

9 16-14/595

*На правах рукописи*

**ВИЛСОН СОНИЯ**

**КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ПРИМЕНЕНИЯ  
КИСЛОГО ПЕПТИДОГЛИКАНА В ТЕРАПИИ АКНЕ**

**14.01.10 – кожные и венерические болезни**

**АВТОРЕФЕРАТ**

**диссертации на соискание учёной степени**

**кандидата медицинских наук**

**Москва – 2016**

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки Российской Федерации

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук,  
профессор

**Тищенко Андрей Леонидович**

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук,  
профессор

**Кочергин Николай Георгиевич**

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Первый Московский Государственный медицинский Университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, лечебный факультет, профессор кафедры кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова

доктор медицинских наук,  
профессор

**Фёдоров Сергей Маркович**

Общество с ограниченной ответственностью «Клинический институт эстетической медицины», главный врач

**Ведущая организация:**

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «31» мая 2016 года в 15 часов на заседании диссертационного совета Д 212.203.26 на базе ФГАОУ ВО «РУДН» Минобрнауки России по адресу: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.10/2.

С диссертацией можно ознакомиться в читальном зале УНИБЦ (Научная библиотека) РУДН Минобрнауки РФ по адресу: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6 и на сайте <http://dissovnet.rudn.ru>

Автореферат разослан «\_\_» марта 2016 г.

Учёный секретарь диссертационного совета  
кандидат медицинских наук

**Баткаева Надежда Владимировна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность исследования

Распространённость угревой болезни среди населения у лиц в возрасте до 35 лет составляет от 80 до 90% [Аравийская Е.Р., 2003].

Основой клинического проявления данного заболевания является проявление поражения сально-волосяного фолликула. Описано более 30 вариантов угрей, отличающихся этиологией, патогенезом, клиникой. Несмотря на многообразие проявлений угревой болезни, наиболее часто встречается вульгарная, или обыкновенная разновидность акне [Самцов А.В. и соавт., 2014].

Психологический дискомфорт, возникающий у пациентов с акне, является одной из основных причин для обращения за медицинской помощью. У таких больных очень часто отмечаются депрессивные состояния, раздражительность, формируется чувство собственной неполноценности [Полонская Н.А., 2002].

По современным данным [Thiboutot D. et al., 2009], акне считается хроническим заболеванием, так как оно характеризуется длительным рецидивирующим течением, разрешением с формированием рубцов и пигментации, негативно сказывается на качестве жизни больных.

В развитии данного заболевания играют большую роль множество факторов, преимущественно эндогенного характера. Гиперсекрецию кожного сала и фолликулярный гиперкератоз обуславливает абсолютная и относительная гиперандрогения. По классическим представлениям в патогенезе акне играют роль 4 фактора: гиперандрогения, фолликулярный кератоз, воспаление и *P. acnes*; дополняет цепь патогенеза иммунная перестройка (особенности врожденного иммунитета, Toll-подобные рецепторы и т.д.) (Katz H.I., 2000, Богданова Е.А., 2002). Значимым фактором в развитии воспаления в сальных железах при акне является *P. acnes*, обильно колонизирующая секреторную часть и выводной проток (Адаскевич В.П., 2003, Белькова Ю.А.,

2010). В поддержании воспалительного процесса при угревой болезни принимает участие большое количество звеньев иммунитета. Это и гиперпродукция провоспалительных цитокинов, индукция NFκB, выработка различных металлопротеиназ, образование инфильтрата вокруг фолликула (Leyden J.J., 2001, Kim J., 2002, Jugean S., 2005, Kang S., 2005).

P. acnes активируют систему инсулиноподобного фактора роста кератиноцитов, подобно инсулину индуцируют их пролиферацию, повышают продукцию филаггрина. Активируя мембранный рецептор TLR-2 на кератиноцитах, P. acnes способствуют продукции ИЛ-8, металлопротеиназ. Провоспалительный потенциал P. acnes сравним с S. aureus, Streptococcus [Jarrousse V., 2007; Preneau S., 2012; Dreno B., 2012].

Большое количество механизмов развития угревой болезни дают основание для поиска оптимального препарата для лечения данного заболевания. Однако, разнообразие нарушений, происходящих на разных уровнях регуляции гомеостаза ставят задачу создания комплексного подхода в терапии акне, учитывающего стадию заболевания, форму, степень тяжести и сочетающегося с классическими принципами системного и местного лечения угревой болезни с применением новых эффективных методик.

Островоспалительный процесс и формирование перифолликулярных инфильтратов лежит в основе клинической картины акне, поэтому воздействие на данные патологические процессы является ключевым в достижении клинического эффекта при лечении акне. В этом аспекте большая роль отводится местному лечению, выбор средств которого на сегодняшний день очень широк. Однако, выраженная воспалительная реакция, перифолликулярные инфильтраты в глубоких слоях кожи ограничивают поступление необходимого количества наружных лекарственных средств.

В этой связи актуальным является изучение местных инъекционных методик лечения угревой болезни с применением иммуномодулирующих препаратов.

## **Цель исследования**

Оценить эффективность использования кислого пептидогликана при местной инъекционной терапии акне и на основе полученных данных разработать схему его лечебного применения.

## **Задачи исследования**

1. Оценить клиническую эффективность и безопасность предложенной методики терапии акне.
2. Провести оценку обсеменённости сальной железы *P. acne* у исследуемой группы больных при разных способах лечения.
3. Провести исследование динамики функциональной активности различных субклассов лейкоцитов у пациентов с папуло-пустулёзной формой акне (способность лейкоцитов к активации, уровни активированных лейкоцитов, фагоцитарная активность лейкоцитов) на фоне включения в стандартную терапию местного инъекционного введения кислого пептидогликана.
4. Оценить изменения концентрации некоторых провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ ) у исследуемой группы больных на фоне предложенного способа терапии.

## **Научная новизна**

Впервые проведено исследование, посвященное изучению эффективности местного инъекционного введения кислого пептидогликана при угревой болезни.

Доказано, что при введении низких доз препарата непосредственно в очаг поражения при акне отмечается терапевтическая активность препарата, заключающаяся в изменении функциональной активности различных категорий лейкоцитов.

На основании полученных данных по изучению эффективности комплексной терапии акне определена обоснованность использования предложенной методики.

### **Практическая значимость**

С целью повышения качества оказания специализированной медицинской помощи пациентам с акне был предложен модернизированный способ терапии.

Разработан метод комплексной терапии больных папуло-пустулёзными формами акне с применением местного инъекционного введения кислого пептидогликана.

Использование предложенного комплексного способа лечения акне способствует повышению эффективности проводимой терапии, быстрой положительной динамике клинической картины.

Отсутствие побочных эффектов и выраженная клиническая эффективность комплексного лечения акне с использованием местного инъекционного введения кислого пептидогликана обуславливают его широкое применение у данной категории больных.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Включение инъекционного введения кислого пептидогликана в комплексную терапию способствует клиническому улучшению течения акне.
2. Применение предложенного способа терапии приводит к уменьшению колонизации *P. acnes*.
3. На фоне применения предложенного способа лечения отмечается повышение функциональной активности субклассов лейкоцитов.
4. При включении в терапию акне кислого пептидогликана не отмечается достоверно значимого повышения уровня провоспалительных цитокинов.

На фоне местной инъекционной терапии с использованием кислогептидогликана отмечается не только локальный клинический и лабораторный эффект, но и положительный системный эффект, заключающийся в нормализации основных иммунологических показателей.

### **Внедрение результатов исследования**

Результаты исследования внедрены в учебный процесс для слушателей кафедры кожных и венерических болезней медицинского института «Российского университета дружбы народов», кафедры дерматовенерологии и дерматоонкологии МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского по программам постдипломного образования, а также используются в практической работе отделения дерматовенерологии и дерматоонкологии МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

### **Апробация**

Материалы диссертационной работы доложены и обсуждены на 10-й Международной конференции Иорданского общества дерматологов, венерологов, дерматохирургов и специалистов по лазерным технологиям (Амман, Иордания, 2013 г.), IV Конференции дерматовенерологов и косметологов Приволжского федерального округа (г. Казань, 2014).

### **Личный вклад автора**

Автором лично проведён отбор пациентов, выполнен весь объём клинических исследований, анализ эпидемиологических и лабораторных данных, произведена статистическая обработка полученных результатов.

### **Публикации**

По теме диссертационного исследования было опубликовано 4 научных статьи, 3 из которых входят в список рекомендованных ВАК Минобрнауки изданий.

## Объём и структура работы

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследований, результатов собственных исследований и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографического списка. Работа изложена на 116 страницах машинописного текста, в том числе иллюстрирована 8 рисунками, 20 таблицами. Список использованной литературы состоит из 169 источников, из них 51 отечественных, 118 иностранных.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследования были проведены на базе кафедры кожных и венерических болезней (заведующий кафедрой – профессор Тищенко А.Л.) Медицинского факультета ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (ректор – профессор Филиппов В.М.). Обследовано 40 лиц мужского пола. Основная и контрольная группы включали по 20 человек.

Для достоверности получаемых в ходе исследования результатов все лица, участвующие в исследовании были отобраны, учитывая следующие критерии.

**Критерии включения:** мужской пол, возраст от 17 до 24 лет, папуло-пустулёзная форма акне, отсутствие психических заболеваний, письменное согласие пациентов на участие в исследовании.

**Критерии исключения:** комедональная форма акне, тяжёлые формы акне (индуративные, абсцедирующие, флегмонозные, некротические, шаровидные), клинически подтверждённые сопутствующие хронические заболевания внутренних органов в стадии обострения или декомпенсации, женский пол, сахарный диабет, использование гормональных препаратов в течение последних 3 месяцев, эндокринные состояния (гипотиреоз, врождённая дисфункция коры надпочечников, гиперпролактинемия, первичный и

вторичный гипогонадизм), участие в других исследованиях в течение последних 3 месяцев.

В зависимости от проводимой терапии все пациенты с акне были разделены на 2 группы. В основную группу вошли 20 больных, получавших в сочетании с традиционной терапией акне местное инъекционное введение кислого пептидогликана. В контрольную группу вошли 20 пациентов, получающих стандартную терапию в соответствии с клиническими рекомендациями Российского общества дерматовенерологов и косметологов (2013). В качестве системной терапии использовались антибактериальные препараты (доксисицилин). Местно применялись: азелаиновая кислота, топические ретиноиды, бензоилпероксид, эритромицин-цинковый комплекс и т.д.

Результаты исследования у всех пациентов оценивались через 1 месяц от начала лечения.

Для определения степени тяжести течения акне использовался дерматологический индекс акне (ДИА), адаптированный в ПМГМУ им. И.М. Сеченова. При подсчёте дерматологического индекса акне учитывается количество комедонов, папул, пустул и узлов следующим образом: менее 5 – единичные, 6-15 – умеренное количество, более 15 – большое количество. Интерпретация проводилась следующим образом: менее 5 – лёгкая степень акне, 6-10 – средняя степень тяжести акне, более 10 – тяжёлая степень акне.

Все пациенты, включённые в исследование были распределены на группы, в зависимости от формы заболевания, времени и давности процесса, количеству обострений и их характеру, сопутствующих заболеваний и проводимой терапии.

4 пациента (10%) отмечали развитие обострения при смене климата; алиментарные факторы провоцировали начало заболевания у 14 (35%) человек,

стресс у 1 (2,5%) пациентов, лекарственные средства у 1 (2,5%) пациентов. Не могут назвать причину, спровоцировавшую акне 20 (50%) человек.

Длительность течения акне составляла: от 1 до 3 лет у 8 человек (20%), от 4 до 7 лет – у 15 пациентов (37,5%), от 8 до 9 лет – у 15 пациентов (37,5%). 2 человека (5%) не могут определить срок.

Из анамнеза находившихся под наблюдением выявлено, что они неоднократно проходили лечение в амбулаторных условиях, где назначалась традиционная терапия.. Из 40 пациентов, находившихся под наблюдением 18 пациентов (45%) получали адапален гель, 14 пациентов (35%) системную антибактериальную терапию, 38 пациентов (95%) наружную антибактериальную терапию, 5 пациентов (12,5%) азелаиновую кислоту, 8 пациентов (20%) бензоилпероксид, другие препараты и методы лечения (механическая чистка, применение лечебной косметики, препаратов на основе салициловой кислоты) использовали ранее 22 (55%) пациента.

Комплексное обследование наблюдаемых больных акне включало общеклинические и иммунологические методы исследования.

При иммунологическом обследовании пациентов проводилось определение способности лимфоцитов к активации, определение содержания активированных лимфоцитов (метод проточной цитометрии), определение фагоцитарной активности лейкоцитов, определение содержания ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ФНО- $\alpha$  (твёрдофазный иммуноферментный анализ, “Imunotech”).

Для оценки обсеменённости кожи *P. acnes* использовался забор клинического материала с использованием цианоакрилатной биопсии кожи, позволяющий выделять микроорганизмы из просвета фолликула и оценивать степень бактериальной обсеменённости. Этот способ позволяет оценить морфологическое и функциональное состояние фолликула. Методика заключается в нанесении на необработанную поверхность кожи капли

цианоакрилатного геля с последующим прижатием её к поверхности кожи стерильным стеклянным цилиндром с фиксированной площадью основания в течение 20 секунд [Holland K. T., 1974; Mills O. H., 1983].

Лечение пациентов основной группы проводилось следующим образом: препарат «Иммуномакс» вводился внутрикожно-поверхностным способом в объёме около 0,05 мл, с частотой инъекций 2-3/сек. Расстояние между точками введения 1-4 мм. Инъекции проводились без образования папулы, на поверхности оставались капли вводимого препарата. Используемый препарат является иммуномодулятором с молекулярной массой 1000-40000 кДа. Препарат повышает активность клеток врожденного иммунитета, секрецию провоспалительных цитокинов, активизирует нейтрофильные гранулоциты. Инъекции проводились каждые 5 дней. Результат оценивался через 30 дней.

Статистическая обработка результатов исследования проведена на ПК Intel при помощи пакета Statistica 6.0 for Windows, встроенных функций электронных таблиц Microsoft Excel 2007.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

В соответствии с задачами исследования, у пациентов обеих групп, проводилось динамическое клиническое и лабораторно-инструментальное наблюдение. Оно включало клиническую оценку течения заболевания, определение клинических и иммунологических параметров крови.

*Оценка динамики клинических изменений на фоне применения модифицированной схемы лечения акне.* Клинические характеристики течения акне оценивались при помощи дерматологического индекса акне (ДИА). В таблице 1 приведены данные об изменении значений этого показателя при различных способах лечения акне.

**Таблица 1.****Значения ДИА при различных способах лечения акне**

ДИА до лечения, баллов	ДИА после стандартного лечения, баллов	ДИА на фоне включения в стандартную терапию кислого пептидогликана, баллов
8,5±1,4	7,4±3,76	5,9±1,1

Различия между группами достоверны,  $p \leq 0,01$

Как видно из таблицы 1, ДИА до лечения соответствовало исследуемой форме акне. На фоне проводимой терапии происходит закономерное снижение данного показателя. При стандартной терапии угревой болезни снижение ДИА происходит в 1,1 раза. На фоне включения в стандартную терапию инъекционного введения кислого пептидогликана происходит более активное снижение ДИА – в 1,4 раза. При использовании модифицированной схемы лечения акне происходит статистически более значимое снижение данного показателя ( $p \leq 0,05$  при стандартной терапии и  $p \leq 0,01$  при модифицированной схеме лечения акне). Уменьшение воспалительных элементов (папул, пустул) при модифицированной схеме лечения акне является закономерной реакцией патологического процесса на лечебные мероприятия и коррекцию отдельных звеньев патогенеза.

**Оценка обсеменённости *P. acnes* сальной железы.** Была проведена оценка обсеменённости сальной железы *P. acnes*, что, по данным многих учёных, является одним из основных потенциальных этиологических факторов развития угревой болезни. В ходе исследования, учитывая особенности метода изучения, оценивалось клинически значимое количество КОЕ, полученное при отпечатке с помощью метода цианоакрилатной биопсии, принцип которого был описан выше. Данные исследования представлены в таблице 2.

**Таблица 2. Показатели обсеменённости протоков сальной железы P. asnes**

Количество пациентов с клинически значимой обсеменённостью P. asnes до лечения, чел. (%)	Количество пациентов с клинически значимой обсеменённостью P. asnes после стандартной терапии, чел. (%)	Количество пациентов с клинически значимой обсеменённостью P. asnes на фоне включения в стандартную терапию кислого пептидогликана, чел. (%)	Количество здоровых лиц с клинически значимой обсеменённостью P. asnes, чел. (%)
15 (75%)	11 (55)	7 (35%)	3 (33,3%)

Различия между группами достоверны,  $p \leq 0,01$

Как видно из таблицы 2, имеется выраженная клинически значимая обсеменённость протоков сальных желез P. asnes. До лечения доля больных с клинически значимой обсеменённостью протоков сальных желез P. asnes составляла 75%. На фоне проводимой стандартной терапии акне доля таких больных понизилась до 55% (различия статистически не значимы,  $p > 0,05$ ). При включении в традиционную схему лечения больных акне местного инъекционного введения кислого пептидогликана отмечается снижение доли таких пациентов до 35% по сравнению с исходным уровнем ( $p \leq 0,01$ ). Кроме того, было проведено исследование обсеменённости сальных желез P. asnes у 10 здоровых лиц. Клинически значимые результаты были получены у 33,3%. Таким образом, показатели обсеменённости сальной железы P. asnes в результате лечения предложенным способом сопоставимы с показателями обсеменённости здоровых лиц ( $p > 0,05$ ). В ходе проведённого исследования отмечена обсеменённость протоков сальных желез P. asnes, что укладывается в современные представления о патогенезе угревой болезни.

В ходе исследования было отмечено, что более активное снижение клинически значимой обсеменённости протоков сальной железы отмечается при модифицированном способе терапии угревой болезни. Учитывая именно местное инъекционное введение препарата с иммуномодулирующими свойствами, полученные результаты являются объяснимыми с

патогенетической точки зрения: происходит коррекция местного иммунитета, изменения показателей которого отражены в соответствующих разделах. Отсутствие побочных эффектов объясняется малой дозой вводимого препарата.

**Оценка способности лимфоцитов к активации.** Была проанализирована способность лимфоцитов к активации, как один из основных показателей функциональной активности иммунной системы.

Для оценки способности лимфоцитов к активации изучался ряд параметров:

1. процент активированных фитогемагглютинином (ФГА) Т-лимфоцитов (CD3+CD69+) по отношению ко всем лимфоцитам.
2. процент активированных ФГА естественных киллеров (CD3-CD69+) по отношению ко всем лимфоцитам.

В таблице 3 представлены показатели, отражающие долю активированных ФГА Т-лимфоцитов (CD3+CD69+) от общего числа лимфоцитов.

**Таблица 3. Доля активированных ФГА Т-лимфоцитов**

Активированные ФГА Т-лимфоциты (CD3+CD69+) до лечения, % (M±m)	Активированные ФГА Т-лимфоциты (CD3+CD69+) после стандартной терапии, % (M±m)	Активированные ФГА Т-лимфоциты на (CD3+CD69+) на фоне включения в стандартную терапию кислого пептидогликана, % (M±m)	Норма, %
47,2±10,24	50,4±8,51	57,9±8,38	50-69

Различия между группами достоверны,  $p \leq 0,01$

Как видно из таблицы 3, среднее содержание активированных ФГА Т-лимфоцитов по отношению к общему количеству лимфоцитов было немного понижено до лечения. На фоне проводимой стандартной терапии акне наблюдается повышение данного показателя в 1,06 раза в сравнении с данным показателем до лечения ( $p > 0,05$ ). На фоне включения в стандартную терапию местного инъекционного введения кислого пептидогликана отмечается увеличение содержания активированных Т-лимфоцитов под воздействием ФГА – в 1,2. Различия между группами достоверны ( $p \leq 0,05$ ).

В таблице 4 представлены показатели, отражающие долю активированных ФГА ЕК-клеток (CD3-CD69+) от общего числа лимфоцитов.

**Таблица 4. Доля активированных ФГА ЕК-клеток**

Активированные ФГА ЕК-клетки (CD3-CD69+) до лечения, % (M±m)	Активированные ФГА ЕК-клетки (CD3-CD69+) после стандартной терапии, % (M±m)	Активированные ФГА ЕК-клетки (CD3-CD69+) на фоне включения в стандартную терапию кислого пептидогликана, % (M±m)	Норма, %
12,1±5,89	15,4±6,83	23,3±7,7	15-34

Различия между группами достоверны,  $p \leq 0,01$

Как видно из таблицы 4, среднее содержание активированных ФГА ЕК-клеток по отношению к общему количеству лимфоцитов немного понижено до лечения. На фоне проводимой терапии акне наблюдается повышение данного показателя в 1,2 раза ( $p \leq 0,05$ ) в сравнении с уровнем до лечения. На фоне включения в стандартную терапию местного инъекционного введения кислого пептидогликана отмечается увеличение содержания активированных ЕК-клеток под воздействием ФГА – в 1,9 раза. Различия между группами достоверны ( $p \leq 0,01$ ). Полученные данные свидетельствуют о том, что предложенная модификация традиционной схемы лечения акне эффективнее мобилизует различные категории лимфоцитов, что способствует более

адекватному иммунному ответу и ускоряет элиминацию бактериальных агентов, поддерживающих воспалительный процесс.

*Оценка уровня активированных лимфоцитов.* Помимо оценки способности лимфоцитов к активации, задачей исследования являлось оценка содержания зрелых активированных лимфоцитов, как одного из основных параметров функциональной активности иммунной системы в более поздние сроки.

В соответствии с целями и задачами исследования было проанализировано процентное содержание зрелых активированных Т-лимфоцитов (CD3+HLA-DR+) от общего количества лимфоцитов (таблица 5).

**Таблица 5. Доля зрелых активированных Т-лимфоцитов**

Зрелые активированные Т-лимфоциты (CD3+HLA-DR+) до лечения, % (M±m)	Зрелые активированные Т-лимфоциты (CD3+HLA-DR+) после стандартной терапии, % (M±m)	Зрелые активированные Т-лимфоциты (CD3+HLA-DR+) на фоне включения в стандартную терапию кислого пептидогликана, % (M±m)	Норма, %
3,9±0,83	4,9±1,32	10,1±4,29	2-20

Различия между группами достоверны,  $p < 0,01$

Как видно из таблицы 5, среднее содержание зрелых активированных Т-лимфоцитов по отношению к общему количеству лимфоцитов было на нижней границе нормы. На фоне проводимой терапии акне наблюдается повышение данного показателя в 1,2 раза по сравнению с исходным, что не являлось статистически значимым ( $p > 0,05$ ). На фоне включения в стандартную

терапию местного введения кислого пептидогликана отмечается увеличение содержания зрелых активированных Т-лимфоцитов 2,5 раза. При этом различия как между группами, так и между исходными и полученными показателями являются статистически достоверными ( $p \leq 0,01$ ).

**Оценка фагоцитарной активности лейкоцитов.** Фагоцитарная активность лейкоцитов оценивалась на основании данных о доле фагоцитирующих гранулоцитов от общего количества гранулоцитов и содержании фагоцитирующих моноцитов от общего количества моноцитов. Оценка этих параметров являлась одной из основных задач исследования, так как является информативным показателем состояния функциональной активности иммунной системы.

В таблице 6 приводятся данные о процентном содержании фагоцитирующих гранулоцитов от общего количества гранулоцитов, которые были проанализированы в соответствии с целями и задачами исследования.

**Таблица 6. Содержание фагоцитирующих гранулоцитов**

Фагоцитирующие гранулоциты до лечения, % ( $M \pm m$ )	Фагоцитирующие гранулоциты после стандартного лечения, % ( $M \pm m$ )	Фагоцитирующие гранулоциты на фоне включения в стандартную терапию кислого пептидогликана, % ( $M \pm m$ )	Норма, %
79,1 $\pm$ 6,88	82,7 $\pm$ 5,21	88,3 $\pm$ 3,71	82-90

Как видно из таблицы 6, относительное содержание фагоцитирующих гранулоцитов до лечения было несколько ниже нормы. На фоне проводимой

терапии отмечается увеличения данного показателя в 1,04 раза ( $p>0,05$ ) по сравнению с исходным уровнем. На фоне включения в стандартную терапию местного инъекционного применения кислого пептидогликана отмечается статистически значимое увеличение содержания фагоцитирующих гранулоцитов в 1,1 раза (на 11,6% от показателей до лечения). Приведённые статистические данные рассчитаны как между сравниваемыми группами, так и от исходных величин.

В таблице 7 приводятся данные об относительном содержании фагоцитирующих моноцитов. Данные приведены относительно общего количества моноцитов.

**Таблица 7. Содержание фагоцитирующих моноцитов**

Фагоцитирующие моноциты до лечения, % ( $M\pm m$ )	Фагоцитирующие моноциты после стандартного лечения, % ( $M\pm m$ )	Фагоцитирующие моноциты на фоне включения в стандартную терапию кислого пептидогликана, % ( $M\pm m$ )	Норма, %
71,3±7,26	73±6,23	78,8±4,27	75-85

Как видно из таблицы 7, относительное содержание фагоцитирующих моноцитов до лечения было несколько ниже нормы. На фоне проводимой терапии отмечается увеличение данного показателя в 1,02 раза по сравнению с исходным, что не является статистически значимым ( $p>0,05$ ). На фоне включения в стандартную терапию местного инъекционного применения кислого пептидогликана отмечается статистически достоверное ( $p\leq 0,01$ ) увеличение содержания фагоцитирующих моноцитов в 1,1 раза (на 10,5% от

показателей до лечения). Приведённые статистические данные рассчитаны как между сравниваемыми группами, так и от исходных величин. Повышение показателей фагоцитарной активности лейкоцитов несмотря на статистическую достоверность, не является существенным и клинически значимым (рост на 10-11%), что объясняется местным введением препарата. При применении модифицированной схемы стандартной терапии акне с включением в неё местного инъекционного применения кислого пептидогликана отмечается ряд изменений, касающихся одного из важных звеньев иммунного ответа – функциональной активности лимфоцитов при отсутствии влияния на такую составляющую врожденного иммунитета как фагоцитарная активность лейкоцитов.

*Оценка содержания провоспалительных цитокинов.* Учитывая, что при угревой болезни происходит сложный комплекс взаимодействия различных звеньев иммунитета, а исследование включает в себя применение в качестве средства коррекции патогенетических нарушений иммуномодулятора, целесообразным является изучение содержания биологически активных веществ, способных поддерживать воспаление. Их повышение с одной стороны играет положительную роль в элиминации патологического агента, а с другой стороны, может ухудшить симптоматику заболевания, увеличив выраженность воспалительной реакции. В качестве исследуемых параметров были изучены изменения концентрации ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ . Данные цитокины играют роль в патогенезе многих хронических дерматозов. Была проведена оценка содержания некоторых основных провоспалительных цитокинов, играющих большую роль в поддержании воспалительного процесса при акне.

В таблице 8 представлены данные об изменении содержания ИЛ-1 $\beta$  при различных способах лечения акне (сравнение традиционной терапии акне и на фоне присоединения к стандартной терапии местного инъекционного введения кислого пептидогликана).

**Таблица 8. Изменения содержания провоспалительных****цитокинов**

	До лечения, пг/мл (M±m)	После стандартного лечения, пг/мл (M±m)	На фоне включения в стандартную терапию кислого пептидогликана, пг/мл (M±m)	Норма, пг/мл
ИЛ-1β	4,2±1,52	4,3±1,59	4,6±1,75	<5
ИЛ-6	5,2±1,34	5,3±1,52	6,1±1,38	<7
ФНО-α	6±2,79	6,6±2,22	6,9±1,66	<8,21

Различия между группами достоверны,  $p \leq 0,01$ 

Как видно из таблицы 8, на фоне лечения происходит повышение содержания ИЛ-1β в 1,02 раза по сравнению с исходным уровнем. На фоне включения в стандартную терапию местного инъекционного введения кислого пептидогликана происходит более значительное повышение содержания ИЛ-1β в 1,9 раза. В обоих случаях повышение не является статистически значимым ( $p > 0,05$ ).

При проведении терапии акне отмечается повышение показателей ИЛ-6. При стандартной терапии значение ИЛ-6 увеличивается в 1,01 раза по сравнению с исходным уровнем. На фоне включения в стандартную терапию местного инъекционного введения кислого пептидогликана отмечается более значительное повышение ИЛ-6 в 1,1 раза. В обоих случаях повышение указанного показателя не является статистически значимым ( $p > 0,05$ ).

Отмечается повышение показателей ФНО-α. При стандартной терапии отмечается повышение показателей в 1,1 раза по сравнению с исходным уровнем. При включении в стандартную терапию местного

инъекционного введения кислого пептидогликана отмечается более выраженное повышение ФНО- $\alpha$  в 1,15 раза. В обоих случаях результаты не являются статистически значимыми ( $p > 0,05$ ). Учитывая, что во всех случаях повышение концентрации провоспалительных цитокинов хоть и имело место, но не являлось статистически значимым, можно сделать вывод о том, что концентрации провоспалительных цитокинов было достаточно для адекватного иммунного ответа, без явлений острого воспаления с соответствующей клинической картиной.

Вышеизложенное позволяет констатировать, что в патогенезе акне важную роль играет комплексное воздействие ряда факторов. Без глубокого понимания патогенетических основ взаимодействия систем организма на всех уровнях невозможно прогнозировать эффективность терапевтического воздействия. Особого внимания заслуживает применение препаратов, обладающих иммуномодулирующим действием, при условии их местного инъекционного введения, целесообразность применения которых приведёнными результатами исследования.

## **ВЫВОДЫ**

1. Предложенный способ терапии способствует выраженному клиническому эффекту (достоверное снижение ДИА) по сравнению со стандартной схемой лечения, обладает безопасностью и отсутствием побочных эффектов.
2. На фоне предложенного способа лечения достоверно снижается обсеменённость протоков сальных желез *P. acnes* до клинически малозначимых величин по сравнению со стандартной схемой лечения.
3. Включение в стандартную терапию местного инъекционного введения кислого пептидогликана способствует достоверному повышению способности лимфоцитов к активации по сравнению со стандартной схемой лечения.

4. Предложенный способ терапии акне не оказывает значимого влияния на фагоцитирующую способность лейкоцитов и уровень провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ ), что препятствует дальнейшему развитию местных воспалительных реакций.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Перед началом лечения пациентов с акне необходимо проведение всестороннего исследования с целью выявления не только потенциальных провоцирующих факторов, но и определения тяжести течения заболевания. К таким методам относятся клинические (определение формы акне) и иммунологические.
2. При выявлении папуло-пустулёзной формы акне целесообразно включение в стандартную терапию местного инъекционного введения кислого пептидогликана.
5. Терапию предложенным способом целесообразно назначать в комплексе с традиционными средствами лечения акне с целью воздействия на большее количество звеньев патогенеза заболевания и получения более выраженного клинического эффекта.

## **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Вилсон, С. Оценка изменения уровня активированных лимфоцитов у пациентов с акне на фоне местного инъекционного введения кислого пептидогликана / С. Вилсон, А.Л. Тищенко, В.С. Горский // **Вестник последипломного медицинского образования.** – 2015. - №1 – С. 18-20.
2. Вилсон, С. Изменение фагоцитарной активности лейкоцитов на фоне местного инъекционного введения кислого пептидогликана у пациентов с акне / С. Вилсон, А.Л. Тищенко, В.С. Горский // **Аллергология и иммунология.** – 2015. – Т. 16. - №2 – С. 213-215.
3. Вилсон, С. Оценка способности лимфоцитов к активации на фоне местного инъекционного введения кислого пептидогликана у пациентов

с акне / С. Вилсон, А.Л. Тищенко, В.С. Горский // **Клиническая дерматология и венерология.** – 2015. - №3 – С. 37-39.

4. Вилсон, С. Опыт применения инъекционной методики терапии акне / С. Вилсон // *Consilium Medicum.* Дерматология (Прил.). – 2015. – Т. 17. - №2 – С. 18-20.

16 - - 3693

Подписано в печать 23.03.2016 г. Формат 60×84/16.  
Печать офсетная. Бумага офсетная. Гарнитура Таймс.  
Усл. печ. л. 1,5. Тираж 100 экз. Заказ 347.

---

Российский университет дружбы народов  
115419, ГСП-1, г. Москва, ул. Орджоникидзе, д. 3

---

2015576707

