

Министерство здравоохранения
Донецкой Народной Республики
Государственная образовательная организация
высшего профессионального образования
«Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького»

На правах рукописи

Лукьянченко Елена Николаевна

**ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ И РЕАБИЛИТАЦИИ
ЖЕНЩИН, БОЛЬНЫХ ПОЗДНИМИ АКНЕ С УЧЕТОМ ОСОБЕННОСТЕЙ
ВОЗРАСТНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ КОЖИ**

14.01.10 – кожные и венерические болезни

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Донецк – 2018

Работа выполнена в Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», г. Донецк

Научный руководитель: доктор медицинских наук, доцент
Проценко Олег Анатольевич

Официальные оппоненты: **Волошин Руслан Николаевич**
доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования (ФГБОУ ВО) «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ РФ, профессор кафедры дерматовенерологии факультета повышения квалификации (ФПК) и профессиональной подготовки специалистов (ППС)

Милус Ирина Евгеньевна
кандидат медицинских наук, Республиканский клинический дерматовенерологический центр МЗ ДНР, заместитель директора по медицинской части

Ведущая организация: **Государственное учреждение Луганской Народной Республики «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки»**

Защита состоится «15» июня 2018 года в 11.00 часов на заседании диссертационного совета Д 01.011.03 при Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет им.М.Горького» по адресу: г. Донецк, ул. Полоцкая, 2а, Республиканский онкологический центр им. проф. Г.В. Бондаря.
Тел. (062) 332-70-35, e-mail: spec-sovet-01-011-03@dnmu.ru

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке организации по адресу: г. Донецк, пр. Ильича,16; dnmu.ru

Автореферат разослан « » _____ 2018 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 01.011.03

Золотухин С.Э

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Акне до настоящего времени остается одной из самых распространенных кожных патологий, которая, начинаясь в подростковом возрасте, может продолжаться десятилетия при наличии фоновой соматической и/или эндокринной патологии и неадекватности терапии (Кубанова А.А., 2010; Проценко Т.В. и др., 2016, Новоселов А.В., 2017 и др.). Поздние акне (ПА), развивающиеся после пубертатного периода, поражают женщин в возрасте социальной активности, что влияет не только на психоэмоциональное состояние, но и на их адаптацию в обществе и социальную востребованность (Калюжная Л.Д., 2002; Монахов С.А. и др., 2003; Потекаев Н.Н. и др., 2007).

Принятые стандарты лечения акне включают 3 основных направления системной болезнь-модифицированной терапии: системные антибиотики доксициклинового ряда, обладающие тропностью к сальной железе и избирательной активностью к «дирижеру» микробного воспаления при акне – *Propionibacterium acnes*; гормональная терапия – комбинированные оральные контрацептивы (при лечении девушек и женщин с нарушениями менструального цикла) и системные ретиноиды, назначаемые преимущественно при тяжелых формах дерматоза (Кубанова А.А. и др., 2010, Монахов К.Н., 2015, Перламутров Ю.П., 2015). В то же время рекомендуемые протоколы лечения одинаковы как для ранних, так и для поздних акне, не учитывают гендерные и возрастные особенности дерматоза, даже при полном регрессе воспалительной сыпи далеко не всегда предупреждают развитие постакне, нередко приводят к формированию гиперчувствительной кожи, ускоряют инволютивные процессы в ней (Голоусенко И.Ю., 2013, Заднипрная О.И., 2016, Проценко О.А., Милус И.Е., 2017). Эстетические аспекты лечения ПА и постакне особенно важны для женщин различного репродуктивного возраста (Радионон В.Г., 2014, Волошин Р.Н., 2015).

Вариантом выбора решения проблемы может быть использование, наряду с традиционным лечением, немедикаментозного воздействия (криотерапии) и внутрикожного введения препаратов гиалуроновой кислоты (ГК). Несмотря на широкое применение криотерапии в клинической медицине и доказанные ее эффекты на метаболические процессы в дерме, нейровегетативные механизмы регуляции секреции кожного сала, до настоящего времени лишь единичные работы посвящены ее использованию при акне (Баранов А.Ю., 2008; Панченко О.А., 2012; Андрийчук В.Б., 2012; Онищенко В.О., 2012; Аралова М.В., 2015). Препараты ГК, отличающиеся высокой гидрофильностью и биосовместимостью, способны восстанавливать нарушенные матрично-клеточные и матрично-матричные взаимодействия, их широко используют в травматологии, ревматологии, офтальмологии, урологии (Апанасович В.Г., 2013; Аникин С.Г., 2013; Балабанова Р.М., 2014; Воловар О.С., 2014; Груша Я.О., 2015; Искусных Н.С., 2015; Исаева Е.В., 2016; Стусь В.П., 2016; Чайковская Е.А., 2017), но до настоящего времени лишь единичные публикации посвящены их использованию при акне.

Степень разработанности темы

Исследованиями последних десятилетий показано, что пусковым моментом развития невоспалительных (открытых и закрытых комедонов) и воспалительных (папул, пустул, кист, узлов) элементов акне является не абсолютная гиперандрогения, а генетически обусловленные повышенная чувствительность к производным тестостерона рецепторов клеток сальных желез, повышение активности ферментов 5-альфа-редуктазы (изоэнзим тип 1) и 17-бета-дегидроксистероидгидрогеназы, конвертирующих андрогены в их активные производные и транслирующие сигналы к клеточной пролиферации (Адаскевич В.П., 2009; Кубанов А.А. и др., 2010, Разнатовский К.И., 2011, Соколовский Е.В., 2012 и др.).

Эпигенетические изменения в коже, обусловленные экзогенными (инсоляция, техногенные загрязнения и др.) и эндогенными факторами (эндокринные и соматические болезни, возрастная инволюция кожи и др.), влияют на процессы функционирования и метаболизма кожи, межклеточного взаимодействия, отягощая как течение дерматозов, так и ухудшая ответную реакцию на проводимую терапию (Вайсерман А.М., 2015; Юцковская Я.А., 2016).

В связи с изложенным, представляется важной оценка эффективности разработанного комплексного метода лечения и реабилитации ПА с применением, наряду с традиционной терапией, персонифицированной гормональной коррекции, немедикаментозного воздействия с широким спектром лечебных эффектов – криотерапии и препаратов ГК, способных влиять на нарушенные трофические и метаболические процессы в дерме, биофизические параметры кожи в различные периоды репродуктивного возраста больных ПА женщин.

Связь работы с научными программами, планами, темами

Работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы кафедры дерматовенерологии и косметологии ФИПО ГОУ ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького» «Разработать новые методы лечения хронических распространенных дерматозов и сексуально-трансмиссивных инфекций на основании изучения современных клиничко-эпидемиологических особенностей их течения с учетом сопутствующей соматической патологии» (№ государственной регистрации 0109U008725). Диссертант выполняла фрагмент научно-исследовательской работы кафедры, посвященный изучению новых подходов в лечении ПА.

Цель исследования: повышение эффективности лечения и реабилитации больных ПА женщин на основании изучения взаимосвязей клиничко-биофизических особенностей кожи и гормональных изменений в различные периоды репродуктивного возраста путем применения в комплексной терапии персонифицированной гормональной коррекции, криотерапии и внутрикожного введения препаратов ГК.

Для реализации поставленной цели были сформулированы следующие **задачи:**

1. Изучить клиничко-эпидемиологические особенности ПА в различные периоды репродуктивного возраста.

2. Исследовать биофизические свойства кожи у больных ПА в различные периоды репродуктивного возраста.

3. Определить особенности гормонального профиля у больных ПА в различные периоды репродуктивного возраста.

4. Провести клинико-гормональные сопоставления у больных ПА в различные периоды репродуктивного возраста и определить их взаимосвязь с биофизическими изменениями кожи.

5. Разработать комплексный метод лечения и реабилитации больных ПА с учетом репродуктивного возраста и особенностей биофизических изменений кожи.

6. Оценить эффективность разработанного метода лечения и реабилитации ПА и внедрить его в практику здравоохранения.

Объект исследования: поздние акне.

Предмет исследования: клинико-эпидемиологические особенности ПА, биофизические изменения кожи при ПА (жирность, влажность, пористость, эластичность, эритема), гормональные изменения у больных ПА в различные периоды репродуктивного возраста, результаты лечения.

Научная новизна работы

Вскрыты особенности клинических проявлений РА и ПА, показаны особенности клиники и течения ПА в зависимости от репродуктивного возраста больных.

Впервые выявлены особенности биофизических изменений кожи у больных ПА в различные периоды репродуктивного возраста.

Впервые установлены особенности гиперандрогении при ПА, заключающиеся в том, что на фоне умеренного гиперкортицизма у больных активного и позднего репродуктивного возраста преобладала гиперандрогения смешанного генеза (яичникового и надпочечникового); у больных перименопаузального периода – относительная гиперандрогения, сопровождающаяся выраженной гипоэстрогенией.

Обоснован и разработан оригинальный комплексный метод лечения и реабилитации больных ПА с применением, наряду с традиционной терапией, персонифицированной гормональной коррекции, криотерапии и внутрикожного введения препаратов ГК.

Теоретическая и практическая значимость работы

Выделены клинико-эпидемиологические особенности РА и ПА у женщин различного репродуктивного возраста. Вскрыты клинико-биофизические особенности изменений кожи у больных ПА в активном (АРВ), позднем репродуктивном возрасте (ПРВ) и перименопаузальном периоде (ПМП). Показаны особенности гормональных изменений у больных ПА в зависимости от репродуктивного возраста. Разработан, обоснован и внедрен в практику комплексный метод лечения и реабилитации больных ПА, включающий, наряду с традиционным лечением, персонифицированную гормональную коррекцию, криотерапию и внутрикожное введение препаратов ГК.

Материалы диссертационной работы внедрены в практику Республиканского клинического дерматовенерологического диспансера МЗ ДНР (акт внедрения от 20.02.2018г.), Республиканского клинического дерматовенерологического центра МЗ ДНР (акт внедрения 24.02.2018 г.),

городского дерматовенерологического диспансера г. Снежное (акт внедрения от 1.03.2018 г.).

Личный вклад соискателя

Диссертация является самостоятельным научным трудом соискателя. Автором под руководством научного руководителя определены цель и задачи исследования, самостоятельно проведен патентный поиск и анализ научной литературы по данной теме. Автором лично проведен сбор, изучение, анализ и обобщение полученных данных. Тематический подбор больных и клинические исследования были проведены в отделениях областного клинического кожно-венерологического диспансера, г.Донецк (в настоящее время – Республиканский клинический дерматовенерологический диспансер). Диссертантом самостоятельно проводился сбор и подготовка материала для общеклинических и гормональных исследований. Автором лично проведены измерения и анализ биофизических параметров кожи, клинико-эпидемиологические и клинико-гормональные сопоставления у больных ПА различного репродуктивного возраста. Соискателем самостоятельно разработано и проведено лечение больных ПА с использованием, наряду с традиционной терапией, персонифицированной гормональной коррекции, криотерапии и внутрикожного введения препаратов ГК. Автором проведен статистический анализ полученных данных, написаны все разделы диссертации, сформулированы ее основные положения, практические рекомендации и выводы. В работах, выполненных в соавторстве, реализованы идеи соискателя. В процессе выполнения работы не использованы идеи и разработки соавторов.

Методология и методы исследования

При проведении работы для характеристики изучаемой группы больных использовали клинические методы; лабораторно-диагностические - для оценки особенностей гормонального профиля у женщин, больных ПА; инструментальные - для оценки особенностей биофизических параметров кожи; статистические - для обработки полученных результатов.

На первом этапе работы сравнивали клинико-эпидемиологические особенности у больных РА (30 пациенток в возрасте от 12 до 20 лет) и ПА (60 пациенток в возрасте от 20 до 55 лет).

В последующем анализ клинико-эпидемиологических особенностей, биофизических свойств кожи и исследования уровня гормонов проведены только у больных ПА, которые в соответствие с целями и задачами исследования были распределены на 3 возрастные группы: АРВ – 23 (38,3%) больных, ПРВ – 20 (33,3%) больных и ПМП – 17 (28,3%) больных.

В дальнейшем с учетом выявленных изменений был разработан комплексный метод лечения больных ПА с учетом репродуктивного возраста больных, включающий, наряду с традиционной терапией, персонифицированную гормональную коррекцию, криотерапию и внутрикожное введение препаратов ГК. Для оценки эффективности разработанного подхода к лечению больные ПА методом случайной выборки были разделены на 2 группы: основная (30 больных), леченных по разработанному методу, и группа сравнения (30 больных), леченных традиционно.

Положения, выносимые на защиту

Показано, что в условиях крупного промышленного экологически неблагоприятного региона средний возраст дебюта ПА составил $25 \pm 1,9$ лет, при этом преобладали среднетяжелые и тяжелые формы дерматоза – у 50 (83,3%) больных с длительностью течения заболевания свыше 3-х лет – у 40 (66,7%) больных.

У больных ПА установлены: увеличение жирности кожи ($p < 0,001$), пористости ($p < 0,01$), снижение гидратации ($p < 0,05$) и эластичности ($p < 0,01$), увеличение эритемы ($p < 0,01$), степень выраженность изменений зависела от репродуктивного возраста женщин.

Жирность кожи была максимально повышенной у больных ПА АРВ ($66,5 \pm 1,7$ усл.ед.), на 70 % превышала показатели контрольной группы, на 19,5% - показатели больных ПА ПРВ и на 39,1% - больных ПА ПМП ($p < 0,001$).

Гидратация кожи была максимально сниженной у больных ПА ПМП ($9,0 \pm 1,7$ усл. ед), на 77,3% - по сравнению с контрольной группой, на 71% - по сравнению с показателями больных ПА АРВ и на 37,1% - больных ПА ПРВ ($p < 0,05$).

Эластичность кожи была максимально сниженной у больных ПА ПМП ($40,0 \pm 1,1$ усл.), на 37% - ниже показателей контрольной группы, на 50% - показателей больных ПА АРВ и на 21,3% - больных ПА ПРВ ($p < 0,01$).

Эритема была максимально повышенной у больных ПА ПМП ($40,0 \pm 1,1$ усл.ед.), на 72,8% - выше показателей контрольной группы, на 52,3% выше, чем у больных ПА АРВ и на 62,5% - чем у больных ПА ПРВ ($p < 0,05$).

Установлены особенности гиперандрогении при ПА, заключающиеся в том, что на фоне умеренного гиперкортицизма у больных ПА АРВ и ПРВ преобладала гиперандрогения смешанного генеза (яичникового и надпочечникового); у больных ПМП – относительная гиперандрогения, сопровождающаяся выраженной гипоэстрогенией.

Разработан оригинальный комплексный метод лечения и реабилитации больных ПА с учетом репродуктивного возраста женщин, заключающийся в сочетании традиционного лечения с персонифицированной гормональной коррекцией, криотерапией и внутрикожным введением препаратов ГК. Внедрение разработанного метода лечения показало хорошую переносимость, большую эффективность ($p < 0,01$), увеличение продолжительности ремиссии в 2,5 раза ($p < 0,05$).

Показано, что наряду с клинической эффективностью, внедрение разработанного способа лечения сопровождалось тенденцией к нормализации нарушенных гормональных изменений и биофизических параметров кожи.

Отдаленные результаты лечения через 3, 6, 9 и 12 месяцев подтвердили высокую эффективность разработанного комплексного метода лечения с персонифицированной гормональной коррекцией, криотерапией и внутрикожным введением препаратами ГК.

Степень достоверности и апробации результатов

Достоверность результатов, изложенных в диссертационной работе, обусловлена достаточным объемом репрезентативного клинического материала, использованием современных средств и методов исследований, адекватных целям и задачам работы, выбором современных методов статистического анализа полученных данных.

Положения, изложенные в диссертации, базируются на полученных данных и соответствуют материалу, представленному в публикациях.

Апробация работы состоялась 5.03.2018 г. на межкафедральном заседании кафедры дерматовенерологии и кафедры дерматовенерологии и косметологии ФИПО ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького».

Основные положения диссертационной работы докладывались и обсуждались на: Международном конгрессе по дерматокосметологии и анти-эйдж медицине (Монтекарло, март 2015г.), Международном конгрессе по прикладной эстетике и косметологии (Киев, март 2015), Съезде специалистов эстетической медицины «Аккумулятивный опыт и перспективные тренды» (Одесса, май 2015), Международном конгрессе по пластической хирургии и эстетической медицине (Тбилиси, июль 2015), Европейском конгрессе по инъекционным методикам (Львов, октябрь 2015), Школе молодых ученых (Донецк, декабрь 2015, 2016, 2017), Конгрессе по эстетической медицине (Киев, февраль 2016 г.), Международном конгрессе по прикладной эстетике и косметологии (Киев, март 2016), Международном конгрессе по пластической хирургии и дерматокосметологии (Тбилиси, июль 2016г.), Международном медицинском форуме Донбасса «Наука побеждать... болезнь» (Донецк, ноябрь 2017).

Публикации

Результаты диссертационной работы полностью изложены в 12 журнальных статьях, из которых 5 статей – в изданиях, рекомендованных ВАК ДНР.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на русском языке на 155 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, 4 глав собственных исследований, анализа и обобщения результатов исследования, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Работа иллюстрирована 31 таблицами на 12 страницах и 60 рисунками на 21 странице. Список использованной литературы содержит 408 научных публикаций, из них 242 изложены кириллицей, 166 – латиницей и занимает 46 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Под наблюдением находилось 110 женщин, из которых 90 составляли женщины с акне в возрасте от 12 до 55 лет, в том числе 30 - с РА и 60 - с ПА. В качестве группы контроля, исследования проведены у 20 здоровых женщин, которые не имели высыпаний на коже.

На первом этапе работы сравнивали клинико-эпидемиологические особенности у больных РА (30 пациенток в возрасте от 12 до 20 лет) и ПА (60 пациенток в возрасте от 20 до 55 лет).

В последующем анализ клинико-эпидемиологических особенностей, биофизических свойств кожи и исследования уровня гормонов проведены только у больных ПА, которые в соответствии с целями и задачами исследования были распределены на 3 возрастные группы: АРВ – 23 (38,3%) больных, ПРВ – 20 (33,3%) больных и ПМП – 17 (28,3%) больных.

Степень выраженности акне определяли с помощью дерматологического индекса акне (ДИА) (Кочергин Н.Г., 2004), в соответствии с которым выделяли три степени тяжести акне: 1) легкая форма – ДИА от 1 до 5; 2) среднетяжелая форма – ДИА от 6 до 10; 3) тяжелая форма – ДИА от 11 до 15.

Для определения морфотипа старения производилась оценка количества и глубины морщин, тургора кожи при помощи 3D – цифрового фотографирования на приборно-диагностическом комплексе для исследования состояния кожи MultiSkinTestCenter MC 900, VisioFaceQuik (Courage –KhazakaelectronicGmbH, Германия).

Все пациенты подвергались комплексному клинико-лабораторному обследованию с определением общего анализа крови, билирубина и его фракций, аланин- и аспаратаминотрансферазы, глюкозы, креатинина, холестерина, фракций липидов высокой и низкой плотности, гормонов щитовидной железы, яичников и надпочечников. Оценивали их в соответствии с общепринятыми нормами, в соответствии международной системе единиц.

По показаниям проведены инструментальные исследования: ультразвуковое исследование щитовидной железы, органов брюшной полости (печени, почек, поджелудочной железы) и органов малого таза; магнитно-резонансная терапия головы, ультразвуковая диагностика головы и шеи, фиброгастроудоденоскопия, рентгенография легких, эхо-кардиография.

Все пациенты консультированы гинекологом; по показаниям – гастроэнтерологом, кардиологом, эндокринологом и терапевтом.

Биофизические параметры кожи и оценку гормонального статуса проводили у 60 больных ПА в 3х возрастных группах: АРВ, ПРВ и ПМП. Группой контроля были 20 здоровых женщин соответствующих возрастных групп.

Определяли жирность кожи методом себуметрии (нг/см²), уровень гидратации методом корнеометрии (в усл. ед.), эластичность кожи методом кутометрии (в усл. ед.), эритему методом мексаметрии (в усл. ед.) при помощи приборно-диагностического комплекса для исследования состояния кожи MultiSkinTestCenter MC 900, VisioFaceQuik (Courage – KhazakaelectronicGmbH, Германия). При помощи видеодерматоскопии и цифрового 3-D фотографирования с использованием цифровой камеры VisioFaceQuik подсчитывали количество расширенных пор в 1 кв.см., определяя пористость кожи. Все параметры измеряли в динамике: до лечения, через 3, 6, 9 и 12 месяцев после лечения.

В сыворотке крови определяли уровни гормонов: фолликулостимулирующего (ФСГ), лютеинизирующего (ЛГ), эстрадиола (Е2), прогестерона (П), тестостерона (Т), кортизола (К), ДГЭА-сульфата (ДГЭАс), пролактина (Пр). Исследования проводили иммуноферментным методом с использованием стандартных наборов фирмы ОАО «Алко-Био» (Санкт-Петербург, Россия) и CloneSystems (США) на микропланшетном фотометре Мультискан ЕХ (ThermoElectron, Германия).

У больных с регулярным менструальным циклом исследование ФСТ, ЛГ, К, Е2, Т, П, ДГЭАс проводили на 7-й день менструального цикла в 8 часов утра, натощак; исследование К повторяли в тот же день в 12 часов дня, через 2 часа после еды. Исследование П повторяли на 21-й день менструального цикла. Женщинам с аменореей или редкими менструациями исследование проводили в любой день, а повторное исследование уровня П – через 14 дней.

При анализе результатов исследования были использованы методы биостатистики пакета прикладных программ «Statisticaforwindows» 10. Так как анализируемые данные отличались от закона нормального распределения, при сравнении средних значений количественных показателей для трех и более выборок, был использован метод множественных сравнений Крускала–Уоллиса. При изучении динамики изменения средних значений в исследуемых группах использовали Т-критерий Вилкоксона для двух зависимых (сопряженных) выборок. При проведении сравнения распределения значений качественных признаков более, чем в два уровня либо сравнения трех и более групп использовался критерий χ^2 . Нулевую гипотезу отвергали при уровне значимости $p < 0,05$. Проведен корреляционный анализ уровня гормонов. В работе количественные признаки приведены в форме среднего арифметического \bar{X} и ошибки ($\pm m$) среднего, а также медианы, минимума и максимума значения переменных. Для представления качественных признаков использовали показатель частоты встречаемости, который выражали в относительной частоте Р (в %) и ее стандартной ошибке $\pm m$ (Халафян А.А., 2008; Юнкеров В.И., и др., 2011; Ланг Т.А., 2011).

Результаты исследования и их обсуждение

При сравнительном клинико-эпидемиологическом анализе установлено, что возраст дебюта дерматоза при РА в среднем составил $13 \pm 1,4$ года; при ПА – $25 \pm 1,9$ лет. Менархе предшествовало при РА у 21 (7%) больной; дерматоз развивался одновременно с менархе у 7 (23,3%) и после наступления менархе – у 2 (6,6%) больных; при ПА у 13 (21,67%) больных сохранялось постпубертатное течение дерматоза, у 47 (78,33%) больных ПА дебютировали после 20 лет.

Длительность течения РА свыше 3-х лет была у 10 (33,3%) больных; при ПА – у 40 (66,67%), в т.ч. свыше 10 лет – у 12 (18,3%) больных: у каждой третьей больной в ПМП – у 6 (35,2%), у каждой пятой в ПРВ – у 4 (20%) и у 2 (8,69%) больных в АРВ.

При РА средне-тяжелая и тяжелая степени тяжести были у 11 (36,6%) и у 14 (46,6%) больных, соответственно; при ПА – у 23 (38,3%) и у 27 (45%) больных соответственно.

При РА преобладали открытые комедоны над закрытыми ($28,3 \pm 1,12$ и $11,2 \pm 1,81$, соответственно); воспалительные папулы и пустулы ($21,1 \pm 2,0$ и $19 \pm 1,17$) над кистами и узлами ($1,02 \pm 1,8$ и $0,8 \pm 0,5$, соответственно) ($p < 0,05$).

При ПА клинические особенности зависели от периода репродуктивного возраста. У больных ПА АРВ преобладали закрытые комедоны над открытыми ($22,4 \pm 1,7$ и $15,2 \pm 0,9$, соответственно) ($p < 0,05$); папулы и пустулы ($12,1 \pm 1,0$ и $7,2 \pm 1,7$) над кистами и узлами ($3,1 \pm 0,7$ и $1,2 \pm 0,5$, соответственно) ($p < 0,01$).

У больных ПА ПРВ открытых комедонов было меньше, чем у больных АРВ ($12,3 \pm 1,9$ и $15,2 \pm 0,9$ соответственно), а закрытых комедонов больше ($25,2 \pm 0,9$ и

22,4±1,7 соответственно)($p<0,01$). Среди воспалительных элементов сыпи преобладали папулы (9,4±1,4); значительно больше было кист и узлов (5,2±1,4 и 2,7±1,0, соответственно), чем у больных АРВ (3,1±0,7 и 1,2±0,5, соответственно) ($p<0,01$).

У больных ПМП закрытых комедонов (26,2±1,4) было больше, по сравнению с больными АРВ (22,4±1,7) и ПРВ (25,2±0,9)($p<0,05$). Кисты и узлы наблюдали значительно чаще (7,4±2,1 и 4,3±1,0), чем у больных АРВ (3,1±0,7 и 1,2±0,5, соответственно) и ПРВ (5,2±1,4 и 2,7±1,0, соответственно) ($p<0,01$).

При анализе морфотипов старения выявлено, что у 12 (20%) больных с ПА признаки старения отсутствовали. Из 48 больных ПА с признаками старения усталый тип был у 10 (20,8%), деформационный – у 16 (33,3%), мелкоморщинистый – у 13 (27%), комбинированный – у 9 (18,7%).

У больных ПА АРВ преобладал усталый тип старения – у 6 (54,5%); в ПМП – деформационный – у 8 (47%) больных; в ПРВ – в равной степени отмечали мелкоморщинистый и комбинированный типы - по 5 (25%) больных.

Текущая или в анамнезе патология органов репродуктивной сферы была у всех больных с РА и ПА. У всех 30 больных РА были НМЦ, у 4 (13,3%) – синдром поликистозных яичников (СПКЯ). Все 60 больных ПА имели в анамнезе гормональные нарушения и/или болезни репродуктивной сферы: фибромиома матки – у 35 (58,3%) больных, СПКЯ – у 28 (46,6%), НМЦ – у 15 (25%), полипы шейки матки – у 5 (8,3%), эндометриоз – у 4 (6,7%).

При анализе результатов гормональных исследований у больных ПА установлены изменения уровня гормонов, по сравнению с показателями контрольной группы: повышение уровня П на 7й день цикла (в 4,6 раза, $p<0,05$), уровня Т (в 3,4 раза, $p<0,05$), уровня ДГЭАс (в 3,4 раза, $p<0,01$) и их положительная корреляция с дневным уровнем К ($r=0,67$; 0,53; 0,46 соответственно); повышение уровня К в 8 часов утра (в 1,5 раза, $p<0,05$) и в 12 часов дня (в 3,8 раза, $p<0,05$); повышение уровня Пр (в 1,7 раза, $p<0,05$), что свидетельствовало о взаимосвязи ПА с гиперандрогенией, генез которой имел яичниковый и надпочечниковый характер.

Изучение гормональных показателей у больных ПА в различные периоды репродуктивного возраста позволило выявить выраженную гиперандрогению у больных с ПА АРВ и ПРВ, в то время как у больных ПМП отмечалось достоверное снижение уровня Т и ДГЭА-сульфата, по сравнению с предыдущими возрастными группами ($p<0,05$). Сопоставление возрастной динамики андрогенов и их основного физиологического антагониста – эстрадиола (Э) у больных ПА позволило выявить относительную гиперандрогению, возможно, возникающую на фоне резкого падения уровня Э в перименопаузе ($p<0,05$).

Исследование уровня К у больных с ПА позволило выявить умеренный гиперкортицизм у больных АРВ и ПРВ. В ПМП утренние показатели К не отличались достоверно от показателей контрольной группы ($p<0,05$).

Содержание К днем было достоверно повышено во всех возрастных группах ($p<0,05$), что свидетельствовало о нарушении суточной экскреции К у больных с ПА и объясняло генез гиперкортицизма в этих возрастных группах (табл.1, 2).

Проведенные биофизические исследования кожи также выявили особенности изменений в зависимости от репродуктивного возраста больных ПА.

Жирность кожи у больных ПА АРВ была на 70% выше, чем у женщин контрольной группы аналогичного возраста – $66,5 \pm 1,7$ усл. ед. и $39,1 \pm 1,3$ усл. ед., соответственно ($p < 0,001$); у больных ПА ПРВ – на 57,4% выше, чем у женщин контрольной группы ($53,5 \pm 1,3$ усл. ед. и $34,2 \pm 2,0$ усл. ед., соответственно) ($p < 0,001$); у больных ПА ПМП – на 35% выше показателей контрольной группы и составила $40,5 \pm 1,1$ и $30,3 \pm 1,7$, соответственно ($p < 0,001$).

Пористость кожи у больных ПА АРВ была на 74,5% выше, чем у женщин контрольной группы ($89,0 \pm 1,8$ усл. ед. и $51,2 \pm 1,7$ усл. ед., соответственно) ($p < 0,01$); у больных ПА ПРВ она превышала на 63,5% показатели женщин контрольной группы ($60,5 \pm 0,9$ усл. ед. и $37,4 \pm 1,3$ усл. ед., соответственно) ($p < 0,01$); у больных ПА ПМП – на 42% выше, по сравнению с контрольной группой, и составила $27,0 \pm 1,1$ усл. ед. и $19,1 \pm 1,4$ усл. ед., соответственно ($p < 0,01$).

Гидратация кожи у больных ПА АРВ была снижена на 40% и составляла $31,0 \pm 0,6$ усл. ед., по сравнению с контрольной группой – $52,2 \pm 1,5$ усл. ед. ($p < 0,05$); у больных ПА ПРВ – снижена на 54,76%, по сравнению с показателями контрольной группы ($9,5 \pm 0,8$ усл. ед. и $43,1 \pm 0,9$ усл. ед., соответственно) ($p < 0,05$); у больных ПА ПМП – на 77,3% ниже ($9,0 \pm 1,7$ усл. ед.), по сравнению с контрольной группой – $39,7 \pm 1,1$ усл. ед. ($p < 0,05$).

Эластичность кожи больных ПА АРВ практически не отличалась от пациенток контрольной группы, лишь у 3-х больных была снижена на 6% ($p < 0,01$); у больных ПА ПРВ отмечалось снижение эластичности на 15,7%, по сравнению с контрольной группой ($63,0 \pm 1,1$ усл. ед. и $74,7 \pm 1,5$ усл. ед., соответственно) ($p < 0,01$); у больных ПА ПМП – ниже на 37%, чем у контрольной группы ($40,0 \pm 1,1$ усл. ед. и $63,5 \pm 0,9$ усл. ед., соответственно) ($p < 0,01$).

Эритема кожи у больных ПА АРВ превышала на 32,6 % показатели лиц контрольной группы и составила $28,5 \pm 1,7$ усл. ед. и $19,2 \pm 1,2$ усл. ед., соответственно ($p < 0,01$); у больных ПА ПРВ – на 62,9% выше, по сравнению с контрольной группой ($36,5 \pm 1,0$ усл. ед. и $22,4 \pm 1,5$ усл. ед., соответственно) ($p < 0,01$); у больных ПА ПМП – на 72,8% и составила $40,0 \pm 1,1$ усл. ед. и $28,1 \pm 1,7$ усл. ед., соответственно ($p < 0,01$).

Таким образом, сравнительный анализ биофизических параметров кожи больных ПА, в зависимости от репродуктивного возраста, показал увеличение жирности кожи от 35% до 70% ($p < 0,001$), количества пор – от 42% до 74,5% ($p < 0,01$), снижение гидратации – от 40 до 77,3% ($p < 0,05$), эластичности – от 6% до 37% ($p < 0,01$), увеличение эритемы – от 32,6% до 72,8% ($p < 0,01$), что и определяло клинические особенности дерматоза.

Выявленные изменения послужили обоснованием разработки комплексного метода лечения и реабилитации ПА в зависимости от репродуктивного возраста больных, с использованием, наряду с традиционной терапией, персонифицированной гормональной коррекции (по назначению гинеколога), криотерапии и внутрикожного введения препаратов ГК.

Традиционное лечение больных ПА проводили в зависимости от степени тяжести дерматоза в соответствии с утвержденными стандартами и протоколами

лечения (Кубанова А., 2010). При легком течении ПА назначали топические адапалены или комбинированные наружные препараты (адапалены+антибиотики) 1 раз в день вечером в течение 12 недель. При среднетяжелом и тяжелом акне назначали системную терапию доксициклином по 100 мг – 200 мг в сутки в течение 6 недель, по показаниям - комбинированные оральные контрацептивы (КОК) по назначению гинеколога.

Персонифицированная гормональная коррекция, назначаемая больным ПА основной группы, включала применение КОК, в зависимости от репродуктивного возраста и гормональных изменений в сочетании с Магнелис В6 форте и Аминалоном (Богослав Ю.П., 2011). Больным ПА АРВ назначали монофазный гормональный препарат - КОК Ярина, содержащий 30 мкг этинилэстрадиола и 3 мг дроспиренона, по 1 таблетке 1 раз в день 21 день, 7 дней перерыв; в течение 6 месяцев. Больным ПА ПРВ и ПМП назначали КОК Клайра, содержащий эстрадиолвалерат в нарастающе-убывающей концентрации от 1 до 3 мг, имитирующей волнообразную динамику эстрогенов в течение менструального цикла и диеногест в дозировке 2 – 3 мг, имитирующей нарастающую динамику прогестерона в течение цикла. Препарат назначали по 1 таблетке 1 раз в день, курсами по 28 дней, без перерывов, 6 курсов. Для стабилизации стрессово-адаптационных процессов всем больным основной группы назначали Магнелис В6 форте, содержащий магния цитрат 618.43 мг, что соответствует содержанию магния (Mg^{2+}) 100 мг и пиридоксина гидрохлорид 5 мг, и Аминалон, содержащий 250 мг гамма-аминомасляной кислоты. Препараты назначали по 1 таблетке 2 раза в день в течение 2 месяцев.

Гигиенические рекомендации по уходу за кожей включали гипоаллергенные малокомпонентные средства для очищения и увлажнения кожи.

Криотерапию проводили с помощью аппарата для локальной криотерапии «Криопро» (Filorga, Франция) в режиме 2 раза в неделю, на курс 6 процедур больным ПА АРВ, 9 процедур – больным ПА ПРВ и 12 процедур – больным ПА ПМП. Обоснованием применения криотерапии были ее доказанные эффекты на метаболические процессы в дерме, нейровегетативные механизмы регуляции секреции кожного сала, восстановление нарушенной микроциркуляции (Баранов А.Ю., 2008; Панченко О.А., 2012; Андрийчук В.Б., 2013; Мартинес Д.А., 2013).

Для внутрикожного введения использовали препарат ГК Genyallift (Xcelence, Швейцария, свидетельство о госрегистрации № 12743/2013, выдан государственной службой лекарственных средств МЗУ 12.06.2013) в концентрации 1,8%. Внутрикожные инъекции проводили в режиме 1 раз в 14 дней, на курс 4 процедуры – больным ПА АРВ, 5 процедур – больным ПА ПРВ и 6 процедур – больным ПА ПМП. Обоснованием использования внутрикожного введения препарата ГК была доказанная ее способность восстанавливать нарушенные матрично-клеточные и матрично-матричные взаимодействия в дерме, высокая гидрофильность и биосовместимость (Михайлова Н.П., 2015; Липова Е.В., 2016; Волкова Е.Н., 2017; Чайковская Е.А., 2017).

В зависимости от метода терапии 60 больных ПА были разделены методом случайной выборки на 2 группы: основную (30 человек), леченных по разработанной методике, в т.ч. 23 больных ПА АРВ, 20 больных ПА ПРВ, 17

больных ПА ПМП, и группу сравнения (30 человек), леченных традиционно. Обегруппы были репрезентативными по основным сравниваемым показателям.

Эффективность терапии оценивали по динамике регресса сыпи, биофизических параметров кожи через 3, 6, 9 и 12 месяцев, уровня гормонов через 3 и 12 месяцев, продолжительности ремиссии и количеству рецидивов в течение 12 месяцев наблюдения.

Переносимость лечения у всех больных была удовлетворительной. Побочных эффектов и осложнений не отмечено ни в одном из 60 наблюдений.

После лечения во всех возрастных группах констатировано снижение воспалительных папул и пустул, более выраженное в основной группе, по сравнению с группой сравнения, в т.ч. у больных ПА АРВ количество папул уменьшилось на 95,1% (с $12,1 \pm 1,1$ до $0,6 \pm 0,2$) и на 89,9% (с $12,6 \pm 1,0$ до $1,27 \pm 0,2$) в группе сравнения ($p < 0,005$); количество пустул – на 95,8% (с $7,2 \pm 2,1$ до $0,3 \pm 0,2$) и на 84,3% (с $7 \pm 1,1$ до $1,1 \pm 0,3$), соответственно ($p < 0,01$); у больных ПА ПРВ – на 89,4% в основной группе (с $9,4 \pm 1,6$ до $1,0 \pm 0,2$), в группе сравнения – на 69,9% (с $9,3 \pm 1,3$ до $2,8 \pm 0,7$) ($p < 0,005$); количество пустул – на 92,7% (с $4,1 \pm 1,2$ до $0,3 \pm 0,1$) и на 77,3% (с $4,4 \pm 0,9$ до $1,1 \pm 0,3$) ($p < 0,005$) соответственно; у больных ПА ПМП количество папул уменьшилось на 96% (с $3 \pm 2,1$ до $0,12 \pm 0,12$), в группе сравнения на 85,8% (с $3,1 \pm 1,08$ до $0,44 \pm 0,2$) ($p < 0,01$): количество пустул – на 96% (с $2,25 \pm 1,0$ до $0,12 \pm 0,1$) и на 86% ($2,8 \pm 0,6$ до $0,66 \pm 0,1$) соответственно ($p < 0,01$).

Выраженная динамика наблюдалась и по регрессу воспалительных кист и узлов: так, у больных ПА АРВ количество кист в основной группе через 12 месяцев уменьшилось на 93,5% (с $3,1 \pm 0,8$ до $0,2 \pm 0,1$), в группе сравнения – на 80,5% (с $3,7 \pm 0,6$ до $0,72 \pm 0,2$) соответственно ($p < 0,005$); количество узлов – на 91,6% (с $1,2 \pm 0,5$ до $0,1 \pm 0,1$) и на 76,9% ($1,3 \pm 0,5$ до $0,3 \pm 0,2$) соответственно ($p < 0,01$); у больных ПА ПРВ кисты и узлы через 12 месяцев в основной группе отсутствовали, а в группе сравнения улучшение наблюдали лишь на 71,7% (с $5,3 \pm 1,0$ до $1,5 \pm 0,5$) и на 72,4% (с $2,9 \pm 0,9$ до $0,8 \pm 0,3$) соответственно ($p < 0,05$); у больных ПА ПМП количество кист в основной группе уменьшилось на 95,9% (с $7,3 \pm 2,1$ до $0,3 \pm 0,24$), в группе сравнения на 86,5% (с $7,4 \pm 1,7$ до $1,0 \pm 0,4$) соответственно ($p < 0,01$); количество узлов – на 94,1% (с $4,2 \pm 1,0$ до $0,25 \pm 0,1$) и на 81,7% (с $4,2 \pm 1,0$ до $0,77 \pm 0,2$) соответственно ($p < 0,01$).

Клинический регресс воспалительных элементов сыпи при ПА сопровождался улучшением биофизических параметров кожи, более выраженному у больных основной группы, комплексная терапия которых включала персонифицированную коррекцию гормональных нарушений, криотерапию и внутрикожное введение препаратов ГК.

Так, жирность кожи у больных ПА АРВ через 12 месяцев в основной группе, получавших лечение по разработанному методу, снизилась на 47% (с 68,5 усл. ед. до 32,3 усл. ед.) и 29% - в группе сравнения ($p < 0,0001$); у больных ПА ПРВ – на 31,8% (с 53,1 усл. ед. до 36,2 усл. ед.), в группе сравнения – на 23,6% (с 54,1 усл. ед. до 41,3 усл. ед.) ($p < 0,01$); у больных ПА ПМП – на 23% (с 39,6 усл. ед. до 30,5 усл. ед.), в группе сравнения – на 14% (с 39,8 усл. ед. до 34 усл. ед.) ($p = 0,23$).

Пористость кожи у больных ПА АРВ через 12 месяцев в основной группе уменьшилась на 46,8% (с 90,1 усл. ед. до 51,9 усл. ед.) и в группе сравнения - на

35% (с 92,4 усл. ед. до 60,1 усл. ед.) ($p < 0,01$); у больных ПА ПРВ – на 36,1% (с 60,3 усл. ед. до 38,5 усл. ед.), в группе сравнения – на 27,2% (с 60,5 усл. ед. до 44 усл. ед.) ($p < 0,01$); у больных ПА ПМП – на 45,4% (с 26,7 усл. ед. до 14,6 усл. ед.), в группе сравнения – лишь на 24,1% (с 26,6 усл. ед. до 20,2 усл. ед.) ($p < 0,01$).

Гидратация кожи у больных ПА АРВ через 12 месяцев в основной группе повысилась на 41,7% (с 31,2 усл. ед. до 53,5 усл. ед.); в группе сравнения – на 34% (с 30,8 усл. ед. до 41,3 усл. ед.) ($p < 0,001$); у больных ПА ПРВ в основной группе увеличилась на 56,5% (с 18,9 усл. ед. до 43,4 усл. ед.), в группе сравнения – на 14,4% (с 18,4 усл. ед. до 21,5 усл. ед.), ($p < 0,01$); у больных ПА ПМП в основной группе гидратация значительно увеличилась – на 74,8% (с 8,87 усл. ед. до 35,3 усл. ед.), в группе сравнения – на 59,6% (с 9,6 усл. ед. до 23,8 усл. ед.) ($p < 0,001$).

Эластичность кожи у больных ПА АРВ в основной группе повысилась на 10% (с 80,2 усл. ед. до 88,2 усл. ед.) и только на 2% (с 80,9 усл. ед. до 82,5 усл. ед.) - в группе сравнения ($p < 0,04$); у больных ПА ПРВ - повысилась на 13,4% (с 64,9 усл. ед. до 75 усл. ед.) в основной группе и лишь на 2,2% (с 64,7 усл. ед. до 66,2 усл. ед.) - в группе сравнения ($p < 0,001$); у больных ПА ПМП – на 28% (с 39,6 усл. ед. до 55 усл. ед.) и на 18% (с 39,6 усл. ед. до 46,8 усл. ед.) соответственно ($p < 0,01$).

Эритема у больных ПА АРВ через 12 месяцев в основной группе снизилась на 17,9% (с $28,2 \pm 2,10$ усл. ед. до $23,0 \pm 1,83$ усл. ед.), в группе сравнения – на 7,2% (с $28,1 \pm 2,29$ усл. ед. до $26,0 \pm 1,89$ усл. ед.) ($p = 0,23$); у больных ПА ПРВ – на 21,4% (с 36,8 усл. ед. до 28,9 усл. ед.), а в группе сравнения – на 5,8% (с 36,1 усл. ед. до 34 усл. ед.) ($p < 0,001$); у больных ПМП – на 55,6% (с $76,5 \pm 0,81$ усл. ед. до $34 \pm 0,81$ усл. ед.), в группе сравнения – на 23,6% ($76,22 \pm 1,37$ усл. ед. до $58,22 \pm 1,5$ усл. ед.) ($p < 0,001$).

Динамика показателей гормонального профиля у больных с ПА на фоне лечения показала достоверное снижение уровня андрогенов: тестостерона у больных АРВ, ПРВ и ПМП в 2,7; 3,1 и 1,5 раза соответственно ($p < 0,05$), ДГЭА-сульфата – в 3,8; 2,5 и 1,8 раза соответственно через 3 месяца лечения ($p < 0,05$), а также снижение прогестерона на 21й день (в 3,4 и 3,6 раза в АРВ и ПРВ, $p < 0,05$). Также во всех возрастных группах через 3 месяца лечения достоверно снижались гормональные показатели, отражающие гиперкортицизм: (кортизол днем в 2,4; 1,9 и 1,8 раза соответственно в АРВ, ПРВ и ПМП ($p < 0,05$); прогестерон в 1й фазе в 2,1; 1,9 и 1,9 раза в соответствующих возрастных группах) ($p < 0,05$). У больных ПА ПМП отмечалось повышение уровня эстрадиола в 4,1 раза ($p < 0,05$) и снижение ФСГ и ЛГ (в 6,4 раза и 4,9 раза соответственно ($p < 0,05$)). Через 12 месяцев содержание репродуктивных гормонов приближалось к их исходному уровню во всех возрастных группах, а уровень гормонов адаптационной оси не повышался.

Стойкая клиническая ремиссия в течение года наблюдения была у 27 (90%) больных основной группы и лишь у 12 (40%) больных группы сравнения. При анализе возрастных групп установлено, что стойкая клиническая ремиссия была у всех больных ПА АРВ основной группы - у 12 (100 %) и лишь у 6 (54,5%) - в группе сравнения; в ПРВ - у 9 (90%) и у 3 (30%) больных соответственно, в ПМП – у 8 (88,9 %) и у 3 (37,5%) больных соответственно. Рецидивы в течение 12

месяцев были лишь у 3 (10%) больных основной группы и у 18 (60%) больных группы сравнения.

Таким образом, проведенные исследования показали, что разработанный комплексный метод лечения больных ПА, с применением, наряду с традиционной терапией, персонифицированной гормональной коррекции, криотерапии и внутрикожного введения препаратов ГК отличался хорошей переносимостью, обеспечил выраженную клиническую эффективность во все периоды репродуктивного возраста больных, восстановлением нарушенных биофизических параметров кожи и нормализацией гормональных изменений.

ВЫВОДЫ

В диссертации представлено теоретическое обобщение и новое решение научной задачи, заключающееся в повышении эффективности лечения и реабилитации больных поздними акне женщин на основании изучения взаимосвязей клинико-биофизических особенностей кожи и гормональных изменений в различные периоды репродуктивного возраста путем применения в комплексной терапии персонифицированной гормональной коррекции, криотерапии и внутрикожного введения препаратов гиалуроновой кислоты.

1. Выявлены особенности ранних и поздних акне у женщин различного репродуктивного возраста, проживающих в условиях крупного промышленного экологически неблагоприятного региона. Возраст дебюта при РА был в среднем $13 \pm 1,4$ года, у 21 (70%) больных менархе предшествовало развитию дерматоза, длительность заболевания свыше 3х лет была лишь у 10 (33,3%) больных. При ПА возраст дебюта был $25 \pm 1,9$ лет, у 47 (78,3%) больных сохранялось постпубертатное течение дерматоза с давностью заболевания свыше 3х лет – у 40 (66,7%) больных. Средне-тяжелое и тяжелое течение акне было у 11 (36,6%) больных РА и у 50 (83,3%) больных ПА.

2. Показано, что у больных РА преобладали открытые комедоны над закрытыми ($p < 0,05$); при ПА клинические особенности дерматоза зависели от репродуктивного возраста больных и заключались в преобладании закрытых комедонов над открытыми во всех возрастных группах ($p < 0,05$); преобладание воспалительных кист и узлов над папулами и пустулами, особенно выраженное в ПРВ и ПМП ($p < 0,01$).

3. Установлены нарушения биофизических параметров кожи в зависимости от репродуктивного возраста с максимальным повышением жирности кожи у больных ПА АРВ (на 70% выше показателей контрольной группы, на 19,5% - больных ПА ПРВ и на 39,1% - больных ПА ПМП) ($p < 0,001$); гидратация кожи была максимально сниженной у больных ПА ПМП (на 77,3%, по сравнению с показателями контрольной группой, на 71% - с показателями больных ПА АРВ и на 37,1% - больных ПА ПРВ) ($p < 0,05$); эластичность кожи максимально сниженной была у больных ПА ПМП (на 37% ниже показателей контрольной группы, на 50% - показателей больных ПА АРВ и на 21,3% - больных ПА ПРВ) ($p < 0,01$); эритема максимально повышенной была у больных ПА ПМП (на 72,8% выше показателей контрольной группы, на 52,3% - больных ПА АРВ и на 62,5% - больных ПА ПРВ) ($p < 0,01$).

4. Установлены изменения уровня гормонов, по сравнению с показателями контрольной группы: повышение уровня П на 7й день цикла (в 4,6 раза, $p<0,05$), уровня Т (в 3,4 раза, $p<0,05$), уровня ДГЭАс (в 3,4 раза, $p<0,01$) и их положительная корреляция с дневным уровнем К ($r=0,67$; $0,53$; $0,46$ соответственно); повышение уровня К в 8 часов утра (в 1,5 раза, $p<0,05$) и в 12 часов дня (в 3,8 раза, $p<0,05$); повышение уровня Пр (в 1,7 раза, $p<0,05$), что свидетельствовало о взаимосвязи ПА с гиперандрогенией, генез которой зависел от репродуктивного возраста: у больных ПА АРВ и ПРВ гиперандрогения имела смешанный генез (яичниковый и надпочечниковый), а у больных ПА ПМП наблюдалась относительная гиперандрогения на фоне выраженной гипоестрогении.

5. Разработан оригинальный комплексный метод лечения и реабилитации больных ПА с учетом репродуктивного возраста, заключающийся в сочетании традиционного лечения с персонализированной гормональной коррекцией, криотерапией и внутрикожным введением препаратов ГК. Внедрение разработанного метода лечения показало хорошую переносимость, большую эффективность ($p<0,01$) и стойкую клиническую ремиссию в течение года наблюдения у 27 (90%) больных.

6. Отмечено, что стойкий клинический результат разработанного метода лечения сопровождался восстановлением нарушенных биофизических параметров кожи во всех возрастных группах. Жирность кожи через 12 месяцев у больных ПА АРВ снизилась на 47 % в основной группе и лишь на 29% - в группе сравнения ($p<0,001$); у больных ПА ПРВ – на 31,8% и на 23,6% соответственно ($p<0,01$); у больных ПА ПМП - на 23% и на 14% соответственно ($p=0,29$); гидратация кожи у больных ПА АРВ основной группы повысилась на 41,7%, в группе сравнения – лишь на 34% ($p<0,001$); у больных ПА ПРВ – на 56,5% и на 14% ($p<0,001$) соответственно; у больных ПА ПМП – на 74,9% и на 59,7% соответственно ($p<0,001$). Эластичность кожи у больных ПА АРВ повысилась на 10% в основной группе и только на 2% - в группе сравнения ($p<0,04$); у больных ПА ПРВ - на 13,4% и на 2,2% соответственно ($p<0,001$); у больных ПА ПМП – на 28% и на 18%, соответственно ($p<0,001$); эритема у больных ПА АРВ уменьшилась на 17,9% в основной группе и на 7,2% - в группе сравнения ($p=0,23$); у больных ПА ПРВ – на 21,4% и на 5,8% ($p<0,01$) соответственно; у больных ПА ПМП – на 55,6 % и на 23,62% соответственно ($p<0,001$).

7. Выявлена тенденция к нормализации показателей гормонального профиля на фоне лечения: достоверное снижение уровня Т в 2,7; 3,1 и 1,5 раза ($p<0,05$), ДГЭА-сульфата – в 3,8; 2,5 и 1,8 раза соответственно в АРВ, ПРВ и ПМП ($p<0,05$), снижение К днем в 2,4; 1,9 и 1,8 раза ($p<0,05$); П в 1й фазе в 2,1; 1,9 и 1,9 раза соответственно в АРВ, ПРВ и ПМП ($p<0,05$); у больных ПА ПМП - повышение уровня эстрадиола 4,1 раза ($p<0,05$). Через 12 месяцев содержание репродуктивных гормонов приближалось к их исходному уровню во всех возрастных группах ($p<0,05$), а уровень гормонов адаптационной оси не повышался ($p<0,05$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Больным ПА показано клинико-гормональное обследование с последующей консультацией гинеколога для решения вопроса о персонифицированной гормональной коррекции.

2. Использование разработанного метода лечения и реабилитации больных ПА с учетом репродуктивного возраста, включающего наряду с традиционной терапией, применение персонифицированной гормональной коррекции, криотерапии и внутрикожного введения препаратов ГК, позволяет восстановить нарушенные биофизические параметры кожи, ускорить регресс воспалительных и невоспалительных элементов сыпи, улучшить эстетический вид кожи, достичь длительной и стойкой клинической ремиссии.

3. Использование видеодерматоскопии и 3D-фотографирования позволяет объективизировать и динамически контролировать результаты терапии.

4. С целью поддержания и закрепления позитивных результатов лечения целесообразны повторные курсы криотерапии и внутрикожных введений препаратов ГК, кратность которых определяется репродуктивным возрастом женщин.

5. Необходимо внедрить результаты представленного диссертационного исследования в практику образовательного процесса последипломного обучения врачей, включить их в соответствующие методические документы, регламентирующие деятельность дерматологических и косметологических клиник.

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Лукьянченко, Е. Н. Исследование биофизических свойств кожи у пациенток с поздними акне [Текст] / Е. Н. Лукьянченко // Питання експериментальної та клінічної медицини: збірник статей. – Донецьк, 2014. – Вип. 18, Т. 3. – С. 55 – 59.

2. Проценко, Т. В. Взаимосвязь особенностей клинических проявлений поздних акне и гормонального фона у женщин различного репродуктивного возраста [Текст] / Т. В. Проценко, Ю. П. Богослав, Е. Н. Лукьянченко // Научно-практический журнал по дерматологии, венерологии, косметологии «Торсуевские чтения» – 2017. – № 2 (16). – С. 31 – 36. *Автор провела сбор материала, провела оценку полученных данных, сопоставила данные в различных возрастных группах в зависимости от репродуктивного возраста.*

3. Лукьянченко Е. Н. Отдаленные результаты комплексного лечения и реабилитации поздних акне у женщин активного репродуктивного возраста [Текст] / Е. Н. Лукьянченко // Научно-практический журнал по дерматологии, венерологии, косметологии «Торсуевские чтения» – 2017. – № 3 (17). – С. 12 – 17.

4. Лукьянченко Е. Н. Отдаленные результаты комплексного лечения и реабилитации поздних акне у женщин позднего репродуктивного возраста [Текст]

/ Е. Н. Лукьянченко // Научно-практический журнал по дерматологии, венерологии, косметологии «Торсуевские чтения». – 2017. – №4 (18). – С. 6-11.

5. Проценко, Т. В. Клинико-гормональные сопоставления при поздних акне у женщин различных возрастных групп [Текст] / Т. В. Проценко, Ю. П. Богослав, Е. Н. Лукьянченко // Дерматовенерология и косметология : международный научно-практический журнал. – Минск, 2017. – Т. 3, № 1. – С. 29 – 36. *Автор провела сбор материала, сопоставила уровень гормонов в различных возрастных группах в зависимости от репродуктивного возраста с клиническими проявлениями дерматоза.*

6. Лукьянченко, Е. Н. Особенности акне у женщин различных возрастных групп [Текст] / Е. Н. Лукьянченко // Торсуевские чтения: сборник научно-практических работ. – Донецк, 2015. – Вып. 9. – С. 26 – 30.

7. Лукьянченко, Е. Н. Результаты лечения поздних акне у женщин различного репродуктивного возраста с использованием гормонотерапии [Текст] / Е. Н. Лукьянченко // Торсуевские чтения: сборник научно-практических работ. – Донецк, 2015. – Вып. 10. – С. 31 – 35.

8. Лукьянченко, Е. Н. Результаты лечения поздних акне у женщин различного репродуктивного возраста с использованием криотерапии [Текст] / Е. Н. Лукьянченко // Торсуевские чтения: сборник научно-практических работ. – Донецк, 2016. – Вып. 11. – С. 45 – 49.

9. Лукьянченко, Е. Н. Результаты лечения поздних акне у женщин различного репродуктивного возраста с использованием биоревитализации в комплексной терапии [Текст] / Е. Н. Лукьянченко // Торсуевские чтения: сборник научно-практических работ. – Донецк, 2016. – Вып. 12. – С. 58 – 63.

10. Лукьянченко, Е. Н. Клинико-биофизические сопоставления при поздних акне у женщин [Текст] / Е. Н. Лукьянченко // Торсуевские чтения: сборник научно-практических работ. – Донецк, 2016. – Вып. 13. – С. 21 – 27.

11. Лукьянченко, Е. Н. Современный взгляд на этиологию, патогенез и лечение поздних акне (обзор литературы) [Текст] / Е. Н. Лукьянченко // Торсуевские чтения: сборник научно-практических работ. – Донецк, 2016. – Вып. 14. – С. 77 – 83.

12. Лукьянченко, Е. Н. Особенности визиоскопии кожи при поздних акне у женщин в различные периоды репродуктивного возраста [Текст] / Е. Н. Лукьянченко // Дерматовенерология и косметология : международный научно-практический журнал. – Минск, 2017. – Т. 3, № 1. – С. 37 – 41.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АРВ	– активный репродуктивный возраст
ДГЭАс	– дегидроэпиандростерона сульфат
ДИА	– дерматологический индекс акне
Е2	– эстрадиол
К	– кортизол
КОК	– комбинированные оральные контрацептивы
ЛГ	– лютеинизирующий гормон,
П	– прогестерон
ПА	– поздние акне
ПМП	– перименопаузальный период
Пр	– пролактин
ПРВ	– поздний репродуктивный возраст
РА	– ранние акне
Т	– тестостерон
ФСГ	– фолликулостимулирующий гормон

«Подписано в печать 14.10.2015. Формат 60x84x1/16.
Усл. печ. л. 1,0. Печать лазерная. Заказ № 111. Тираж 100 экз.
Отпечатано в ООО «Цифровая типография» на цифровых издательских
комплексах Rank Xerox DocuTech 135 и DocuColor 2060.
83003, г. Донецк, ул. Артема, 181,
тел. (062) 348-01-79, <http://cifra.donetsk.ua>»