. Возрастное распределение проанкетированных девушек

В результате анкетирования, были получены следующие результаты. На вопрос «что для Вас означает мейк–ап?» большинство девушек во всех возрастных группах ответили, что «это декоративная косметика» (46%, 47% и 50%, соответственно, среди девушек 1–й, 2–й и 3–й групп). При этом 33%, 23% и 21% (девушки 1–й, 2–й и 3–й групп, соответственно) респонденток все же считали, что «это ежедневный уход за кожей». Правильный вариант ответа

(«улучшение внешности с применением всех возможных средств косметики») дали соответственно 21% девушек 13–14 лет, 30% учащихся 15–16 лет и 29% школьниц 17–18 лет. На основании полученных результатов можно заключить, что девушки в возрасте от 15 до 18 лет менее осведомлены о правильности термина мейк–ап. При проведении сравнительного анализа между группами (таблица 12) различий в ответах не получено.

Таблица 12. Распределение ответов на вопрос: «Что для вас означает термин «мейк-ап?»

	Группа 1 13–14 лет n=24	Группа 2 15–16 лет n=30	Группа 3 17–18 лет n=14	Всего n=68
Декоративная косметика	11 (46%)	14 (47%)	7 (50%)	32 (47%)
Ежедневный правильный уход за кожей	8 (33%)	7 (23%)	3 (21%)	18 (27%)
Улучшение внешности с применением всех возможных средств косметики	5 (21%)	9 (30%)	4 (29%)	18 (27%)

Примечание: p = 0,901 (точный критерий Фишера).

На вопрос «что, по Вашему мнению, важнее в Вашем возрасте – ежедневный уход за кожей или декоративная косметика?» ответы были даны в обратной зависимости – с возрастом уменьшалось число респонденток, считающих, что «важнее ежедневный правильный уход за подростковой кожей, позволяющий предотвратить развитие или вылечить уже развившиеся проблемы с кожей» (75% девушек 13–14 лет, 77% 15–16-летних и всего 36% учащихся 17–18 лет). Практически не было девушек (4% в возрасте 13-14 лет и 3% в возрасте 15-16 лет, n=1, кто считал, что «это декоративная косметика». Но зато увеличивалось количество ответивших («и то, и другое») – 21%, 20% и 64% соответственно.

Таким образом, несмотря на неправильное восприятие термина «мейк–ап», большинство девушек все же в целом значение трактуют верно. При проведении сравнительного анализа между группами (таблица 13) получены достоверные различия между группой 2 и 3 (15-16 и 17-18 лет).

Таблица 13. Распределение ответов на вопрос: «Что важнее в вашем возрасте – ежедневный правильный уход за кожей или декоративная косметика?»

	Группа 1 13–14 лет n=24	Группа 2 15–16 лет n=30	Группа 3 17–18 лет n=14	Всего n=68
Ежедневный правильный уход за кожей	**18 (75%)**	**23 (77%)**	5 (36%)	46 (68%)
Декоративная косметика	1 (4%)	1 (3%)	0 (0%)	2 (3%)
И то, и другое	5 (21%)	6 (20%)	**9 (64%)**	20 (29%)

Примечание: p = 0,022 (точный критерий Фишера). Отмечены доли, значимо большие, чем соответствующие доли в других возрастных группах с уровнем значимости p < 0,05.

Следующим был вопрос «что для Вас декоративная косметика?». Большинство респонденток призналось, что это «ежедневный ритуал» (29%, 50% и 64%, соответственно, девушек 13–14, 15–16 и 17–18 лет). Небольшой процент старшеклассниц в каждой из возрастных групп согласились, что это «способ выглядеть по-особенному», «только по праздникам» и «способ самоутвердиться». Ну и, наконец, достаточным был процент тех, кто использует декоративную косметику «как способ скрыть дефекты внешности» (33%, 20% и 21%, соответственно). При проведении сравнительного анализа между группами (таблица 14) различий в ответах не получено.

Таким образом, следует особо отметить, что несмотря на достаточно устойчивое представление школьниц-старшеклассниц о том, что декоративная косметика должна ими использоваться как ежедневный ритуал, большое количество респонденток отметили (для каждой третьей в более младшем возрасте и для каждой пятой – в более старшем), что декоративная косметика нужна, чтобы скрыть дефекты внешности.

Таблица 14. Распределение ответов на вопрос: «Что для вас, прежде всего, означает декоративная косметика?»

	Группа 1 13–14 лет n=24	Группа 2 15–16 лет n=30	Группа 3 17–18 лет n=14	Всего n=68
Ежедневный ритуал	7 (29%)	15 (50%)	9 (64%)	31 (46%)
Способ выглядеть по-особенному	5 (21%)	6 (20%)	1 (7%)	12 (18%)
Атрибут праздника	2 (8%)	2 (7%)	0 (0%)	4 (6%)
Способ самоутверждения	2 (8%)	1 (3%)	1 (7%)	4 (6%)
Способ скрыть дефекты внешности	8 (33%)	6 (20%)	3 (21%)	17 (25%)

Примечание: p = 0,591 (точный критерий Фишера).

Вопрос о том, «в каком возрасте Вы начали использовать косметику» - выявлена тенденция более раннего использования косметики в последующих поколениях и более раннее употребление у младших школьниц. Так, девушки 17–18 лет начали использовать косметику с 13,5±1,2 лет, старшеклассницы 15–16 лет – с 12,9±0,6 лет, а школьницы 13–14 лет – с 11,6±0,8 лет.

Вопрос «как часто Вы используете косметику?». Естественно, чем старше были респондентки, тем чаще они использовали (1–2 раза в неделю использовали 33% девушек 13–14 лет, половина учениц (50%) – 15–16 лет и 93% старшеклассниц 17–18 лет). Соответственно, не используют декоративную косметику 67% девушек в возрасте 13–14 лет, 50% школьниц 15–16 лет и всего 7,2% 17–18–летних (табл. 15).

Таблица 15. Частота использования декоративной косметики

	Группа 1 13–14 лет n=24	Группа 2 15–16 лет n=30	Группа 3 17–18 лет n=14	Всего n=68
1-2 раза в неделю	8 (33%)	15 (50%)	**13 (93%)**	36 (53%)
Не использую	**16 (67%)**	**15 (50%)**	1 (7%)	32 (47%)

Примечание.: p = 0,001 (критерий Хи-квадрат). Отмечены доли, значимо большие, чем соответствующие доли в других возрастных группах с уровнем значимости p < 0,05. Присутствовавший в анкете вариант «Практически ежедневно» не выбирался опрошенными старшеклассницами.

На вопрос «что будет в Вашей косметичке?» лидером ответов у младших старшеклассниц 13–14 лет был вариант «увлажняющий крем» – 38% (конкурирующий с ответом «блеск для губ» – 33%). Среди девушек 15–16 лет большинство голосов собрали ответы «блеск для губ» (33%) и «увлажняющий крем» (23%). В то же время у старшеклассниц 17–18 лет были следующие ответы: «тушь для ресниц» (43%), «блеск для губ» (36%). Таким образом, по результату ответов в отношении данного вопроса можно заключить, что если среди младших и средних старшеклассниц еще встречается упоминание об увлажняющем креме как неотъемлемой части косметички, то, к сожалению, для девушек 17–18 лет это становится неактуальным,

Проведенное исследование позволило выявить «болевые точки» в вопросах использования декоративной косметики у подростков как с проявлениями акне, так и без них: желание девочек и девушек скрыть с помощью декоративной косметики дефекты кожи, элементы акне, как воспалительные, так и невоспалительные, вместо того, чтобы применять методы их лечения, недооценку средств базового ухода за кожей в улучшении внешности и состояния кожи.

Таким образом, по результатам исследования, объединив выводы относительно применения декоративной косметики с наблюдениями, сделанным нами в группах пациентов, страдающих акне, мы можем подтвердить крайне низкий уровень осведомленности о средствах ухода за кожей среди подростков, распространенность случаев применения декоративной косметики с целью скрыть дефекты внешности и элементы акне вместо своевременного применения медикаментозной терапии и лечебных косметических средств.

3.7 Результаты исследования характера питания детей с акне

Важным аспектом нашего исследования являлось определение приверженности различным диетическим ограничениям в питании у детей с акне. Заключение о преобладании того или иного типа продуктов делалось на основании данных собранного анамнеза по каждому пациенту, больному акне, а также для представителей групп сравнения. Данный аспект развития акне в

группах детей разного возраста в рамках комплексного исследования проанализирован нами впервые. Собранные данные обобщены в табл. 16.

Таблица 16. Приверженность различным диетическим ограничениям в питании у детей с акне

Приверженность питанию	1 мес-5 лет n=50	Препубертат (8-12лет) n=30 абс/отн	Пубертат (13-17лет) n=60 абс/отн	Группа сравнения (8-12лет) n=30 абс/отн	Группа сравнения (13-17лет) n=30 абс/отн
Углеводной пищей	0	7/23%	34/56,7%*	16/53%	15/50%
Жирной пищей	0	4/13%	5/8%	2/6,7%	5/16,7%
Пряной пищей	0	0	5/8%	3/10%	7/23%
Молоком, молочными продуктами и молочными смесями	50/ 100%	19/63%	16/26,7%*	9/30%#	3/10%

Примечание.: значимость (точный критерий Фишера) для подтаблиц возрастных групп, соответственно: 8-12 лет - p = 0,010, 13-17 лет – p = 0,060. Отмечены доли значимо большие, чем соответствующие доли в парной группе того же возраста при попарных сравнениях на уровне $p < 0,05$. Исключительная приверженность молочным продуктам в группе пациентов 0–5 лет обусловлена преобладанием в данной группе детей, находящихся на грудном вскармливании ($n = 32$). * Статистически значимые различия по сравнению с детьми в препубертате при $p<0,05$.

Статистически значимые различия в диетических ограничениях между группой пациентов и соответствующей группой сравнения обнаружились только в группе препубертата ($p = 0,010$). В группе пубертата уровень значимости критерия независимости Фишера, однако, находился близко к границе используемого в данной работе порогового уровня $\alpha = 0,05$ ($p = 0,06$). В группе сравнения детей младшего возраста диетические ограничения не исследовались. Следует отметить среди пациентов, больных акне в пубертате, и, особенно, в препубертате, более высокую долю детей, предпочитающих молочную диету (27 и 63%, соответственно), чем в соответствующих группах сравнения. В группе сравнения 8–12 лет преобладает чрезмерное углеводное питание. Это также существенно отличает группу сравнения этого возраста от группы пациентов с акне. В группе детей 1 мес до 5 лет все дети получали молочные

продукты или молочные смеси, 64% детей (n=32) находились на грудном вскармливании.

Из всех групп, более чем 50% детей (n=75) и подростков не соблюдали режим, частоту питания, в пищу чрезмерно употреблялись сладости, молочные продукты и газированные напитки, такие дети часто имели избыточную массу тела или страдали ожирением. У детей младшего школьного возраста, серьезных проблем в нарушении питания выявлено не было. Данный факт позволяет судить о том, что родители детей 1 мес - 5 лет и детей препубертатного возраста, в основном, уделяют должное внимание контролю за пищевым рационом ребенка. Однако питание своих детей родители мало контролируют в старших возрастных группах.

3.8 Особенности сопутствующей патологии у детей с акне

В ходе изучения анамнеза и проведённого обследования у детей 8-17 лет (n=90) были выявлены некоторые сопутствующие состояния. Так, у 6% (n=5) детей имел место хронический гастродуоденит, подтвержденный при эзофагогастродуоденоскопии, вне обострения. У 20% (n=18) детей имела место дисфункция билиарного тракта, 8% (n=7) детей имели гинекологическую патологию: из них у 57% (n=4) верифицирован вульвовагинит, у 29% (n=2) отмечалась дисменорея первичная, психогенная, у 14% (n=1) верифицирована АГС надпочечникового генеза. Имели место следующие клинические симптомы: избыточный рост волос на груди, животе, лице, нарушение менструального цикла. В 3% (n=3) отмечалась гинекомастия у мальчиков, однако обследование и лечение по этому поводу они не проходили.

Дети, у которых была подтверждена или диагностирована та или иная патология, получали соответствующее лечение и находились в клинической ремиссии по заболеванию не менее 6-12 мес и не предъявляли жалоб на момент лечения у них акне.

В ходе анализа лабораторных показателей клинического анализа крови, на момент начала антиакне терапии, снижения или повышения уровня сывороточного гемоглобина ни у кого из детей зарегистрировано не было.

Уровень абсолютного числа лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов, базофилов в большинстве случаев находился в пределах референсных значений возрастной нормы. У небольшого числа детей (n=5, 6%) отмечалось повышение процентного количества лейкоцитов и лимфоцитов. При анализе биохимических данных, средний показатель АЛТ, АСТ находился в пределах физиологической нормы (АЛТ составил 26±1,2 ЕД/л, АСТ 20±0,8 Ед/л. Диапазон значений общего билирубина составил min - 5,0, max - 10,8 мкмоль/л, прямого билирубина min - 0,5, max - 1,3 мкмоль/л. Уровень СРБ определялся в значении <1,00 мг/л, что расценивалось как отрицательный результат. Анализ определения уровня иммуноглобулинов в сыворотке крови не выявил патологических изменений концентрации данного показателя.

В анализе показателей тиреоидного обмена уровни ТТГ, Т3-Т4, АТ-ТГ, АТ-ТПО находился в пределах референсных значений показателей возрастной нормы (табл.17).

Таблица 17. Средние показатели содержания гормонов щитовидной железы в сыворотке крови, n=70

Тиреотропный гормон (ТТГ) мМЕд/л	Тироксин свободный (сТ4) пмоль/л	Трийодтиронин свободный (сТ3) пмоль/л	Антитела к тиреопероксидазе (Ат-ТПО) мЕд/мл	Антитела к тиреоглобулину (Ат-ТГ) мЕд/мл
2,25±0,5	13,42±4,3	5,33±1,2	5,65±1,7	7,87±2,1
норма 0,4 - 4 мМЕд/л	норма 9 - 22 пмоль/л	норма 2,6 - 5,7 пмоль/л	норма <35 МЕд/мл	норма <40 МЕд/мл

Уровень тестостерона в крови имел среднее значение 2,23±0,67 нмоль/л, при референсных значениях 0,84—1,46 нмоль/л, что расценивалось как физиологическая норма.

ДГЭА — SO_4 при обследовании детей с акне был повышен в 8% случаев (n = 7) до 12 мкмоль/л, при нормальных значениях 0,9-8,2 мкмоль/л.

3.9 Антропометрические показатели пациентов с акне

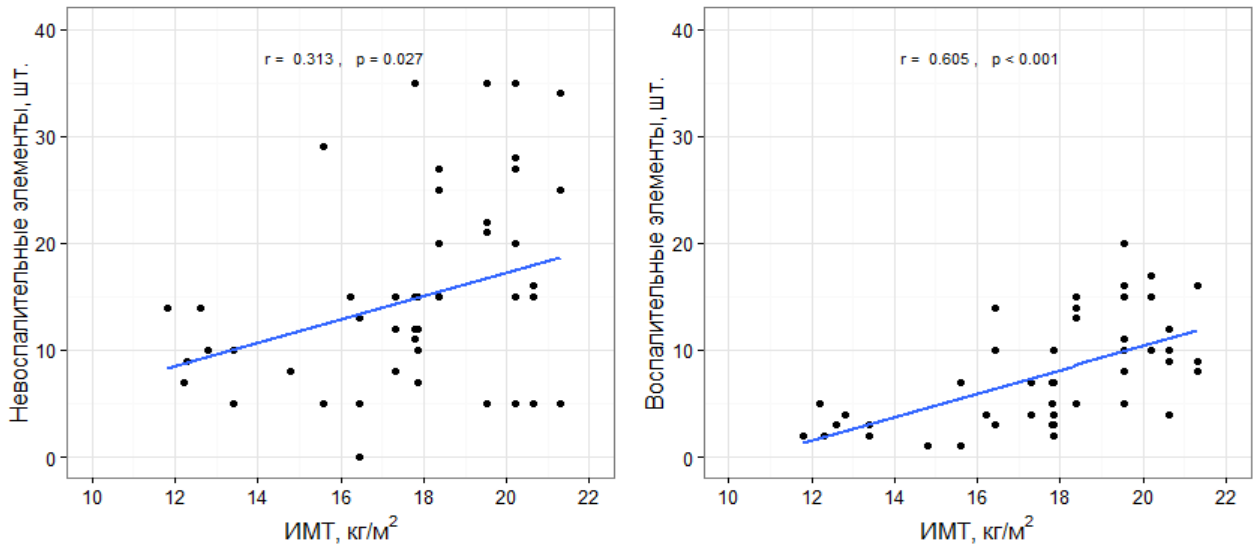
Проведенный многофакторный статистический анализ, который включал клинико-лабораторные и диагностические методы исследования, степень тяжести акне, а также антропометрические показатели пациентов (ИМТ), который выявил наиболее значимые различия.

Корреляционный анализ зависимости воспалительных (r=0,605, p=0,001) и невоспалительных (r=0,313, p=0,027) элементов от индекса массы тела (все дети с акне) показал значимую взаимосвязь между этими показателями (рисунок 7-9). Сопоставление групп пациентов и групп сравнения (ГС) по категориям индекса массы тела приведено в табл. 18-20.

Таблица18. Антропометрические показатели пациентов и детей группы

Группы веса	n, % по столбцу		ИМТ, среднее, [ДИ 95%]		
	Пациенты	ГС	Пациенты ср.	SDS ИМТср.	ГС
Гипотрофия	8 (16)	7 (28)	12,9 [12,1 13,8];	-1,2	12,9 [11,9 13,9]
Нормотрофия	18 (36)	13 (52)	17,2 [16,8 17,6];	+0,1	17,2 [16,7 17,8]
Паратрофия	**24 (48)***	**5 (20)**	19,9 [19,5 20,2];	+1,9	**19,8 [18,5 21,1]**
Всего	50	25			

Примечание: *$p < 0,05$, значимость различий представленности групп веса (критерий независимости χ^2) $p = 0,06$.



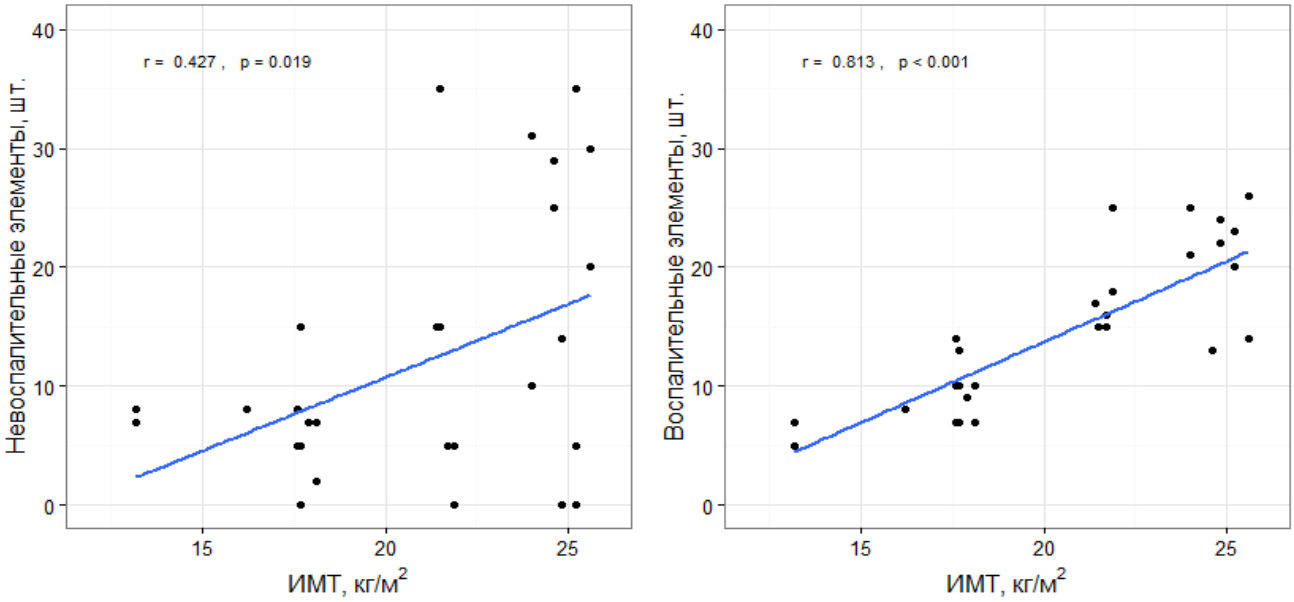
Примечание: Координаты некоторых наблюдений могут совпадать, в результате чего они накладываются друг на друга и представляются на диаграмме как одна точка.

Рис. 7. Связь воспалительных и невоспалительных элементов с индексом массы тела у детей 1мес - 5 лет

Таблица 19. Антропометрические показатели пациентов и детей группы сравнения в возрасте 8-12 лет

Группы веса	n, % по столбцу		ИМТ, среднее, [ДИ 95%]		
	Пациенты	ГС*	Пациенты ср.	SDS ИМТср.	ГС
Дефицит веса	2 (7)	7 (23)	13,2 [13,1 13,3]	-1,4	13,3 [13,2 13,3]
Норма	9 (30)	**18 (60)**	17,6 [17,2 18,0]	+0,3	17,7 [17,4 17,9]
Избыточный вес	5 (17)	2 (7)	22,9 [20,7 25,1]	+1,3	**23,1 [13,2 25,6]a**
Ожирение	**14 (47)**	3 (10)	24,9 [22,9 25,6]a	+2,1	**[22,9 25,6]a**
Всего	30	30			

Примечание: значимость различий представленности групп веса (точный критерий Фишера) p = 0,002. Отмечены доли значимо большие, чем соответствующие доли в парной группе при попарных сравнениях на уровне p < 0,05. Для значений ДИ [-] признак в группе являлся константой. [a]Границы доверительных интервалов, выходящие за рамки практически возможных значений ИМТ (в силу малости подгруппы, для которой рассчитываются), были усечены до минимального и максимального ИМТ, который наблюдался в группе.



Примечание: Координаты некоторых наблюдений могут совпадать, в результате чего они накладываются друг на друга и представляются на диаграмме как одна точка.

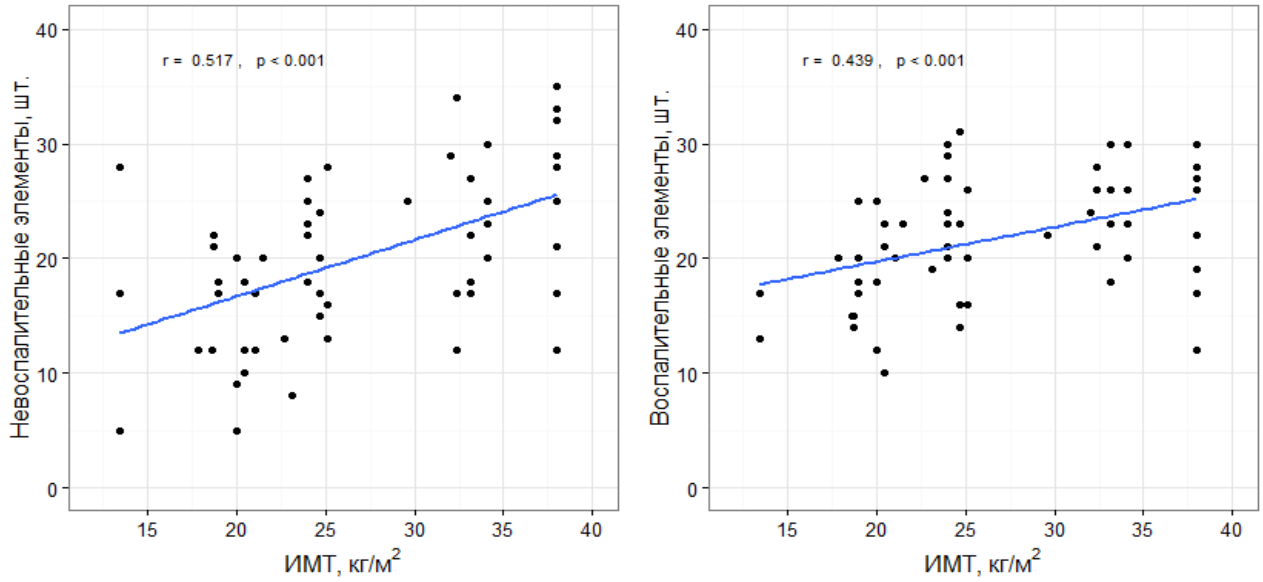
Рис. 8. Связь воспалительных и невоспалительных элементов с индексом массы тела у детей 8 - 12 лет с легкой степенью акне

Установлена умеренная связь с ИМТ у детей с легкой степенью акне и количеством воспалительных элементов (r=0,813, p=0,001), так же, как и количеством невоспалительных элементов (r=0,427, p=0,019).

Таблица 20. Антропометрические показатели пациентов и группы сравнения в возрасте 13-17 лет

Группы веса	n, % по столбцу		ИМТ, среднее, [ДИ 95%]		
	Пациенты	ГС*	Пациенты ср.	SDS ИМТср.	ГС
Дефицит веса	3 (5)	5 (17)	13,3 [13,2 13,4]	-1,2	13,5 [13,4 13,5]
Норма	17 (28)	**19 (63)**	19,8 [19,1 20,4]	-0,1	19,5 [18,8 20,1]
Избыточный вес	8 (13)	1 (3)	24,5 [23,4 25,5]	+1,8	**24,7 [-]**
Ожирение	**32 (53)**	5 (17)	32,4 [30,4 34,4]	+2,3	**32,3 [26,0 38,0]a**
Всего	60	30			

Примечание: значимость различий представленности групп веса (точный критерий Фишера) $p < 0,001$. Отмечены доли значимо большие, чем соответствующие доли в парной группе при попарных сравнениях на уровне $p < 0,05$. Для значений ДИ [-] признак в группе являлся константой. [a]Границы доверительных интервалов, выходящие за рамки практически возможных значений ИМТ (в силу малости подгруппы, для которой рассчитываются), были усечены до минимального и максимального ИМТ, который наблюдался в группе.



Примечание: Координаты некоторых наблюдений могут совпадать, в результате чего они накладываются друг на друга и представляются на диаграмме как одна точка.

Рис. 9. Связь воспалительных и невоспалительных элементов от индекса массы тела у детей от 13 до 17 лет с легкой степенью акне

Определена средняя связь с ИМТ у детей со средней степенью акне детей 13-17 лет и количеством воспалительных элементов (r=0,439, p<0,001), так же, как и количеством невоспалительных элементов (r=0,517, p<0,001, рисунок 9).

На основании полученных данных можно заключить, что избыточная масса тела и ожирение являются предрасполагающими факторами для развития акне,

имеется тенденция зависимости ИМТ и тяжести акне. Анализ историй болезни позволил определить, что тяжесть акне нарастает с увеличением в детском возрасте индекса массы тела.

Корреляционный анализ зависимости воспалительных и невоспалительных элементов (среднее) от индекса массы тела (все дети с акне) показал значимую взаимосвязь между этими показателями во всех группах исследования.

Таким образом, на основании полученных данных можно сделать вывод о том, что дети более подвержены акне при наличии акне у матери и отца одновременно, у детей и родителей практически полностью отсутствует информация о заболевании и методах лечения акне, в связи с чем девочки в пубертате и препубертате более склонны к применению декоративной косметики с целью скрыть акне и деффекты внешности (рубцы), вызванные заболеванием. Количество воспалительных и невоспалительных элементов у детей коррелирует с высоким индексом массы тела (умеренная и средняя связь), а у детей с избыточным весом и ожирением наиболее часто отмечается акне по сравнению с детьми того же возраста из группы сравнения (p = 0,002 у детей 8-12 лет и p < 0,001 у детей 13-17 лет).

Глава IV. Результаты лечения детей с акне

4.1 Динамика клинических проявлений акне в результате лечения

У детей с легким течением акне в I и II группе наиболее выраженный и быстрый регресс количества как воспалительных, так и невоспалительных элементов отмечался во II группе. На фоне терапии 15% Азелаиновой кислотой (в I группе), где лечение проводилось топическим антисептиком, уже на 8 неделе лечения отмечался достаточно выраженный регресс, преимущественно воспалительных элементов, средние значения представлены на рис. 10, 11. В группах III, IV, V, наиболее выраженная динамика по регрессу количества воспалительных элементов наблюдалась у детей, где использовалось комбинированное лечение с применением 0,1% Адапалена в сочетании с 2,5% Бензоила пероксидом в фиксированной комбинации. Значимые клинические результаты в группах IIIA, IVA и VA были заметны уже на 6 неделе лечения, зарегистрирован выраженный регресс на 8 неделе лечения и оставались на том же уровне в течение последующего наблюдения не менее 16 недель (рис. 12,13,14).

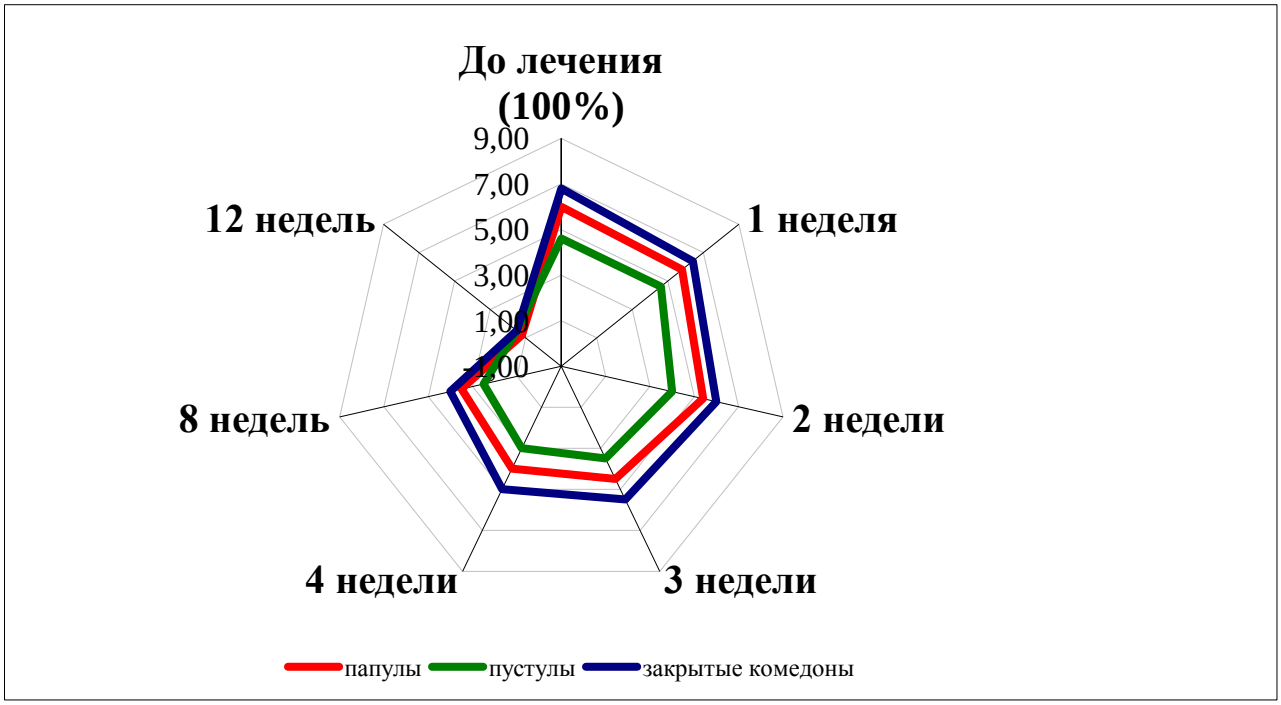


Рисунок 10. Динамика регресса среднего количества воспалительных и невоспалительных элементов у детей с легким течением акне в I группе на фоне терапии топическим антисептиком

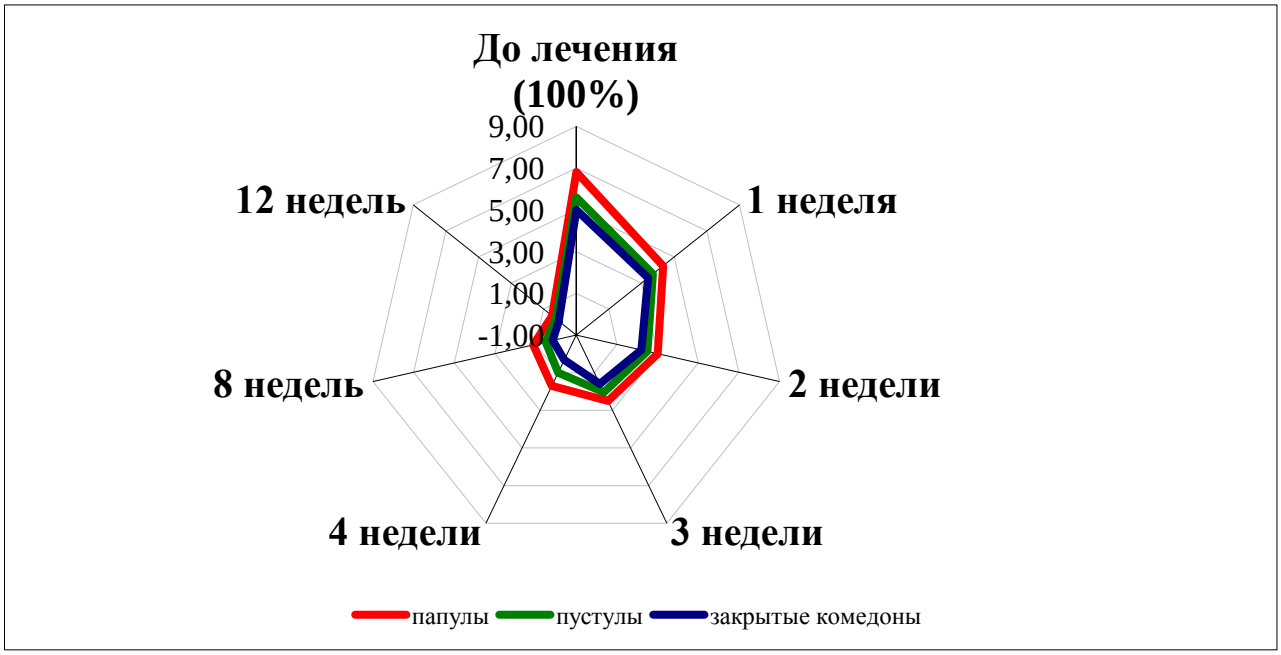


Рисунок 11**.** Динамика регресса среднего количества воспалительных и невоспалительных элементов у детей с легким течением акне во II группе на фоне терапии 15% Азелаиновой кислотой

В процентном соотношении регресс количества воспалительных и невоспалительных элементов в первой группе на фоне лечения топическим антисептиком составил: папулы 78%, пустулы 67%, открытые и закрытые комедоны 78%. Во второй группе на 8 неделе лечения среднее количество папул уменьшилось на 84%, пустул на 95%, открытых и закрытых комедонов на 98%, затем регресс еще больше увеличился к 12-16 неделе терапии (рис 10,11).

У детей с легким течением акне (рис. 12-13-14): в IIIA группе регресс количества воспалительных элементов составил 92%, невоспалительных элементов 86%. В IVA группе детей регресс воспалительных элементов составил 87%, невоспалительных элементов - 89%. VA группа детей показала высокий регресс воспалительных и невоспалительных элементов - 97% и 93% соответственно. При сравнении группы IIIA и VA, IIIA и IVA достоверной разницы в результатах между группами не получено. Терапия во всех группах была эффективной, однако регресс, отмеченный еженедельно был более выраженным при применении фиксированной комбинацией 0,1% Адапалена с 2,5% Бензоила пероксидом.

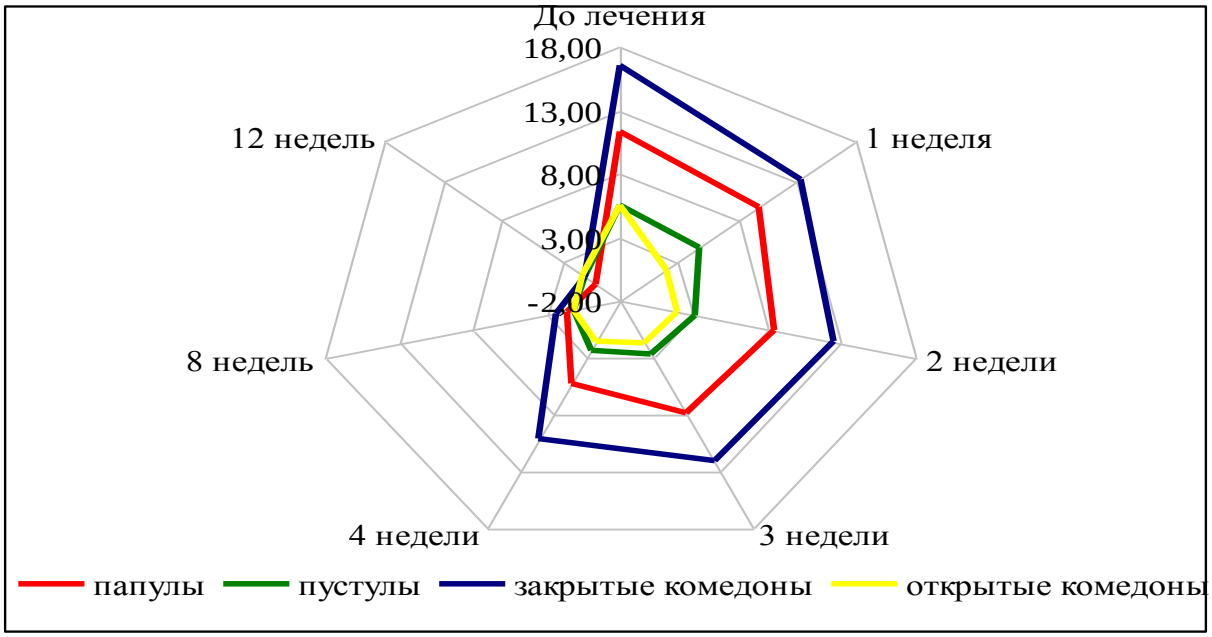


Рисунок 12. Динамика регресса среднего количества воспалительных и невоспалительных элементов у детей с легким течением акне в IIIA группе на фоне терапии 0,1% Адапаленом в сочетании с 5% Бензоила пероксидом

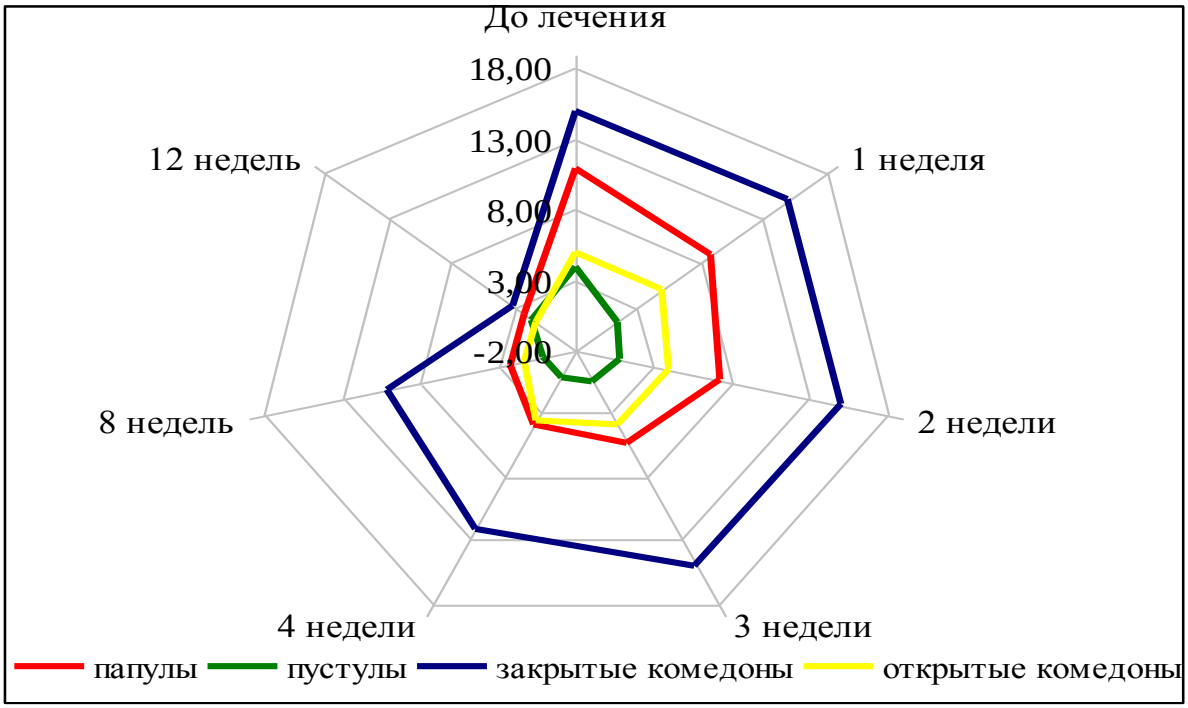


Рисунок 13. Динамика регресса количества воспалительных и невоспалительных элементов у детей с легким течением акне в IVA группе на фоне терапии 0,1% Адапалена в сочетании с Топическим антисептиком

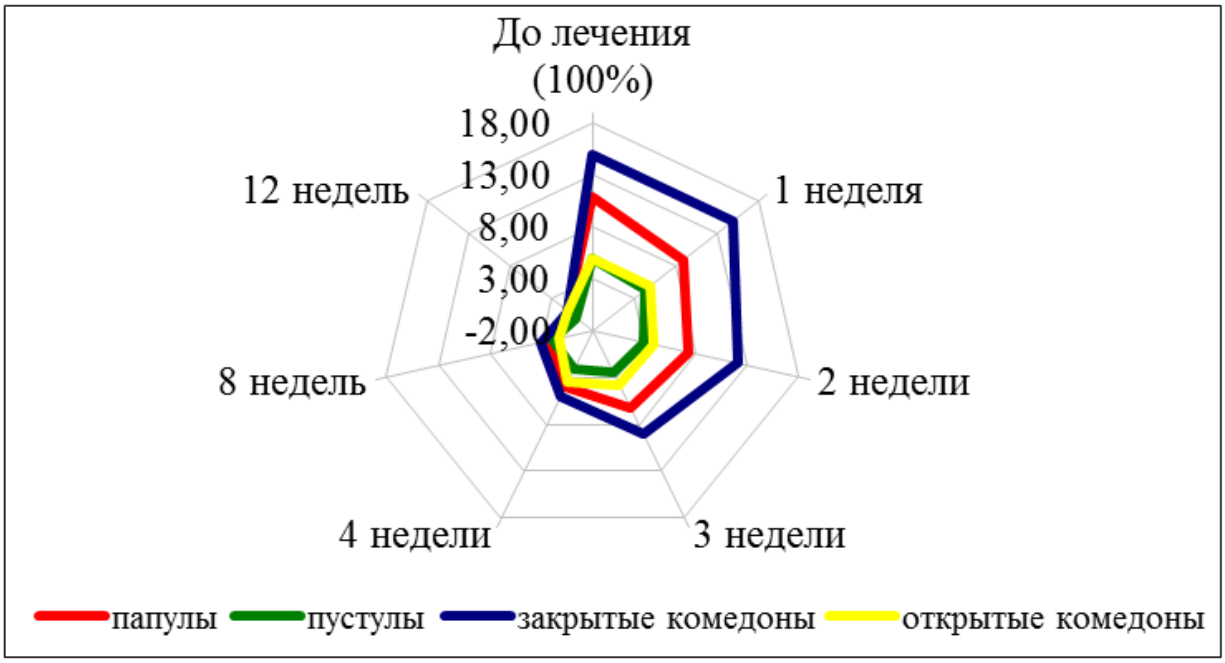


Рисунок 14. Динамика регресса среднего количества воспалительных и невоспалительных элементов у детей с легким течением акне в VA группе на фоне терапии фиксированной комбинации 0,1% Адапалена в сочетании с 2,5% Бензоила пероксидом

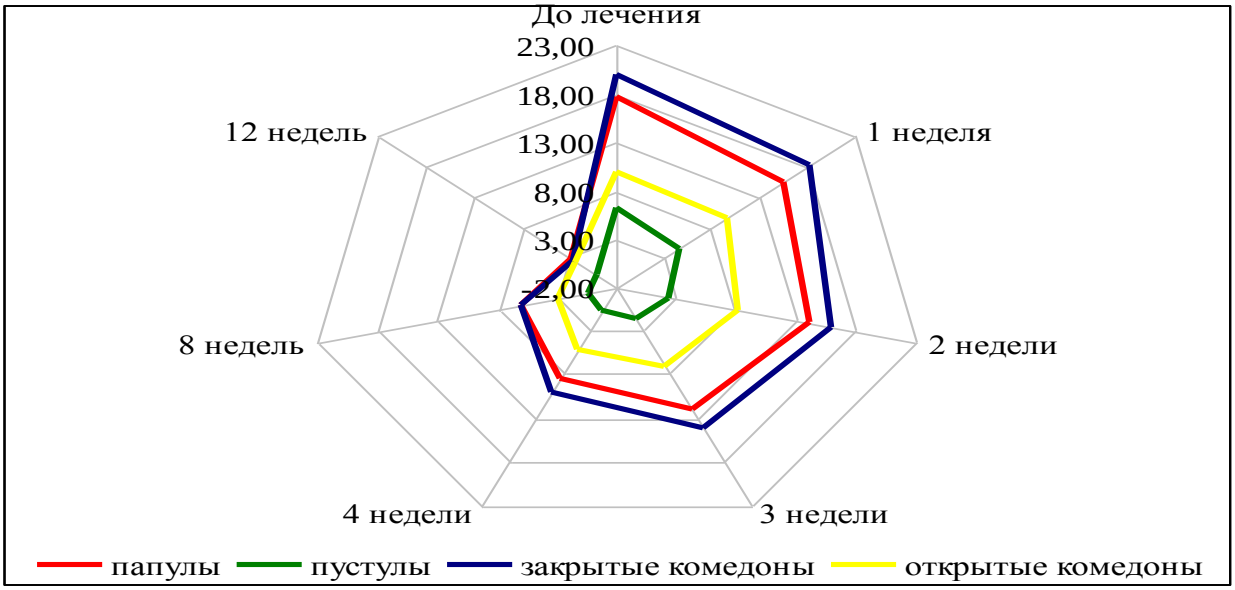


Рисунок 15. Динамика регресса среднего количества воспалительных и невоспалительных элементов у детей со средним течением акне в IIIB группе на фоне терапии 0,1% Адапаленом в сочетании с 5% Бензоила пероксидом

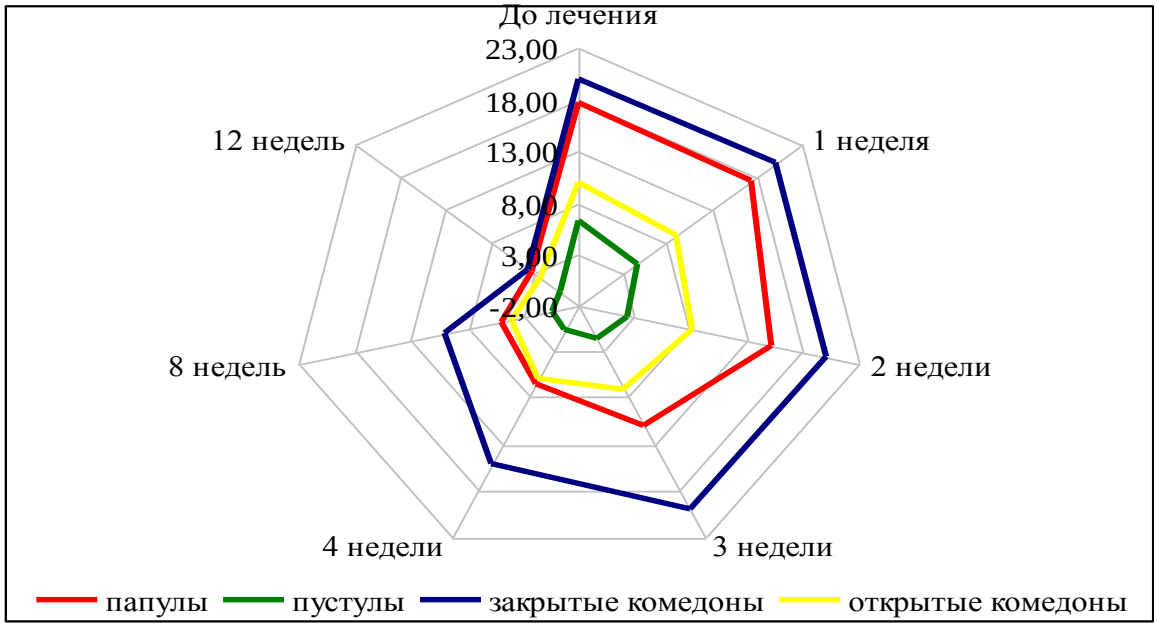


Рисунок 16**.** Динамика регресса среднего количества воспалительных и невоспалительных элементов у детей со средним течением акне в IVB группе на фоне терапии 0,1% Адапаленом в сочетании с Топическим антисептиком

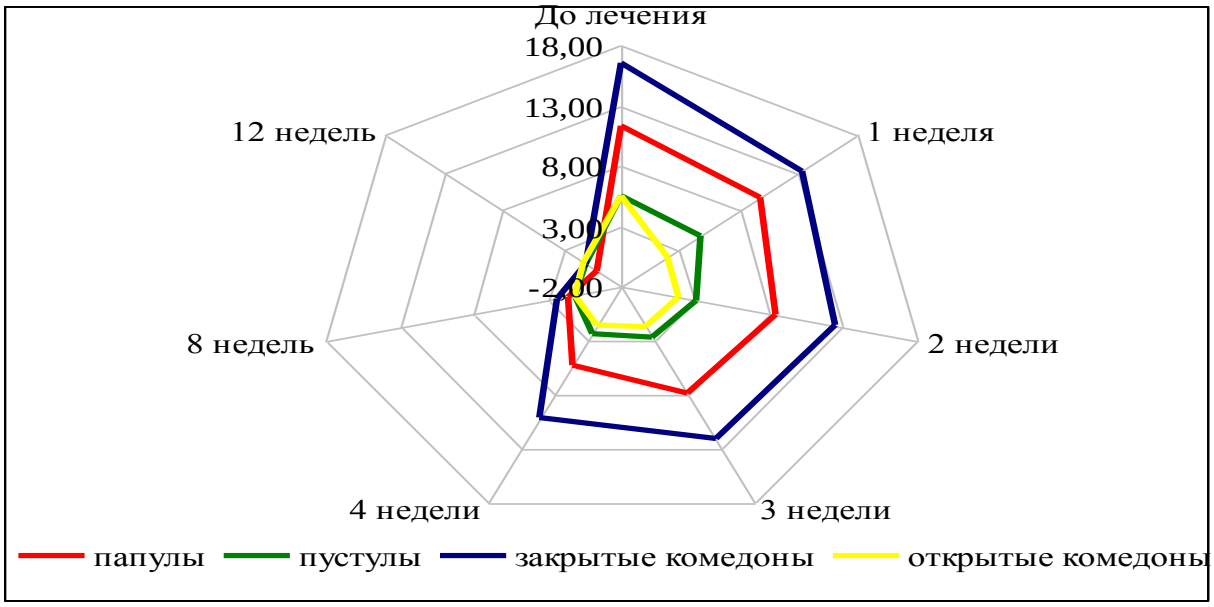


Рисунок 17. Динамика регресса среднего количества воспалительных и невоспалительных элементов у детей со средним течением акне в VB группе на фоне терапии фиксированной комбинацией 0,1% Адапалена в сочетании с 2,5% Бензоила пероксидом

У детей со **среднетяжелым течением** акне (рис.15-17): в группе IIIB, регресс среднего количества воспалительных элементов составил 85%,

невоспалительных элементов 85%, в IVB группе регресс воспалительных элементов был в 75% случаев, невоспалительных элементов составил 80%. Дети VB группы имели регресс воспалительных элементов в 92% случаев, невоспалительных элементов у 94%, группа показала наиболее высокий регресс воспалительных и невоспалительных элементов, что составило 92% и 94% соответственно. При сравнении группы IIIB и IVB, VB достоверной разницы между группами не получено, однако наибольший процент регресса количества воспалительных и невоспалительных элементов наблюдался в VB группе терапии.

Полученные нами данные свидетельствуют о хорошей эффективности комплексного подхода к терапии при среднетяжелом течении акне. Так, топический антисептик более целесообразно использовать в виде монотерапии у детей с акне в возрасте от 1 мес до 5 лет, при наличии воспалительных элементов акне. Причем в более старшем возрасте в комбинации с 0,1% Адапаленом выше, чем в виде монотерапии, что позволяет увеличить эффективность лечения. В то же время, сочетание 0,1% Адапалена с 2,5% Бензоила пероксидом рекомендовано назначать в виде фиксированной комбинации, что увеличивает эффективность терапии и более быстрый регресс воспалительных и невоспалительных элементов. Терапия топическим антисептиком доказала эффективность при легком течение акне в I группе исследования. Применение топического ретиноида 0,1% Адапалена и 5% Бензоила пероксида позволили отметить высокий показатель регресса количества как воспалительных, так и невоспалительных элементов, который у детей с легким течением акне составил 94%, у детей со среднетяжелым течением акне регресс был несколько ниже (85%). Включение в комплексную терапию фиксированной комбинации позволило повысить эффективность лечения до 93% за счет эффекта синергизма.

Глава 4.2 Сравнительная эффективность местной терапии акне

Проведенные исследования показали, что после окончания терапии из 140 больных клиническое излечение наступило у 106 пациентов (66% - у детей 1 мес - 5 лет, 81% - у детей 8-17 лет). Значительное улучшение отмечалось у 8 (16%) детей 1 мес до 5 лет и у 10 (11%) больных 8-17 лет. Улучшение состояния кожи наблюдалось у 6 и 7 - 12% и 8% - у детей больных с акне и лечение оказалось неэффективным у трех (6%) пациентов соответствующего возраста из I группы терапии. Распределение эффективности лечения по группам представлено в табл. 21-22.

Табл.21. Сравнительная эффективность терапии акне в группах IA-IIA, (n=50)

Группы	Количество пациентов абс.(%)
Клиническое излечение, n=33 (66%)	
I (Топический антисептик)	14 (56%)
II (15% Азелаиновая кислота)	19 (76%)
Значительное улучшение, n=8 (16%)	
I (Топический антисептик)	3 (12%)
II (15% Азелаиновая кислота)	5 (20%)
Улучшение, n=6 (12%)	
I (Топический антисептик)	5 (20%)
II (15% Азелаиновая кислота)	1 (4%)
Без эффекта, n=3 (6%)	
I (Топический антисептик)	3 (12%)
II (15% Азелаиновая кислота)	0 (0%)

Табл.22. Сравнительная эффективность терапии акне в группах III-V, (n=90)

Группы	Количество Пациентов абс.(%)	Группы	Количество Пациентов абс.(%)	Группы	Количество Пациентов абс.(%)
Клиническое излечение, n=73 (81%)					
IIIA	10 (100%)	IVA	6 (60%)	VA	10 (100%)
IIIB	16 (80%)	IVB	12 (60%)	VB	19 (95%)
Значительное улучшение, n=10 (11%)					
IIIA	0 (0%)	IVA	0 (0%)	VA	0 (0%)
IIIB	3 (15%)	IVB	7 (35%)	VB	0 (0%)
Улучшение, n=7 (8%)					
IIIA	0 (0%)	IVA	4 (40%)	VA	0 (0%)
IIIB	1 (5%)	IVB	1 (5%)	VB	1 (5%)
Без эффекта n=0 (0,0%)					
IIIA	0 (0%)	IVA	0 (0%)	VA	0 (0%)
IIIB	0 (0%)	IVB	0 (0%)	VB	0 (0%)

Примечание.: $p < 0,023$ (точный критерий Фишера). Отмечены доли значимо большие, чем соответствующие доли в парной группе при попарных сравнениях на уровне $p < 0,05$. Группа III: (комб. терапия) Топический ретиноид 0,1% Адапален + 5% Бензоил пероксид, Группа IV: (комб. терапия) Топический ретиноид 0,1% Адапален + Топический антисептик, Группа V: (комб. терапия) Фикс. комбинация 0,1% Адапалена и 2,5% Бензоил пероксид

Таким образом, применение препаратов для лечения акне в терапии заболевания у детей различного возраста с легким и среднетяжелым течением акне способствует достоверному регрессу воспалительных и невоспалительных элементов, уменьшению высыпаний, однако, эффективность моно- и комбинированной терапии была различной.

Глава 4.3 Сравнительная безопасность местной терапии акне у детей

Применение топического антисептика (I группа детей) не имело никаких побочных реакций. Применение Азелаиновой кислоты из II группы вызывало жжение, гиперемию, покраснение, шелушение в 12% (n=3) случаев, при уменьшении количества нанесенного препарата, данная реакция регрессировала и на протяжении лечения более не отмечалась. Все дети в I группе применяли 15% Азелаиновую кислоту по предложенной схеме, что позволило минимизировать и практически исключить количество побочных реакций на протяжении всего лечения (см. табл. 23).

Таблица 23. Динамика побочных явлений в процессе терапии гелем 15% Азелаиновой кислоты (II группа), n=25

	Продолжительность терапии (недели)				
Симптом ретиноидного дерматита	1 нед	3 нед	8 нед	12 мес	p 1-12 нед
Сухость	n=6/24%	n=2/8%	0	0	0,031 #
Кожный зуд	n=3/12%	n=1/4%	0	0	0,250
Эритема	n=3/12%	n=2/8%	0	0	0,250
Шелушение	n=5/20%	n=1/4%	0	0	0,063
Чувство жжения	n=5/20%	0	0	0	0,063

Примечание: Сумма частот по столбцу может быть > 100%, поскольку у одного пациента могло наблюдаться несколько симптомов одновременно. * Частоты значимо меньшие, чем частоты того же симптома на предыдущий момент времени на уровне α = 0,05. # Частота на 12 неделе значимо меньше, чем частота того же симптома на 1 неделе на уровне α = 0,05.

Дополнительно во всех группах дважды в день дети применяли увлажняющие крем на протяжении всего лечения, поскольку в начале курса терапии препарат вызывал наиболее часто ретиноидный дерматит (см. табл. 24,25,26).

У пациентов, получавших в начале курса антиакне терапии 5% Бензоила пероксидом, явления дерматита в первый день были выражены незначительно, однако из-за того, что терапия была в сочетании с Адапаленом (0,1 % гелем) все же имели место явлениями ретиноидного дерматита, но менее выраженные в

IV и V группе, где пациенты получали лечение Адапаленом и Топическим антисептиком, а также фиксированную комбинацию 0,1% Адапалена с 2,5% Бензоила пероксидом (см. табл. 24-26).

Таблица 24. Динамика побочных явлений в процессе терапии 0,1% Адапаленом + 5% Бензоила пероксидом (III группа), n=30

	Продолжительность терапии (недели)				
Симптом ретиноидного дерматита	1 нед	3 нед	8 нед	12 мес	p 1-12 нед
Сухость	14 (47%)	8 (27%) *	4 (13%)	1 (3%)	< 0,001 #
Кожный зуд	8 (27%)	5 (17%)	0 (0%)	0 (0%)	0,008 #
Эритема	11 (37%)	4 (13%) *	0 (0%)	0 (0%)	0,001 #
Шелушение	17 (57%)	8 (27%) *	3 (10%)	1 (3%)	< 0,001 #
Чувство жжения	4 (13%)	2 (7%)	0 (0%)	0 (0%)	0,125

Примечание.: Сумма частот по столбцу > 100%, поскольку у одного пациента могло наблюдаться несколько симптомов одновременно. * Частоты значимо *меньшие,* чем частоты того же симптома на предыдущий момент времени на уровне α = 0,05. # Частота на 12 неделе значимо меньше, чем частота того же симптома на 1 неделе на уровне α = 0,05.

Таблица 25. Динамика побочных явлений в процессе терапии 0,1% Адапаленом + Топический антисептик (IV группа), n=30

	Продолжительность терапии (недели)				
Симптом ретиноидного дерматита	1 нед	3 нед	8 нед	12 мес	p 1-12 нед
Сухость	5 (17%)	2 (7%)	2 (7%)	1 (3%)	0,125
Кожный зуд	4 (13%)	2 (7%)	0 (0%)	0 (0%)	0,125
Эритема	6 (20%)	2 (7%)	0 (0%)	0 (0%)	0,031 #
Шелушение	8 (27%)	2 (7%) *	2 (7%)	0 (0%)	0,008 #
Чувство жжения	3 (10%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0,250

Примечание.: Сумма частот по столбцу может быть > 100%, поскольку у одного пациента могло наблюдаться несколько симптомов одновременно. * Частоты значимо *меньшие,* чем частоты того же симптома на предыдущий момент времени на уровне α = 0,05. # Частота на 12 неделе значимо меньше, чем частота того же симптома на 1 неделе на уровне α = 0,05.

Следует отметить, что переносимость терапии в группах была различной. Наименьшее количество нежелательных явлений было отмечено при использовании адапалена с топическим антисептиком, что проявлялось формированием ретиноидного дерматита лишь у 8 (27% детей), который разрешался через 1-3 недели от его начала. Ретиноидный дерматит не требовал отмены лечения. В группе детей, получавших лечение 0,1% Адапаленом в сочетании с 5% Бензоила пероксидом, ретиноидный дерматит отмечался уже в

57% случаев (n=17) на первой неделе лечения, несмотря на щадящий режим дозирования 1 раз в день, через день, но практически регрессировал в течение первых 2 недель. Применение антисептика не приводило к побочным реакциям.

В связи с перечисленными известными свойствами Адапалена и Бензоила пероксида (в том числе и фиксированной комбинации) вызывать явления ирритантного дерматита, с целью нивелирования возможного развития данного побочного эффекта, с самого начала терапии дополнительно во всех группах назначались средства базисного ухода, увлажняющие кремы, 2 раза в день.

Ежедневный режим использования фиксированной комбинации 0,1% адапалена в сочетании с 2,5% бензоила пероксидом назначался только с третей недели лечения. Первые две недели препарат рекомендовалось наносить через день, 1 раз в день.

Таблица 26. Динамика побочных явлений в процессе терапии фиксированной комбинацией гелем 0,1% Адапалена+2,5% Бензоила пероксида (V группа), n=30

	Продолжительность терапии (недели)				
Симптом ретиноидного дерматита	1 нед	3 нед	8 нед	12 мес	p 1-12 нед
Сухость	3 (10%)	2 (7%)	1 (3%)	0 (0%)	0,250
Кожный зуд	2 (7%)	1 (3%)	0 (0%)	0 (0%)	0,500
Эритема	3 (10%)	1 (3%)	0 (0%)	0 (0%)	0,250
Шелушение	7 (23%)	2 (7%)	1 (3%)	0 (0%)	0,016 #
Чувство жжения	2 (7%)	1 (3%)	0 (0%)	0 (0%)	0,500

Примечание.: Сумма частот по столбцу может быть > 100%, поскольку у одного пациента могло наблюдаться несколько симптомов одновременно. * Частоты значимо *меньшие,* чем частоты того же симптома на предыдущий момент времени на уровне α = 0,05. # Частота на 12 неделе значимо меньше, чем частота того же симптома на 1 неделе на уровне α = 0,05.

В фиксированной комбинации Адапалена с Бензоила пероксидом в представленной схеме нанесения препарата не только повышает эффективность проводимой терапии, но и хорошо переносится практически всеми пациентами, ретиноидный дерматит отмечался лишь в 23 % случаев на первой неделе лечения и в 7% случаев в конце второй недели лечения, регрессировал через 14 дней практически у всех пациентов, получавших лечение и не требовал отмены препарата.

Таким образом, у детей во всех группах отмечался небольшой процент побочных эффектов, которые быстро регрессировали на 1-2 неделе лечения. Поэтому детям 1 мес - 5 лет с акне можно рекомендовать Топический антисептик и 15% Азелаиновую кислоту, в лечении у детей 8-17 лет 0,1% Адапален с 2,5% Бензоила пероксидом в фиксированной комбинации показан в качестве лечения акне у детей как препарат выбора, имеющий меньший процент побочных эффектов и наибольшую эффективность.

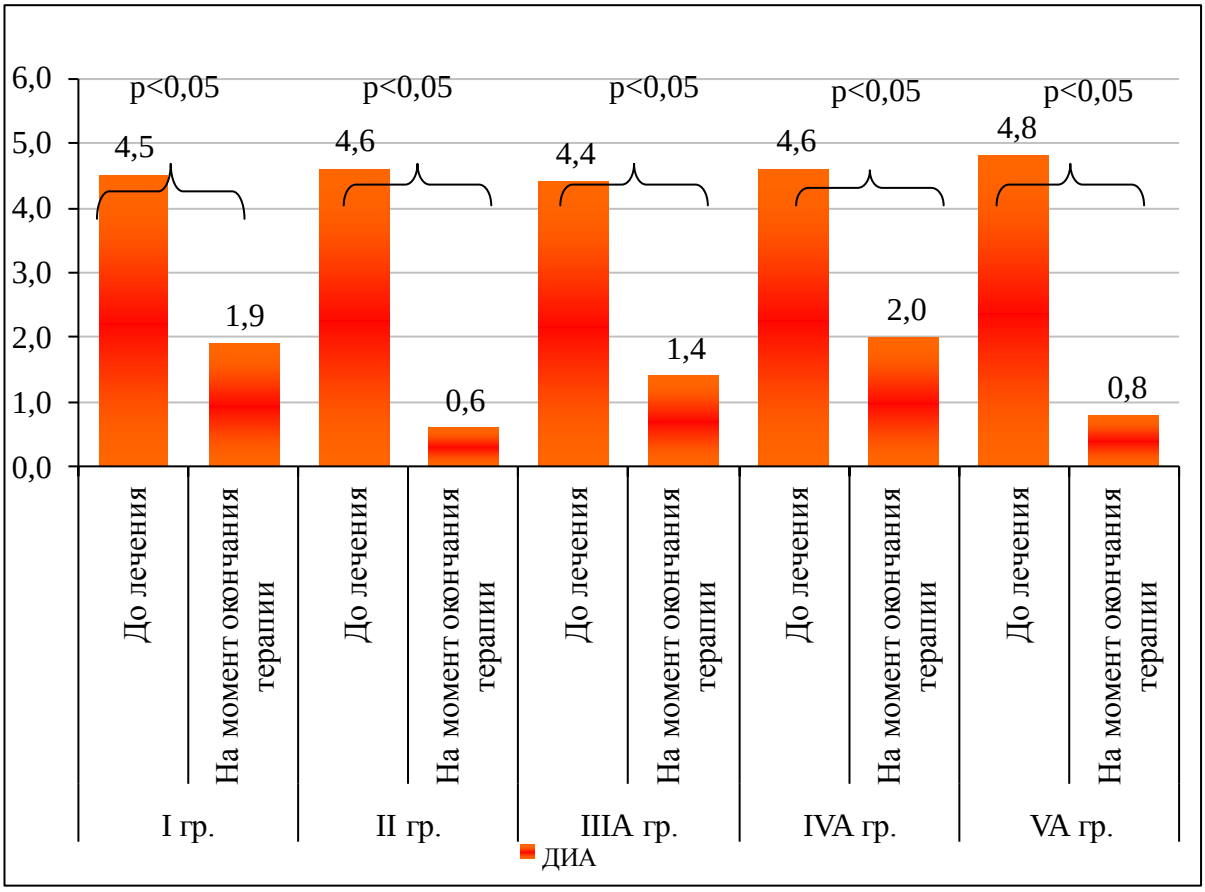
4.4 Динамика изменений дерматологических индексов у детей с легким и средним течением акне

В процессе исследования и с целью изучения эффективности терапии, проведен анализ дерматологического индекса акне (ДИА) во всех группах исследования, а также клинической эффективности терапии согласно детскому дерматологическому индексу качества жизни (ДДИКЖ) у детей препубертатной и пубертатной групп. Результаты представлены на рис. 18-19.

При оценке дерматологического индекса при помощи ДИА у детей с легким течением акне показатель среднего значения во всех 5-ти группах (I, II, IIIA, IVA, VA) снизился более чем в 2 раза, с 4,4-4,8 баллов до 0,6-2,0 баллов, ($p<0,05$).

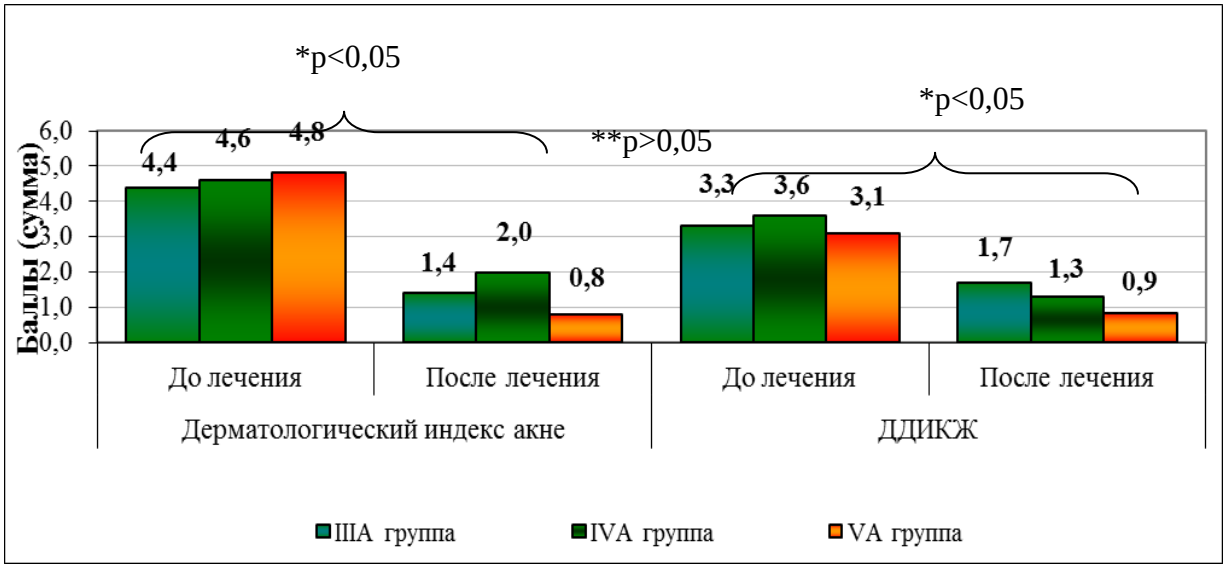
Показатель ДИА в IA группе снизился с 4,5 до 1,9 баллов, в группах IIA с 4,6 до 0,6, в IIIA с 4,4 до 1,4 баллов, в группе IVA, ДИА уменьшился с 4,6 до 2 баллов, в VA - с 4,8 до 0,8 баллов ($p<0,05$).

При оценке качества жизни при помощи ДДИКЖ у детей с легким течением акне показатель среднего значения во всех 3-х группах (IIIA, IVA и VA) снизился с 3,1-3,6 до 0,9-1,7 баллов.



Примечание. *p<0,05 (наличие достоверности различий до и после лечения на уровне p<0,05).

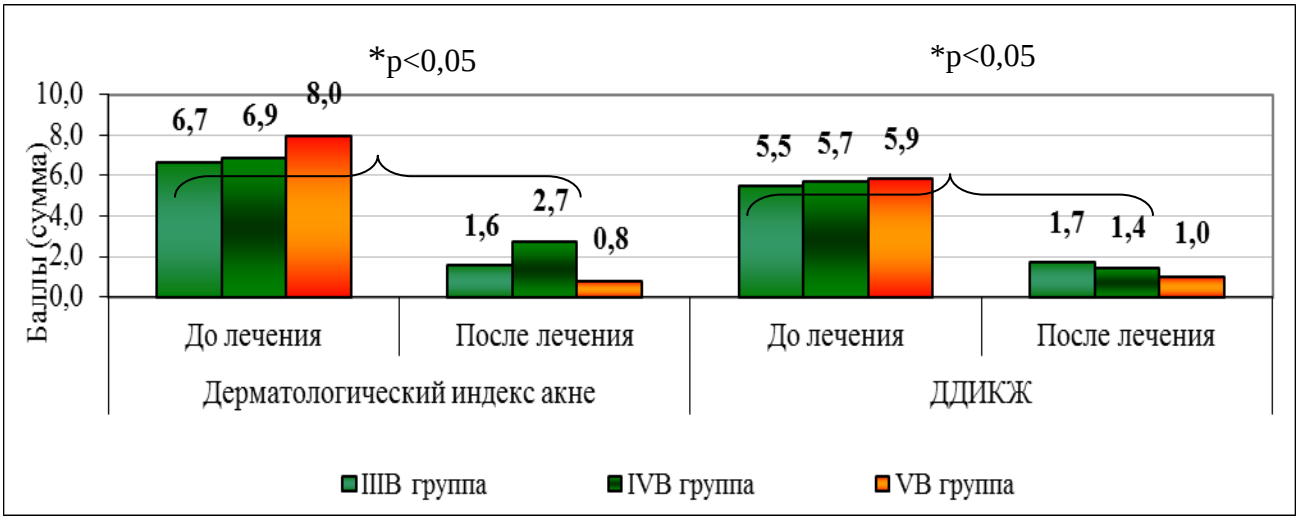
Рисунок 18. Динамика изменения дерматологического индекса акне (ДИА) у детей с легким течением акне (группы I, II, IIIA, IVA, VA)



Примечание. *p<0,05 (наличие достоверности различий до и после лечения на уровне p<0,05), **p>0,05 (отсутствие достоверности различий до и после лечения).

Рисунок 19. Динамика изменений дерматологических индексов у детей с легким течением акне

При оценке среднего значения ДИА у детей со среднетяжелым течением акне, показатель среднего значения в VB группе снизился с 8,0 до 0,8 баллов, в группах IIIB и IVB с 6,7 до 1,6 баллов и 6,9 до 2,7 соответственно ($p<0,05$). Дети, которые получали комбинированное лечение фиксированной комбинацией Адапалена в сочетании с Бензоила пероксидом (VB группа) имели более высокий процент снижения среднего значения ДИА и ДДИКЖ по сравнению с детьми, получавшими иную комбинированную терапию (в группах IIIB, IVB), ($p<0,05$).



Примечание. *p<0,05 (наличие достоверности различий в группах до и после лечения на уровне p<0,05)

Рисунок 20. Динамика изменений дерматологических индексов у детей со средним течением акне

При оценке качества жизни (ДДИКЖ), среднее значение на момент начала лечения детей во всех группах (IIIB, IVB, VB) составил 5,5-5,9 баллов, на фоне лечения у детей IVB группы наблюдалось снижение до 1,4 баллов ($p<0,05$), в группе IIIB до 1,4 баллов, в группе VB до 1 балла, т.е. дети, которые получали комбинированное лечение 0,1% Адапаленом с Бензоила пероксидом имели более значимое снижение среднего значения ДДИКЖ по сравнению с детьми, получавшими другие варианты комбинированной терапии.

Таким образом, во всех группах терапия была эффективной по данным ДИА и ДДИКЖ ($p<0,05$). Это подтверждает целесообразность использования фиксированной комбинации 0,1% Адапалена с 2,5% Бензоила пероксидом в терапии акне, особенно со среднетяжелым течением.

Полученные данные свидетельствуют о целесообразности комбинированного подхода к терапии акне у детей со среднетяжелым течением. Большинство детей в исследуемых группах находятся в пубертатном периоде, что обусловливает гормональную перестройку или повышенную чувствительность рецепторов к основным половым гормонам в этом возрасте и требует детального изучения и подхода к выбору тактики лечения.

Таким образом, лечение детей с легким течением акне в возрасте 1 мес - 5 лет необходимо проводить монотерапией, а легким, среднетяжелым течением акне в возрасте 8-17 лет целесообразно проводить комбинацией нескольких препаратов, что показало высокую эффективность при анализе ДИА и ДДИКЖ до и после лечения, $p<0,05$.

Глава 4.5 Динамика показателей инструментального исследования: влияние терапии на жирность кожи у больных акне легкой и средней степени тяжести

Сравнительный анализ показателей себуметрии до и после лечения выявил, что себостатический эффект в большей степени наблюдается в группах, где использовался топический ретиноид, при этом наибольшее снижение активности сальных желез было зафиксировано в группах VA (зона кожи лба) и VB (все точки измерения). При использовании комбинированной терапии с топическим антисептиком в группах IVA, IVB, снижение продукции кожного сала было отмечено незначительно (табл. 27,28).

Таблица 27. Значения себуметрии в группах с разной терапией (легкая степень акне) до и после лечения, и в группе сравнения, средние [ДИ 95%]

Точка измерения	Лечение	Группа IIIA	Группа IVA	Группа VA	Группа сравнения
Лоб	До	**73 [69,2 76,8]**	**69,5 [60,8 78,2]**	**79 [72,1 85,9]**	54,7 [50,7 58,6]
	После	56,5 [44,8 68,2]	60,5 [49,6 71,4]	52 [43,7 60,3]	
Правая щека	До	**61,5 [52 71]**	**66 [56,5 75,5]**	**71,5 [60,7 82,3]**	45,3 [42,6 48,1]
	После	51,5 [40,7 62,3]	54 [42,3 65,7]	51 [43,1 58,9]	
Левая щека	До	**60 [49,9 70,1]**	**65,5 [56,3 74,7]**	**69,5 [57,4 81,6]**	44,8 [42,3 47,4]
	После	48,5 [41,3 55,7]	**57,5 [46,7 68,3]**	48,5 [41,3 55,7]	

Примечание.: Выделены средние значения, значимо большие (на уровне $p < 0,05$), чем в ГС (*t*-критерий сравнения средних в независимых выборках с поправкой на множественные сравнения). Во всех группах зафиксировано статистически значимое снижение салоотделения в ходе терапии (*t*-критерий сравнения средних для связанных выборок) на уровне $p < 0,05$, при этом максимальное значение *p* наблюдалось в группе IIIA в себуметрии кожи лба ($p = 0,012$).

Однако в IV группе было значимое снижение значений по сравнению с ситуацией до лечения.

Аналогичные результаты получены в результате применения терапии и в группах со средней исходной тяжестью заболевания (табл. 28). Здесь также только терапия, применяемая в IV группе не позволила довести значения продукции кожного сала (левая, правая щека) до уровня, статистически не отделимого от уровня в ГС.

Таблица 28. Значения себуметрии в группах с разной терапией (средняя степень акне) до и после лечения, и в группе сравнения, средние [ДИ 95%]

Точка измерения	Лечение	Группа IIIA	Группа IVA	Группа VA	Группа сравнения
Лоб	До	**80,8 [76,7 84,9]**	**85,3 [82 88,5]**	**84,3 [80,7 87,8]**	59,5 [53,8 65,2]
	После	62,8 [53,8 71,8]	66,8 [60,9 72,6]	59,8 [53,4 66,1]	
Правая щека	До	**78,1 [74,8 81,3]**	**71,3 [65 77,5]**	**78,3 [73 83,5]**	53,3 [48,6 58]
	После	57,3 [49,2 65,3]	62 [54,8 69,2]	57 [50,2 63,8]	
Левая щека	До	**77,3 [73,9 80,7]**	**71,3 [65 77,5]**	**78,3 [73,1 83,4]**	54,2 [49,3 59]
	После	56,5 [48,9 64,1]	**66,5 [59,6 73,4]**	55,8 [48,9 62,6]	

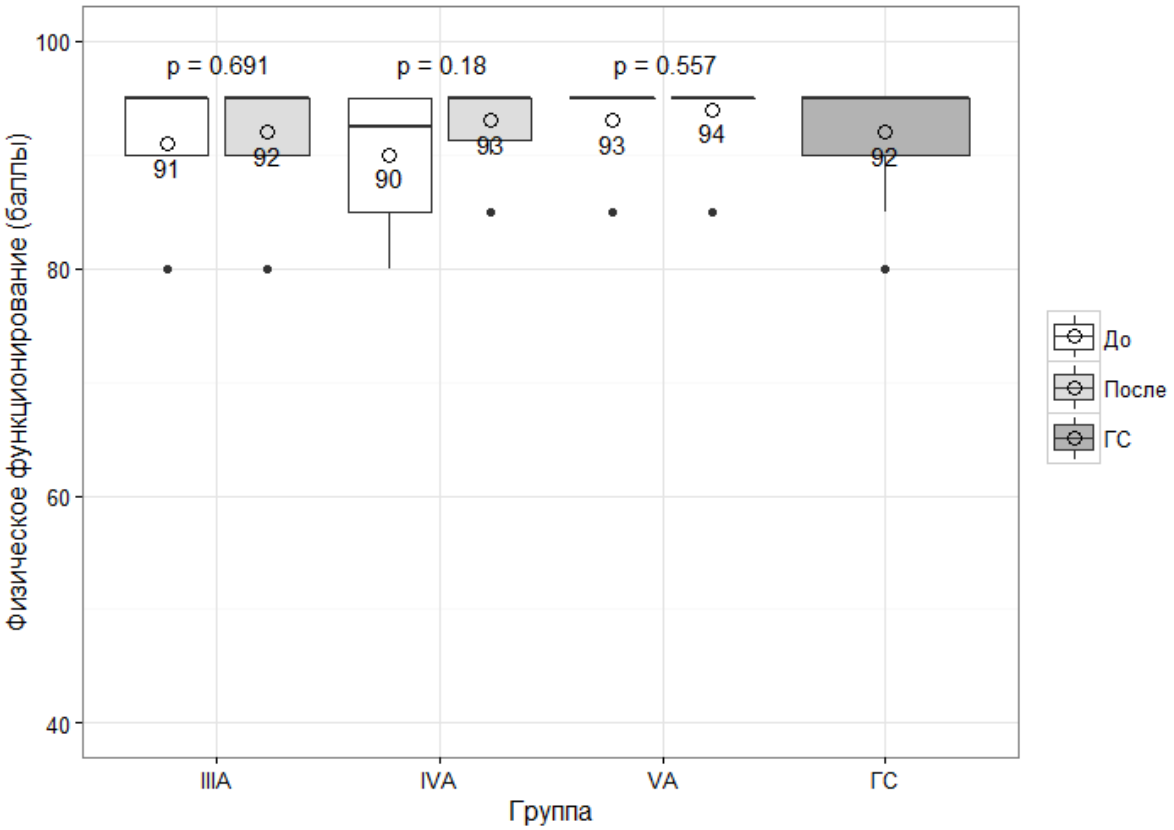
Примечание.: Выделены средние значения, значимо большие (на уровне $p < 0,05$), чем в ГС (*t*-критерий сравнения средних в независимых выборках с поправкой на множественные сравнения). Во всех группах зафиксировано статистически значимое снижение салоотделения в ходе терапии (*t*-критерий сравнения средних для связанных выборок) на уровне $p < 0,05$, при этом максимальное значение *p* наблюдалось в группе IVB в себуметрии кожи лба ($p = 0,001$).

Таким образом, полученные данные себуметрии свидетельствуют о выраженном и достоверном повышении продукции кожного сала у детей с акне в возрасте от 13 до 17 лет, при этом у пациентов в препубертате себорея отмечалась преимущественно в области кожи лба, а в пубертате во всех точках измерения, но преимущественно в области кожи лба. Наибольшее снижение жирности кожи отмечалось в VA и VB группах на фоне лечения фиксированной комбинацией 0,1% Адапалена с 2,5% Бензоила пероксидом.

Глава 4.6 Влияние акне на качество жизни и психоэмоциональное состояние детей

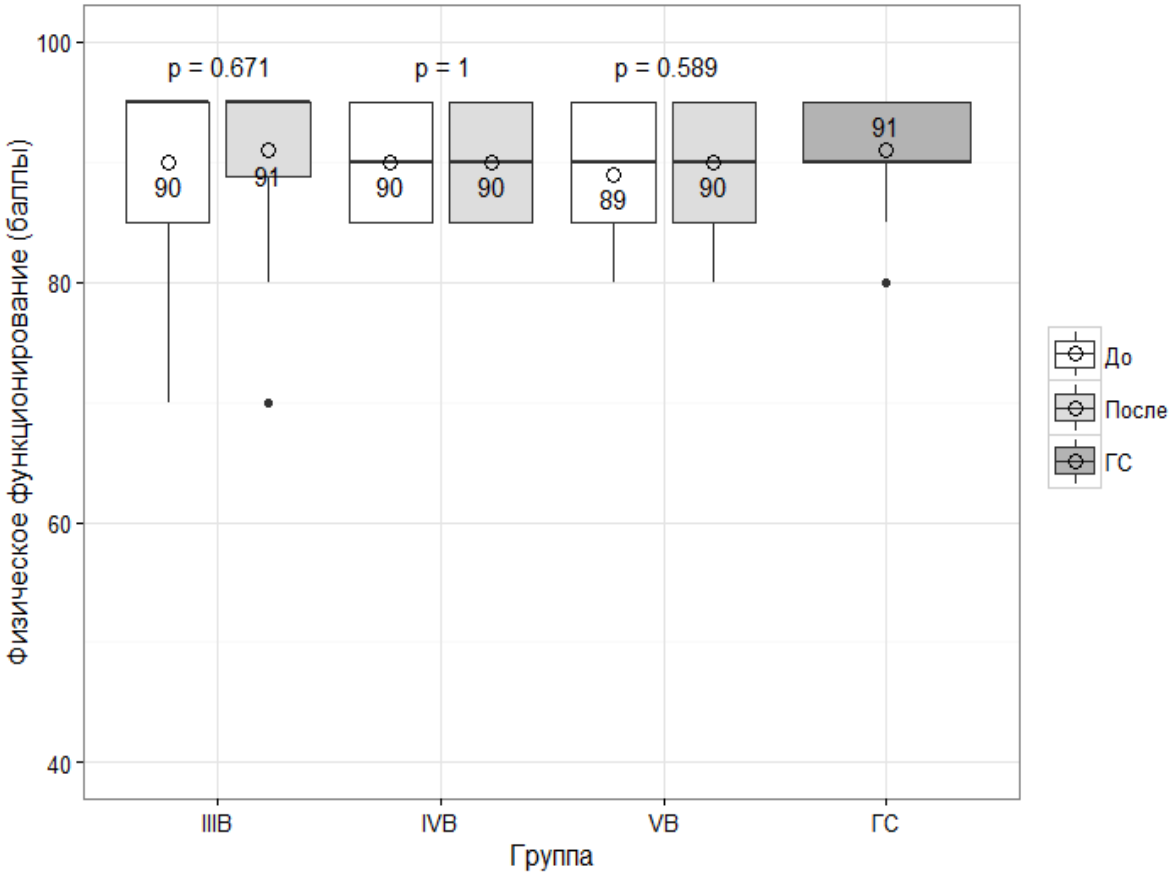
Проведен анализ КЖ с оценкой школьного, физического, социального, эмоционального функционирования.

Анализ КЖ у пациентов с легким и средним течением акне показал, что физическое и школьное функционирование нарушены менее всего, однако эмоциональные проблемы причиняют большие неудобства таким детям. На рис. 21-23 показана динамика изменения физического и школьного функционирования (до и после лечения).



Примечание.: ГС – группа сравнения для возрастной группы 8-12 лет. Приведены ящичковые диаграммы: прямоугольник ограничивает 50% центральных значений распределения, «усы» охватывают наблюдения в пределах 1,5 межквартильных размахов от границ ящика, черные точки – кандидаты на статистические выбросы, выходящие за рамки 1,5 межквартильных размахов. Горизонтальная черта внутри прямоугольника – медиана, полая точка – среднее значений. Подписано значенее среднего в каждой группе. p – уровни значимости (t-критерий для независимых выборок) в сравнении средних до и после лечения.

Рисунок 21. Показатель физического функционирования детей в возрасте 8-12 лет с легким течением акне до начала лечения и после его окончания группы IIIA, IVA, VA, группа сравнения)

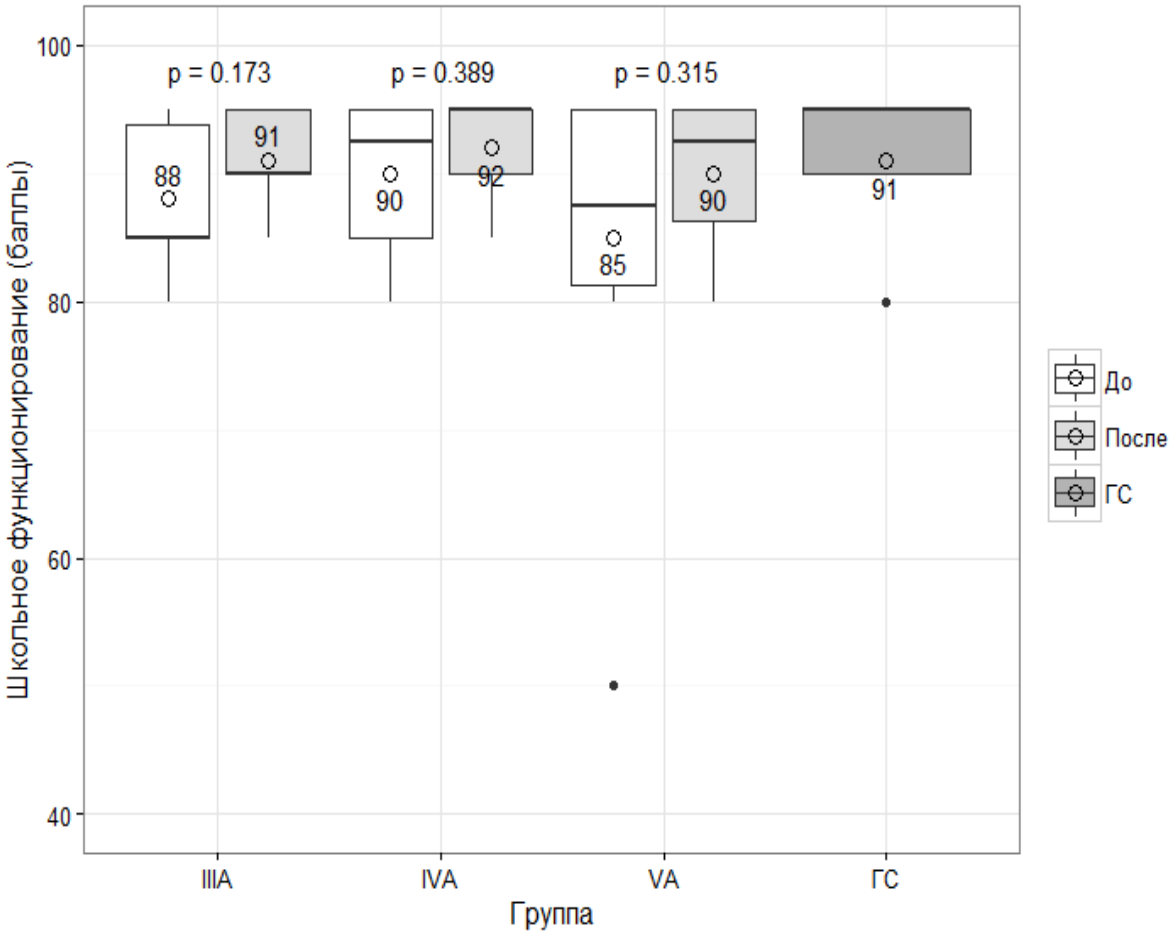


Примечание.: ГС – группа сравнения для возрастной группы 13-17 лет. Приведены ящичковые диаграммы: прямоугольник ограничивает 50% центральных значений распределения, «усы» охватывают наблюдения в пределах 1,5 межквартильных размахов от границ ящика, черные точки – кандидаты на статистические выбросы, выходящие за рамки 1,5 межквартильных размахов. Горизонтальная черта внутри прямоугольника – медиана, полая точка – среднее значений. Подписано значенее среднего в каждой группе. p – уровни значимости (t-критерий для независимых выборок) в сравнении средних до и после лечения.

Рисунок 22. Показатель физического функционирования детей в возрасте 13-17 лет со средним течением акне до начала лечения и после его окончания (группы IIIB, IVB, VB, группа сравнения)

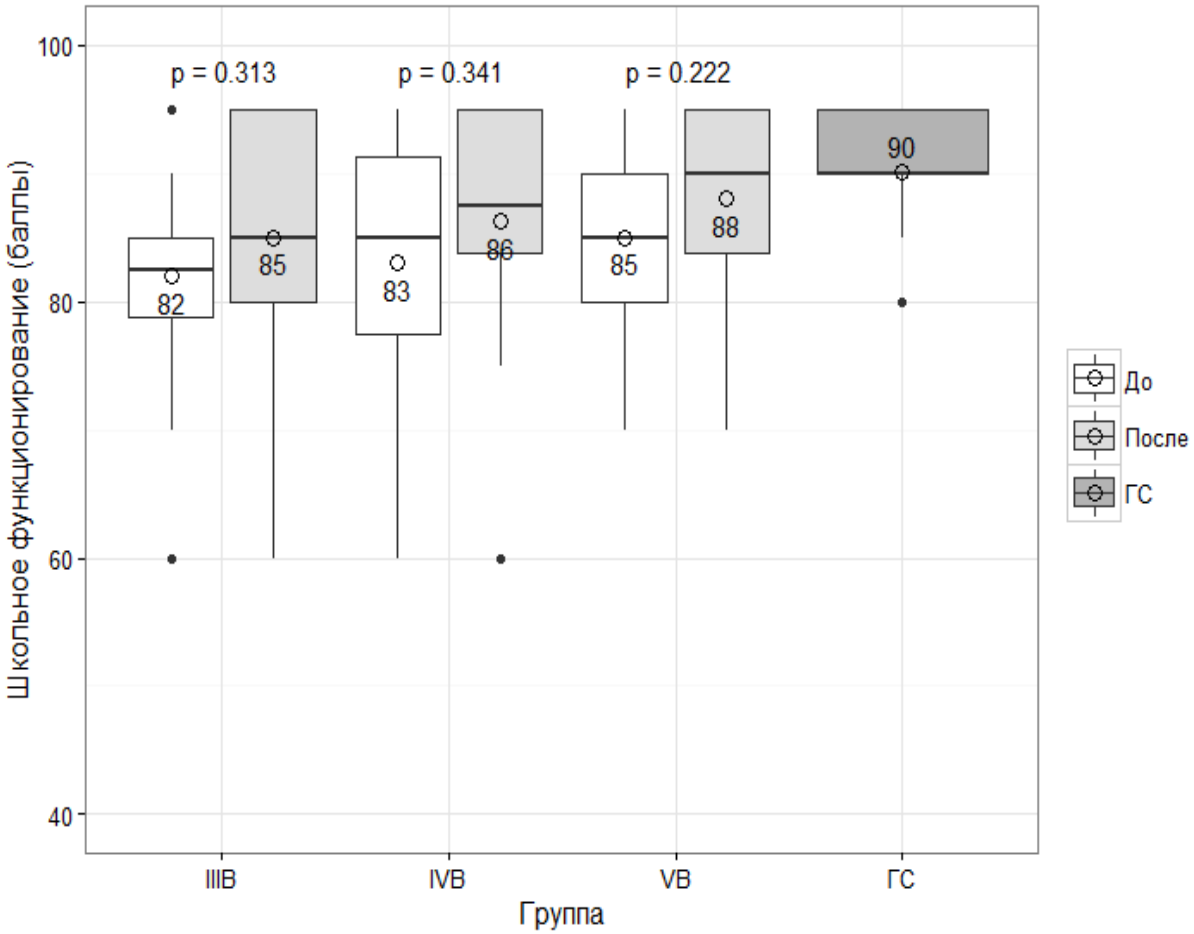
Как видно из рис. 21-22, у детей с акне независимо от выраженности заболевания (легкая или средняя степень) физическое функционирование не страдает. Статистически значимой достоверности межу группами не получено.

На рис. 23-24, представлена динамика изменения школьного функционирования (до и после лечения).



Примечание.: ГС – группа сравнения для возрастной группы 8-12 лет. Приведены ящичковые диаграммы: прямоугольник ограничивает 50% центральных значений распределения, «усы» охватывают наблюдения в пределах 1,5 межквартильных размахов от границ ящика, черные точки – кандидаты на статистические выбросы, выходящие за рамки 1,5 межквартильных размахов. Горизонтальная черта внутри прямоугольника – медиана, полая точка – среднее значений. Подписано значенее среднего в каждой группе. p – уровни значимости (t-критерий для независимых выборок) в сравнении средних до и после лечения.

Рисунок 23. Показатель школьного функционирования детей в возрасте 8-12 лет с легким течением акне до начала лечения и после его окончания (группы IIIA, IVA, VA, группа сравнения).

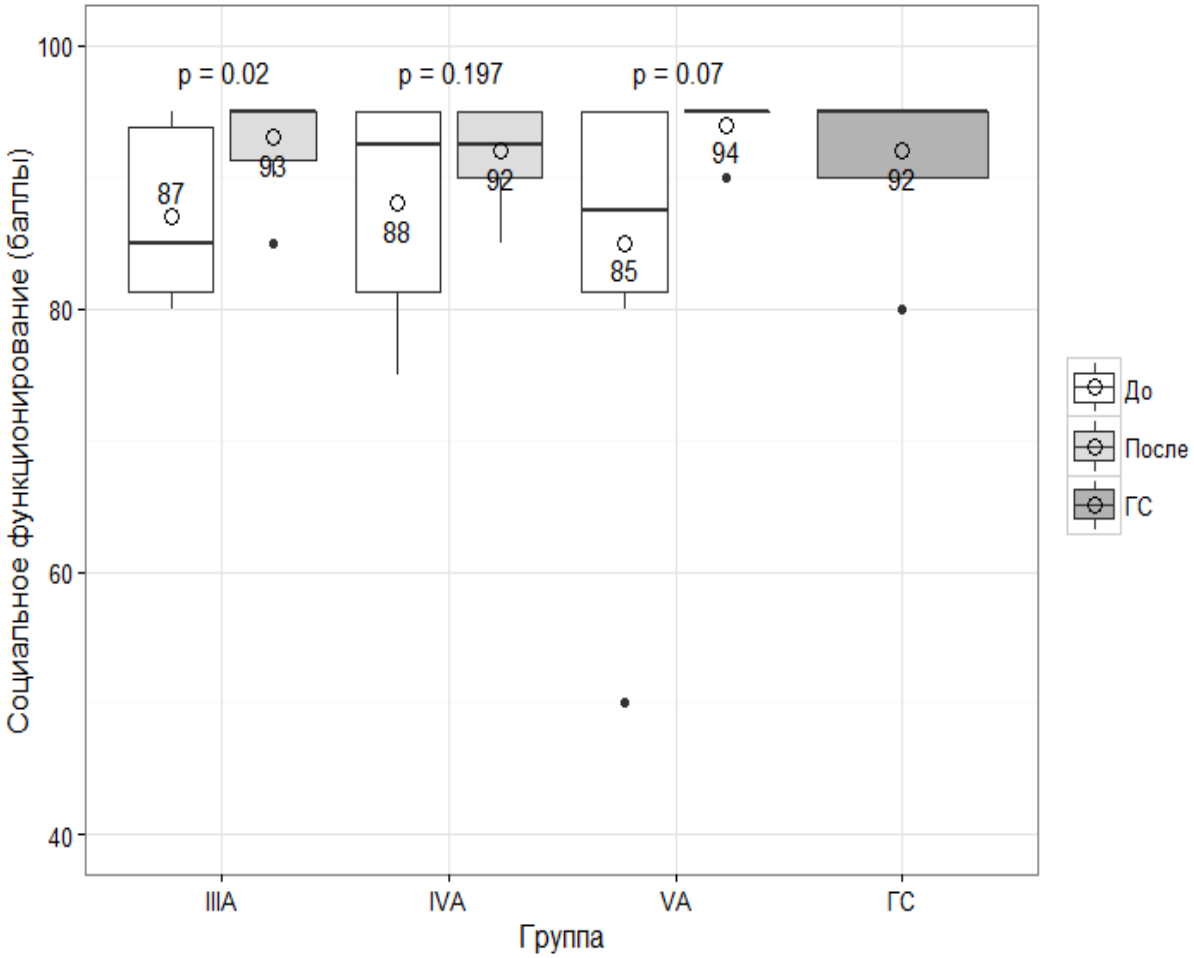


Примечание.: ГС – группа сравнения для возрастной группы 13-17 лет. Приведены ящичковые диаграммы: прямоугольник ограничивает 50% центральных значений распределения, «усы» охватывают наблюдения в пределах 1,5 межквартильных размахов от границ ящика, черные точки – кандидаты на статистические выбросы, выходящие за рамки 1,5 межквартильных размахов. Горизонтальная черта внутри прямоугольника – медиана, полая точка – среднее значений. Подписано значенее среднего в каждой группе. p – уровни значимости (t-критерий для независимых выборок) в сравнении средних до и после лечения.

Рисунок 24. Показатель школьного функционирования детей в возрасте 13-17 лет со средним течением акне до начала лечения и после его окончания (группы IIIB, IVB, VB, группа сравнения).

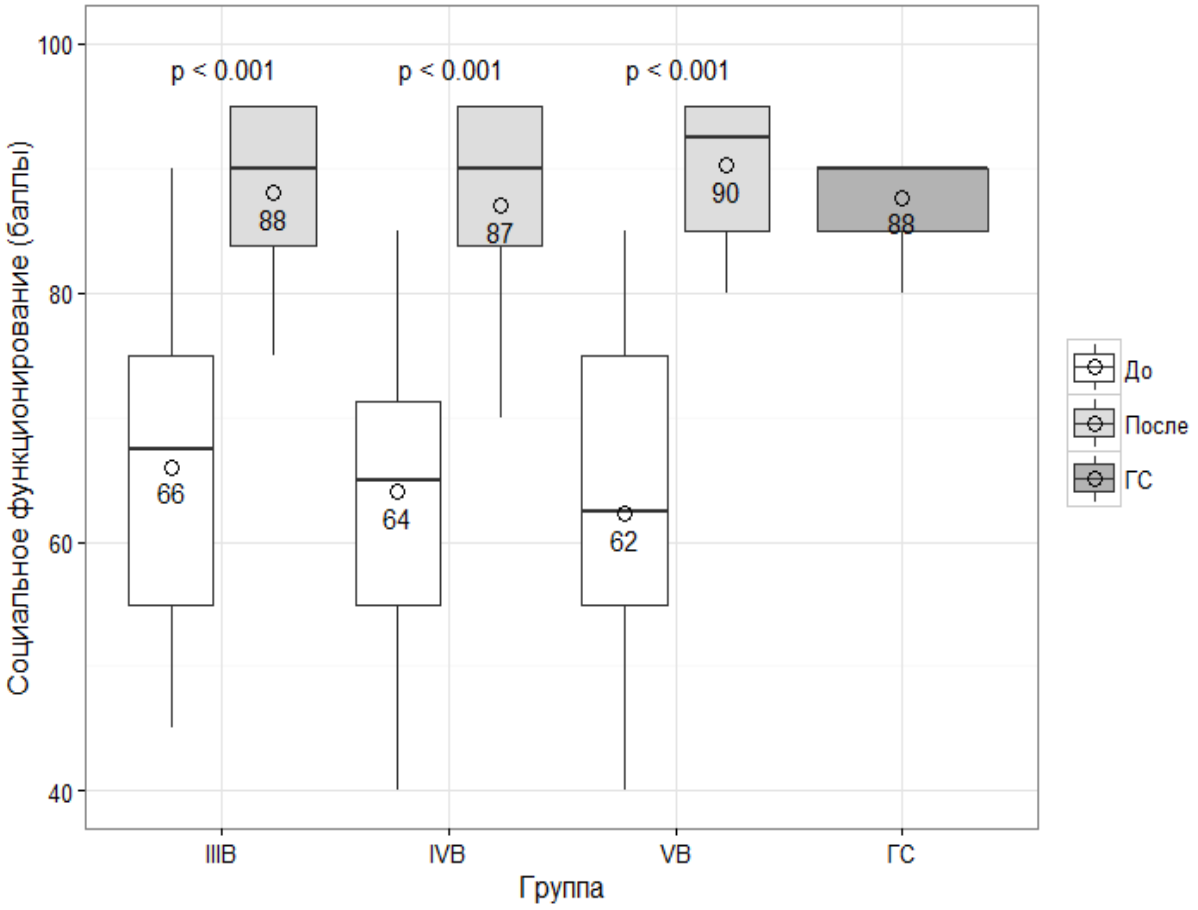
Как видно из рис. 23-24, у детей с акне, независимо от выраженности заболевания (легкая или средняя степень) школьное функционирование страдает незначительно, при среднетяжелом течении акне более выраженно. Соответственно, нет серьезных статистически значимых результатов изменения школьного функционирования в процессе лечения.

На рис. 25-26 представлена динамика изменения социального функционирования (до и после лечения).



Примечание.: ГС – группа сравнения для возрастной группы 8-12 лет. Приведены ящичковые диаграммы: прямоугольник ограничивает 50% центральных значений распределения, «усы» охватывают наблюдения в пределах 1,5 межквартильных размахов от границ ящика, черные точки – кандидаты на статистические выбросы, выходящие за рамки 1,5 межквартильных размахов. Горизонтальная черта внутри прямоугольника – медиана, полая точка – среднее значений. Подписано значенее среднего в каждой группе. p – уровни значимости (t-критерий для независимых выборок) в сравнении средних до и после лечения.

Рисунок 25. Показатель социального функционирования детей в возрасте 8-12 лет с легким течением акне до начала лечения и после его окончания (группы IIIA, IVA, VA, группа сравнения)



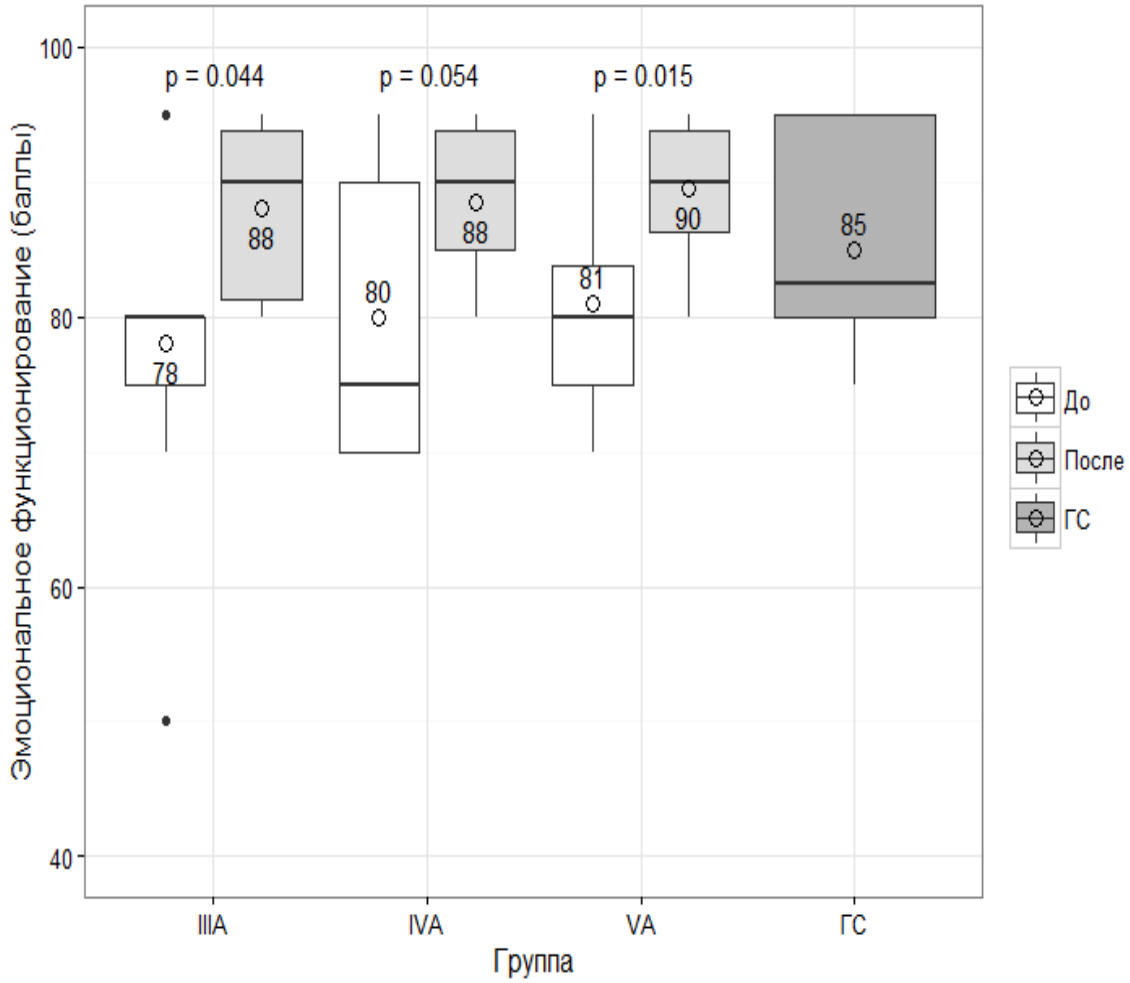
Примечание.: ГС – группа сравнения для возрастной группы 13-17 лет. Приведены ящичковые диаграммы: прямоугольник ограничивает 50% центральных значений распределения, «усы» охватывают наблюдения в пределах 1,5 межквартильных размахов от границ ящика, черные точки – кандидаты на статистические выбросы, выходящие за рамки 1,5 межквартильных размахов. Горизонтальная черта внутри прямоугольника – медиана, полая точка – среднее значений. Подписано значенее среднего в каждой группе. p – уровни значимости (t-критерий для независимых выборок) в сравнении средних до и после лечения.

Рисунок 26. Показатель социального функционирования детей в возрасте 13-17 лет со средним течением акне до начала лечения и после его окончания (группы IIIB, IVB, VB)

Как видно из рис. 25-26, социальное функционирование уже начинает страдать у пациентов со среднетяжелым течением акне в возрасте 13-17 лет, имело место более значимое достоверно снижение социального функционирования ($p<0,01$) по сравнению с группами с легким течением акне, возраст пациентов которых был 8-12 лет ($p<0,05$). Соответственно на фоне терапии показатель социального функционирования имел статистически

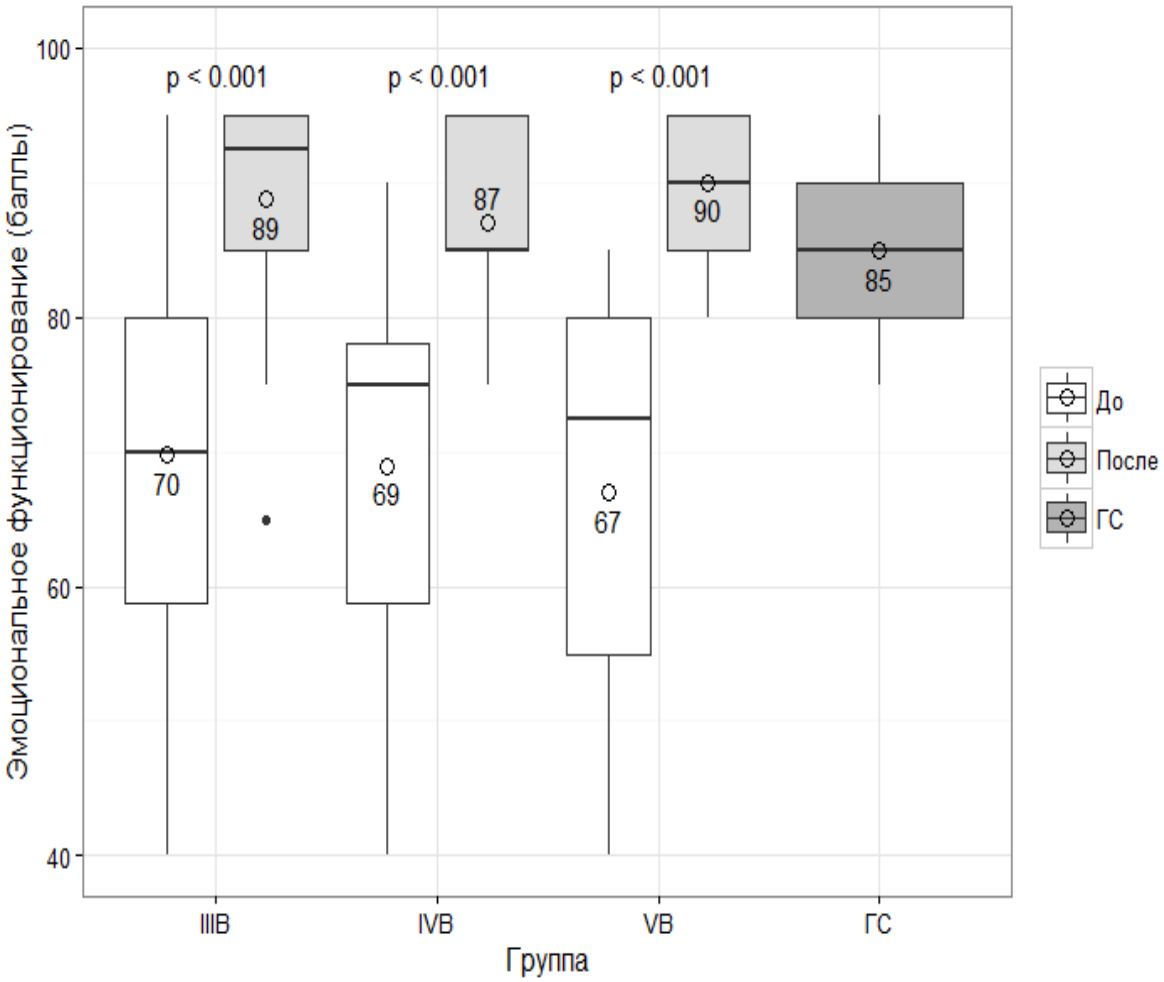
большую подтвержденную тенденцию к восстановлению в группах детей IIIB, IVB, VB.

На рис. 27,28 представлена динамика изменения эмоционального функционирования (до и после лечения).



Примечание.: ГС – группа сравнения для возрастной группы 8-12 лет. Приведены ящичковые диаграммы: прямоугольник ограничивает 50% центральных значений распределения, «усы» охватывают наблюдения в пределах 1,5 межквартильных размахов от границ ящика, черные точки – кандидаты на статистические выбросы, выходящие за рамки 1,5 межквартильных размахов. Горизонтальная черта внутри прямоугольника – медиана, полая точка – среднее значений. Подписано значенее среднего в каждой группе. p – уровни значимости (t-критерий для независимых выборок) в сравнении средних до и после лечения.

Рисунок 27. Показатель эмоционального функционирования детей в возрасте 8-12 лет с легким течением акне до начала лечения и после его окончания (группы IIIA, IVA, VA, группа сравнения)



Примечание.: ГС – группа сравнения для возрастной группы 13-17 лет. Приведены ящичковые диаграммы: прямоугольник ограничивает 50% центральных значений распределения, «усы» охватывают наблюдения в пределах 1,5 межквартильных размахов от границ ящика, черные точки – кандидаты на статистические выбросы, выходящие за рамки 1,5 межквартильных размахов. Горизонтальная черта внутри прямоугольника – медиана, полая точка – среднее значений. Подписано значенее среднего в каждой группе. p – уровни значимости (t-критерий для независимых выборок) в сравнении средних до и после лечения.

Рисунок 28. Показатель эмоционального функционирования детей в возрасте 13-17 лет со средним течением акне до начала лечения и после его окончания (группы IIIB, IVB, VB, группа сравнения)

Как видно из рис. 27-28 у пациентов с акне, независимо от выраженности заболевания (легкая или средняя степень), имело место выраженное статистически значимое снижение эмоционального функционирования до начала лечения во всех группах (в отличие от группы IVA), показатель которого значимо повысился на фоне проводимого лечения. Более существенное улучшение эмоционального функционирования отмечалось при среднем течении акне и на фоне комбинированной терапии фиксированной комбинацией 0,1% Адапалена с 2,5% Бензоила пероксидом. Общий балл качества жизни до лечения

составил: в группе IIIA 86 баллов, в группе IVA 87 баллов, в группе VA 86 баллов, в группе сравнения 90 баллов. В группе IIIB 77 баллов, в группе IVB 77 баллов, в группе VB 76 баллов, в группе сравнения 89 баллов.

Таким образом, акне оказывает выраженное влияние на эмоциональное состояние детей и подростков, как при легкой, так и при средней степени тяжести заболевания, а успешное лечение акне эти изменения нивелирует.

Установлена зависимость снижения психоэмоционального состояния и качества жизни от тяжести заболевания у пациентов преимущественно пубертатного возраста, $p<0,01$, в отличие от детей в препубертате, у которых тоже отмечены большие страдания эмоционального и социального функционирования ($p<0,05$), однако менее интенсивные, в отсутствие выраженных изменений физического и школьного функционирования.

Таким образом, установлено, что качество жизни детей с акне зависит от тяжести течения болезни: чем тяжелее ее течение, тем хуже все аспекты качества жизни, особенно страдают эмоциональное и социальное функционирование.

Оценка результатов теста А.М. Прихожан. Оценка результатов теста Спилберга - Ханина.

Да начала лечения акне у детей с легким и средним течением болезни по шкале Спилберга-Ханина показатели во всех группах по ситуационной тревожности находились на низком уровне (низкая тревожность от 0 до 30 баллов). При оценке личностной тревожности у детей с легким течением акне в 56% (n=17) выявлен низкий уровень, показатель в среднем составил 24±2,4 балла. В 40% (n=12) случаев у детей в возрасте 11-12 лет отмечалось увеличение показателей до зоны умеренной (36±0,9) и у 3% (n=1) детей – до зоны высокой тревожности. Среднее значение определялось как 46±1,9 балла. У детей со средним течением акне в 70% случаев (n=42) показатель личностной тревожности находился преимущественно в зоне умеренной тревожности и составил 38±2,9 балла, а у 30% (n=18) подростков 15-17 лет данный показатель

определялся в зоне высокой тревожности, показатель среднего значения которого составил 49±1,9 балла.

Полученные данные могут свидетельствовать о большей эмоциональности, беспокойстве подростков в связи с началом акне и пиком пубертатного периода, что подразумевает также взросление, изменение в физическом и эмоциональном развитии, определенное отношение к своей внешности.

Также для оценки уровня личностной тревожности детей препубертатного периода (8-12 лет) использовалась шкала, разработанная А.М. Прихожан. Данная шкала построена по принципу «Шкалы социально-ситуационного страха, тревоги». Детям в возрасте 8-12 лет было предложено ответить на ряд вопросов утверждениями "верно" или "неверно". После чего производился подсчет утверждений и оценка выраженности уровня личностной тревожности. Статистический анализ результатов не показал возрастание уровня проявлений тревожности среди мальчиков и девочек во всех группах ($p>0,05$). При оценке детей с акне по методике А.В. Прихожан, не было выявлено отклонений показателей психоэмоциональной сферы по сравнению со здоровыми школьниками из группы сравнения. Полученные данные свидетельствуют о том, что уровень тревожности лишь возрастает у детей, независимо от пола, со средним течением акне - у 30% (n=9), как правило, это были дети с более выраженными проявлениями заболевания, наибольший показатель (50 баллов, n=7) отмечался у больных с отягощающими факторами – избыточной массой тела и ожирением. В группах сравнения у здоровых детей ситуационная и личностная тревожность находилась в 100% случаев (n=60) в зоне низкой тревожности. Прямой корелляции с изменением уровня тревожности в исследуемых группах не отмечалось, что требует дополнительной работы и исследований в этом направлении.

Таким образом, по результатам исследования можно сделать вывод о том, что эмоционально-психологическое реагирование (в частности показатели тревожности) детей, страдающих акне, отличается от реагирования здорового ребенка, а применение препаратов в качестве монотерапии и в виде комбинации

является эффективным, в том числе с психологической точки зрения, в терапии у детей с легким и средним течением заболевания, во всех группах, способствует достоверному регрессированию воспалительных и невоспалительных элементов, уменьшению высыпаний, улучшению качества жизни и психоэмоционального состояния детей, при практически полном отсутствии побочных эффектов.

Использование комбинированного метода лечения является также безопасным и более эффективным для детей 8-17 лет, что характеризуется эффектом синергизма и быстрым регрессом воспалительных и невоспалительных элементов за короткий период времени, применяемые схемы лечения рекомендуется использовать у детей (Приложение 2).

Клинические примеры:
Клинический пример №1
Мальчик В., 1 год 1 мес (рис. 29-30), обратились родители в консультативное отделение ФГАУ «ННПЦЗД» Минздрава России по поводу высыпаний на коже носа, щек, лба, подбородка. Наследственность: отягощена у матери и отца отмечались вульгарные акне в подростковом возрасте (с 14 до 20 лет).
Мальчик от первой беременности, протекавшей без осложнений, первых самостоятельных родов в срок. При рождении масса тела 4600 г, длина тела 53 см. Из роддома выписан на 4-е сутки. APGAR 8/9. Ранний неонатальный период без особенностей. Грудное вскармливание до 12 мес, прикорм с 6 мес.
Status localis: Кожные покровы нормальной бледно-розовой окраски. Кожный патологический процесс носит локализованный характер, представлен закрытыми (8), открытыми (3) комедонами центрофациальной локализации кожи носа, лба, щек, подбородка, единичными воспалительными элементами – папулами (6) и пустулами (2) с преимущественной локализацией на коже лба, носа, щек и подбородка. Дерматологический индекс акне (ДИА) = 4. Слизистые оболочки влажные, чистые. Волосы, ногти не изменены. Половое развитие Таннер1 (G1, P1), яички в мошонке, D=S=1мл. Рост: 74,5см. Масса: 9500; ИМТ 16,4; SDS ИМТ - 0,2 (норма).
РЕЗУЛЬТАТЫ ОБСЛЕДОВАНИЙ
1. По данным себуметрии: до лечения кожа лба 70 ус. ед., правая щека 60 ус. ед., левая щека 60 ус. ед.
2. В клиническом анализе крови, биохимическом анализе крови все показатели находились в пределах нормальных значений.
3. Тироксин свободный (cT4): 13,6 пмоль/л (норма 11,04-20,84); Трийодтиронин свободный (cT3): 5,97 пмоль/л (норма 4,28-7,23); Антитела к тиреоглобулину (Ат-ТГ): 0,97 МЕд/мл (норма 0-7,2); Антитела к тиреопероксидазе (Ат-ТПО): 0,09 МЕд/мл; (норма 0-5,6) ТТГ: 1,68 МЕд/л (норма 0,4-7,0); кортизол 110,7 (норма 47-398), IgA 0,14 г/л (норма 0,2-1,0), IgM 0,68 г/л (норма 0,19-1,46), IgG 5,26 г/л (норма 4,53-9,16)
3. УЗИ Органов брюшной полости:
ЖЕЛЧНЫЙ ПУЗЫРЬ: нормальный; Размер не увеличен; Форма правильная; Стенки не изменены; Просвет свободен; ПОДЖЕЛУДОЧНАЯ ЖЕЛЕЗА: нормальная; Размер средний; Головка 8 мм; Тело 7 мм; Хвост 8; Эхогенность средняя; однородная; Проток не расширен; ПЕЧЕНЬ: Размер средний; ЛД 47; Первый сегмент 15 мм; ПД 88; Контур ровный; Паренхима однородная, средней эхогенности; Воротная вена 6,5 мм; Печеночные вены не изменены мм; СЕЛЕЗЕНКА: нормальная; Размер средний; 68х37 мм; Паренхима однородная, средней эхогенности; Селезеночная вена не расширена; ЖЕЛУДОК: Секрет есть; Стенки нормальные; ДВ.ПЕРСТНАЯ КИШКА: Секрет есть; Стенки нормальные.
ЗАКЛЮЧЕНИЕ: При УЗ исследовании патологии не выявлено.
Диагноз: Детские акне, легкая степень.
Ребенок получал терапию топическим антисептиком на основе Цетилпиридиния хлорида моногидрата 2 р в день в течение 16 недель, с последующей поддерживающей терапией 12 мес, на фоне чего отмечался регресс воспалительных элементов на 6 неделе лечения, невоспалительных элементов на 8 неделе лечения (регресс 85% и 79%, уменьшение ДИА в 2 раза, уменьшение жирности кожи по данным себуметрии: кожа лба до 55 ус. ед., правая щека - 50 ус. ед., левая щека - 50 ус. ед. (до нормальных значений).



Рис. 29. До лечения



Рис. 30 После лечения.

Клнический пример №2

Мальчик Н, 9 лет 4 мес, обратился с мамой в консультативное отделение ФГАУ «ННПЦЗД» Минздрава России по поводу высыпаний на коже лица. Жалобы на увеличение количества элементов в течение последнего года. Акне отмечаются с 8 лет, лекарственную терапию по поводу заболевания никогда не получал, осведомленность мальчика и родителей о заболевании, методах лечения отсутствует.

Мальчик от первой беременности, протекавшей без осложнений, первых самостоятельных родов в срок. При рождении масса тела 3600 г, длина тела 52 см. APGAR 8/9. Из роддома выписан на 4-е сутки. Ранний неонатальный период без особенностей. Грудное вскармливание до 5 мес. В период раннего детского возраста болел острыми респираторными инфекциями 1–2 раза в год, перенес ветряную оспу в возрасте 6 лет.

Наследственность отягощена, у матери отмечались вульгарные акне в подростковом возрасте (14-18 лет), единичные элементы в настоящее время.

Status localis: Кожные покровы нормальной бледно-розовой окраски. Кожный патологический процесс носит локализованный симметричный характер, представлен закрытыми (12), открытыми комедонами (3) центрофациальной локализации кожи лица, воспалительными элементами – папулами (10) и пустулами (0) с преимущественной локализацией на коже лба, носа и подбородка. Дерматологический индекс акне (ДИА) = 5. Слизистые оболочки влажные, чистые. Волосы, ногти не изменены.

Общее состояние удовлетворительное. Самочувствие хорошее. Видимые слизистые розовые, чистые, влажные. Зев спокоен. ПЖК развита умеренно, распределена равномерно. Периферические лимфатические узлы (ЛУ): пальпируются передние шейные ЛУ до 6 мм, задний шейный справа до 7 мм, эластичные, безболезненные, подвижные. Щитовидная железа пальпаторно не увеличена, не изменена. Осанка правильная, при осмотре костной патологии не выявлен. Сердечно-легочная деятельность удовлетрительная. Живот спокоен, стул регулярный, дизурических явлений нет. Половое развитие Таннер 4-5 (G5, P5), яички в мошонке, D=S= 12мл. Рост 135,7 см. SDS роста 1,8. Масса 38,0. ИМТ 17,9, SDS ИМТ 0,6 (норма)

По данным ДДИКЖ 6 баллов, PedsQL: ФФ 90, ЭФ 85, ШФ 90, СФ 85.

А.М. Прихожан 9- явно повышенная тревожность.

РЕЗУЛЬТАТЫ ОБСЛЕДОВАНИЙ

1. Гемоглобин: 143 г/л; Лейкоциты: 10,32 10^9/л; Эритроциты: 4,67 10^{12}/л; Гематокрит: 43,6 %; MCV (Средний объем эритроцита): 93,4 фл; MCH (Сред. содер. гемоглобина в 1 эритроците): 30,6 пг; MCHC (Сред. конц. гемоглобина в эритроцитах): 328 г/л; Тромбоциты: 337 10^9/л; Лимфоциты: 31,6 %; Моноциты: 10 %; Нейтрофилы: 54,7 %; Эозинофилы: 3,4 %; Базофилы: 0,3 %; Лимфоциты: 3,26 10^9/л; Моноциты: 1,03 10^9/л; Нейтрофилы: 5,65 10^9/л; Эозинофилы: 0,35 10^9/л; Базофилы: 0,03 10^9/л; Незрелые гранулоциты: 0,02 10^9/л; Незрелые гранулоциты: 0,2 %; RDW-CV (CV размера эритроцитов): 13,9 %; СОЭ: 4 мм/час.

2. АСТ: 33 Ед/л; АЛТ: 34 Ед/л; Тироксин свободный (cT4): 11,26 пмоль/л; Трийодтиронин свободный (cT3): 5,45 пмоль/л; Антитела к тиреоглобулину (Ат-ТГ): 0,97 МЕд/мл; Антитела к тиреопероксидазе (Ат-ТПО): 0,09 МЕд/мл; Тестостерон: 2,0 нмоль/л; С-пептид: 1,06 нг/мл; Инсулин: 6,72 мкЕд/мл; Белок общий: 71 г/л; Билирубин общий: 7,3 мкмоль/л; Билирубин прямой: 1,8 мкмоль/л; ГГТ: 19 Ед/л; Щелочная фосфатаза: 72 Ед/л; Глюкоза: 4,65 ммоль/л; Холестерин общий: 4,86 ммоль/л; Тиреотропный гормон (ТТГ): 1,8 мМЕд/л; ДГЭАSO4 8,0 мкмоль/л (норма 0,9-8,2), IgA 0,67 г/л (норма 0,34-3,05), IgM 1,52 г/л (норма 0,32-2,08), IgG 9,49 г/л (норма 5,72-14,74)

3. По данным себуметрии: до лечения кожа лба 80 ус. ед., правая щека 70 ус. ед., левая щека 70 ус. ед.

4. УЗИ щитовидной железы с допплерографическим исследованием сосудов:
ЛЕВАЯ ДОЛЯ: Ширина 11 см; Толщина 7 см; Длина 33 см; ПРАВАЯ ДОЛЯ: Ширина 11 см; Толщина 8,34 см; Длина 35; ПЕРЕШЕЕК: 2,5 мм; V=2,68 $см^3$; ПАРЕНХИМА: однородная, эхогенность и кровоток не изменены;
ЗАКЛЮЧЕНИЕ: При УЗ-исследовании патологии не выявлено.
5. УЗИ органов брюшной полости:
ЖЕЛЧНЫЙ ПУЗЫРЬ: нормальный; Размер не увеличен; Форма лабильный перегиб в выходном отделе; Стенки не изменены; Просвет свободен; ПОДЖЕЛУДОЧНАЯ ЖЕЛЕЗА: нормальная; Размер средний; Головка 12 мм; Тело 8 мм; Хвост 14; Эхогенность средняя; однородная; Проток не расширен; ПЕЧЕНЬ: Размер средний; ЛД 49; Первый сегмент 17 мм; ПД 103; Контур ровный; Паренхима однородная, средней эхогенности; Воротная вена 7,5 мм; Печеночные вены не изменены мм; СЕЛЕЗЕНКА: нормальная; Размер средний; 90х48 мм; Паренхима однородная, средней эхогенности; Селезеночная вена не расширена мм; ЖЕЛУДОК: Секрет нет; Стенки нормальные; ДВ. ПЕРСТНАЯ КИШКА: Секрет нет; Стенки нормальные.
ЗАКЛЮЧЕНИЕ: При УЗ-исследовании патологии не выявлено.
Диагноз: Вульгарные препубертатные акне, легкая степень.
Получал терапию топическим антисептиком на основе Цетилпиридиния хлорида моногидрата в сочетании с 0,1% адапаленом 1 р в день в течении 16 недель, увлажняющий крем 2 р в день, на фоне чего отмечалось значительное улучшение - регресс воспалительных и невоспалительных элементов на 98% и 95%, уменьшение ДИА в 2 раза, уменьшение жирности кожи по данным себуметрии: кожа лба до 55 ус. ед., правая щека до 50 ус. ед., левая щека до 50 ус. ед. (до нормальных значений), ДДИКЖ снизился в 2 раза, PedsQL: эмоциональное функционирование (ЭФ) улучшение показателей с 75 до 90 и социальное функционирование (СФ) с 80 до 90, что соответствовало после регресса элементов группам сравнения здоровых детей, не страдающих акне.

До лечения



Рис. 31

После лечения



Рис. 32

Клинический пример №3
Девочка А., 13 лет 6 мес.
АНАМНЕЗ
Здоровье семьи: Мать 36 лет, акне в подростковом возрасте. Отец 40 лет, акне в подростковом возрасте. Беременность: 1. Роды: 1. Течение беременности: без особенностей. Течение родов: плановое кесарево сечение. Положение плода головное. Вес при рождении 3550. Рост при рождении 51см. Оценка по шкале APGAR 8/9. Асфиксия: нет. Родовая травма: нет. Состояние после рождения: удовлетворительное. Физиологическая желтуха: в роддоме. Первая потеря веса: до 200г. Приложена к груди на 3 день. Пуповина отпала в роддоме. Заболевания во время пребывания в роддоме: нет. Вскармливание грудное: до года. Прикорм с 5 мес. Проявление атопии: нет. Начала держать голову с 1,5 мес. Сидит с 5 мес, ходит с 9 мес. Развитие речи: в 2 года. Посещала д/с с 4 лет. Учится в школе с 7 лет. Успеваемость отличная. Память отличная. Вакцинация: по календарному плану, ревакцинация.
АНАМНЕЗ БОЛЕЗНИ
Начало и развитие настоящего заболевания: больна акне в течение 3 лет, когда появились впервые высыпания на коже лба, затем через 5 мес на коже груди, спины, до поступления в стационар по поводу акне к врачам не обращалась. Ухаживает за кожей лица: умывание с гелем для жирной кожи 2 р в день, увлажнение кремом 2 р в день. Самостоятельное лечение гелем 15% Азелаиновая кислота 2 р в день в течение 2 месяцев, без эффекта.
ДАННЫЕ ОСМОТРА
Общее состояние удовлетворительное. Температура 36,5. Положение активное. Состояние питания: часто употребляет сладости, фастфуд, молочные продукты, газированные напитки.
Рост 163 см, SDS роста 0,9, Масса 49,5 кг, ИМТ 18,6, SDS ИМТ минус 0,5 (норма)
Кожные покровы бледные. Процесс островоспалительный, симметричный, ограниченный. Локализован на коже лица (лоб, нос, подбородок), представлен множественными открытыми и закрытыми комедонами (20), папулами (9) и пустулезными элементами (преимущественно кожи лба 7), единичными на коже груди (2 папулы), спины (6 папул, 3 пустулы, закрытые комедоны 10, открытые комедоны 5). ДИА=8. Кожа жирная, преимущественно в Т-зоне. По данным себуметрии: лоб 87 ус.ед, кожа правой щеки 80 ус. ед., кожа левой щеки 80 ус.ед. Видимые слизистые влажные, чистые. Зев не гиперемирован, наложений нет, миндалины рыхлые. Подкожно-жировая клетчатка развита достаточно, распределена равномерно. Отеков нет. Лимфатические узлы пальпируются по основным группам, мелкие, безболезненные, подвижные. Костная система: Без видимой патологии. Мышцы, суставы: тонус мышц сохранен. Органы дыхания: В лёгких дыхание везикулярное, проводится по всем полям, хрипов нет. Органы пищеварения: Аппетит хороший. Диспептических явлений нет. Язык у корня обложен белым налетом. Живот мягкий, доступный глубокой пальпации, безболезненный. Стул регулярный, оформленный. Печень по краю реберной дуги, селезенка не увеличена. Мочеполовая система: дизурических явлений нет. Нервная система: без видимой патологии; Органы чувств: зрение и слух сохранены. Эндокринная система: щитовидная железа не увеличена.
Менархе - с 12 лет (август 2013г). Менструальный цикл регулярный, 28 дней. Менструации по 5 дней, умеренные, болезненные в 1й день.
Молочные железы слегка увеличены, мягкие соски, чистые. Ах3Ма3Ри3-4Ме12. Наружные половые органы сформированы правильно. Клитор не гипертрофирован. Гимен бахромчатый. Слизистая розовая. Выделения светлые.
РЕЗУЛЬТАТЫ ОБСЛЕДОВАНИЙ
1. УЗИ Органов брюшной полости
ЖЕЛЧНЫЙ ПУЗЫРЬ: измененный; Размер не увеличен; Форма: перегиб в воронке; Стенки не изменены; Просвет свободен; ПОДЖЕЛУДОЧНАЯ ЖЕЛЕЗА: измененная; Размер умеренно увеличен; Головка 14 мм; Тело 12 мм; Хвост 18; Эхогенность средняя; неоднородная; уплотнены стенки сосудов; Проток не расширен; ПЕЧЕНЬ: Размер средний;

ЛД 75; Первый сегмент 19 мм; ПД 141; Контур ровный, угол острый; Паренхима однородная, средней эхогенности; Воротная вена 9 мм; Печеночные вены не изменены мм; СЕЛЕЗЕНКА: нормальная; Размер средний; 125х57 мм; Паренхима однородная, средней эхогенности; Селезеночная вена не расширена мм; ЖЕЛУДОК: Секрет есть; Стенки нормальные; ДВ. ПЕРСТНАЯ КИШКА: Секрет есть; Стенки нормальные; ЗАКЛЮЧЕНИЕ: УЗ признаки перегиба желчного пузыря. Умеренные вторичные изменения поджелудочной железы.

2. УЗИ Щитовидной железы:

ЛЕВАЯ ДОЛЯ: Ширина 1,34 см; Толщина 1,36 см; Длина 4,88 см; V= 4,26 см; ПРАВАЯ ДОЛЯ: Ширина 1,35 см; Толщина 1,19 см; Длина 4,79 см; V= 3,686 $см^3$; ПЕРЕШЕЕК: 2,4 мм; V= 7,946 $см^3$; норма; ПАРЕНХИМА: однородная, эхогенность и кровоток не изменены.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: При УЗ-исследовании патологии не выявлено.

3. УЗИ органов малого таза на 7 день м/цикла – патологии не выявлено. УЗИ молочных желез на 7 день м/цикла – патологии не выявлено.

4. Клинический анализ крови, клинический анализ мочи – все показатели в пределах нормальных значений. АЛТ 13 Ед/л (норма<40), АСТ 16 Ед/л (норма<42). Билирубин общий 9,6 мкмоль/л (норма 3,7 - 20,5), Билирубин прямой 2,6 мкмоль/л (норма <5,1) ГГТ 6 Ед/л (норма 5 - 35) ЩФ 134 Ед/л (норма 60 – 400) Глюкоза 6,44 ммоль/л (норма 3,3 - 5,5) Холестерин 3,07 ммоль/л (норма 1,3 - 6,5) ЛПВП 0,95 ммоль/л (норма 0,78 - 1,68) ЛПНП 2,31 ммоль/л (норма 1,55 - 3,89), АСЛО 83,9 МЕд/мл (норма <250), Fe 20,5 мкмоль/л (норма 9,3 - 23,6) ОЖСС 0 мкмоль/л (норма 0) Фолиевая кислота 9,57 нг/мл (норма>3), Тестостерон 1,18 (норма 0,84 - 4,46 нмоль/л), Кортизол 36 (норма 34,2 - 407,6) – все показатели в пределах нормальных значений. Гормоны крови на 5й день м/ц : ЛГ -3.17, ФСГ-3.27, эстрадиол- 156 (68-1269), ТТГ 0.83 мМЕд/л (0.4-5.0) Т4 св. 13.42 пмоль/л (10.04-16.91), АТ-ТПО 0,47 МЕд/мл (норма <35), ДЭА-SO4-6.8 (норма 0,9-8,2), кортизол- 455 (55-690), пролактин- 248 (109-557), дигидротестостерон - 125 (40-130), Т3св.- 4.9 пмоль/л (норма 3,42 - 6.48), IgA 2,21 г/л (норма 0,58-3,59), IgM 1,04 г/л (норма 0,35-2,39), IgG 12,2 г/л (норма 7,59-15,5)

Девочка со среднетяжелым течением акне, получала терапию фиксированной комбинацией 0,1% адапалена в сочетании с 2,5% бензоил пероксидом 1 р в день в течение 16 недель. Увлажняющий крем 2 р в день на протяжении всего лечения. На фоне лечения отмечалась выраженная положительная динамика в виде регресса воспалительных элементов на 95%, невоспалительных элементов на 98%, уменьшение жирности кожи по данным себуметрии: кожа лба до 60 ус. ед., правая щека до 50 ус. ед., левая щека до 50 ус. ед. (до нормальных значений), ДДИКЖ уменьшился в 2 раза, PedsQL: эмоциональное функционирование (ЭФ) улучшение показателей с 65 до 90 и социальное функционирование (СФ) с 70 до 90, что соответствовало по результатам лечения группам сравнения здоровых детей, не страдающих акне. По данным Спилберга-Ханнина ситуационная тревожность отмечалась - низкая (23 балла), личностная тревожность была повышена (50 баллов), что свидетельствовало о большей эмоциональности, беспокойстве в связи с акне, личностная тревожность в результате лечения заболевания нормализовалась до 26 и соответствовала низкому уровню, как и у детей из группы сравнения, не страдающими акне.

До лечения

После лечения



Рис. 33

Глава V
ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Акне является самым распространенным вариантом поражения кожи среди подростков и взрослых, однако акне у детей с каждым годом приобретает все большую актуальность (M. Hello, S. Prey, C. Léauté-Labrèze, 2008; A.C. Krakowski and L. F. Eichenfield, 2013; Gollnick H.P., Dreno B., 2015 [86,99,104]). Еще несколько лет назад данной проблеме не придавали должного внимания. Но, как показывает проведенное нами исследование, данная проблема становится значимой не только для лиц женского и мужского пола, подростков, но и для детей более младшего, в том числе раннего возраста, а распространенность пациентов с акне в педиатрической практике и частота обращаемости пациентов и родителей с данной проблемой за помощью с каждым годом увеличивается.

В последние десятилетия не угасает интерес исследователей к вопросу о возможном сдвиге наступления пубертатного периода в человеческих популяциях с течением времени к более раннему возрасту (Suh D.H., Kwon H.H., 2015; Gollnick H.P., 2015 [99,100,194]). Итальянские ученые Betolli V., Zauli S. в мае 2014 г. [44,45] описали эпидемиологические аспекты акне у детей 0-17 лет, особенности течения, подтвердили информацию о более раннем дебюте акне у детей в последнее десятилетие, следовательно лечение детям с акне следует начинать в более раннем периоде при наличии клинических проявлений заболевания. Это положение полностью подтверждается результатами проведенного нами исследования.

Было обследовано 293 пациента. Среди детей, страдающих акне, были 50 пациентов в возрасте 1 мес до 5 лет (средний возраст 7,30 мес±1,07) с клинической картиной младенческих и детских акне. 90 пациентов были в возрасте 8-17 лет, из них детей 8 - 12 лет в препубертатном периоде с вульгарными акне легкой степени тяжести было 30 (средний возраст 9,96±0,24). Детей 13 - 17 лет (средний возраст 14,56±0,17) со средней степенью тяжести акне

и длительностью заболевания от 1 месяца до 5 лет - было 60. Группу сравнения составили 85 детей: 25 малышей от 1 мес до 5 лет и 2 группы по 30 детей 8-12 и 13-17 лет без клинических признаков акне. Кроме того, были проанкетированы в школах 68 старшеклассниц.

Анализ частоты встречаемости акне у детей в возрасте 8-12 лет показал преобладание женского пола среди обследуемых, а в двух других возрастных категориях − 1 мес - 5 лет и 15-17 лет, - преобладали лица мужского пола (78% и 57%). При исследовании гормонального профиля и сопутствующих патологий у пациентов с акне, были выявлены дети с заболеваниями ЖКТ. Так, у 6% (n=5) детей имел место хронический гастродуоденит, подтвержденный при эзофагогастродуоденоскопии, у 20% (n=18) − имела место дисфункция билиарного тракта, 8% (n=7) детей имели гинекологическую патологию: из них у 57% (n=4) верифицирован вульвовагинит, у 29% (n=2) отмечалась дисменорея первичная, психогенная, у 14% (n=1) − гиперандрогения. В 3% (n=3) отмечалась гинекомастия у мальчиков, которые были даже консультированы детским маммологом.

Исходя из полученных данных, можно заключить, что процент сопутствующих патологий при акне у детей значительно ниже в педиатрической практике, чем это описано у взрослых и подростков в исследованиях Потекаева Н.Н., Олисовой О.Ю., Аравийской Е.Р., Монахова С.А. (2009-2016 гг.) как в Российской Федерации [2,3,9,10,11,18,19,22], так и за рубежом (Eichenfield L.F., Krakowski, Tan J.K., Choi C.W., Dreno B., Leyden J.J. и др., 2013-2016 [63,77,78,79,82,83,85,137,196,199]. Это же относится и к гормональному фону, средние гормональные показатели были в пределах нормальных значений у большинства пациентов (86% детей), в отличие от исследований у взрослых, больных акне (Монахова С.А., Олисовой О.Ю. [10,18,19]). По данным результатов анализов, Дегидроэпиандростерон-сульфат (ДГЭА-SO4) был повышен в 8% случаев (n = 7) у детей в пубертате (средний возраст 13+2,15). В исследованиях Gollnick H.P., 2015г. и Ghosh S., 2014 г., Jaisamrarn U. [98,100,119], у пациентов старше 17 лет ДГЭА-SO4 был повышен у большего

количества пациентов, возможно это связано с более старшим возрастом пациентов и более тяжелым течением акне [50, 52,71].

Во всех группах у детей с акне обнаружен, в отличие от группы сравнения, высокий процент наследственной отягощенности по линии отца и матери одновременно. Наиболее выраженная отягощенность была в группе детей с акне 1 мес – 5 лет, немного меньше у детей 8 – 12 и 13 – 17 лет, где преобладала наследственность по линии матери или отца одновременно (72%, 33%, 38%), в отличие от групп сравнения (7%, 3% и 3%). Крайне маленький процент детей (2%, 3%, 7%) оказался без наследственной отягощенности, в группах сравнения такой процент детей был значительно выше (40%). Исследуя анамнестические данные детей 8 - 12 и 13 - 17 лет, впервые выявлен высокий процент (33% и 38%) детей в предподростковом и подростковом возрасте, со слов родителей, имевших акне ранее, в возрасте от 1 мес до 5 лет и не получавших своевременное лечение. Такие данные получены в российской педиатрической практике впервые.

В последнее время высокая заболеваемость и распространенность акне среди детей и подростков ставит перед педиатрами, дерматологами и другими специалистами ряд непростых задач, связанных с подбором безопасной и в то же время эффективной терапии с простой схемой дозирования и удобным как для ребенка, так и для родителей способом применения. Но следует помнить, что у детей и подростков различных возрастных групп является важным обоснованное проведение специализированного лечения акне в зависимости от степени тяжести заболевания. При этом отказ от терапии, мотивируемый как врачом, так и родителями или самим ребенком, может привести к утяжелению заболевания, увеличению распространенности элементов и увеличению их количества, а также усугублению нарушения психоэмоциональной сферы пациента (A. F. Viana, I. S. Maciel, 2010; E. Uhlenhake, B. A. Yentzer и S. R. Feldman, 2010; Y. Bez, Y. Yesilova, M. C. Kaya, 2011; Nguyen C.M., Koo J., 2016; Wang Q.Y., 2016 [48,160,210,216,218]).

По данным мировой литературы, акне в возрасте 8-12 лет встречается чаще, чем у детей младше 8 лет, это связано, по мнению некоторых авторов, с возрастанием продукции андрогенов у детей в данный возрастной промежуток (B.O. Saleh, 2012; Davis S.A., 2013-2015 [68,69,70,182]). Появление акне в предподростковом периоде может является одним из ранних пубертатных признаков, предшествующих появлению вторичных половых признаков. Одни авторы утверждают, что в препубертатном возрасте появление акне – вариант нормы (Ismail N.H., 2012 [116]), другие говорят о вероятности наличия эндокринной патологии и гиперандрогении (Koltun W., 2011; Karciauskiene J., 2015 [123,127]), другие ни с одной из вышеуказанных точек зрения не согласны (Eichenfield L.F., 2010; Hester C., 2016 [88,108]). Что касается детского возраста, мы придерживаемся точки зрения о необходимости лечения акне, при наличии клинической картины, особенно при наследственной отягощенности, с предварительным исключением эндокринной патологии и гиперандрогении у таких детей.

Роль андрогенов в патогенезе акне во всем мире достаточно хорошо изучена. Превращение слабых андрогенов в наиболее активные происходит, в том числе, и в самих сальных железах. Под влиянием андрогенов увеличивается секреция кожного сала, что может вызвать закупорку в фолликуле и в последующем привести к развитию воспаления. В последнее время механизм патогенеза акне был пересмотрен, доказано, что воспаление при акне является основным звеном и первичным, лечение акне необходимо прежде всего с противовоспалительной целью, а значит, и во всех возрастных группах (Eichenfield L.F., Tan J.K., 2013; Karpa K.D., Felix T.M., 2015; González Gili L.O., Buffone I.R., 2016 [84, 101, 124]), что также подтверждается результатами нашего исследования.

Исходя из последних изменений представлений в патогенезе акне, как в мировой, так и в отечественной дерматологии и научной обоснованности первичности воспаления в коже при акне, в связи с чем, в нашем исследовании мы посчитали нецелесообразным исследовать гормональный фон ребенка, как

первичный, так и вторичный в возрасте 1 мес - 5 лет, (на сегодняшний день имеется достаточное количество исследований (Posso-De Los Rios C.J., Pope E., 2014 [173]; Utriainen P., 2015 [213]). К тому же, учитывая запрет на необоснованное причинение боли детям во врачебной практике и легкое течение акне у всех исследованных детей этой возрастной группы, для исключения гиперандрогении, адреногенитального синдрома, все дети этой возрастной группы в обязательном порядке были консультированы детским эндокринологом, по назначению проводились лабораторные исследования.

Таким образом, в проведенном нами исследовании, при обследовании пациентов 8-17 лет, не было зафиксировано у детей высокого процента пациентов с гиперандрогенией, гинекомастией, эндокринными и гинекологическими патологиями, что подтверждает современные представления (Eichenfield L.F., Tan J.K., 2013; Karpa K.D., Felix T.M., 2015 [86,124,196]), возможно, это также связано с возрастом пациентов и преобладанием у детей легкой и средней степени тяжести акне, особенно в младшем возрасте, однако это не опровергает необходимость обследования и исключения сопутствующих патологий и гиперандрогении, синдрома поликистозный яичников (СПКЯ) у детей с акне (Eichenfield L.F., Tan J.K., 2013; Bridger T., 2006; S. Broder-Fingert, B. Shah, M. Kessler, 2009 [54,55,86,200]), что также было выполнено в нашей работе.

Основной задачей нашего исследования, являлась оценка эффективности современных препаратов и безопасность их применения в педиатрической практике, разработка удобной схемы нанесения, а также изучение возможных побочных эффектов и их выраженности в терапии акне у детей.

Проведенные нами исследования показали, что у детей 1 мес - 5 лет, 8-12 лет преобладает и отмечается легкая степень акне, в то время как у подростков 13-17 лет чаще встречается средняя степень акне, и с более выраженными кожными проявлениями пациенты в этой возрастной категории чаще других обращаются на прием к врачу. Данные возрастные разделения могут быть обусловлены тем, что дети 8-12 лет с акне реже обращаются к дерматологам и

педиатрам в связи с низкой информированностью, высоким чувством стеснения, смущения и неуверенности в себе, обусловленными дерматозом (Eichenfield L.F., Tan J.K., 2013; Nguyen C.M., Koo J., 2016 [86,200,159, 160]). При увеличении степени тяжести акне и нарастании возраста пациентов, процент обращаемости возрастает и увеличивается. Еще одной особенностью в подростковом возрасте является часто самостоятельная, в течении непродолжительного времени, а также бессистемная монотерапия акне, что в целом снижает эффективность терапии и приверженность лечению. Практически полностью отсутствуют информированность родителей детей с акне в возрасте 1 мес - 5 лет о каких-либо аспектах дерматоза, способах лечения, несмотря на высокую обеспокоенность родителей и частую обращаемость по этому вопросу к педиатрам.

Наше исследование доказывает необходимость комплексной диагностики, исключения возможных сопутствующих патологий, лечения акне у детей всех возрастных периодов. Следует обращать внимание на избыточную массу тела ребенка и ожирение, отмечать особенности питания и проводить их своевременную коррекцию, что и было сделано в нашем исследовании, а также подтверждается мнением зарубежных исследователей (Lu P.H. и Hsu C.H. в октябре 2015 г. сообщают о связи акне и высокого ИМТ, а также его негативного влияния на течение акне и трудности достижения ремиссии заболевания, на примере тайваньских женщин постпубертатного возраста [141]).

С этой целью необходимо измерение ИМТ и SDS ИМТ у всех пациентов с акне, независимо от возраста, т.к. процент пациентов с акне и избыточной массой тела, ожирением значительный и коррелирует в нашем исследовании с количеством воспалительных и невоспалительных элементов и степенью тяжести акне, отмечается большая торпидность к терапии и более медленный понедельный регресс как воспалительных, так и невоспалительных элементов у таких пациентов. Это же подтверждается и результатами западных исследований – Utriainen P., Utriainen P., 2015 [212,213].

В настоящее время для лечения акне у взрослого населения и подростков имеется достаточно обширный спектр лекарственных средств

[3,4,7,9,10,19,22,33,34,35,36,40,41,50,58,62,63,65,67,71,75,77,79,80,82,83], у детей этот перечень ограничен, хотя лекарства в данной категории пациентов не уступают своей эффективностью. В европейских странах имеются единичные исследования по лечению акне у детей до 12 лет (Eichenfield L.F, Tan J.K., 2013; Choi C.W., Leyden J.J., 2015 [68,70,83,86]), в последние годы актуальность и количество исследований увеличивается, в России такие работы на сегодняшний день отсутствуют. Во время проведения нами собственного исследования и набора пациентов, в 2013 г., американской академией дерматологов впервые опубликованы клинические рекомендации по лечению акне у детей (L. F. Eichenfield, A. C. Krakowski, C. Piggott [86]), что также подтверждает актуальность изучаемой темы. Ретроспективное исследование препаратов для лечения акне у детей и подростков проведено в Техасе, Вирджинии, Северной Каролине и Алабаме в 2016 г., подтверждена их высокая эффективность. В 2016 г. опубликованы клинические рекомендации европейских дерматологов [132], произведена оценка безопасности и эффективности терапии у детей. В нашей стране исследования детской когорты пациентов с акне ранее не проводились. Учитывая это, а также детский, ранний и даже младенческий возраст пациентов следует помнить, что лечение детей не только должно быть своевременным, учитывая новые аспекты патогенеза акне, а также современным, доказанно эффективным и безопасным, иметь минимальный симптомокомплекс побочных явлений L. F. Eichenfield, A. C. Krakowski, Nguyen C.M., Koo J., 2016 [86, 160], что также учитывалось в проведении нашего исследования.

До настоящего времени остаются дискуссионными вопросы о необходимости лечения акне у детей, особенно среди педиатров [140,141], хотя по данным мировой литературы, акне, независимо от возраста, требует внимания врачей и назначение своевременного лечения L. F. Eichenfield, A. C. Krakowski [84,86], особенно учитывая современные аспекты патогенеза акне и первоначальное развитие воспаления.

У большинства пациентов подросткового периода и взрослых, по данным многочисленных исследований во всем мире [157,170,174,198] и в РФ [3,19,22],

в начале терапии 0,1 % гелем адапалена (комбинированная или монотерапия) отмечаются различные побочные эффекты. Рекомендованная и разработанная нами схема применения препаратов, учитывая особенности детской кожи, позволила минимизировать побочные эффекты лекарственных средств у детей до минимальных значений.

Ежедневный режим использования фиксированной комбинации 0,1% Адапалена в сочетании с 2,5% Бензоила пероксидом назначался только с третьей недели лечения. В результате этого удалось добиться снижения частоты развития ирритантного дерматита до 57% у пациентов, получавших терапию Адапаленом и 5% Бензоила пероксидом, и до 23%, в группе пациентов, получавших терапию фиксированной комбинацией, что соответствует и данным международных исследований (от 18,2% до 30,2% у взрослых пациентов при применении фиксированной комбинации, Nast A.,2014; J. Tan, E. Jones, E. Allen, 2013-2014; Pariser D.M.,2014 [157,199,170]; мультицентрового исследования Steven R. Feldman et al. USA, Canada, Germany, France, 2011), применение препарата в которых осуществлялось ежедневно с первого дня лечения, при этом возраст пациентов не учитывался и рекомендации по адекватному увлажнению кожи с использованием базисных средств ухода не давались.

При таком режиме лечения и реабилитации (поддерживающей терапии), нам удалось добиться сохранения клинической ремиссии заболевания у 92% пациентов во всех группах на протяжении 12 мес, что значительно выше, чем у подростков и взрослых в проведенных ранее исследованиях: X. Tan, A. Al-Dabagh, S. A. Davis, Steven R. Feldman, Jerry Tan, 2012-2013 [86,197,198,200]. Возможно, это также связано с полным отсутствием лечения антиакне препаратами у 90% детей до момента включения в исследование.

В нашем исследовании проведен анализ не только эффективности, но и частоты встречаемости нежелательных явлений на фоне использования топического антисептика, топического ретиноида и Бензоила пероксида, их сочетания в различных комбинаций (группы I-V). Установлено, что у детей 1 мес - 5 лет, 8 - 12 лет, при легкой степени акне, целесообразно использовать

топический антисептик, 15% Азелаиновую кислоту в виде монотерапии и комбинированную терапию 0,1% Адапалена в сочетании с топическим антисептиком или Бензоила пероксидом. При этом топический антисептик не имеет побочных эффектов, является простым в дозировании и использовании.

У подростков в возрасте 8-17 лет с легким и средним течением акне рационально использование 0,1% топического ретиноида в сочетании с 2,5% Бензоила пероксидом в фиксированной комбинации, так как эффективность при использовании данной комбинации препаратов выше, чем при использовании других комбинаций, а количество побочных эффектов значительно ниже ($p<0,01$). На фоне терапии топическим ретиноидом и Бензоила пероксидом имели место такие нежелательные явления как: сухость кожи, чувство стянутости кожи, дискомфорта, которые быстро купировались в течение первых двух недель и не требовали отмены препарата. Аллергических реакций ни на одно лекарственное вещество зарегистрировано не было.

Что касается аналогичных исследований у взрослых (Dreno B., Tan J., Rivier M., 2016, Монахов С.А., 2009; Н.Н. Потекаев и Т. А. Белоусова, 2008 [10,22,77]) пациентов, то в них отмечалось большее количество нежелательных явлений и побочных эффектов, что связано с ежедневным режимом нанесения препаратов, большей длительностью и тяжестью заболевания.

На протяжении всего лечения и поддерживающей терапии дети применяли косметические средства (гель для умывания для жирной кожи дважды в день и увлажняющий антикомедогенный крем 2 раза в день в течение 12 месяцев, таким образом, пациенты применяли их в течение всего периода клинических проявлений или отсутствия акне, даже в период ремиссии).

Приведенная схема лечения и поддерживающей терапии (рис. 2,3) позволила максимально снизить вероятность возможных побочных эффектов терапии акне (до 27% в IV группе и до 23% в V группе). Ни одному ребенку в исследовании лечение не было отменено в результате хорошей переносимости. У взрослых пациентов и подростков в исследованиях во всем мире количество побочных эффектов при ежедневном применении ретиоидных препаратов было

значительно больше, до 23-37% (Dreno B., Tan J., Rivier M., Martel P., 2016; Feldman S.R., 2016; Karciauskiene J., 2015 [77,94,123]).

Таким образом, можно сделать вывод, что применение антиакне препаратов в предложенной схеме, в терапии заболевания у детей как с легким, так и средним течением болезни, способствует достоверному регрессу воспалительных и невоспалительных элементов, значительному снижению ДИА ($p<0,05$) в 2 и 4 раза, что соответствует и исследованиям у взрослых пациентов с акне (Монахов С.А., Потекаев Н.Н. [10, 22]), в которых на фоне терапии ДИА снижался в 4-8 раз у взрослых пациентов и подростков с I - IV степени акне.

Тем не менее, необходимы дальнейшие многоцентровые исследования эффективности и безопасности современных методов терапии акне для их широкого внедрения в педиатрическую практику.

В настоящее время многие специалисты во всем мире: педиатры, дерматологи, психологи, - начинают активно заниматься исследованием влияния акне на психоэмоциональное состояние подростков. Также весьма актуально и значимо на сегодняшний день изучение взаимосвязи выраженности акне и качества жизни детей.

Оценка качества жизни детей и подростков страдающих акне, может способствовать обнаружению депрессии, тревожности и других психоэмоциональных расстройств, которые часто могут сопутствовать кожным, а также аллергическим заболеваниям (Намазова-Баранова Л.С., Мурадова О.И., 2012 [15], акне (Wickert N.M., Riff K.W., Mansour M., Forrest C.R., Goodacre T.E., Pusic A.L., 2016; Unal D., 2016 [210,224]).

Проведенный нами анализ качества жизни (с применением вопросника ДДИКЖ) пациентов с акне впервые показал, что у детей со среднетяжелым течением заболевания показатель среднего значения ДДИКЖ в IVB группе снизился с 5,7 до 1,4 баллов, группах IIIB и VB с 5,5 до 1,7 и с 5,9 до 1 баллов ($p<0,05$). Дети, которые получали комбинированное лечение Адапаленом в сочетании с Бензоила пероксидом, имели более высокий процент снижения

среднего значения ДДИКЖ по сравнению с детьми, получавшими комбинированную терапию адапаленом в сочетании с топическим антисептиком.

Аналогичное исследование качества жизни у детей младше 12 лет было проведено в апреле 2016 г. в Великобритании, где изучался CDLQI (ДДИКЖ) у детей с различными дерматологическими патологиями: атопическим дерматитом, акне, псориазом, чесоткой [166]. Выявлено снижение качества жизни у детей с акне в среднем до 5,3, что на третьем месте после атопического дерматита и псориаза.

Полученные в исследовании данные себуметрии свидетельствуют о выраженном и достоверном повышении продукции кожного сала у детей с акне в возрасте от 8-12 лет и 13-17 лет, по сравнению с группами сравнения, при этом у пациентов в препубертате себорея отмечалась преимущественно в области кожи лба, а в пубертате во всех точках измерения, но преимущественно в области кожи лба. В результате лечения, значения себуметрии нормализовались у пациентов с акне. Наши данные соответствуют и спектру западных работ Gollnick H., Cunliffe W., Eichenfield L. F., Whitney K., Davis S.A. 2011-2016 гг. [68,99,84,86,223].

Немаловажную роль играет мотивированность и приверженность детей и родителей лечению.

Приверженность лечению – это современный термин, обозначающий эффективное взаимодействие врача и пациента, приводящее к четкому соблюдению последним режима лечения и отсутствию перерывов в применении лекарственных средств. Низкая приверженность лечению является одним из основных факторов, приводящих к неудачам терапии акне, независимо от возраста пациента [159,157,160], особенно это характерно для пациентов – детей [173,175,179]. В нашем исследовании приверженность лечению была максимально высокой и составила 100% на протяжении всего исследования, не отмечалось нарушений в режиме дозирования. У взрослых пациентов приверженность лечению составляет от 25 до 67%, преимущественно снижается приверженность лечению у пациентов, получавших терапию акне ранее

(Gollnick H.P. 2015; Beylot C., Auffret N., 2014; Bettoli V., Zauli S., 2015 [45,46,99,100]).

Выявлено, что проактивное обучение и информирование пациентов и родителей врачом о лечении акне, применяемых препаратах и режимах дозирования, гораздо предпочтительнее, чем попытки преодолеть низкую приверженность в случае неинформированности и неэффективности терапии. Этот фактор должен учитываться и оцениваться на каждом приеме врача и в дальнейшем, пациенту и родителям необходимо знать о том, что акне – дерматоз хронический и лечение заболевания необходимо начинать сразу же, независимо от возраста ребенка, прежде всего с противовоспалительной целью и с целью минимизации элементов и степени тяжести акне в подростковом возрасте. Если ответ на терапию ниже обычного, тогда особенно важно установить, не имеет ли в данном случае место низкая приверженность лечению, несоблюдение режима, а также исключить сопутствующие патологии.

Необходимость лечения акне не очевидна ни для подростков, ни для их родителей. Так, в проведенном нами анкетировании 68 старшеклассниц московских школ, выявило крайне низкий уровень осведомленности о средствах ухода за кожей среди подростков, распространенность случаев применения декоративной косметики с целью скрыть дефекты внешности и элементы акне (1–2 раза в неделю использовали 33% девушек 13–14 лет, половина учениц (50%) – 15–16 лет и 93% старшеклассниц 17–18 лет) вместо своевременного применения медикаментозной терапии и лечебных косметических средств. Поэтому повышение информированности школьников и их родителей для усиления приверженности лечения является своевременной и актуальной задачей педиатрии.

Приверженность лечению также определяется его стоимостью, простотой и частотой применения, переносимостью терапии, выраженностью побочных эффектов, скоростью прогресса, ожиданиями и предпочтениями самого пациента или родителей [98], что особенно значимо в педиатрической практике. В нашем исследовании препараты доступны родителям, схема нанесения и применения

максимально простая, не применялась системная терапия, исключительно топические лекарственные средства, что определяло безопасность и высокую мотивированность лечению.

Полученные данные исследования свидетельствуют о целесообразности комплексного подхода к терапии акне у детей, особенно со среднетяжелым ее течением. Большинство детей в исследуемых группах находятся в пубертатном периоде и, как правило, имеют повышенную чувствительность рецепторов к основным половым гормонам в этом возрасте, более выраженным воспалением и требует детального изучения и подхода к выбору тактики лечения. Американские ученые Yeo L., Ormerod A.D. рекомендуют лечить акне у детей наружными препаратами (Американский журнал клинической дерматологии, 2014 [230]), off-label исследования у детей до 12 лет проведены Davis S.A., Feldman S.R. в Северной Каролине в сентябре 2014 г., 2015г. [68,69], в Texace Hensley D. и Mekfessel M.H. в июле 2015 г. разработали regimen formulated лечения детских акне [107], впервые в 2014 г. Bree A.F. и Siegfried E.C. опубликованы рекомендации лечения препубертатных акне [53].

В ходе анализа получена взаимосвязь тяжести заболевания с психоэмоциональным состоянием детей и качеством жизни. Чем старше ребенок, и чем выраженнее тяжесть акне, тем больше страдает психоэмоциональное состояние и снижается качество жизни.

Несмотря на множество работ по исследованию акне у подростков и взрослых, все же пока уделяется мало внимания изучению способов реагирования детей и подростков с этим заболеванием на стрессовые ситуации.

В литературе отсутствуют исследования посвященные изучению психологических особенностей детей, страдающих акне. Однако при исследовании детей с аллергическими заболеваниями Намазова-Баранова Л.С., Мурадова О.И., 2012 [15] доказано, что дети и подростки отличаются от своих здоровых сверстников качественными особенностями эмоционального реагирования. Анализ клинико-психологических характеристик здоровых и больных детей позволяет более полно изучить компоненты патологической

«психосоматической спирали» что, в свою очередь, дает возможность оптимизировать мероприятия по профилактике, лечению и своевременной коррекции факторов, усугубляющих течение данного заболевания.

Подростковый возраст относится к числу переходных и кризисных периодов онтогенеза. Этот особый статус связан с изменением социальной ситуации развития подростков – стремлением приобщиться к миру взрослых, ориентацией на нормы и ценности этого мира. Центральным фактором физического развития является половое созревание, которое оказывает существенное влияние на работу внутренних органов и нервной системы. В этот период современный подросток переживает целый спектр серьезных воздействий окружающей среды (от несоответствия требований взрослых изменившимся запросам ребенка до стресса экзаменов, Намазова-Баранова Л.С., Мурадова О.И., 2012) [15]. Подросток с акне может испытывать дополнительную эмоциональную нагрузку, связанную с проявлениями болезни.

Для оценки личностной и ситуационной тревожности у детей с 11 лет, во всех группах до начала курса антиакне терапии и на момент его окончания использовалась шкала Спилберга-Ханина, которая позволила оценить уровень тревожности и определить выраженность личностной и ситуационной тревожности.

До начала лечения акне у детей с легким течением болезни в группах IIIA, IVA,VA показатель среднего значения ситуационной тревожности составил 22±2,8 балла, что говорит о низком уровне ситуационной тревожности (низкая тревожность от 0 до 30 баллов). В группах IIIB, IVB, VB уровень ситуационной тревожности составил 26±1,8 балла, и также был расценен как низкий. Низкая ситуационная тревожность была и в группах сравнения. Но, необходимо отметить, что дети старшего возраста с акне (15-17 лет) имели тенденцию к повышению показателей и находились у нижней границы показателя умеренной тревожности. Таким образом, достоверных различий между группами по ситуационной тревожности не получено ($p>0,05$).

При оценке личностной тревожности у детей с легким течением акне во всех группах, показатель находился преимущественно в зоне низкой тревожности. Показатель среднего значения составил 24±2,4 балла. Лишь в 40% (n=12) случаев у детей в возрасте 11-12 лет отмечалось увеличение показателей, которые определялись в зоне умеренной тревожности и у 2% детей - в зоне высокой тревожности. Среднее значение определялось как 38±1,9 балла. У детей со средним течением акне показатель личностной тревожности находился в зоне умеренной тревожности и составил 36±2,9 балла, а у 60% (n=18) подростков данный показатель определялся в зоне высокой тревожности, показатель среднего значения которого составил 49±1,9 балла, такой показатель имели дети 15-17 лет. Полученные данные могут свидетельствовать о большей эмоциональности, беспокойстве подростков в связи с началом акне и пиком пубертатного периода, что подразумевает также взросление, изменение в физическом и эмоциональном развитии, повышенно внимательное отношение к своей внешности.

В группах детей с легким течением акне показатели до начала и на момент окончания терапии достоверно не различались. У детей со средним течением акне после лечения отмечалось снижение уровня личностной тревожности до низкой - у 37% (n=22) детей, среднее значение показателя определялось в диапазоне 26±2,9 балла, снижение уровня личностной тревожности до среднего значения 13% (n=8) подростков составило 35±1,2 балла, и у 50% (n=30) детей имели место те же показатели, что и на момент начала терапии. Среднее значение определялось в диапазоне 36±1,9 балла.

В исследованиях дерматолога Монахова С.А. у 223 пациентов 15-32 лет с акне (с применением стандартизированных вопросников Спилберга-Ханина, дерматологического индекса качества жизни и др.) в 2009 г. впервые выявлена большая частота встречаемости (41,3%) психоэмоциональных расстройств (нозогенной депрессии преимущественно астено-тревожного (38%) и тревожного типов (25%) и высокий уровень социальной дезадаптации у больных акне (снижение ДИКЖ в 8-10 раз) [10]. Наиболее часто эти изменения встречались при

второй и третьей степенях тяжести акне и преобладали у лиц женского пола (53,5% против 25% - лиц мужского пола). Они имели обратную зависимость от степени тяжести акне и длительности заболевания. У больных акне с выявленными психоэмоциональными расстройствами при присоединении к антиакне терапии психотропных средств отмечался достоверно более выраженный регресс психопатологической симптоматики (клиническая картина, результаты тестов Спилберга-Ханина, ДИКЖ) по сравнению с группой контроля. В нашем исследовании средний возраст пациентов был значительно ниже, а продолжительность течения заболевания до момента обращения меньше, поэтому качество жизни больных детей с акне в нашем исследовании страдает в меньшей степени (снижение ДДИКЖ в 2-4 раза), чем у взрослых пациентов в исследовании Монахова С.А., 2009. Анализируя полученные данные PedsQL, у пациентов с акне независимо от выраженности заболевания (легкая или средняя степень) имело место достоверно значимое ($p<0,05$, $p<0,01$) снижение эмоционального функционирования, показатель которого значительно повысился на фоне проводимого лечения. Более значимое и достоверное улучшение эмоционального функционирования отмечалось при среднем течении акне и на фоне комбинированной терапии. Таким образом акне оказывает выраженное прямое влияние на эмоциональное состояние детей и подростков как при легкой, так и при средней степени тяжести заболевания.

У пациентов со среднетяжелым течением акне в возрасте 13-17 лет имело место более достоверно значимое ($p<0,01$) снижение социального функционирования, по сравнению с группами с легким течением акне ($p<0,05$), возраст пациентов которых был 8-12 лет. На фоне терапии показатель социального функционирования имел тенденцию к восстановлению, в отличие от пациентов с тяжелыми, в том числе системными заболеваниями (например, ювенильным ревматоидным артритом).

В исследованиях Намазовой-Барановой Л.С., Алексеевой Е.И. детей с атопическим дерматитом и, особенно, у детей с ювенильным идеопатическим

артритом эмоциональное, социальное, школьное и физическое функционирование страдало значительно более выраженно, что связано с более тяжелым состоянием детей по заболеванию, длительным течением и большей торпидностью к терапии [1,15].

Таким образом, установлено, что качество жизни детей с акне зависит от тяжести течения болезни: чем тяжелее ее течение, тем хуже все аспекты КЖ, особенно страдают эмоциональное и социальное функционирование, менее выраженные изменения физического и школьного функционирования как по мнению самих детей, так и их родителей.

Связь психоэмоционального состояния и акне подтверждают и международные исследования. Кожа пациентов с акне более чувствительна к гормональным изменениям, связанным со стрессовыми реакциями по сравнению с лицами, не имеющих заболеваний кожи. Так, Ganceviciene с соавторами в 2009г. было показано, что в сальных железах больных с акне значительно больше рецепторов к основным гормонам стресса, гонадотропин-рилизинг гормону и меланоцитстимулирующему гормону при сравнении их со здоровыми добровольцами [97].

Коморбидность заболеваний кожи и расстройства психической сферы замечены давно. Известный отечественный дерматолог профессор А.Г. Полотебнов был одним из первых ученых, поставивших психоэмоциональные расстройства в ряд факторов прогрессирования кожных болезней. Его фундаментальный труд "Дерматологические исследования из клиники доктора А. Г. Полотебнова" в 2-х томах, написанный в 1886 и 1887 гг. [20], стал одной из основополагающих работ в российской и мировой психодерматологии. Несмотря на длительную историю изучения, механизмы взаимовлияния дерматологических и психических расстройств остаются не до конца изученными.

В литературе нередко приходится сталкиваться с ситуацией, когда при описании авторами связи соматических (в том числе и акне) и психоэмоциональных расстройств, последние представлены не системно, что

создаёт впечатление размытости, не структурированности взаимовлияния указанных состояний (Мурашкин Н.Н., 2010 [13]). Особенно с учетом того, что в таких обзорах используется большое количество схожих по звучанию терминов, отсутствие систематизации часто вызывает у дерматологов, педиатров и других непрофильных по психоневрологии специалистов, трудности восприятия материала. Для преодоления этой ситуации нами была проведена систематизация расстройств психоэмоциональной сферы, в которой выделяется несколько уровней вовлеченности последней в течение соматических заболеваний (Намазова-Баранова Л.С., Каркашадзе Г.А., Носачева О.А., 2012 [16]). Каждый из этих уровней надстраивается над предшествующим и вносит свой вклад в развитие психосоматических расстройств при акне.

Первый уровень – это исходные особенности эмоциональной сферы конкретной личности: тип эмоционального реагирования, особенности темперамента и характера (рис. 34). Определённые типы эмоционального реагирования, хотя и не являются отклонениями, по своей природе могут предрасполагать к развитию психоэмоциональных осложнений соматических состояний в будущем. В первую очередь это тревожно-мнительные черты характера, особенно в сочетании с холерическим или меланхолическим типом темперамента. По мнению А.Б. Смулевича, основными предпосылками возникновения психосоматических расстройств являются хроническая тревожность и склонность к фрустрации, истерические и нарциссические проявления [24]. Что касается акне, то ещё в 1966 г. F.E. Kenyon и соавт. определили, что пациенты с акне более тревожны и социально изолированы [16]. Такие дети более склонны к невротизации, депрессивным реакциям в связи с любыми соматическими заболеваниями, в особенности - в подростковом периоде. Поскольку акне обычно возникает или обостряется в пубертате, возникает вопрос о важности вклада тревожности и других психоэмоциональных особенностей в патогенез этого заболевания. Следует также отметить, что дополнительными факторами риска являются стеснительность, скрытность характера многих подростков, вследствие чего они неохотно обсуждают

проблему с другими людьми и склонны к подавлению негативных эмоциональных переживаний, замыканию в себе, поэтому так важно заниматься терапией акне. У подростков с тяжелым течением акне отмечаются следующие черты личности, обусловливающие формирование нозогенного эмоционального фона (Ritvo E., Del Rosso J., Stillman M. et al., 2011; Rapp D., Brenes G., Feldman S., 2004 г. [178,179]):

- Смущение,
- Мнительность,
- Чувство неловкости,
- Социальная изоляция,
- Страх перед общением с противоположным полом,
- Низкая самооценка,
- Тревожность и раздражительность,
- Фрустрация.

Второй уровень – это отношение к болезни, которое формируется у пациента на основании его представлений о различных аспектах заболевания и таких свойств личности, как указанные выше типы эмоционального реагирования. Отношение к болезни – это более комплексное понятие, чем исходный тип эмоционального реагирования. Неадекватные представления о заболевании до степени патологической фиксации могут формироваться под действием различных событийных или системных факторов: к примеру, могут возникнуть ассоциации с отрицательными примерами из жизни окружающих, перенос отношения к заболеваниям в семье на себя и др. Поэтому отношение к заболеванию может приобретать характер аггравации и патологической фиксации на нём даже при отсутствии отягощенного эмоционального фона. В свою очередь, исходный тип эмоциональной сферы также способен самостоятельно сформировать неадекватное отношение к заболеванию, даже несмотря на отсутствие знакомства ребёнка с объективно негативными

сценариями развития заболеваний и наличием только правильно поданной информации.

Неадекватное отношение к заболеванию, патологическая фиксация на нём является самостоятельным фактором формирования психоэмоциональных расстройств при соматических заболеваниях.

Таким образом, первые два уровня можно назвать предрасполагающими факторами к развитию психоэмоциональных расстройств. Третий уровень вовлеченности представляет собой непосредственно психопатологические реакции и состояния. Они развиваются вследствие взаимодействия факторов первого и второго уровня и тяжести течения соматического заболевания (в отношении угревой болезни – это выраженность сыпи, частота и длительность обострений, а также результативность проводимой терапии). В формирование психоэмоционального растройства вовлекаются пищеварительная, эндокринная и нервная системы. К психопатологическим состояниям относят невротические реакции, неврозы и депрессии. Исходом психопатологических состояний являются психосоматические расстройства (Потекаев Н. Н., Аравийская Е. Р, 2007 [21]). Существует множество их классификаций. Спектр психосоматических расстройств у подростков с акне очень широк, он включает в себя:

- Дисморфофобию (Потекаев Н.Н., 2007 [21]),
- Дисморфоманию [21],
- Ипохондрические расстройства [21],
- Нарушения схемы тела (Bowe W., Doyle A., 2011 [51,52]),
- Тревожные расстройства (Дороженок И. Ю., Матюшенко Е. Н., Монахов С.А.2009 [5,11])
- Социальные фобии (Bez Y., Yesilova Y., 2011; Jafferany M., 2007 [47,48,117]),
- Патомимию (Jafferany M., 2007 [117]),
- Нарушения пищевого поведения (включая нервную анорексию - Bez Y., Yesilova Y., 2011 [47,48]),

- Депрессию (Дороженок И. Ю., Матюшенко Е. Н, Монахов С.А.,2003-2005 [5, 10,11]),
- Суицидальное поведение (Дороженок И. Ю., Матюшенко Е. Н, 2009; Монахов С.А.,2005 [5,10]),
- Обсессивно-компульсивные расстройства (в основном, у больных с экскоррированными акне - Львов А. Н., 2006 [8]),
- Шизотипические расстройства (у больных с экскоррированными акне - Львов А. Н., 2006 [8]).

При этом основными тремя типами психосоматических расстройств, ассоциированных с акне, согласно исследованиям профессора Потекаева Н.Н., служат дисморфофобия, ипохондрические расстройства и дисморфомания [21].

Таким образом, переживания по поводу акне запускают каскад патологических реакций, обусловливающих дальнейшее прогрессирование акне. Имеет место механизм положительной обратной связи, или «замкнутый круг» - психоэмоциональные расстройства провоцируют ухудшение течения акне, что приводит к еще большему нарастанию психологических проблем у пациента.



Рисунок 34. Уровни вовлеченности психоэмоциональной сферы в течение акне у детей и подростков [105].

Помимо собственно личностных факторов, на степень выраженности психоэмоциональных расстройств подростков с акне влияют возраст, пол, тяжесть течения заболевания, взаимоотношения с семьей и обществом и другие психосоциальные факторы (Fabbrocini G., Fried R., Friedman A., 2010, Eichenfield L.F. [86,91]).

Проблема акне у детей, а также у подростков старше 12 лет, в связи с более тяжелым, как правило, течением заболевания, занимает одно из главных мест и требует комплексного подхода для борьбы с воспалительными и невоспалительными элементами акне, независимо от возраста пациентов. Совместная работа педиатров, дерматологов и психологов, а также эндокринологов, гинекологов, маммолога позволяет не только при помощи лекарственных препаратов бороться с данной проблемой, выявить

сопутствующие патологии при акне, но и стабилизировать психоэмоциональное состояние ребенка.

В проведенном нами исследовании дети и родители были мотивированы на успех в лечении. Четко соблюдались инструкции нанесения антиакне препаратов, ухода за кожей, выполнялись все рекомендации по питанию, в связи с чем получены высокие результаты лечения.

Таким образом, совместная работа родителей, детей и врачей, повышает эффективность и пролонгирует не только успех в лечении, но и стабилизацию эмоционального фона ребенка, что подтверждено проведенным нами исследованием.

Выводы

1. Выявлено влияние двух факторов на появление акне у детей и их течение: отягощенная по болезни наследственность у родителей, определяющая раннее возникновение акне, в том числе в грудном и раннем возрасте; и наличие у пациентов препубертатного и пубертатного возраста избыточной массы тела и ожирения, определяющие наиболее тяжелое течение (коэфициент корреляции с количеством воспалительных и невоспалительных элементов $p = 0,002$ у детей 8-12 лет и $p < 0,001$ у детей 13-17 лет).
2. Клинически акне в младенческом и раннем возрасте проявляются преобладанием папуло-пустулезных форм, а у пациентов препубертатного возраста в дебюте болезни - комедональных форм центрофациальной локализации; течение болезни у таких детей преимущественно легкой степени. В пубертатном периоде характерно среднее течение акне с более частым образованием рубцов на фоне полиморфной клинической симптоматики и вовлечением в процесс, помимо кожи лица, области груди и верхней трети спины.
3. Средний дерматологический индекс акне (ДИА) у детей 1 мес – 5 лет и 8 – 12 лет с легкой степенью болезни составил 4,5 и 4,6 баллов, 13-17 лет со средним течением заболевания – 7,5 баллов, что совпадает и с другими признаками тяжести акне.
4. У пациентов всех возрастов с легкой и средней степенью тяжести болезни имеются отклонения от нормальных показателей жирности и повышенное салоотделение по данным себуметрии (максимально до 89 ус. ед. у детей пубертатного возраста). Наиболее высокие показатели жирности были зафиксированы у больных 13-17 лет со средней степенью тяжести акне в области лба до – 85,3 ДИ95% [82 88,5] ус. ед. У больных с легкой степенью акне 8-12 лет максимальный показатель в области лба составил 79 [72,1 85,9] ус. ед.
5. При оценке детей с акне по методу А.В. Прихожан выраженных отклонений в показателях психоэмоциональной сферы по сравнению со здоровыми

школьниками из группы сравнения выявлено не было. При оценке личностной и ситуационной тревожности по шкале Спилберга – Ханина у всех детей выявлен низкий уровень ситуационной тревожности, у большинства детей с легким течением болезни (56%) выявлен низкий уровень личностной тревожности (средний балл 24±2,4), а у пациентов со средне-тяжелым течением болезни в 70% отмечен средний уровень личностной тревожности (38±2,9 балла). Однако, часть детей демонстрировала более высокую личностную тревожность, связанную с акне и нараставшую с возрастом (у 3% детей 11-12 лет зафиксирован высокий уровень – 46±1,9 балла; у 30% подростков 15-17 лет этот показатель доходил до 49±1,9 баллов).

6. При оценке качества жизни по ДДИКЖ на момент начала лечения детей средний показатель во всех группах составил 5,5-5,9 баллов, на фоне лечения у детей наблюдалось снижение показателей до 1,4 баллов ($p<0,05$), Дети, которые получали комбинированное лечение 0,1% Адапаленом с Бензоила пероксидом имели более значимое снижение (до 1 балла) среднего значения ДДИКЖ по сравнению с детьми, получавшими другие варианты комбинированной терапии, таким образом, во всех группах терапия была эффективной по данным ДДИКЖ ($p<0,05$).
7. При оценке качества жизни с использованием вопросника PedsQL, установлена положительная динамика эмоционального и социального функционирования после лечения. При этом, до лечения отмечались большие страдания эмоционального и социального функционирования ($p<0,001$) у детей 13-17 лет в отсутствие выраженных изменений физического и школьного функционирования.
8. В монотерапии акне у детей 1 мес - 5 лет, препарат 15% Азелаиновой кислоты продемонстрировал большую клиническую эффективность по сравнению с топическим антисептиком на основе Цетилпиридиния хлорида моногидрата. В процентном соотношении регресс воспалительных и невоспалительных элементов на фоне лечения Азелаиновой кислотой составил 95%, 98% (дерматологический индекс акне (ДИА) сократился в 2 раза), $p<0,05$, в группе

пациентов, получающих терапию топическим антисептиком, - 78% и 67% (дерматологический индекс акне (ДИА) сократился в 1,5 раза), $p<0,05$.

9. Сравнительный анализ результатов лечения детей препубертатного и пубертатного возраста с акне показал, что эффективность терапии повышается при проведении наружного лечения с использованием средств противовоспалительного действия – топических ретиноидов, особенно в комбинации с 2,5% Бензоила пероксидом. У детей с легким течением акне отмечался высокий регресс воспалительных и невоспалительных элементов - 97% и 93% (ДИА сократился в 2 раза), $p<0,05$, а у детей со средне-тяжелым течением акне - 92% и 94% (ДИА сократился в 4 раза), соответственно, $p<0,01$.

10. Сравнительный анализ показателей себуметрии до и после лечения выявил, что себостатический эффект в большей степени наблюдается в группах, где использовался топический ретиноид, при этом наибольшее снижение активности сальных желез было зафиксировано в группах, получавших лечение фиксированной комбинацией 0,1% Адапалена с 2,5% Бензоила пероксидом (все точки измерения). При использовании комбинированной терапии Топического ретиноида с Топическим антисептиком, снижение продукции кожного сала было менее значительным, однако во всех группах показатели себуметрии в процессе лечения нормализовались и соответствовали таковым в группах сравнения.

11. В группах детей 1 мес – 5лет максимально эффективна монотерапия 15% Азелаиновой кислотой (полная ремиссия у 76% детей, значительное улучшение - у 20%). У детей 8-12 лет и 13-17 лет отмечался наиболее выраженный эффект на фоне терапии фиксированной комбинацией, клиническая ремиссия зарегистрирована у 95% детей со средним течением акне и у 100% детей с легким течением заболевания.

12. При применении Топического антисептика на основе Цетилпиридиния хлорида моногидрата, побочных эффектов не было зарегистрировано. В группе детей 1 мес – 5 лет, получавших монотерапию 15% Азелаиновой кислотой отмечались сухость (24%), жжение (20%) и эритема (12%). Среди побочных

эффектов терапии акне топическим ретиноидом в группе детей, получающих комбинированную терапию Адапаленом с Бензоила пероксидом, значительно более выраженное шелушение отмечено у детей в 57%, сухость в 47%, зуд в 27% случаев. При использовании фиксированной комбинации топического ретиноида с Бензоила пероксидом, преобладал симптом ирритантного дерматита, но менее выраженно, в виде сухости (10%) и шелушения лишь в 23% случаев. Побочные эффекты нивелировались во всех группах к 14 дню лечения и не требовали отмены препарата.

Практические рекомендации

1. Всем детям с акне необходимо проводить оценку индекса массы тела, так как своевременное выявление детей с избыточной массой тела и ожирением и коррекция питания способствуют достижению более быстрого эффекта в лечении акне.
2. Акне следует начинать лечить как можно раньше и эффективнее, чтобы уменьшить вероятность рубцевания и эмоциональных расстройств. Для детей, в связи с особенностями строения кожи, рекомендуется применение препаратов по схеме: первые 2 недели Адапален и Бензоила пероксид наносятся пациентами через день 1 р в день, далее необходимо ежедневное применение 1 р в день до полной клинической ремиссии заболевания и в качестве поддерживающей терапии. Предварительно всем пациентам необходимо назначение увлажняющих средств дважды в день. Наружные ретиноиды рекомендуются к применению у детей в связи с тем, что они эффективны и подтвержденно безопасны, воздействуют на микрокомедоны и на воспалительные акне (Приложение 2).
3. Применение 15% Азелаиновой кислоты у детей может быть рекомендовано, независимо от возраста, в связи с особенностями строения детской кожи и для сокращения возможных побочных эффектов, в первые 2 недели через день, далее ежедневно 2 р в день на протяжении всего лечения и поддерживающей терапии. Применение топического антисептика на основе Цетилпиридиния

хлорида моногидрата безопасно и может быть рекоменовано к применению дважды в день на протяжении всего лечения (Приложение 2).

4. Комбинация топических ретиноидов и Бензоила пероксида показана практически при всех формах акне у детей 8-17 лет, за исключением тяжелых форм. Наружные ретиноиды в сочетании с Бензоила пероксидом в виде фиксированной комбинации являются терапией первого выбора и могут быть также рекомендованы в лечении акне у детей (Приложение 2).

Список научных работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Психоэмоциональное состояние детей и подростков с угревой болезнью. Педиатрическая фармакология, №4, 2012
2. Современные методы лечения угревой болезни у детей. Педиатрическая фармакология, №5, 2013
3. Современное косметическое средство в терапии угревой болезни у детей. Педиатрическая фармакология, №5, 2013
4. Тезисы XVIII Конгресс педиатров России, (Москва, 2015г.):

1. КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ДЕТЕЙ С ЛЕГКИМ И СРЕДНИМ ТЕЧЕНИЕМ АКНЕ. Намазова-Баранова Л. С., Носачева О. А., Геворкян А. К., Торшхоева Р. М.

2. ИНДЕКС МАССЫ ТЕЛА У ДЕТЕЙ С ЛЕГКОЙ И СРЕДНЕЙ СТЕПЕНЬЮ АКНЕ. Намазова-Баранова Л. С., Носачева О. А., Геворкян А. К., Торшхоева Р. М.

3. ДЕТСКИЙ ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИЙ ИНДЕКС КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У ДЕТЕЙ С ЛЕГКИМ И СРЕДНИМ ТЕЧЕНИЕМ АКНЕ. Мурашкин Н.Н., Носачева О. А., Геворкян А. К., Торшхоева Р. М.

Список литературы

1. Алексеева Е.И. Результаты открытого, проводимого в одном центре, нерандомизированного, без группы сравнения, наблюдательного исследования оценки качества жизни у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом, лечившихся этанерцептом в комбинации с метотрексатом / Алексеева Е.И., Бзарова Т.М., Цурикова Н.А., Денисова Р.В. // Вопросы современной педиатрии. 2011. Т. 10. № 6. С. 26-34.
2. Аравийская Е.Р. Ответы на вопросы научного редактора журнала «пластическая хирургия и косметология» Н.А. Полонской в развитие темы статьи «современные аспекты патофизиологии наружной терапии акне» / Е.Р. Аравийская, Е.В. Соколовский // Пластическая хирургия и косметология. 2012. № 4. С. 635-637.
3. Баранов А.А., Изучение качества жизни в педиатрии/ Баранов А.А., Альбицкий В.Ю., Винярская И.В. //Социальная педиатрия, Выпуск 10, М. 2010. Союз педиатров России. С. 1-20.
4. Домбровская Д.К. Целесообразность комбинации наружной антибактериальной терапии и препарата азелаиновой кислоты в лечении больных акне / Д.К. Домбровская, К.Н. Монахов // Вестник дерматологии и венерологии. 2016. № 5. С. 79-83.
5. Дороженок И.Ю. Нозогенные психические расстройства у пациентов с угревой болезнью / И.Ю. Дороженок, Е.Н. Матюшенко // Психические расстройства в общей медицине. 2009. №2. С. 32-36.
6. Корсунская И.М. Терапия акне у женщин на фоне гиперандрогении / И.М. Корсунская, Ю.Э. Доброхотова, З.Э. Рагимова, Т.С. Кузьмина, Н.Н. Потекаев, Б. Баджелан // Дерматология. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2008. № 1. С. 6-9.
7. Кубанова А.А. Системное лечение тяжелых форм акне: опыт использования изотретиноина в Российской Федерации / А.А. Кубанова, Е.Р. Аравийская, Е.В. Соколовский, Е.К. Дворова, Е.И. Фадеева // Вестник дерматологии и венерологии. 2013. № 5. С. 102-114.

8. Львов А.Н. Дерматозы, коморбидные с психическими расстройствами: классификация, клиника, терапия и профилактика. Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук./М. 2006.
9. Матушевская Е.В. Показатели социальной адаптации и качества жизни пациентов с акне / Матушевская Е.В., Загртдинова Р.Н., Бычкова Н.Ю. // Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии. 2013. Т. 8. № 5 (28). С. 25-27.
10. Монахов С. А. Дифференцированная терапия акне с учетом тяжести кожного процесса и спектра психоэмоциональных расстройств. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. М. 2005.
11. Монахов С.А. Психоэмоциональные расстройства у пациентов, страдающих акне / С.А. Монахов, О.Л. Иванов, М.А. Самгин, А.Н. Львов // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2003. № 4. С. 45-52.
12. Мурашкин Н.Н. Антибиотикорезистентность P. Acnes в терапии акне. Пути решения проблемы. // Вестник дерматологии и венерологии. 2013. № 6. С. 128-131.
13. Мурашкин Н.Н. Вопросы эффективности и безопасности применения системных ретиноидов в терапии акне у подростков / Н.Н. Мурашкин, А.М. Иванов, Д.В. Заславский, Т.А. Камилова // Вестник дерматологии и венерологии. 2010. № 5. С. 112-116.
14. Намазова-Баранова Л.С. Акне у детей / Намазова-Баранова Л.С., Мурашкин Н.Н. // Доклад на XVIII Конгрессе педиатров России. Москва. 2015.
15. Намазова-Баранова Л.С. Количественные нормативы когнитивной деятельности у здоровых российских школьников 8-17 лет, обследованных с помощью тестовой компьютерной системы «Психомат» / Намазова-Баранова Л. С., Мурадова О. И., Торшхоева Р. М., Каркашадзе Г. А., Ширяева О. А. // Педиатрическая фармакология. 2012 № 9 (2) С. 80-90.

16. Носачева О.А. Психоэмоциональное состояние детей и подростков с угревой болезнью / О.А. Носачева, Г.А. Каркашадзе, Л.С. Намазова-Баранова // Педиатрическая фармакология. 2012. № 4. С. 42-47.
17. Намазова-Баранова Л.С., Носачева О.А. Современные методы лечения угревой болезни у детей. / О.А. Носачева, Л.С. Намазова-Баранова //Педиатрическая фармакология, №5, 2013
18. Олисова О.Ю. Эффективность системных ретиноидов при акне // Русский медицинский журнал. 2016. Т. 24. № 10. С. 602-606.
19. Олисова О.Ю. Комбинированная терапия акне / О.Ю. Олисова, Е.Ю. Вертиева // Дерматология. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2013. № 4. С. 22-25.
20. Полотебнов А.Г. дерматологические исследования из клиники профессора А.Г. Полотебнова / Полотебнов А.Г. // Т. 1-2. СПБ. 1886-1887
21. Потекаев Н.Н., Аравийская Е.Р. Акне и розацеа. / Н.Н. Потекаев М.: Бином, 2007. 216 с.
22. Потекаев Н.Н. Опыт применения геля Базирон АС в терапии фасциальных и экстрафасциальных проявлений акне / Н.Н. Потекаев, Т.А. Белоусова // «Дерматология». 2008. № 2. С. 9-12.
23. Петеркова В.А., 2014 Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями / Под общей редакцией И.И. Дедова и В.А. Петерковой // Москва, 2014. С. 170-172.
24. Смулевич А.Б. Расстройства личности. / А.Б. Смулевич. М.: Медицинское информационное агентство, 2007. 192 с.
25. Abbott D. H. Developmental origin of polycystic ovary syndrome – a hypothesis / D.H. Abbott, D.A. Dumesic, S. Franks // The Journal of endocrinology. 2002. Vol. 174 (1). P.1-5.
26. Adalatkhah H. Flutamide versus a cyproterone acetate-ethinyl estradiol combination in moderate acne: a pilot randomized clinical trial / H. Adalatkhah, F. Pourfarzi, H. Sadeghi-Bazargani // Clin Cosmet Investig Dermatol. 2011. Vol. 4 P.117-121.

27. Addolorato G. State and trait anxiety and depression in patients affected by gastrointestinal diseases: psychometric evaluation of 1641 patients referred to an internal medicine outpatient setting / G. Addolorato, A. Mirijello, C.D. Angelo, L. Leggio, A. Ferrulli, L. Abenavoli, L. Vonghia, S. Cardone, V. Leso, A. Cossari, E. Capristo, G. Gasbarrini // International journal of clinical practice. 2008. Vol. 62. (7). P. 1063-1069.
28. Adebamowo C.A. High school dietary dairy intake and teenage acne / C.A. Adebamowo, D. Spiegelman, F.W. Danby, A.L. Frazier, W.C. Willett, M.D. Holmes // Journal of the American Academy of Dermatology. 2005. Vol. 52 (2). P.207-214.
29. Adebamowo C.A. Milk consumption and acne in adolescent girls / C.A. Adebamowo, D. Spiegelman, C.S. Berkey et al. // Dermatol Online J. 2006. Vol. 12 (4): 1.
30. Adebamowo C.A. Milk consumption and acne in teenaged boys / C.A. Adebamowo, D. Spiegelman, C.S. Berkey et al. // J Am Acad Dermatol. 2008. Vol. 58. P.787-793.
31. Aktan S. Anxiety, depression, and nature of acne vulgaris in adolescents / S. Aktan, E. Ozmen, B. Sanli // International Journal of Dermatology. 2000. Vol. 39(5). P. 354-357.
32. Alexeyev O.A. Sampling and detection of skin Propionibacterium acnes: current status / O.A. Alexeyev, A.C. Jahns //Anaerobe. 2012. Vol. 18 (5), P. 479-483.
33. Alhusayen R.O. Isotretinoin use and the risk of inflammatory bowel disease: a population-based cohort study / R.O. Alhusayen, D.N. Juurlink, M.M. Mamdani, R.L. Morrow, N.H. Shear, C.R. Dormuth // J Invest Dermatol. 2013. Vol. 133. P. 907-912.
34. Arrington E.A. Combined oral contraceptives for the treatment of acne: a practical guide / E.A. Arrington, N.S. Patel, K. Geranker, S.R. Feldman // Cutis. 2012. Vol. 90(2). P.83-90.

35. Azoulay L. Isotretinoin and the risk of depression in patients with acne vulgaris: a case-crossover study / L. Azoulay, L. Blais, G. Koren, J. LeLorier, A. Bérard // The Journal of clinical psychiatry. 2008. Vol. 69 (4). P. 526-532.
36. Babaeinejad S. Comparison of therapeutic effects of oral doxycycline and azithromycin in patients with moderate acne vulgaris: What is the role of age? / S. Babaeinejad, E. Khodaeiani, R.F. Fouladi // The Journal of dermatological treatment. 2011. Vol. 22 (4). P.206-210.
37. Bahali A.G. The associations between peer victimization, psychological symptoms and quality of life in adolescents with acne vulgaris / A.G. Bahali, K. Bahali, D. Biyik Ozkaya, A. Bilgic, O. Su, N. Onsun // J Eur Acad Dermatol Venereol. 2016. Vol. 30(12). P. 184-186.
38. Balachandrudu B. Hormonal pathogenesis of acne – simplified / B. Balachandrudu, V. Niveditadevi, T.P. Rani // Int J Sci Stu. 2015. Vol. 3. P. 183-185.
39. Baldauff N.H. Polycystic ovary syndrome in adolescent girls / N.H. Baldauff, S.F. Witchel // Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2017. Vol. 24(1). P. 56-66.
40. Bardazzi F. Azithromycin: A new therapeutical strategy for acne in adolescents / F. Bardazzi, F. Savoia, G. Parente, M. Tabanelli, R. Balestri, G. Spadola, E. Dika // Dermatology Online Journal. 2007. Vol. 13 (4). P. 1-12
41. Barnes C.J. A practical approach for the use of oral isotretinoin for infantile acne / C.J. Barnes, L.F. Eichenfield, J. Lee, B.B. Cunningham // Pediatric dermatology. 2005. Vol. 22 (2). P. 166-169.
42. Barrett J.S. Probiotic effects on intestinal fermentation patterns in patients with irritable bowel syndrome / J.S. Barrett, K.E. Canale, R.B. Gearry, P.M. Irving, P.R. Gibson // World journal of gastroenterology. 2008. Vol. 14 (32). P. 5020-5024.
43. Barros B.S. The Use of Cosmeceuticals in Acne: Help or Hoax? / B.S. Barros, A.L. Zaenglein // American Journal of Clinical Dermatology. 2017. P. 1-5 First Online.

44. Bettoli V. Is hormonal treatment still an option in acne today? / V. Bettoli, S. Zauli, A. Virgili // Br J Dermatol. 2015. Vol. 172 (1). P. 37-46.
45. Bettoli V. The epidemiology and comorbidities of severe acne in children aged 0-17 years / V. Bettoli, S. Zauli // The British Journal Of Dermatology [Br J Dermatol]. 2014. Vol. 170 (5). P. 1013-1014.
46. Beylot C. Propionibacterium acnes: an update on its role in the pathogenesis of acne / C. Beylot, N. Auffret, F. Poli et al. // J Eur Acad Dermatol Venereol. 2014. Vol.28 (3). P. 271-278.
47. Bez Y. Predictive Value of Obsessive Compulsive Symptoms Involving the Skin on Quality of Life in Patients with Acne Vulgaris / Y. Bez, Y. Yesilova, M. Arı, M.C. Kaya, G. Alpak, M. Bulut // Acta dermato-venereologica. 2013. P. 1-5
48. Bez Y. High social phobia frequency and related disability in patients with acne vulgaris / Y. Bez, Y. Yesilova, M.C. Kaya, A. Sir // European journal of dermatology : EJD. 2011. Vol. 21 (5). P. 756-760.
49. Bhate K. Epidemiology of acne vulgaris / K. Bhate, H.C. Williams // Br J Dermatol. 2013. Vol.168. P. 474-485.
50. Bissonnette R. Olumacostat glasaretil, a novel topical sebum inhibitor, in the treatment of acne vulgaris: A phase IIa, multicenter, randomized, vehicle-controlled study / R. Bissonnette, Y. Poulin, J. Drew, H. Hofland, J. Tan // J Am Acad Dermatol. 2016. Vol. 76 (1), P. 33-39.
51. Bowe W.P. Acne vulgaris, probiotics and the gut-brain-skin axis - back to the future? / W.P. Bowe, A.C. Logan // Gut pathogens. 2011. Vol. 3 (1). P. 1.
52. Bowe W. Body image disturbance in patients with acne vulgaris / W. Bowe, A. Doyle, C. Crerand et al. // J Clin Aesthet Dermatol. 2011. Vol. 4 (7). P. 35-41.
53. Bree A.F. Acne vulgaris in preadolescent children: recommendations for evaluation // Pediatric Dermatology. 2014. Vol. 31 (1). P. 27-32.
54. Bridger T. Randomized placebo-controlled trial of metformin for adolescents with polycystic ovary syndrome / T. Bridger, S. MacDonald, F. Baltzer, C. Rodd. // Archives of pediatrics & adolescent medicine. 2006. Vol. 60 (3). P. 241-246.

55. Broder-Fingert S. Evaluation of adolescents for polycystic ovary syndrome in an urban population / S. Broder-Fingert, B. Shah, M. Kessler, M. Pawelczak, R. David // Journal of clinical research in pediatric endocrinology. 2009. Vol. 1 (4). P.188-193.
56. Bubna A.K. Metformin – for the dermatologist // Indian J Pharmacol. 2016. Vol. 48 (1). P. 4-10.
57. Bures J. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome / J. Bures, J. Cyrany, D. Kohoutova, M. Förstl, S. Rejchrt, J. Kvetina, V. Vorisek, M. Kopacova // World journal of gastroenterology. 2010. Vol. 16 (24). P. 2978-2990.
58. Burkhart C. G. Treatment of acne vulgaris without antibiotics: tertiary amine-benzoyl peroxide combination vs. benzoyl peroxide alone (Proactiv Solution) / C.G. Burkhart, C.N. Burkhart // International journal of dermatology. 2007. Vol. 46 (1). P. 89-93.
59. Cabrera S. M. Age of thelarche and menarche in contemporary US females: a cross-sectional analysis / S. M. Cabrera, G.M. Bright., J.W. Frane., S. L. Blethen., P. A. Lee // Journal of pediatric endocrinology & metabolism. 2013. JPEM. P. 1-5.
60. Cantatore-Francis J.L. Childhood acne: evaluation and management / J.L. Cantatore-Francis, S.A Glick. // Dermatol Ther. 2006. Vol. 19 (4). P. 202-209.
61. Chan C.S. Systemic and barrier contraceptives for the dermatologist: a review / C.S., M. Chan Harting, T. Rosen // Int J Dermatol. 2009. Vol. 48. P.795-814.
62. Chang S. E. Treatment of acne papules and pustules in Korean patients using an intense pulsed light device equipped with a 530-to 750-nm filter / S.E. Chang, S.J. Ahn, D.Y. Rhee et al. // Dermatol Surg. 2007. Vol. 33. P 676-679.
63. Choi C.W. Subjective facial skin type, based on the sebum related symptoms, can reflect the objective casual sebum level in acne patients / C.W. Choi, J.W. Choi, S.W. Youn // Skin Res Technol. 2013. Vol. 19. P. 176-182.
64. Ciampelli M. Impact of insulin and body mass index on metabolic and endocrine variables in polycystic ovary syndrome / M. Ciampelli., A.M. Fulghesu, F. Cucinelli, V. Pavone, E. Ronsisvalle, M. Guido, A. Caruso, A. Lanzone. // Metabolism: clinical and experimental. 1999. Vol. 48 (2). P.167-172.

65. Contopoulos-Ioannidis D.G. Effect of long-term antibiotic use on weight in adolescents with acne. / D.G. Contopoulos-Ioannidis, C. Ley, W. Wang, T. Ma, C. Olson, X. Shi, H.S. Luft // J Antimicrob Chemother. 2016. Vol. 71(4). P. 1098-1105.
66. Cooper A.J. Modern management of acne / A.J. Cooper, V.R. Harris // Med J Aust. 2017. Vol. 206(1). P. 41-45.
67. Costello M. F. Metformin versus oral contraceptive pill in polycystic ovary syndrome: a Cochrane review / M.F. Costello, B. Shrestha, J. Eden, N. P. Johnson, P. Sjoblom // Human reproduction (Oxford, England). 2007. Vol. 22 (5). P.1200-1209.
68. Davis S.A. Common use of prescription off-label acne therapy in children younger than 12 years old / S.A. Davis, D.P. Krowchuk, S.R. Feldman // Pediatric Dermatology [Pediatr Dermatol]. 2014. Vol. 31 (5). P. 551-555.
69. Davis S.A. Trends in Ambulatory Health Care Usage for Adult Acne / S.A. Davis, K.E. Huang, S.R. Feldman // Journal Of Cutaneous Medicine And Surgery [J Cutan Med Surg]. 2015.Vol. 19 (4). P. 377-379.
70. Davis S.A. Treatment of preadolescent acne in the United States: an analysis of nationally representative data / S.A. Davis, L.F. Sandoval, C.J. Gustafson, S.R. Feldman, K.M. Cordoro // Pediatric Dermatology [Pediatr Dermatol]. 2013. Vol. 30 (6). P. 689-694.
71. Del Rosso J.Q. Comparative efficacy and tolerability of dapsone 5% gel in adult versus adolescent females with acne vulgaris / J.Q. Del Rosso, L. Kircik, C.J. Gallagher // J Clin Aesthet Dermatol. 2015. Vol. 8. P.31-37.
72. Deplewski D. Role of hormones in pilosebaceous unit development / D. Deplewski, R.L. Rosenfield // Endocr Rev. 2000. Vol. 21(4). P. 363-392.
73. Di Landro A. 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, et al. // J Am Acad Dermatol. 2012. Vol. 67. P. 1129-1135.

74. Do. J. E. Psychosocial Aspects of Acne Vulgaris: A Community-based Study with Korean Adolescents / J.E. Do, S.M. Cho, S.I. In, K.Y. Lim, S. Lee, E.S. Lee // Annals of dermatology. 2009. Vol. 21 (2). P. 125-129.
75. Domínguez J. Topical isotretinoin vs. topical retinoic acid in the treatment of acne vulgaris / J. Domínguez, M.T. Hojyo, J.L. Celayo, L. Domínguez-Soto, F. Teixeira // International journal of dermatology. 1998. Vol. 37 (1). P. 54-55.
76. Draelos Z.D. The effect of a daily facial cleanser for normal to oily skin on the skin barrier of subjects with acne // Cutis; cutaneous medicine for the practitioner. 2006. Vol. 78 (1). P. 34-40.
77. Dreno B. Adapalene 0.1%/benzoyl peroxide 2.5% gel reduces the risk of atrophic scar formation in moderate inflammatory acne: a split-face randomized controlled trial / B. Dreno, J. Tan, M. Rivier, P. Martel, R. Bissonnette // J Eur Acad Dermatol Venereol. 2016. P. 1-8
78. Dreno B. Adult female acne: a new paradigm / B. Dreno, A. Layton, C. Zouboulis et al. // J Eur Acad Dermatol Venereol. 2013. Vol. 27. P. 1063-1070.
79. Dreno B. Efficacy and safety of clindamycin phosphate 1.2%/tretinoin 0.025% formulation for the treatment of acne vulgaris: pooled analysis of data from three randomised, double-blind, parallel-group, phase III studies / B. Dreno, V. Bettoli, F. Ochsendorf et al. // Eur J Dermatol. 2014. Vol. 24. P. 201-209.
80. Dressler C. Which treatment options do acne patients prefer? / C. Dressler, S. Rosumeck, A. Nast // J Deutsche Dermatologische Gesellschaft. 2016. Vol. 1 P. 1
81. Eichenfield L.F. Safety and efficacy of clindamycin phosphate 1,2%-Benzoyil peroxide 3% fixed-dose combination gel for the treatment of acne vulgaris: a phase 3, multicenter, randomized, double-blind, active- and vehicle-controlled study / L. F. Eichenfield, A.B. Alio Saenz // J Drugs Dermatol. 2011. Vol. 12. P. 1382-1396.
82. Eichenfield L.F. Tretinoin microsphere gel 0.04% pump for treating acne vulgaris in preadolescents: a randomized, controlled study / L.F. Eichenfield, A.A. Hebert,

L. Schachner, A.S. Paller, A.B. Rossi, A.W. Lucky // Pediatric dermatology. 2012. Vol. 29 (5). P. 598-604.

83. Eichenfield L.F. Preadolescent moderate acne vulgaris: a randomized trial of the efficacy and safety of topical adapalene-benzoyl peroxides / L.F. Eichenfield, Z. Draelos, A.W. Lucky, A. A. Hebert, J. Sugarman, L. Stein Gold, D. Rudisill, H. Liu, V. Manna // Journal of drugs in dermatology. 2013. Vol. 12 (6). P. 611-618.
84. Eichenfield L.F. Safety and efficacy of clindamycin phosphate 1.2%-benzoyl peroxide 3% fixed-dose combination gel for the treatment of acne vulgaris: a phase 3, multicenter, randomized, double-blind, active- and vehicle-controlled study / L.F. Eichenfield, A.B. Alió Sáenz // Journal of drugs in dermatology. 2011. Vol. 10 (12). P. 1382-1396.
85. Eichenfield L.F. Evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of pediatric acne / L.F. Eichenfield, A.C. Krakowski, C. Piggott et al. // Pediatrics. 2013. Vol. 131 (3). P. 163-186.
86. Eichenfield L.F. Diagnosis and evaluation of acne / L.F. Eichenfield, J.F. Jr. Fowler, S.F. Friedlander et al. // Semin Cutan Med. 2010. Vol. 29 (2). Suppl. P. 5-8.
87. Eichenfield L.F. Study of the efficacy and tolerability of 0.04% tretinoin microsphere gel for preadolescent acne / L.F. Eichenfield. C. Matiz, A. Funk, S. W. Dill // Pediatrics. 2010. Vol. 125 (6). P.1316-1323.
88. Ellis R.M. Potential barriers to adherence in pediatric dermatology / R.M. Ellis, L.H. Koch, E. McGuire, J.V. Williams // Pediatric dermatology. 2011. Vol. 28 (3). P. 242-244.
89. Etminan M. Isotretinoin and risk for inflammatory bowel disease: a nested case-control study and meta-analysis of published and unpublished data / M. Etminan, S.T. Bird, J.A. Delaney, B. Bressler, J.M. Brophy // JAMA Dermatol. 2013. Vol. 149. P. 216-220.
90. Fabbrocini G. Acne Scars: Pathogenesis, Classification and Treatment / G. Fabbrocini, M. Annunziata, V. D'Arco et al. // Dermatol Res Pract. 2010. Vol. 1 P. 1-13.

91. Faloia E. Treatment with a gonadotropin-releasing hormone agonist in acne or idiopathic hirsutism / E. Faloia, S. Filipponi, V. Mancini, P. Morosini, R. De Pirro // J Endocrinol Invest. 1993. Vol. 16 (9). P. 675–677.
92. Firoz B.F. Toxic epidermal necrolysis: five years of treatment experience from a burn unit / B.F. Firoz, J.S. Henning, L.A. Zarzabal, B.H. Pollock / J Am Acad Dermatol. 2012. Vol. 67. P. 630-635.
93. Freeman M. P. Omega-3 fatty acids in major depressive disorde // The Journal of clinical psychiatry. 2009. Vol. 70 (5). P. 7-11.
94. Friedlander S.F. Acne epidemiology and pathophysiology / S.F. Friedlander, L. F. Eichenfield, J.F. Fowler, R.G. Fried, M.L. Levy, G.F. Webster // Seminars in cutaneous medicine and surgery. 2010. Vol. 29 (2). P. 2-4.
95. Fruzzetti F. Comparison of two insulin sensitizers, metformin and myo-inositol, in women with polycystic ovary syndrome (PCOS) / F. Fruzzetti, D. Perini, M. Russo, F. Bucci, A. Gadducci // Gynecol Endocrinol. 2016. Vol. 3. P. 1-4.
96. Ganceviciene R. The role of neuropeptides in the multifactorial pathogenesis of acne vulgaris / R. Ganceviciene, M. Böhm, S. Fimmel, C.C. Zouboulis. // Dermato-Endocrinology. - Jun. 2009. - vol. 1. - no. 3.- P. 170–176.
97. Ghosh S. Profiling and hormonal therapy for acne in women / S. Ghosh, S. Chauduri, V.K. Jain, K. Aggarwal // Indian J Dermatol. 2014. Vol. 59 (2). P. 107-115.
98. Gollnick H.P. Pathophysiology and management of acne / H.P. Gollnick B. Dreno // J Eur Acad Dermatol Venereol. 2015. Vol. 29(4)/ P. 1-2.
99. Gollnick H.P. From new findings in acne pathogenesis to new approaches in treatment // J Eur Acad Dermatol Venereol. 2015. Vol. 29(5). P. 1-7
100. González Gili L.O. Pseudotumor cerebri secondary to consumption of minocycline in a pediatric patient / L.O. González Gili, I.R. Buffone, L.E. Carrara // Archivos Argentinos De Pediatría. 2016. Vol. 114 (2). P. 78-83.
101. Grossi E. The constellation of dietary factors in adolescent acne: a semantic connectivity map approach / E. Grossi, S. Cazzaniga, S. Crotti, L. Naldi // J Eur Acad Dermatol Venereol. 2016. Vol. 30 (1). P. 96-100.

102. Halvorsen J.A. Is the association between acne and mental distress influenced by diet? Results from a cross-sectional population study among 3775 late adolescents in Oslo, Norway / J.A. Halvorsen, F. Dalgard, M. Thoresen, E. Bjertness, L. Lien // BMC public health. 2009. Vol. 9 (1). P. 340.
103. Hello M. Infantile acne: a retrospective study of 16 cases / M. Hello, S. Prey, C. Léauté-Labrèze, A. Khammari, B. Dreno, J.F. Stalder, S. Barbarot // Pediatric dermatology. 2008. Vol. 25 (4). P. 434-438.
104. Henderson M. Skin-of-Color Epidemiology: A Report of the Most Common Skin Conditions by Race / M. Henderson, J. Abboud, C.M. Cogan et al. // Pediatric Dermatology. 2012. Vol. 29 P. 6
105. Hensby C. The in vivo and in vitro anti-inflammatory activity of CD271: a new retinoid-like modulator of cell differentiation / C. Hensby, D. Cavey, M. Bouclier, A. Chatelus, D. Algate, J. Eustache, B. Shroot // Agents and actions. 1990. Vol. 29 (1-2). P. 56-58.
106. Hensley D. Tolerability of a Skin Care Regimen Formulated for Acne-Prone Skin in Children / D. Hensley, M.H. Meckfessel // Pediatric Dermatology. 2015. Vol. 32 (4). P. 501-505.
107. Hester C. Medication Adherence in Children and Adolescents with Acne Vulgaris in Medicaid: A Retrospective Study Analysis / C. Hester, C. Park // Pediatric Dermatology. 2016. Vol. 33 (1). P. 49-55.
108. Hodgkiss-Harlow C.J. Effective monitoring of isotretinoin safety in a pediatric dermatology population: a novel ‘patient symptom survey’ approach / C.J. Hodgkiss-Harlow, L.F. Eichenfield, M.A. Dohil // Journal of the American Academy of Dermatology. 2011. Vol. 65 (3). P. 517-524.
109. Hong S.B. Topical aminolevulinic acid-photodynamic therapy for the treatment of acne vulgaris / S.B. Hong, M.H. Lee // Photodermatol Photoimmunol Photomed. 2005. Vol. 21.P. 322-325.
110. Hughes H. Treatment of acne vulgaris by biofeedback relaxation and cognitive imagery / H. Hughes, G.F. Lawlis, B.W. Brown, J. E. Fulton //Journal of Psychosomatic Research. 1983. Vol. 27 (3). P. 185-191.

111. Husein H. -ElAhmed. Management of acne vulgaris with hormonal therapies in adult female patients // Dermatol Ther. 2015. Vol. 28(3). P. 166-172.
112. Ibanez L. Additive Effects of Insulin-Sensitizing and Anti-Androgen Treatment in Young, Nonobese Women with Hyperinsulinism, Hyperandrogenism, Dyslipidemia, and Anovulation // Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2002. Vol. 87 (6). P. 2870-2874.
113. Ibanez. L. Ethinylestradiol-Drospirenone, Flutamide-Metformin, or Both for Adolescents and Women with Hyperinsulinemic Hyperandrogenism: Opposite Effects on Adipocytokines and Body Adiposity // Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2004. Vol. 89 (4). P.1592-1597.
114. Imahiyerobo-Ip J.I. Changing the topography of acne with topical medications / J.I. Imahiyerobo-Ip, J.G. Dinulos // Current opinion in pediatrics. 2011. Vol. 23 (1). P. 121-125.
115. Ismail N.H. High glycemic load diet, milk and ice cream consumption are related to acne vulgaris in Malaysian young adults: a case control study / N.H. Ismail, Z.A. Manaf, N.Z. Azizan // BMC Dermatol. 2012. Vol. 12. P. 13
116. Jafferany M. Psychodermatology: a guide to understanding common psychocutaneous disorders // Primary care companion to the Journal of clinical psychiatry. 2007. Vol. 9 (3). P. 203-213.
117. Jahns A. C. An increased incidence of Propionibacterium acnes biofilms in acne vulgaris: a case-control study / A.C. Jahns, B. Lundskog, R. Ganceviciene, R. H. Palmer, I. Golovleva, C.C. Zouboulis, A. McDowell, S. Patrick, O.A. Alexeyev, // The British journal of dermatology. 2012. Vol. 167 (1). P. 50-58.
118. Jaisamrarn U. A comparison of multiphasic oral contraceptives containing norgestimate or desogestrel in acne treatment: a randomized trial / U. Jaisamrarn, S. Chaovisitsaree, S. Angsuwathana, O. Nerapusee // Contraception. 2014. Vol. 90. P. 535-541.
119. Jorizzo J. Tretinoin microsphere gel in younger acne patients / J. Jorizzo, R. Grossman, M. Nighland // J Drugs Dermato. 2008. Vol. 7. P. 9-13.

120. Juhlin L. Fibrin microclot formation in patients with acne / L. Juhlin, G. Michaëlsson // Acta dermato-venereologica. 1983. Vol. 63 (6). P. 538-540.
121. Kainz J.T. Azelainsäure 20 % Creme: Auswirkung auf Lebensqualität und Krankheitsaktivität bei erwachsenen Patientinnen mit Acne vulgaris / J.T. Kainz, G. Berghammer, P. Auer-Grumbach, V. Lackner, S. Perl-Convalexius, R. Popa, B. Wolfesberger // J Dtsch Dermatol Ges. 2016. Vol. 14(12). P. 1249-1260.
122. Karciauskiene J. Beliefs, perceptions, and treatment modalities of acne among schoolchildren in Lithuania: a cross-sectional study / J. Karciauskiene, S. Valiukeviciene // International Journal Of Dermatology. 2015. Vol. 54 (3). P. 70-78.
123. Karpa K.D. Adverse Effects of Common Drugs: Children and Adolescents / K.D. Karpa, T.M. Felix, P.R. Lewis // FP Essentials. 2015. Vol. 436. P. 17-22.
124. Katzman M. Acne vulgaris: nutritional factors may be influencing psychological sequelae / M. Katzman, A.C. Logan // Medical hypotheses. 2007. Vol. 69 (5). P. 1080-1084.
125. Kjeldstad B. An action spectrum for blue and near ultraviolet inactivation of Propionibacterium acnes; with emphasis on a possible porphyrin photosensitization / B. Kjeldstad, A. Johnsson // Photochem Photobiol. 1986. Vol. 43. P. 67-70.
126. Koltun W. Treatment of moderate acne vulgaris using a combined oral contraceptive containing ethinylestradiol 20 mug plus drospirenone 3 mg administered in a 24/4 regimen: a pooled analysis / W. Koltun, J.M. Maloney, J. Marr, M. Kunz. // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2011. Vol. 155. P. 171-175.
127. Kose. O. Adapalene gel 0.1% in the treatment of infantile acne: an open clinical study / O. Kose, E. Koç, E. Arca // Pediatric dermatology. ГОД. Vol. 25 (3). P. 383-386.
128. Krakowski A.C. Pediatric acne : Clinical presentations, evaluation, and management / A.C. Krakowski, L.F. Eichenfield // Journal of drugs in dermatology. 2007. Vol. 6 (6). P. 589-593.
129. Kwon H.H. Clinical and histological effect of a low glycaemic load diet in treatment of acne vulgaris in Korean patients: a randomized, controlled trial /

H.H. Kwon, J.Y. Yoon, J.S. Hong, J.Y. Jung, M.S. Park, D.H. Suh // Acta Derm Venereol. 2012. Vol. 92. P. 241-246.

130. Lai J.J. The role of androgen and androgen receptor in the skin-related disorders / J.J. Lai, P. Chang, K.P. Lai, L. Chen, C. Chang // Arch Dermatol Res. 2012. Vol. 304. P. 499-510.
131. Lakshmi C. Hormone therapy in acne // Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2013. Vol. 79. P. 322-337.
132. Langner A. A randomized, single-blind comparison of topical clindamycin + benzoyl peroxide (Duac) and erythromycin + zinc acetate (Zineryt) in the treatment of mild to moderate facial acne vulgaris / A. Langner, R. Sheehan-Dare, A. Layton // Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2007. Vol. 21 (3). P. 311-319.
133. Lauritano E. C. Small intestinal bacterial overgrowth and intestinal permeability / E.C. Lauritano, V. Valenza, L. Sparano, E. Scarpellini, M. Gabrielli, A. Cazzato, P.M. Ferraro, A. Gasbarrini // Scandinavian journal of gastroenterology. 2010. Vol. 45 (9). P. 1131-1132.
134. Legro R.S. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline / R.S. Legro, S.A. Arslanian, D.A. Ehrmann et al. // J Clin Endocrinol Metab. 2013. Vol. 98. P. 4565-4592
135. Leyden J. J. A review of the use of combination therapies for the treatment of acne vulgaris // Journal of the American Academy of Dermatology. 2003. Vol. 49 (3). P. 200-210.
136. Leyden J.J. A randomized, phase 2, dose-ranging study in the treatment of moderate to severe inflammatory facial acne vulgaris with doxycycline calcium / J.J. Leyden, S. Bruce, C.S. Lee et al // J Drugs Dermatol. 2013. Vol. 12. P. 658-663.
137. Lombardo L. Increased incidence of small intestinal bacterial overgrowth during proton pump inhibitor therapy / L. Lombardo, M. Foti, O. Ruggia, A. Chiecchio // Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association. 2010. Vol. 8 (6). P.504-508.

138. Lopez I. Acne Knowledge of Hispanic Parents of Teenagers with Mild to Moderate Acne / I. Lopez, L.Jr. Zapata, J.J. Sosa, C. Rodgers // Pediatr Dermatol. 2016. Vol. 33 (5). P. 292-293.
139. Lowenstein EJ. Diagnosis and management of the dermatologic manifestations of the polycystic ovary syndrome // Dermatol Ther. 2006. Vol. 19(4). P. 210-223.
140. Lu P.H. Body mass index is negatively associated with acne lesion counts in Taiwanese women with post-adolescent acne / P.H. Lu, C.H. Hsu // Journal Of The European Academy Of Dermatology And Venereology. 2015. Vol. 29 (10). P. 2046-2050.
141. Lucky. A. A review of infantile and pediatric acne // Dermatology. – 1998. Vol. 196. P. 95–97
142. Maes M. The gut-brain barrier in major depression: intestinal mucosal dysfunction with an increased translocation of LPS from gram negative enterobacteria (leaky gut) plays a role in the inflammatory pathophysiology of depression / M.Maes, M. Kubera, J.C. Leunis // Neuro endocrinology letters. 2008. Vol. 29 (1). P. 117-124.
143. Makrantonaki E. An update on the role of the sebaceous gland in the pathogenesis of acne / E. Makrantonaki, R. Ganceviciene, C. Zouboulis // Dermato-endocrinology. 2011. Vol. 3 (1). P. 41-49.
144. Mancini A. J. Acne life cycle: the spectrum of pediatric disease / A.J. Mancini, H.E. Baldwin, L.F. Eichenfield, S.F. Friedlander, A.C. Yan // Seminars in cutaneous medicine and surgery. 2011. Vol. 30 (3). P. 2–5.
145. Margolis D.J. Association of pharyngitis with oral antibiotic use for the treatment of acne: a cross-sectional and prospective cohort study / D.J. Margolis, M. Fanelli, E. Kupperman et al. // Arch Dermatol. 2012. Vol. 148. P. 326-332.
146. Maroñas-Jiménez L. Pediatric Acne: Clinical Patterns and Pearls / L. Maroñas-Jiménez, A.C. Krakowski / Dermatol Clin. 2016. Vol. 34 (2). P. 195-202.

147. Mastorakos G. Polycystic ovary syndrome in adolescents: current and future treatment options / G. Mastorakos, I. Lambrinoudaki, G. Creatsas // Paediatric drugs. 2006. Vol. 8 (5). P. 311-318.
148. Matiz C. An open-label study to assess the efficacy and tolerability of tretinoin gel microsphere 0,04% in a pump dispenser in early and preadolescents / C. Matiz, A. Funk, L. Eichenfield et al. // American Academy of Dermatology 68th Annual Meeting Abstract Book Abstract. 2010. March 5-9. P. 714.
149. McDowell A. An expanded multilocus sequence typing scheme for propionibacterium acnes: investigation of 'pathogenic', 'commensal' and antibiotic resistant strains / A. McDowell, E. Barnard, I. Nagy, A. Gao, S. Tomida, H. Li, A. Eady, J. Cove, C. E. Nord, S. Patrick // PloS one. 2012. Vol. 7 (7). p. 41-48.
150. Melnik B. C. Role of insulin, insulin-like growth factor-1, hyperglycaemic food and milk consumption in the pathogenesis of acne vulgaris / B. C. Melnik, G. Schmitz // Experimental dermatology. 2009. Vol. 18 (10). P. 833-841.
151. Misery L. Isotretinoin and adolescent depression / L. Misery, N. Feton-Danou, A. Consoli, M. Chastaing, S. Consoli, M. Schollhammer //Annales de dermatologie et de vénéréologie. 2012. Vol. 139 (2). P. 118-123.
152. Moghetti P. Metformin effects on clinical features, endocrine and metabolic profiles, and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled 6-month trial, followed by open, long-term clinical evaluation / P. Moghetti, R. Castello, C. Negri, F. Tosi, F. Perrone, M. Caputo, E. Zanolin, M. Muggeo //The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2000. Vol. 85 (1). P. 139-146.
153. Moon S.H. Antibiotic resistance of microbial strains isolated from Korean acne patients / S.H. Moon, H.S. Roh, Y.H. Kim et al. // J Dermatol. 2012. Vol. 39. P. 833-837.
154. Moore A. Efficacy and safety of subantimicrobial dose, modified-release doxycycline 40 mg versus doxycycline 100 mg versus placebo for the treatment of inflammatory lesions in moderate and severe acne: a randomized, double-blinded,

controlled study / A. Moore, M. Ling, A. Bucko, V. Manna, M.J. Rueda // J Drugs Dermatol. 2015. Vol. 14. P. 581-586.

155. Murillo N. Skin microbiota: overview and role in the skin diseases acne vulgaris and rosacea / N. Murillo, D. Raoult // Future microbiology. 2013. Vol. 8 (2). P. 209-222.
156. Nast A. Risk of complications due to anticoagulation during dermatosurgical procedures: a systematic review and meta-analysis / A. Nast, H. Ernst, S. Rosumeck, R. Erdmann, A. Jacobs, B. Sporbeck // J Eur Acad Dermatol Venereol. 2014. Vol. 28(12). P.1603-1609.
157. Nevoralova Z. Mood changes, depression and suicide risk during isotretinoin treatment: a prospective study / Z. Nevoralova, D. Dvorakova // Int J Dermatol. 2013. Vol. 52. P. 163-168.
158. Nguyen C.M. The psychosocial impact of acne, vitiligo, and psoriasis: a review / C.M. Nguyen, K. Beroukhim, M.J. Danesh, A. Babikian, J. Koo, A. Leon // Clin Cosmet Investig Dermatol. 2016. Vol. 9. P. 383-392.
159. Nguyen C.M. Psychodermatologic Effects of Atopic Dermatitis and Acne: A Review on Self-Esteem and Identity / C.M. Nguyen, J. Koo, K.M. Cordoro // Pediatr Dermatol. 2016. Vol. 33(2). P. 129-135.
160. Niemeier V. Acne vulgaris-psychosomatic aspects / V. Niemeier, J. Kupfer, U. Gieler // Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. 2006. Vol. 4 (12). P. 1027-1036.
161. Nikolakis G. Bacterial Colonization in Hidradenitis Suppurativa/Acne Inversa: A Cross-sectional Study of 50 Patients and Review of the Literature / G. Nikolakis, A.I. Liakou, S. Bonovas, H. Seltmann, N. Bonitsis, O. Join-Lambert, T. Wild, I. Karagiannidis, S. Zolke-Fischer, K. Langner, C.C. Zouboulis. Acta Derm Venereol. 2016. Vol. 24. P. 1-3.
162. Nishimura G. Generalized metaphyseal modification with cone-shaped epiphyses following long-term administration of 13-cis-retinoic acid / G. Nishimura, H. Mugishima, J. Hirao, M. Yamato // European journal of pediatrics. 1997. Vol. 156 (6). P. 432-435.

163. Noroozzadeh M. A Comparison of Sexual Function in Women with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) Whose Mothers Had PCOS During Their Pregnancy Period with Those Without PCOS / M. Noroozzadeh, F. Ramezani Tehrani, M. Bahri Khomami, F. Azizi // Arch Sex Behav. 2017. Vol. 1. P.234.
164. Ogunbiyi A. Acne keloidalis nuchae: prevalence, impact, and management challenges //Clin Cosmet Investig Dermatol. 2016. Vol. 9. P. 483-489.
165. Olsen J.R. Quality of life impact of childhood skin conditions measured using the Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI): a meta-analysis / J.R. Olsen, J. Gallacher, A.Y. Finlay, V. Piguet, N.A. Francis // Br J Dermatol. 2016. Vol. 174(4). P. 853-861.
166. Owczarek W. Antibiotic therapy in skin diseases / W. Owczarek, A. Wydrzyńska, E. Paluchowska // Polski merkuriusz lekarski : organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego. 2011. Vol. 30 (179). 367-372.
167. Palomba S. Evidence-based and potential benefits of metformin in the polycystic ovary syndrome: a comprehensive review / S. Palomba, A. Falbo, F. Zullo, F. Orio// Endocrine reviews. 2009. Vol. 30 (30). P.1-50.
168. Panconesi E. Psychotherapeutic Approach in Acne Treatment / E. Panconesi, G. Hautmann // Dermatology. 1998. Vol. 196 (1). P. 116-118.
169. Pariser D.M. An aqueous gel fixed combination of clindamycin phosphate 1.2% and benzoyl peroxide 3.75% for the once-daily treatment of moderate to severe acne vulgaris / D.M. Pariser, P. Rich, F.E. Cook-Bolden, A. Korotzer // J Drugs Dermatol. 2014. Vol. 13. P. 1083-1089.
170. Park M.Y. Analysis of Korean acne patients according to age groups based on two multicenter studies / M.Y. Park, K.H. Kim, H. Kang, Y.C. Kye // J Dermatol. 2016. Vol. 2. P. 1-12.
171. Pickett K. Education to improve quality of life of people with chronic inflammatory skin conditions: a systematic review of the evidence / K. Pickett, G. Frampton, E. Loveman // The British Journal Of Dermatology. 2016. Vol. 174 (6). P. 1228-1241.

172. Posso-De Los Rios C.J. New insights into pustular dermatoses in pediatric patients / C.J. Posso-De Los Rios, E. Pope // Journal Of The American Academy Of Dermatology. 2014. Vol. 70 (4). P. 767-773.
173. Poulin Y. 6-month maintenance therapy with adapalene-benzoyl peroxide gel prevents relapse and continuously improves efficacy among patients with severe acne vulgaris: results of a randomized controlled trial / Y. Poulin, N.P. Sanchez, A. Bucko et al. // Br J Dermatol. 2011. Vol. 164. P.1376-1382.
174. Que S.K. Acne: Kids are not just little people / S.K. Que, D.L. Whitaker-Worth, M.W. Chang // Clin Dermatol. 2016. Vol. 34 (6). P. 710-716.
175. Quigley E.M. Small intestinal bacterial overgrowth: roles of antibiotics, prebiotics, and probiotics / E.M. Quigley, R. Quera // Gastroenterology. 2006. Vol. 130 (2). P. 78-90.
176. Ralph H.J. Effects of omega-3 fatty acid deficiency on rat intestinal structure and microbiology - Tags: OMEGA-3 fatty acids ESSENTIAL fatty acid deficiency / H.J. Ralph, D.H. Volker, J. Chin // Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition. 2004. Vol. 13. P. 79.
177. Rapp D. A. Anger and acne: implications for quality of life, patient satisfaction and clinical care / D.A Rapp, G.A. Brenes, S.R. Feldman, A.B. Fleischer, G.F. Graham, M.Dailey, S.R. Rapp // The British journal of dermatology. 2004. Vol. 151 (1). P. 183-189.
178. Ritvo E. Psychosocial judgements and perceptions of adolescents with acne vulgaris: A blinded, controlled comparison of adult and peer evaluations / E. Ritvo, J. Q. Del Rosso, M.A. Stillman, C. La Riche // BioPsychoSocial medicine. 2011. Vol. 5 (1). P.11.
179. Romańska-Gocka K. The possible role of diet in the pathogenesis of adult female acne / K. Romańska-Gocka, M. Woźniak, E. Kaczmarek-Skamira, B. Zegarska // Postepy Dermatol Alergol. 2016. Vol. 33(6). P. 416-420.
180. Rubin M. G. Acne vulgaris, mental health and omega-3 fatty acids: a report of cases / M.G., Rubin K. Kim, A.C. Logan // Lipids in health and disease. 2008. – Vol. 7. P. 36.

181. Saleh B.O. Role of growth hormone and insulin-like growth factor-I in hyperandrogenism and the severity of acne vulgaris in young males // Saudi Med J. 2012. Vol. 33. P. 1196-1200.
182. Sathakis V. Descriptive epidemiology of acne vulgaris in the community / V. Sathakis, M. Kilkenny, R. Marks et al. // Australas J Dermatol. 1997. Vol. 38. P. 115.
183. Schafer F. Antimicrobial susceptibility and genetic characteristics of Propionibacterium acnes isolated from patients with acne / F. Schafer, F. Fich, M. Lam, C. Gárate, A. Wozniak, P. Garcia // International journal of dermatology. 2013. Vol. 52 (4). P. 418-425.
184. Schneider M.R. Sebocytes, multifaceted epithelial cells: lipid production and holocrine secretion / M.R. Schneider, R. Paus // Int J Biochem Cell Biol. 2010. Vol. 42 (2). P.181-185.
185. Scheinfeld N. Epiduo (adapalene 0.1% and benzoyl peroxide 2.5%) approval in children 9 years and older // Skinmed. 2013. Vol. 11 (5). P. 295-296.
186. Shenefelt P. Psychological interventions in the management of common skin conditions // Psychology Research and Behavior Management. 2010. Vol. 3. P. 51-63.
187. Sinnott S.J. Antibiotics and acne: an emerging iceberg of antibiotic resistance? / S.J. Sinnott, K. Bhate, D.J. Margolis, S.M. Langan / Br J Dermatol. 2016. Vol. 175(6). P. 1127-1128.
188. Smith R.N. A low-glycemic-load diet improves symptoms in acne vulgaris patients: a randomized controlled trial / R.N. Smith, N.J. Mann, A. Braue, H. Mäkeläinen, G.A. Varigos.// The American journal of clinical nutrition. 2007. Vol. 86 (1). P. 107-115.
189. Smithard A. Acne prevalence, knowledge about acne and psychological morbidity in mid-adolescence: a community-based study / A. Smithard, C. Glazebrook, H. C. Williams // British Journal of Dermatology. 2001. Vol. 145 (2). P. 274-279.

190. Stein Gold L.F. Acne: What's New // Semin Cutan Med Surg. 2016. Vol. 35(6). P. 114-116.
191. Stokes J. The effect on the skin of emotional and nervous states: theoretical and practical consideration of a gastrointestinal mechanism / J. Stokes, D. Pillsbury // Arch Dermatol Syphilol. 1930. Vol. 22. P. 962-993.
192. Strickler A. Complement Fixation in Acne Vulgaris / A. Strickler, J. Kolmer, J. F. Scamberg // Jour. Cutan. Dis. 1916. Vol. 34. P. 166-178.
193. Suh D.H. What's new in the physiopathology of acne / D.H. Suh, H.H. Kwon // Br .J Dermatol. 2015. Vol. 172 (1). P.13-19.
194. Sundström A. Association of suicide attempts with acne and treatment with isotretinoin: retrospective Swedish cohort study / A. Sundström, L. Alfredsson, G. Sjölin-Forsberg, B. Gerdén, U. Bergman, J. Jokinen. // BMJ (Clinical research ed.). 2010. Vol. 341. P. 5812.
195. Tan J.K.L. Evaluation of essential clinical components and features of current acne global grading scales / J.K.L. Tan, E. Jones, E. Allen, S. Pripotnev, A. Raza, B. Wolfe // Journal of the American Academy of Dermatology. 2013. Vol. 2. P. 234.
196. Tan J. Acne severity grading: determining essential clinical components and features using a Delphi consensus / J. Tan, B. Wolfe, J. Weiss et al. // J Am Acad Dermatol. 2012. Vol. 67. P.187-193.
197. Tan J. Short-term combination therapy and long-term relapse prevention in the treatment of severe acne vulgaris / J. Tan, L. Stein Gold, J. Schlessinger et al. // J Drugs Dermatol. 2012. Vol. 11. P.174-180.
198. Tan J. A treatment for severe nodular acne: a randomized investigator-blinded, controlled, noninferiority trial comparing fixed-dose adapalene/benzoyl peroxide plus doxycycline vs. oral isotretinoin / J. Tan, S. Humphrey, R. Vender, et al. // Br J Dermatol. 2014. Vol. 171. P.1508-1516.
199. Tan X. Medication adherence, healthcare costs and utilization associated with acne drugs in Medicaid enrollees with acne vulgaris / X. Tan, A. Al-Dabagh,

S.A. Davis, H.C. Lin, R. Balkrishnan, J. Chang, S.R. Feldman // American journal of clinical dermatology. 2013. Vol. 14 (3). P. 243-251.

200. Teede H. Polycystic ovary syndrome: a complex condition with psychological, reproductive and metabolic manifestations that impacts on health across the lifespan / H. Teede, A. Deeks, L. Moran // BMC medicine. 2010. Vol. 8 (1). P. 41.
201. Thiboutot D. New insights into the management of acne: an update from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne group / D. Thiboutot, H. Gollnick, V. Bettoli, B. Dréno, S. Kang, J.J. Leyden, A.R. Shalita, V.T. Lozada, D. Berson, A. Finlay, C.L. Goh, M.I. Herane, A. Kaminsky, R. Kubba, A. Layton, Y. Miyachi, M. Perez, J.P. Martin, M. Ramos-E-Silva, J.A. See, N. Shear, J. Wolf // Journal of the American Academy of Dermatology. 2009. Vol. 60 (5). P. 1-50.
202. Thomas F. International variability of ages at menarche and menopause: patterns and main determinants / F. Thomas, F. Renaud, E. Benefice, T. de Meeüs, J.F. Guegan. // Human biology. 2001. Vol. 73. (2). P. 271–290.
203. Toombs E. L. Cosmetics in the treatment of acne vulgaris // Dermatologic clinics. 2005. Vol. 23 (3). P. 575-581.
204. Toossi P. Serum 25-hydroxy vitamin D levels in patients with acne vulgaris and its association with disease severity / P. Toossi, Z. Azizian, H. Yavari, T.H. Fakhim, S.H. Amini, R. Enamzade // Clin Cases Miner Bone Metab. 2015. Vol. 12 (3). P. 238-242.
205. Toskes P. P. Bacterial overgrowth of the gastrointestinal tract// Advances in internal medicine. 1993. Vol. 38. P.387-407.
206. Trapp C.M. Recommendations for treatment of nonclassic congenital adrenal hyperplasia (NCCAH): an update / C.M. Trapp, S.E. Oberfield // Steroids. 2012. Vol. 77. P. 342–346
207. Tremellen K. Dysbiosis of Gut Microbiota (DOGMA)-a novel theory for the development of Polycystic Ovarian Syndrome / K. Tremellen, K. Pearce. // Medical hypotheses. 2012. Vol. 79 (1). P. 104-112.

208. Tripathi S.V. Side effects of common acne treatments / S.V. Tripathi, C.J. Gustafson, K.E. Huang, S.R. Feldman // Exp Opin Drug Saf. 2013. Vol.12. P. 39

209. Unal D. Evaluation of social anxiety, self-esteem, life quality in adolescents with acne vulgaris / D. Unal, N. Emiroğlu, F.P. Cengiz. Int J Adolesc Med Health. 2016. Vol. 3 P. 1-2.

210. Urbanek M. The genetics of the polycystic ovary syndrome//Nature clinical practice. Endocrinology & metabolism. 2007. Vol. 3 (2). P.103-111

211. Utriainen P. Premature adrenarche - a common condition with variable presentation / P. Utriainen, S. Laakso // Hormone Research In Pædiatrics. 2015. Vol. 83 (4). P. 221-231.

212. Van Wayjen R. Experience in the long-term treatment of patients with hirsutism and/or acne with cyproterone acetate-containing preparations: efficacy, metabolic, andendocrine effects / Van Wayjen R, van den Ende A. // Exp Clin Endocrinol Diabetes. 1995. Vol. 103(4). P.241-251.

213. Vera N. Chemical pharmacotherapy options for managing adult acne / N. Vera, N. Patel, L. Cardwell, M. Saleem, S.R. Feldman. Expert Opin Pharmacother. 2017. . Vol. 1. P. 345.

214. Viana A. F. Kinin B1 receptors mediate depression-like behavior response in stressed mice treated with systemic E. coli lipopolysaccharide / A.F. Viana, I. S. Maciel, F.N. Dornelles, C.P. Figueiredo, J.M. Siqueira, M.M. Campos, J.B. Calixto //Journal of neuroinflammation. 2010. Vol. 7. P. 98-110.

215. Vink J. M. Heritability of polycystic ovary syndrome in a Dutch twin-family study / J.M. Vink, S. Sadrzadeh, C.B. Lambalk, D.I. Boomsma. // The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2006. Vol. 91 (3). P.2100-2104.

216. Walker N. Quality of life and acne in Scottish adolescent schoolchildren: use of the Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI) and the Cardiff Acne Disability Index (CADI) / N. Walker, M.S. Lewis-Jones// Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV. 2006. Vol. 20 (1). P. 45-50.

217. Wang Q.Y. Comparison of drospirenone- with cyproterone acetate-containing oral contraceptives combined with metformin and lifestyle modifications in women with polycystic ovary syndrome and metabolic disorders: a prospective randomized control trial / Q.Y. Wang, Y. Song, W. Huang // Chin Med J. 2016. Vol. 129(8). P.883-890.
218. Wang S.X. Effects of psychological stress on small intestinal motility and bacteria and mucosa in mice / S.X. Wang, W.C. Wu // World J Gastroenerol. 2005. Vol. 11. P. 2016-2021.
219. Wang S.X.Effects of psychological stress on small intestinal motility and bacteria and mucosa in mice / S.X. Wang, W.C. Wu. // World journal of gastroenterology. 2005. Vol. 11 (13). P.2016-2021
220. Weinstein M. Doxycycline-induced cutaneous inflammation with systemic symptoms in a patient with acne vulgaris / M. Weinstein, R. Laxer, J. Debosz, G. Somers // J Cutan Med Surg. 2013. Vol. 17. P.283-286.
221. Westall. F.C. Molecular mimicry revisited: gut bacteria and multiple sclerosis // Journal of clinical microbiology. 2006. Vol. 44(6). P. 2099-2104.
222. Whitney K. M. Management strategies for acne vulgaris / K.M. Whitney, C. M. Ditre //Clinical, cosmetic and investigational dermatology. 2011. Vol. 4. P. 41-53.
223. Wickert N.M. Content Validity of Patient-Reported Outcome Instruments Used With Pediatric Patients With Facial Differences: A Systematic Review / N.M. Wickert, K.W. Riff, M. Mansour, C.R. Forrest, T.E. Goodacre, A.L. Pusic, A.F. Klassen // Cleft Palate Craniofac J. 2016. Vol. 22. P. 145.
224. Wolverton S. E. Important controversies associated with isotretinoin therapy for acne / S.E. Wolverton, J.C. Harper // American journal of clinical dermatology. 2013. Vol. 14 (2). P. 71-76.
225. Xita N. Review: fetal programming of polycystic ovary syndrome by androgen excess: evidence from experimental, clinical, and genetic association studies / N. Xita, Tsatsoulis A. //The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2006. Vol. 91 (5). P.1660-1666

226. Yan A.C. Approach to pediatric acne treatment: an update / A.C. Yan, H.E. Baldwin, L.F. Eichenfield, S.F. Friedlander, A.J. Mancini // Seminars in cutaneous medicine and surgery. 2011. Vol. 30 (3). P. 16-21.
227. Yentzer B. A. Differences in acne treatment prescribing patterns of pediatricians and dermatologists: an analysis of nationally representative data / B.A. Yentzer, C.E. Irby, A.B. Fleischer, S.R. Feldman // Pediatric dermatology. 2008. Vol. 25 (6). P. 635-639.
228. Yentzer B.A. A randomized controlled pilot study of strategies to increase adherence in teenagers with acne vulgaris / B.A. Yentzer, A.L. Gosnell, A.R. Clark et al. J Am Acad Dermatol. 2011. Vol.64 (4). P. 793-795.
229. Yeo L. Treatment of acne in children // American Journal Of Clinical Dermatology [Am J Clin Dermatol]. 2014. Vol. 15 (2). P. 77-86.
230. Yeung C.K. A comparative study of intense pulsed light alone and its combination with photodynamic therapy for the treatment of facial acne in Asian skin / C.K. Yeung, S.Y. Shek, P. Bjerring et al // Lasers Surg Med. 2007. Vol. 39. P. 1-6.
231. Zaenglein Andrea L. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. J Am Acad Dermatol. 2016. Vol. 74 (5). P. 945-973.

(Приложение 1):

1. Сколько вам лет?
• 13–14
• 15–16
• 17–18
2. В каком классе школы Вы учитесь?
• 7-м
• 8-м
• 9-м
• 10-м
• 11-м
3. Что для Вас означает мейк-ап?
• Декоративная косметика
•Ежедневный уход за кожей
•Улучшение внешности с применением всех возможных средств парфюмерии и косметики
4. Что, по Вашему мнению, важнее в Вашем возрасте — ежедневный уход за кожей или декоративная косметика?
• Ежедневный правильный уход за подростковой кожей, позволяющий предотвратить развитие или вылечить уже развившиеся проблемы с кожей (в первую очередь, лица)
• Декоративная косметика
• И то, и другое
5. Что для вас означает декоративная косметика?
• Ежедневный ритуал
• Способ выглядеть по-особенному только по праздникам
• Способ самоутвердиться
• Способ скрыть дефекты внешности
6. В каком возрасте Вы начали пользоваться косметикой?
И что стало причиной?_____
7. Как часто Вы используете декоративную косметику?
• Ежедневно
• 1–2 раза в неделю
• 1–2 раза в месяц
• Не пользуюсь
8. Какими марками декоративной косметики Вы пользуетесь?
_____
9. Что обязательно будет лежать у Вас в косметичке?
• Блеск для губ
• Тушь для ресниц
• Тональное средство
• Карандаш для глаз
• Увлажняющий крем

10. Как Вы думаете, что из нижеперечисленного, по мнению молодых людей, самое привлекательное в лице
девушки?
• Глаза
• Губы
• Скулы
• Брови
• Все вместе

(Приложение 2):

Приложение 2

