

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«СИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«НОВОСИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Ширшкова Вероника Ивановна

**ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ АКНЕ
НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОГО ОПИСТОРХОЗА**

3.1.23. Дерматовенерология

Диссертация на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
профессор, доктор медицинский наук
Светлана Анатольевна Хардикова

Томск–Новосибирск, 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.	4
ГЛАВА 1 ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР.	13
1.1 Акне. Распространенность.	13
1.2 Этиология и патогенез акне.	14
1.3 Этиология и патогенез акне.	17
1.4 Современные подходы к лечению акне.	18
1.5 Особенности всасывания системного изотретиноина и факторы, влияющие на его биодоступность и эффективность.	20
1.6 Хронический описторхоз – краевая инфекция Западной Сибири.	21
1.7 Врожденный иммунитет и роль интерлейкина-1 β в системном воспалении: общая патофизиологическая основа акне и хронического описторхоза.	24
1.8 Влияние акне и хронического описторхоза на качество жизни и психоэмоциональное состояние пациентов.	30
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.	32
2.1 Материал исследования.	32
2.2 Методы исследования.	34
2.2.1 Клиническое обследование пациентов с акне и определение степени тяжести.	35
2.2.2 Методы исследования качества жизни пациентов, выявления тревоги и депрессии у пациентов с акне.	36
2.2.3 Оценка уровня интерлейкина-1 β в сыворотке крови.	38
2.2.4 Метод верификации описторхозной инвазии.	39
2.2.5 Исследование биохимического анализа крови.	41
2.2.6 Протокол лечения пациентов с акне.	42
2.2.7 Протокол этиотропной и патогенетической терапии хронического описторхоза.	45
2.2.8 Статистический анализ результатов.	46

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.	48
3.1 Общая характеристика групп исследования.	48
3.2 Оценка психоэмоционального статуса и качества жизни пациентов.	50
3.3 Определение уровня интерлейкина-1 β в сыворотке крови.	51
3.4 Протокол и результаты терапии системным изотретиноином у пациентов подгруппы А + О1.	53
3.5 Протокол и результаты терапии системным изотретиноином у пациентов подгруппы А + О2 (без предшествующей дегельминтизации).	58
ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.	63
ВЫВОДЫ.	7
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.	78
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.	79
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.	81
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА.	101
Приложение А (справочное) Индивидуальная карта пациента.	103
Приложение Б (справочное) Дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ).	104
Приложение В (справочное) CADI – Cardiff Acne Disability Index.	108
Приложение Г (справочное) APSEA – Assesment of Phychological and Social Effects of Acne.	110

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Акне представляет собой одно из наиболее распространённых хронических воспалительных дерматологических заболеваний в глобальном масштабе. Согласно оценкам исследования, Global Burden of Disease 2019, распространённость акне в мире составляет около 117,4 миллиона случаев, что обуславливает его высокую медико-социальную значимость [83; 185]. Заболевание преимущественно манифестирует в подростковом периоде, с распространённостью от 44 % до 95 %, однако у 8–18 % пациентов оно сохраняется и во взрослом возрасте, оказывая негативное воздействие на качество жизни, психоэмоциональный статус и социальную адаптацию [4].

Современная парадигма рассматривает акне как заболевание, вызванное несколькими факторами. Ключевыми механизмами развития дерматоза являются повышенная секреция кожного сала, гиперкератоз фолликулов, колонизация бактериями *Cutibacterium acnes* и, что особенно значимо, активация иммуновоспалительного ответа [11; 44; 106]. Воспаление занимает центральное место с самых ранних стадий заболевания. Интерлейкин-1 β признан основным медиатором, запускающим каскад реакций, которые приводят к формированию воспалительных элементов и поддержанию хронического течения акне [148; 159].

На клиническое течение и эффективность терапии акне могут оказывать существенное влияние сопутствующие заболевания и внешние причины, которые выступают в роли модификаторов и триггеров обострения дерматоза [111; 182]. Выявление и коррекция таких факторов являются актуальными задачами персонализированной дерматовенерологии.

Одним из потенциально значимых, но практически не изученным фактором, влияющим на акне, является хроническая паразитарная инвазия – описторхоз. Это заболевание, эндемичное для обширных регионов России (бассейнов рек Западной Сибири, Урала, Поволжья) и ряда стран Азии [7; 8; 178], характеризуется персистирующим системным иммуновоспалительным ответом с

повышенной продукцией провоспалительных цитокинов, включая интерлейкин-1 β , интерлейкин-6, фактор некроза опухоли- α [3; 6; 9]. Имеются отдельные клинические наблюдения, указывающие на влияние описторхоза на течение других хронических дерматозов, таких как псориаз, розацеа и атопический дерматит [1; 25].

Однако в изученной научной литературе отсутствуют клинические исследования, посвящённые изучению взаимосвязи между хроническим описторхозом и течением акне, а также влиянию паразитоза на эффективность терапии дерматоза. Отсутствие перечисленных данных создаёт значительные трудности в практической деятельности врачей-дерматовенерологов, работающих в регионах с высокой эндемичностью по описторхозу.

На основе полученных результатов данного исследования будет разработан алгоритм ведения пациентов с акне на фоне описторхозной инвазии, направленный на повышение эффективности терапии дерматоза.

Степень разработанности темы диссертации

Анализ современных литературных данных позволяет сделать вывод, что на сегодняшний день не существует прямых клинических исследований, посвящённых изучению влияния хронического описторхоза, вызванного *Opisthorchis felinus* на течение и лечение акне. Однако, результаты, полученные при изучении патогенеза каждого из заболеваний в отдельности, формируют гипотезу о возможности их взаимовлияния. Предполагаемые связи между акне и хроническим описторхозом основаны на следующих патогенетических механизмах:

- 1) Ключевым звеном при хроническом описторхозе является системное воспаление, в основе которого лежит выработка провоспалительных цитокинов, таких как: фактор некроза опухоли- α , интерлейкин-6, интерлейкин-1 β [6]. Важно, что интерлейкин-1 β играет существенную роль в инициации воспаления в сально-волосяном фолликуле при акне [35; 148; 159]. Следовательно,

хронический описторхоз может служить патогенетическим механизмом, который способен отягощать течение акне через активацию общего цитокина.

2) Важную роль играет гепатобилиарная дисфункция. Хроническая описторхозная инвазия вызывает механическую обструкцию, воспаление и фиброз жёлчных протоков, что нарушает физиологический пассаж жёлчи [2]. Это приводит к синдрому мальабсорбции, который сопровождается нарушением всасывания липидов и жирорастворимых витаминов [24]. Учитывая, что «золотым стандартом» лечения тяжёлой степени акне является системный изотретиноин – высоколипофильное вещество, усвоение которого зависит от адекватного желчеотделения, возникающая при хроническом описторхозе гепатобилиарная недостаточность может служить патогенетической основой для снижения биодоступности и эффективности стандартных доз препарата [23; 87].

3) Важным является психосоциальный аспект. Оба заболевания – акне, как видимый косметический дефект и хронический описторхоз, как стигматизирующая паразитарная инвазия, – являются независимыми источниками психоэмоционального стресса и снижения качества жизни у пациентов [12; 89]. Их сочетание может создавать предпосылки для формирования синергической психологической нагрузки у пациента.

Таким образом, проведённый анализ позволил выявить несколько общих патогенетических осей – иммунновоспалительную, гепатобилиарно-фармакологическую и психосоциальную, что позволяет сформировать гипотезу о том, что хронический описторхоз может оказывать влияние на течение и лечение акне.

Цель исследования

На основе клинического и иммунологического анализа изучить особенности течения и лечения акне у пациентов с хроническим описторхозом и разработать обоснованный алгоритм ведения данной группы пациентов.

Задачи исследования:

1. Оценить течение акне у пациентов с хроническим описторхозом с точки зрения тяжести кожного процесса, психоэмоционального статуса и качества жизни, оценённых с помощью валидированных шкал.
2. Определить уровень интерлейкина-1 β и сравнить данный показатель у пациентов с акне и с акне на фоне хронического описторхоза.
3. Оценить влияние хронического описторхоза на эффективность лечения акне системным изотретиноином и на набор кумулятивной дозы препарата.
4. Сформировать алгоритм ведения и лечения пациентов с акне, проживающих в эндемичном регионе по описторхозу.

Научная новизна

В результате исследования впервые доказано, что хронический описторхоз является фактором, который влияет на течение акне, что легло в основу патогенетически обоснованного подхода к терапии пациентов с акне на фоне хронического описторхоза.

Впервые с использованием валидированных опросников установлено, что у пациентов с сочетанием акне и хронического описторхоза показатели качества жизни, неудовлетворённости внешностью, симптомы тревоги и депрессии более высокие, чем у пациентов только с акне.

Впервые выявлено, что уровень интерлейкина-1 β у пациентов с сочетанием акне и описторхоза значительно выше, чем при отдельных патологиях. Также обнаружена прямая корреляционная связь между уровнем интерлейкина-1 β и степенью тяжестью акне.

Впервые изучено и доказано влияние хронического описторхоза на биодоступность системного изотретиноина. Установлено, что для достижения клинической ремиссии акне у пациентов с нелеченым описторхозом, требуются более высокие кумулятивные дозы препарата (200–220 мг/кг), что превышает стандартный диапазон (120–150 мг/кг). Данный факт подтверждает гипотезу о

нарушении всасывания липофильного препарата на фоне гепатобилиарной дисфункции, вызванной описторхозом.

Итогом исследования стала разработка нового двухэтапного алгоритма лечения акне на фоне хронического описторхоза. Данный алгоритм включает обязательную дегельминтизацию перед назначением системного изотретиноина, что впоследствии позволяет достичь ремиссии дерматоза стандартными дозами препарата. Сравнительная оценка результатов у пациентов с дегельминтизацией и без неё подтвердила преимущество данного подхода, что определяет дифференцированную тактику ведения данной группы пациентов.

Теоретическая и практическая значимость работы

Доказана роль хронического описторхоза как фактора, влияющего на патогенез, включая повышение уровня интерлейкина-1 β , клиническое течение, качество жизни и психоэмоциональное состояние пациентов с акне.

Разработан и предложен двухэтапный алгоритм ведения пациентов с акне, в сочетании с хроническим описторхозом. Алгоритм предусматривает дифференцированные тактики лечения в зависимости от проведения предварительной дегельминтизации.

Разработанная терапевтическая схема внедрена в учебный процесс на кафедре дерматовенерологии и косметологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России).

Методология и методы диссертационного исследования

Теоретическая база исследования была сформирована на основе анализа современных данных отечественной и зарубежной научной литературы, включая публикации в рецензируемых журналах, клинические рекомендации, обзоры и метаанализы. Особое внимание уделено публикациям по вопросам патогенеза акне, влияния паразитарных инвазий, в частности хронического описторхоза на кожные заболевания, взаимосвязи функции гепатобилиарной

системы и состояния кожи. Анализ литературы позволил обосновать гипотезу исследования, сформулировать цели и задачи, а также разработать комплексный подход к обследованию пациентов. Работа включала три компонента: клиническое обследование пациентов, анкетирование с использованием валидированных опросников, лабораторную диагностику. Данное исследование было одобрено локальным этическим комитетом на базе ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России. Полученные данные были систематизированы, собраны в единую базу и статистически проанализированы с использованием современных методов обработки медицинской информации.

Положения, выносимые на защиту:

1. Хронический описторхоз является клинически значимым фактором, отягощающим акне. Это проявляется в более высокой частоте тяжёлых форм дерматоза, а также в значительно более выраженном негативном влиянии на качество жизни и психоэмоциональный статус пациентов, что объективно подтверждается высокими баллами по таким шкалам как «Дерматологический индекс качества жизни» (ДИКЖ), «Кардиффский индекс социальной дезадаптации, связанный с угревой болезнью» (CADI) и «Индекс оценки психологического и социального эффекта воздействия акне» (APSEA) по сравнению с пациентами только с акне.

2. Сочетание акне и хронического описторхоза характеризуется синергическим иммунным ответом, ключевым лабораторным маркером которого служит интерлейкин-1 β . Уровень интерлейкина-1 β в данной группе достоверно превышает показатели в сравнении с пациентами как с изолированным акне, так и с описторхозом.

3. Существует прямая корреляционная связь между концентрацией интерлейкина-1 β в сыворотке крови и степенью тяжести акне, что позволяет рассматривать данный интерлейкин как биомаркёр степени тяжести акне.

4. Патогенетически обоснованной и клинически эффективной схемой лечения акне у пациентов с хроническим описторхозом является двухэтапный

алгоритм, предусматривающий обязательную предварительную дегельминтизацию с последующим назначением системного изотретиноина. Данный алгоритм обеспечивает достижение стойкой клинической ремиссии акне при применении стандартной кумулятивной дозы изотретиноина – 120–150 мг/кг массы тела.

5. Для достижения ремиссии кожного процесса у пациентов с акне на фоне хронического описторхоза, не прошедших противогельминтную терапию, требуется более высокая кумулятивная доза системного изотретиноина – 200–220 мг/кг массы тела.

Степень достоверности

Достоверность и обоснованность данных результатов исследования обеспечена достаточным количеством наблюдений пациентов, которые принимали участие в исследовании, методами исследования, которые соответствуют поставленным целям и задачам. Положения, выводы и результаты подкреплены убедительными фактическими данными, таблицами, в которых наглядно представлены результаты. Все полученные данные обработаны с помощью современных методов статической обработки.

Апробация работы

Основные положения и результаты диссертационной работы были представлены и обсуждены на научно-практических конференциях дерматовенерологов и косметологов Томской области «Актуальные вопросы дерматовенерологии и косметологии» (Томск, 2021, 2022, 2025, 2026). Диссертационная работа апробирована на заседании кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России от 28.01.2026 протокол № 189.

Внедрение полученных результатов исследования

Полученные данные проведенного исследования применяются на кафедре дерматовенерологии и косметологии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России в процессе обучения студентов и ординаторов.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.23. «Дерматовенерология» по пунктам 2, 3, 4, 5 направлений исследования.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 9 научных работ, в том числе 3 патента на изобретение и 5 статей в научных журналах и изданиях, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, из них 3 статьи в журналах, входящих в международную реферативную базу данных и систем цитирования Scopus.

Структура и объем работы

Диссертационная работа представлена в виде специально подготовленной рукописи и оформлена в соответствии с требованиями ГОСТ Р 7.0.11-2011.

Диссертация изложена на 112 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственного исследования, их обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, списка сокращений и условных обозначений, списка иллюстративного материала и приложений. Список литературы содержит 192 источника, в том числе 25 на русском и 167 на английском языках. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 18 таблиц и 3 рисунков.

Личный вклад автора

Автором проведён поиск проблемной темы, самостоятельно выполнен объём клинической, информационной работы, проанализированы литературные источники, которые вошли в основу глав исследования и публикаций. Проведён анализ и статистическая обработка результатов, обоснованы обобщения и сделаны выводы, разработаны практические рекомендации.

ГЛАВА 1 ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

1.1 Акне. Распространенность

Акне – хроническое воспалительное заболевание сально-волосного фолликула, которое характеризуется формированием комедонов, папул, пустул, узлов и кист, с предрасположенностью к образованию рубцов, поствоспалительной гиперпигментации и значительным влиянием на качество жизни пациента [90; 168]. В современном контексте акне рассматривают не только как локальный дерматоз, но и как системное воспалительное заболевание, в патогенезе которого участвуют гормональные, микробиологические, иммунные и метаболические факторы [35].

Акне сохраняет статус одного из наиболее распространённых хронических воспалительных дерматозов в мире, занимая лидирующую позицию в структуре кожной патологии [78]. Согласно последним данным Глобального исследования бремени болезней 2019 года, акне диагностируется у 9,38 % (9,22–9,56 %) населения, что эквивалентно примерно 724 миллионам человек и занимает 8-е место по распространённости среди всех заболеваний и 1-е место среди кожных болезней [51; 83]. По данным Всемирной организации здравоохранения, акне встречается у 80–95 % подростков в возрасте 12–18 лет и сохраняется у 40–50 % взрослых старше 25 лет.

Возрастной диапазон акне значительно изменился за последнее десятилетие. Если раньше традиционно считалось, что акне это заболевание подростков, поражающее 85–90% лиц этой возрастной группы, то современные исследования показывают значительный рост акне у взрослых (*acne tarda*), особенно среди женщин. Метаанализ 2022 года, включивший данные 43 исследований показал, что распространённость акне среди взрослых (старше 25 лет) составляет до 43 %, при этом у женщин она достигает 54 % в возрасте 20–29 лет и сохраняется на уровне 26 % в возрасте 40–49 лет [145]. Другой систематический обзор 2023 года подтверждает, что персистирующее акне,

продолжающееся с подросткового возраста, наблюдается у 50–80 % взрослых пациентов, в то время как позднее акне (дебют после 25 лет) диагностируется у 20–40 % [35].

Есть некоторые гендерные особенности по распространённости акне. Исследование, проведённое в Соединённых Штатах Америки с использованием данных NHANES 2021 года, выявило, что в когорте 20–29 лет акне диагностируется у 40,2 % женщин и 32,8 % мужчин, а в группе 30–39 лет – у 23,3 % у женщин и 16,4 % у мужчин [84].

1.2 Этиология и патогенез акне

В настоящее время патогенез акне рассматривается не только как классическая тетрада, но и как системный иммуновоспалительный процесс с хроническим рецидивирующим течением [110]. Этиология акне мультифакториальна, но в основе лежит генетическая предрасположенность и воздействие эндогенных и экзогенных триггеров [87].

Генетические факторы являются фундаментальной основой развития акне [85]. Данные полногеномных исследований ассоциаций (GWAS) свидетельствуют, что у 80 % пациентов с тяжёлыми формами отмечается отягощённый семейный анамнез [169]. Выявлены полиморфизмы генов, вовлечённых в ключевые звенья патогенеза, в регуляцию воспалительного ответа (TNF- α , IL-1 α , IL-1RN), процессы фолликулярной кератинизации (KRT4, KRT71) и сигнальные пути врождённого иммунитета (TLR-2, NF- κ B) [26; 79].

Следующим звеном патогенеза акне является гиперсекреция себума под действием андрогенов. Есть несколько путей запуска данного механизма:

- 1) Повышение уровня дегидроэпиандростерона, тестостерона и дигидротестостерона в пубертатном периоде, а также при гиперандрогении.
- 2) Повышенная экспрессия 5 α -редуктазы в сальных железах, катализирующей превращение тестостерона в более активный дигидротестостерон.

3) Повышенная чувствительность рецепторов андрогенов в сальных железах [72; 117].

У женщин акне часто ассоциировано с синдромом поликистозных яичников, инсулинорезистентностью и гиперинсулинемией, которые усиливают продукцию андрогенов [92]. Под влиянием андрогенов увеличиваются размер и активность сальных желез, повышается продукция себума (до 3–5 раз), нарушается дифференцировка фолликулярного эпителия, что приводит к гиперкератинизации и обтурации устья волосяного фолликула. В результате формируется микрокомедон – закрытая пробка из кератина и липидов, которая является драйвером для всех последующих морфологических элементов акне [43].

Ранее известный как *Propionibacterium acnes*, микроорганизм переименован в *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*), что отражает его роль как условно-патогенного представителя нормальной микрофлоры [60; 149]. При акне происходит изменение соотношения фило типов *C. acnes*. Рост фило типа IA1, обладающего провоспалительными свойствами, и снижение представителей фило типа IB и II, обладающих противовоспалительным действием, а также активация TLR-2 и TLR-4 на кератиноцитах и иммунных клетках, что запускает выработку IL-1 α , IL-8, TNF- α [39; 64; 153; 154; 180; 184]. *C. acnes* также продуцирует липазу, которая расщепляет триглицериды себума с образованием свободных жирных кислот, пропионовую кислоту, снижающую pH кожи и биоплёнки, способствующих формированию резистентности к антибактериальным препаратам [36].

Воспаление – не вторичное, а раннее и ключевое звено в патогенезе акне [101; 130; 165]. Даже в микрокомедоне обнаруживаются признаки воспаления – инфильтрация лимфоцитами и выработка интерлейкина-1 α [61; 176]. Механизмами при данном воспалении являются активация врождённого иммунитета через TLR-2/4, привлечение нейтрофилов, макрофагов и Т-лимфоцитов; выработка провоспалительных цитокинов, таких как: IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α ; активация комплемента и NF- κ B-пути [94; 112; 176; 181; 184]. Свободные жирные кислоты и компоненты клеточной стенки *C. acnes* действуют

как паттерн-распознающие молекулы (PAMPs), запускающие воспалительный каскад [183].

Современные исследования подтверждают роль инсулинорезистентности и диеты. Продукты с высоким гликемическим индексом, молочные продукты и насыщенные жиры усиливают секрецию инсулина и IGF-1, стимулируя сальные железы [40; 107; 112; 116; 119].

Стресс – через ось «гипоталамус-гипофиз-надпочечники» повышается уровень кортизола и CRH, что усиливает себосекрецию и воспалительную активность [173].

Экологические факторы, такие как загрязнение воздуха (PM2.5), ультрафиолет, использование комедогенных косметических средств – способствуют поддержанию воспаления при акне [166; 183].

Не стоит забывать про роль кишечного микробиома, дисбиоза кишечника и синдрома повышенной кишечной проницаемости («leaky gut»), все они могут потенцировать системное воспаление, влияя на кожу через иммунные и нейроэндокринные механизмы [48; 88].

Также есть исследования, которые показывают, что у пациентов с акне часто выявляются заболевания гепатобилиарной системы. Например, в одном из исследований ученые установили, что у 37 (54,4 %) из 68 пациентов с акне средней степени тяжести выявлена сопутствующая патология в виде заболеваний желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы [22].

Таким образом, акне представляет собой сложное мультифакториальное заболевание, в патогенезе которого участвуют генетические, эндокринные, микробиологические, иммунные и метаболические механизмы. Высокая частота встречаемости гепатобилиарной патологии у пациентов с акне. Иммуновоспалительный процесс позволяет сделать предположение о возможном отягощающем влиянии на течение акне других хронических состояний, связанных с дисфункцией печени и персистирующим воспалением, одним из которых является хронический описторхоз. Это определяет актуальность

изучения данной темы, рассматривающей хронический описторхоз как один из факторов, влияющих на акне.

1.3 Клинические проявления акне

Клиническая картина акне характеризуется полиморфными проявлениями, которые традиционно подразделяют на две группы – невоспалительные и воспалительные [23].

К невоспалительным элементам относят открытые и закрытые комедоны. Открытые комедоны формируются в результате расширения устья волосяного фолликула, где кожное сало и кератин окисляются, приобретая тёмный цвет [147]. Закрытые комедоны представляют собой небольшие папулы телесного цвета, которые образуются при закупорке фолликула тем же содержимым, но закрытым сверху тонким слоем эпидермиса [150].

Воспалительные элементы являются следствием развития инфекционно-воспалительного процесса. Папулы – воспалительные узелки розово-красного цвета диаметром 1–5 мм, возникающие из-за формирования лимфогистиоцитарного инфильтрата вокруг фолликула [59]. Пустулы – элементы с видимым гнойным содержимым в центре, представляющим собой скопление нейтрофилов, часто сопровождаются болезненностью [176]. Узлы – это глубокие и болезненные воспалительные инфильтраты диаметром более 5 мм, распространяющиеся в дерму, а иногда и в гиподерму. Для них характерно длительное разрешение и высокий риск последующего рубцевания [117]. Кисты – наиболее крупные (свыше 1 см) флюктуирующие полостные образования, заполненные гноем, себумом и детритом. Они склонны к слиянию и образованию тяжёлых конглобатных форм акне [23].

Локализация высыпаний, как правило, соответствует так называемым себорейным зонам с наибольшей плотностью сальных желез: лицо (особенно Т-зона и щеки), грудь, спина и плечи [33]. При этом для акне взрослых (*acne tarda*) типична особая зона поражения – преимущественно нижняя треть (подбородок,

линия челюсти, шея). Такая локализация у женщин часто служит клиническим маркером, ассоциированным с различными гормональными нарушениями [87].

В клинической практике общепринятой является классификация акне по степени тяжести, основанная на преобладании и выраженности тех или иных элементов сыпи [70]. Согласно ей выделяют следующие основные формы.

1) Комедональные акне. Эта форма характеризуется доминированием невоспалительных элементов – открытых и закрытых комедонов при минимальных признаках воспаления.

2) Папуло-пустулёзные акне лёгкой и средней степени тяжести. В клинической картине преобладают воспалительные элементы – папулы и пустулы, количество и распространённость которых определяет градацию степени тяжести.

3) Тяжёлые папуло-пустулёзные акне и узловатые акне умеренной степени тяжести. Для данной формы типично наличие множественных пустулёзных высыпаний, а также формирование глубоких болезненных узлов (нодул).

4) Тяжёлые узловатые и конглобатные акне. Наиболее тяжёлый вариант течения, проявляющийся множественными воспалительными узлами и кистами, склонными к слиянию в конглобатные очаги, выраженной болезненностью и высоким риском формирования рубцов.

1.4 Современные подходы к лечению акне

Современная тактика лечения акне определяется степенью тяжести дерматоза и воздействием на звенья патогенеза [109, 186]. Основная цель – раннее влияние на воспалительные процесс, чтобы предотвратить формирование рубцов и снизить психологическую нагрузку на пациента [186]. Лечение, как правило, направлено на основные звенья патогенеза: гиперкератинизацию, избыточную секрецию кожного сала, колонизацию *C. acnes* и воспаление [23].

При лёгком течении с преобладанием комедонов рекомендуется местная монотерапия ретиноидами (адапаленом, третиноином) [53, 76, 137, 156] или бензоилпероксидом [55, 164]. Фиксированная комбинация адапалена и бензоилпероксида – в качестве терапии первой линии при лёгкой и средней воспалительной форме акне [34, 164].

При папуло-пустулёзном акне средней степени тяжести наряду с местной терапией могут быть назначены пероральные антибактериальные средства, среди которых предпочтение отдаётся доксициклину или миноциклину [115].

У женщин с признаками гормонально-зависимого акне (циклические обострения, высыпания в нижней трети лица) показаны комбинированные оральные контрацептивы с антиандрогенным компонентом [69]. Препараты, содержащие диеногест, хлормадион, дроспиренон или ципротерон ацетат, подавляют выработку андрогенов и повышают уровень глобулина, связывающего половые гормоны, снижая таким образом активность свободного тестостерона [177]. В качестве альтернативы, особенно при рефрактерных формах, может использоваться спиронолактон (50–100 мг/сутки) [186].

Для лечения поствоспалительной гиперпигментации и рубцов применяются топические средства (азелаиновая кислота, витамин С, ниацинамид) и аппаратные методики (лазерная терапия, химические пилинги) [69].

Системный изотретиноин остаётся наиболее эффективным препаратом для лечения тяжёлых форм акне [176]. Он является синтетическим аналогом витамина А и действует на все четыре патогенетических механизма акне – гиперкератинизацию, гиперсеборею, колонизацию *Cutibacterium acnes* и воспаление [157]. Показаниями к назначению изотретиноина являются тяжёлое узловато-кистозное акне, рефрактерное акне к стандартной терапии, акне с высоким риском рубцевания и акне, сопровождающиеся значительным снижением качества жизни [163, 169]. Рекомендуемая начальная доза составляет 0,5 мг/кг в сутки с постепенным увеличением до 0,75–1,00 мг/кг в сутки в зависимости от переносимости и клинического ответа [23, 50]. Длительность курса зависит от достижения кумулятивной дозы 120–150 мг/кг массы тела,

которая ассоциирована с минимальным риском рецидива [23]. Исследования показывают, что при достижении кумулятивной дозы ≥ 120 мг/кг ремиссия сохраняется у 65–80 % пациентов в течение 5 лет после завершения терапии [104, 111]. Повторный курс изотретиноина показан при рецидиве, при этом эффективность второго курса сопоставима с первым [30].

Ключевой тенденцией лечения акне является персонализированный подход, учитывающий степень тяжести акне, возраст, пол, психологическое состояние пациента и наличие сопутствующих заболеваний [73, 143]. Особое внимание уделяется проблеме резистентности к лечению, причинами которой могут быть не только бактериальная резистентность, но и несоблюдение режима лечения, неадекватная дозировка препарата и наличие скрытых триггеров, таких как диета, стресс, эндокринопатии, системные воспалительные состояния [23, 33, 120]. Выявление и устранение таких факторов становится неотъемлемой частью успешного ведения пациента с акне.

1.5 Особенности всасывания системного изотретиноина и факторы, влияющие на его биодоступность и эффективность

Несмотря на статус «золотого стандарта» в терапии тяжёлых и резистентных форм акне, эффективность системного изотретиноина у отдельных пациентов остаётся низкой, хотя его фармакодинамическое действие, направленное на все ключевые звенья патогенеза, хорошо изучено [143]. Вариабельность клинического ответа связана с его фармакокинетикой, в частности – с проблемами абсорбции и биодоступности [32, 63, 138]. Изотретиноин характеризуется низкой и вариабельной биодоступностью, которая в среднем составляет 40–60 % и очень сильно зависит от условий приёма [75]. Будучи высоколипофильным соединением, он всасывается в дистальных отделах тонкого кишечника путём пассивной диффузии, зависящей от присутствия жиров в пище [113, 121]. Приём препарата натощак может снижать биодоступность на 30–50 %, в то время как приём вместе с пищей, содержащей не менее 10–15 грамм

жиров, увеличивает ключевые фармакокинетические параметры (AUC и C_{max}) на 70–100 % [75, 138]. Этот эффект обусловлен стимуляцией желчеотделения и образованием мицелл, необходимых для всасывания и транспорта молекулы через кишечный барьер [86]. Следовательно, для обеспечения абсорбции строго рекомендуется приём препарата во время или сразу после приёма пищи, достаточно богатой жирами [75].

После всасывания изотретиноин метаболизируется в печени с образованием активных метаболитов (4-окси- и 4-оксо-изотретиноин) и практически полностью (> 99 %) связывается с альбумином плазмы [32]. Именно на этапе абсорбции закладывается основа для потенциальной неэффективности терапии. Несоблюдение правил приёма с пищей, содержащей жиры может привести к снижению концентрации препарата в сальной железе. Это, в свою очередь, снижает терапевтический эффект и повышая риск раннего рецидива, даже при достижении рекомендуемой кумулятивной дозы 120–150 мг/кг массы тела [23, 37].

Однако проблема снижения биодоступности не ограничивается только соблюдением режима и правил приёма препарата. Значительное нарушение всасывания жиров, характерное для ряда гепатобилиарных патологий (холестаза, недостаточности желчеотделения) и синдрома мальабсорбции, может снижать эффект даже при назначении высоких кумулятивных доз препарата. Это объясняет клинические случаи, когда у пациентов не наступает стойкая ремиссия, несмотря на полноценный курс терапии, что диктует необходимость тщательной диагностики у пациентов с резистентностью к стандартному курсу изотретиноина сопутствующих состояний, которые могут нарушать абсорбцию жиров, включая хронические заболевания печени и желчевыводящих путей.

1.6 Хронический описторхоз – краевая инфекция Западной Сибири

Описторхоз – хроническое заболевание, которое вызывается паразитом трематодой *Opisthorchis felinus* (кошачья двуустка) и является одной из основных медико-социальных проблем ряда регионов России, но прежде всего – Западной

Сибири. В данном регионе паразитоз носит характер региональной (краевой) инфекции [13].

Эндемичные территории охватывают бассейны крупных рек Оби, Иртыша. Именно здесь, в Новосибирской, Омской, Томской, Кемеровской областях, Ханты-Мансийском и Ямало-Ненецком автономных округах, регистрируется наиболее высокая заражённость населения [133]. По данным Роспотребнадзора, на долю Западной Сибири ежегодно приходится свыше 60 % всех случаев описторхоза в стране [13, 16].

Основной путь заражения – алиментарный, связанный с употреблением в пищу рыбы семейства карповых (плотвы, леща, язя, ельца, верховки), не прошедшей достаточную термическую обработку, а также слабосолёной, малосолёной или вяленой [136]. Личинки паразита (метацеркарии), локализующиеся в мышцах рыбы, отличаются высокой устойчивостью. Они сохраняют жизнеспособность при обычных методах засолки (менее 14 дней), горячем копчении (менее 20 минут при 80 °С) и вялении, что делает многие традиционные способы кулинарной обработки неэффективными [13]. После попадания в желудочно-кишечный тракт человека метацеркарии освобождаются от оболочек в двенадцатиперстной кишке, мигрируют по желчевыводящим путям и окончательно локализуются в печеночных и панкреатических протоках, где в течение 3–4 недель развиваются до половозрелых особей [97, 136].

Клиническая картина хронического описторхоза характеризуется длительным течением [131]. Симптомы могут быть стёртыми или вовсе отсутствовать на ранних этапах, что существенно затрудняет своевременную диагностику и способствует прогрессированию структурных изменений. Интенсивность и характер клинических проявлений напрямую коррелируют с интенсивностью инвазии и её продолжительностью [65].

Ведущее звено патогенеза – это поражение гепатобилиарной системы. Паразиты, обитающие в мелких и средних жёлчных протоках, оказывают комплексное патологическое воздействие, а именно механическое повреждение эпителия стенок протоков, поддержание хронического воспаления, стимуляцию

пролиферации клеток [27]. Все эти факторы приводят к утолщению и деформации стенок жёлчного пузыря, образованию осадка, дилатации протоков и развитию фиброза [134, 155, 189].

Ключевым следствием длительной персистенции паразита является нарушение синтеза и секреции жёлчных кислот – основных компонентов желчи, ответственных за эмульгирование жиров и абсорбцию липофильных веществ [49, 135]. Исследования демонстрируют, что при хроническом описторхозе общее содержание жёлчных кислот в печёночной и пузырной жёлчи может снижаться на 30–50 % по сравнению со здоровыми лицами [139]. Данное снижение обусловлено снижением их синтеза в гепатоцитах на фоне хронического воспаления и стеатоза, холестаза и дискинезией желчевыводящих путей [12, 118]. В результате нарушаются процессы пищеварения и метаболизма. Снижение концентрации и изменение состава жёлчных кислот закономерно ведёт к недостаточному эмульгированию жиров в кишечнике и, как следствие, к синдрому мальабсорбции. Синдром проявляется нарушением всасывания не только липидов, но и жирорастворимых витаминов (А, D, Е, К), что создаёт основу для развития соответствующих гиповитаминозов [20]. Кроме того, подобные изменения в гепатобилиарной системе потенциально могут влиять на биодоступность липофильных лекарственных препаратов, например, синтетических ретиноидов или некоторых противовоспалительных средств, эффективность которых напрямую зависит от процессов всасывания жиров.

Таким образом, хронический описторхоз представляет собой прогрессирующее заболевание, которое включает развитие хронического холангита, холецистита, дискинезию желчевыводящих путей, гастродуоденита и панкреатита [132]. Повторное заражение приводит к развитию фиброза протоков, стеатозу печени, стойким моторно-тоническим нарушениям и прогрессирующему холестазу [118].

1.7 Врождённый иммунитет и роль интерлейкина-1 β в системном воспалении: общая патофизиологическая основа акне и хронического описторхоза

Реакция врождённого иммунитета на патогены – это фундаментальный процесс, который проявляется воспалением при различных заболеваниях [172]. Он начинается с активации рецепторов распознавания образов (PRR), которые присутствуют как на поверхности, так и внутри иммунных и эпителиальных клеток, примером могут служить макрофаги, нейтрофилы и кератиноциты [152]. PRR, кодируемые зародышевой линией, отвечают за запуск генетических программ, приводящих к производству провоспалительных цитокинов и интерферонов [140, 161]. К PRR относятся цитоплазматические NOD-подобные рецепторы (NLR) и толл-подобные рецепторы (TLR) [54, 77]. Активация PRR происходит под воздействием как внешних молекулярных паттернов, связанных с патогенами (PAMPs), так и внутренних молекул, высвобождающихся из повреждённых клеток (DAMPs) [52, 174, 178]. Однако, если регуляция PRR-опосредованных путей нарушается, то это может привести к развитию хронического воспаления, что наблюдается при многих аутоиммунных и воспалительных заболеваниях [185, 188]. Особое внимание уделяется семейству NLR, особенно NLRP3, которое играет ключевую роль в воспалительной реакции, способствуя сборке инфламмасом и секреции IL-1 β , и активно исследуется в контексте различных воспалительных патологий [125, 141, 170].

Важный компонент врождённого иммунитета – инфламмасомы. Это сложные цитоплазматические белковые комплексы, которые служат первой линией защиты против патогенов. При обнаружении инфекционных или бактериальных агентов, инфламмасомы активируют каспазные протеазы [152]. Эта активация каспаз, в частности каспазы-1, приводит к высвобождению ключевых провоспалительных цитокинов: проинтерлейкина-1 β и проинтерлейкина-18, а также белка газдермина D (GSDMD). Идентифицировано множество инфламмасом, включая NLRP1, NLRP3, NLRC4 и AIM2 [74, 170].

Несмотря на разнообразие сигналов, которые они распознают (например, AIM2 специфичен к вирусной или бактериальной ДНК), их общая функция заключается в активации каспазы-1 [122, 152]. Инфламасома NLRP3 выделяется своей широкой специфичностью, реагируя на множество структурно и химически разнообразных агонистов. Это делает её наиболее универсальным компонентом как врождённого, так и адаптивного иммунитета [108, 129].

Белок NLRP3 принадлежит к семейству NLR (нуклеотид-связывающих олигомеризационных доменов, подобных рецепторам) [192]. Его структура включает богатый лейцином повтор (LRR) на карбоксильном конце, пириновый домен (PYD) на аминоконце и нуклеотид-связывающий домен (NACHT) в центре [192]. Инфламасома NLRP3 действует как внутриклеточный медиатор, распознавая нарушения клеточного равновесия и стресс. Она запускает воспалительные процессы и играет роль во многих заболеваниях [29, 124, 126].

Для успешной сборки инфламасомы NLRP3 необходимы иммунные активаторы. В их отсутствие внутренние домены NACHT и LRRs в NLRP3 находятся в состоянии, которое не позволяет ему взаимодействовать с белком ASC [102]. Однако при наличии иммунных сигналов, таких как PAMPs, DAMPs или внешние раздражители, NLRP3 претерпевает конформационные изменения. Это открывает возможность для взаимодействия между PYD-доменами NLRP3 и ASC. Далее CARD-домен ASC рекрутирует прокаспазу-1 через её CARD-домен, что приводит к формированию активной инфламасомы NLRP3. Эта инфламасома затем активирует каспазу-1, которая отвечает за процессинг про-IL-1 β и про-IL-18 в их активные цитокиновые формы [66, 191].

Источники активации инфламасомы NLRP3 весьма разнообразны. Они включают патогены (бактериальные токсины, грибки, вирусы), определённые внешние агенты, а также ряд эндогенных соединений, таких как аденозинтрифосфат (АТФ), гиалуроновую кислоту и амилоидный белок. Кроме того, PAMPs и DAMPs играют ключевую роль в её запуске [42].

Для активации инфламасомы NLRP3 необходимы два ключевых сигнала. Сначала активируется сигнальный путь NF- κ B, который способствует

увеличению синтеза и высвобождению про-IL-1 β и других провоспалительных молекул, включая NLRP3 [171]. Затем происходит сборка инфламмасы NLRP3. Этот процесс инициирует активацию каспазы-1, которая затем превращает про-IL-1 β и про-IL-18 в их биологически активные формы [28, 62, 71, 171]. Следует подчеркнуть, что закисление лизосом, наблюдаемое при активации фагоцитов, также играет роль в активации инфламмасы NLRP3, что в конечном итоге приводит к созреванию и секреции каспазы-1 и IL-1 β [152].

Согласно современным представлениям, интерлейкин-1 β играет ключевую роль в развитии акне. Он считается основным фактором, запускающим и поддерживающим воспаление в волосяных фолликулах, и связывает воедино все этапы развития этого заболевания [41, 58, 186]. Последние исследования также показывают, что IL-1 β не только вызывает местное воспаление, но и связан с общим воспалительным ответом организма, что особенно характерно для тяжёлых и трудноизлечимых форм акне [76].

IL-1 β – белок с молекулярной массой 17 кДа, кодируется геном *IL1B*. Он синтезируется в виде неактивного предшественника про-IL-1 β , который требует протеолитической активации для проявления биологической активности [137]. Этот процесс осуществляется инфламмасой NLRP3 [28, 95].

Cutibacterium acnes играет центральную роль в развитии воспалительных процессов при акне. Под её воздействием в клетках активируется белковый комплекс, называемый NLRP3-инфламмасой [96]. Эта активация запускает каскад реакций, приводящих к активации фермента каспазы-1. Каспаза-1, в свою очередь, необходима для созревания и высвобождения провоспалительных сигнальных молекул – цитокинов IL-1 β и IL-18. Конечным результатом этого процесса является особая форма клеточной гибели, называемая пироптозом [67]. Таким образом, пироптоз является важным механизмом, участвующим в воспалительной реакции при акне. Порфирины, продуцируемые бактериями *Cutibacterium acnes*, способны нарушать целостность клеточной мембраны кератиноцитов. Этот процесс приводит к выходу ионов калия (K⁺), что в свою очередь активирует инфламмасу NLRP3 и последующую продукцию IL-1 β

[142, 162]. Предполагается, что синергетическое взаимодействие между *Cutibacterium acnes*, инфламмасомой NLRP3 и IL-1 β играет ключевую роль в запуске врожденного иммунного ответа в кожных покровах [158, 187].

Cutibacterium acnes запускает активацию NLRP3 инфламмасы в клетках сальных желез (себоцитах), что, в свою очередь, стимулирует выработку IL-1 β и каспазы-1 [115, 148]. Высокая концентрация IL-1 β в очагах воспаления при акне способствует утолщению стенок волосяных фолликулов (гиперкератозу) и образованию воспалительных элементов [127]. Важно отметить, что IL-1 β продуцируется не только макрофагами. Кератиноциты, расположенные в верхней части волосяных фолликулов, первыми обнаруживают компоненты *C. acnes*. Они распознают их посредством Toll-подобных рецепторов TLR2 и TLR4, что приводит к синтезу предшественника IL-1 β [123].

Воспалительный процесс в фолликуле начинается с ранней инфильтрации моноцитов и макрофагов. Исследования показывают, что преобладание провоспалительных CCR2⁺ моноцитов и M1-макрофагов приводит к значительному увеличению локальной выработки IL-1 β [146]. Интересно, что себоциты человека также могут участвовать в этом процессе, экспрессируя белки инфламмасы и IL-1 β [146; 174]. Важно, что именно филотип IA *C. acnes* показывает наибольшую способность к активации NLRP3 [141].

Секретированный IL-1 β действует аутокринно и паракринно, запуская каскад патологических реакций [95]. Усиленный фолликулярный гиперкератоз и комедоногенез происходят за счёт того, что IL-1 β напрямую стимулирует пролиферацию кератиноцитов в протоке сальной железы и нарушает их дифференцировку, способствуя ретенции кератина. Это создаёт положительную обратную связь. Обструкция фолликула усиливает анаэробную среду, что способствует росту *C. acnes* и дальнейшей продукции IL-1 β [127]. Стимуляция ангиогенеза и фиброза связана с тем, что IL-1 β повышает экспрессию фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), способствуя неоваскуляризации вокруг воспалённых фолликулов. Кроме того, он стимулирует фибробласты к выработке матриксных металлопротеиназ (MMP) и компонентов внеклеточного матрикса,

создавая предпосылки для поствоспалительной гиперпигментации и формирования рубцов – наиболее резистентных к терапии последствий акне. Особую значимость имеет роль IL-1 β в образовании микрокомедона. Микрокомедон запускает воспаление ещё до обтурации фолликула [124].

В литературе встречаются данные о взаимосвязи некоторых форм акне с уровнем IL-1 β . Так, например, при тяжёлых формах (узловато-кистозное, конглобатное акне) уровень IL-1 β в очагах поражения в 3–5 раз выше, чем при лёгкой форме. При акне tarda, особенно в фазу предменструации, также наблюдается повышенная экспрессия IL-1 β в коже, а у пациентов с резистентностью к антибактериальным препаратам и ретиноидам выявлены полиморфизмы в гене IL-1 β (например, -511C/T), усиливающие транскрипцию цитокина [159].

Наиболее изученный мультибелковый комплекс – инфламасома NLRP3, которая содержит пириновый домен и активируется NOD-подобными рецепторами, играет ключевую роль в патогенезе множества заболеваний желудочно-кишечного тракта. Выступая в качестве внутриклеточного активатора врождённого иммунитета, она инициирует воспалительные процессы, необходимые для поддержания гомеостаза организма [127]. Эти воспалительные ответы активируются в ответ на разнообразные патогенные стимулы, включая: инфекционные агенты, механические повреждения, токсические воздействия, физическое давление и аутоиммунные нарушения [174].

В условиях холестатического повреждения печени у мышей с лигированными желчными протоками отмечается повышение концентрации IL-1 β . Этот провоспалительный цитокин является значимым фактором, индуцирующим миграцию воспалительных клеток в паренхиму печени и способствующим фиброгенезу [175]. Холестаз, определяемый как нарушение синтеза или эвакуации жёлчи, обусловлен снижением гепатоцитарной секреции и/или обструкцией внутри- или внепеченочных желчных путей, влечёт за собой избыточное накопление билирубина и других токсических метаболитов в печени и системном кровотоке [80]. Это состояние представляет собой распространённый

вторичный патологический процесс при хронических заболеваниях печени, к которым относится хронический описторхоз.

Установлено, что воспалительные процессы играют значительную роль в механизмах развития холестатических поражений печени. Повышенная концентрация жёлчных кислот в печени способна запускать в гепатоцитах синтез провоспалительных цитокинов, инициируя тем самым воспалительный ответ [46]. Ключевым элементом этого ответа является NOD-подобный рецепторный белок 3 (NLRP3), представляющий собой наиболее изученный компонент инфламмосомы. NLRP3 является мультибелковым комплексом, расположенным в цитоплазме, который включает апоптоз-ассоциированный спекл-подобный белок (ASC) и прокаспазу-1 [57]. Активация NLRP3 может быть спровоцирована разнообразными стимулами, включая патогены и стерильные повреждения, и в значительной степени обусловлена продукцией активных форм кислорода (АФК) митохондриями или активацией и деубиквитинированием катепсина В [105]. При активации NLRP3 связывается с ASC, формируя инфламмосомный комплекс. Это приводит к активации каспазы-1, которая, в свою очередь, протеолитически активирует IL-1 β и IL-18 [38].

Исследования показали, что белок NLRP3 активируется в печени как у пациентов, так и у мышей с холестазом, что подтверждает его значимость в развитии данного синдрома [45, 98, 99, 129, 189]. Эксперименты на мышах с холестазом, вызванным перевязкой жёлчных протоков (BDL), продемонстрировали, что отсутствие NLRP3 или его блокирование с помощью ингибитора MCC950 существенно снижает повреждение печени и замедляет образование фиброза [45, 128, 175]. Через 28 дней после BDL у мышей с нормальным уровнем NLRP3 наблюдался мостиковый фиброз, тогда как у мышей с дефицитом NLRP3 он отсутствовал. Таким образом, подавление активности NLRP3, например, с помощью MCC950, может замедлить прогрессирование холестатического поражения печени, уменьшая выработку воспалительных цитокинов (IL-1 β и IL-18), снижая приток нейтрофилов и предотвращая гибель

клеток печени [45, 175]. Это подчёркивает критическую роль инфламмасомы NLRP3 в патогенезе холестатических заболеваний печени.

Таким образом, IL-1 β является общим патогенетическим звеном, объединяющим хронический описторхоз и акне через механизмы системного воспаления, активации инфламмасом и нарушения иммунной регуляции.

1.8 Влияние акне и хронического описторхоза на качество жизни и психоэмоциональное состояние пациентов

Акне выходит за рамки дерматологической патологии, оказывая глубокое комплексное воздействие на психосоциальное благополучие пациентов. Данный дерматоз ассоциируется с развитием тревожности, депрессии, снижением самооценки, чувством неловкости, грусти и одиночества [81, 114]. Тяжесть этих состояний не всегда коррелирует с объективной клинической тяжестью кожных проявлений. Например, пациенты с лёгкими формами могут испытывать значительный дистресс, в то время как пациенты с тяжёлой степенью тяжести акне иногда демонстрируют относительно высокую психологическую устойчивость [56]. В наиболее тяжёлых случаях акне связано с диагностированными психическими расстройствами и суицидальными мыслями [91, 151, 190].

Заболевание доставляет выраженный эстетический дискомфорт, особенно при локализации на лице, что ведёт к восприятию себя как непривлекательного и нездорового [114]. Это формирует страх осуждения и стигматизацию, которая часто остаётся недооценённой в клинической практике [103]. Пациенты могут избегать социальных взаимодействий, публичных выступлений, что приводит к самоизоляции и негативно сказывается на образовательных и профессиональных возможностях [93, 160]. Исследования подтверждают наличие значительных предубеждений в обществе, связанных с внешностью пациентов с акне [71].

Психологический стресс, вызванный акне, может усугублять течение самого заболевания, создавая порочный круг [167]. Одновременно хронические

проблемы с психическим здоровьем способны провоцировать или ухудшать кожные симптомы, снижать приверженность к лечению [51].

Воспринимаемая стигматизация среди пациентов с акне – важный аспект, который часто упускают из виду при долгосрочном его лечении, но который существенно влияет на качество жизни пациентов [103]. Стигматизация может распространяться не только на личные отношения, но и на образовательную и профессиональную среду. Избегание социальных взаимодействий или публичных выступлений может негативно сказаться на успеваемости и выборе профессии. Недавнее исследование выявило значительные предубеждения, связанные с внешним видом, среди пациентов с акне, что подчёркивает взаимосвязь между пациентом и обществом [71].

Хроническая описторхозная инвазия оказывает системное токсико-аллергическое и рефлекторное воздействие, приводя к значительным нарушениям со стороны нервной системы, что существенно снижает качество жизни пациентов. Инвазия сопровождается астеновегетативным синдромом и нейроциркуляторной дисфункцией, частота которых достигает 78 % и зависит от длительности и интенсивности инвазии [15, 89]. К характерным неврологическим симптомам относятся головная боль, головокружение, нарушение сна, эмоциональная лабильность, раздражительность, плаксивость, повышенная утомляемость и снижение работоспособности [12, 15].

Длительная инвазия может приводить к развитию таких клинических синдромов, как депрессивный, ипохондрический, психоастенический и психопатический [12]. У пациентов также отмечаются вегетативные и дизэнцефальные кризы, панические атаки, парестезии и повышенная потливость [15].

Таким образом, как акне, так и хронический описторхоз, несмотря на разную этиологию, являются значимыми факторами, ухудшающими качество жизни и психическое здоровье пациентов.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Материал исследования

Исследование выполнено на базе кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России и медицинского центра «Профессор» (г. Томск).

В исследовании приняли участие 295 пациентов, которые были поделены на следующие группы:

- группа № 1 (n = 75) – имели диагноз акне без выявленного описторхоза (А);
- группа № 2 (n = 60) – имели акне и хронический описторхоз (А + О);
- группа № 3 (n = 60) – имели только подтвержденный описторхоз (О);
- группа № 4 (n = 100) – контрольная, без патологий со стороны кожи и желудочно-кишечного тракта (К).

Дополнительно группа № 2 была поделена на следующие подгруппы:

- группа № 2.1 (n = 30) – пациенты, прошедшие противогельминтную терапию препаратом празиквантел (А + О1);
- группа № 2.2 (n = 30) – пациенты, не прошедшие противогельминтную терапию по различным причинам (отказ, противопоказания и др.) (А + О2).

Все пациенты прошли комплексное обследование под контролем дерматовенеролога, терапевта, гастроэнтеролога и инфекциониста. Диагностика включала общий анализ крови, биохимический анализ крови, дуоденальное зондирование для верификации описторхоза, определение уровня IL-1 β в сыворотке крови.

Наглядное распределение пациентов по группам и проведенные исследования отражены на Рисунке 1.

Лечение акне проводилось с учётом степени тяжести заболевания и включало местную или системную терапию. Пациенты с хроническим

описторхозом получали этиотропную терапию препаратом празиквантел в стандартных дозах, назначенную врачом-инфекционистом.

Критерии включения в исследование:

- возраст от 18 лет;
- наличие установленного диагноза акне различной степени тяжести;
- подтверждённый диагноз хронического описторхоза по результатам дуоденального зондирования;
- добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования:

- возраст младше 18 лет;
- приём иммуномодулирующих препаратов в течение последних 30 дней;
- перенесённые острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) или обострение хронических заболеваний в течение последних 30 дней;
- беременность и лактация;
- курение;
- алкогольная, наркотическая или иная лекарственная зависимость;
- наличие другой хронической воспалительной кожной патологии, например псориаза, атопического дерматита, розацеа, себорейного дерматита;
- несоблюдение требований протокола исследования – неприверженность терапии, отказ от обследования;
- другие хронические заболевания, которые сопровождаются повышением интерлейкина-1 β :
 - острые или хронические инфекционно-воспалительные заболевания (в том числе сепсис, пневмония, активный туберкулез, бактериальные инфекции мочевыводящих путей) в стадии обострения;
 - подтвержденные аутоиммунные (системная красная волчанка, ревматоидный артрит) и аутовоспалительные заболевания;
 - сердечно-сосудистые заболевания – ишемическая болезнь сердца с гемодинамически значимым стенозом, хроническая сердечная

недостаточность III–IV функционального класса, перенесенный в течение последних 6 месяцев инсульт;

- тяжелая соматическая патология: сахарный диабет (1-го или 2-го типа в стадии декомпенсации), хроническая болезнь почек;
- онкологические заболевания, в том числе гематологические;
- отказ от участия в исследовании.



Рисунок 1 – Дизайн исследования

2.2 Методы исследования

Биохимический анализ крови:

- до противогельминтной терапии (n = 295);
- до назначения системного изотретиноина (n = 43);
- через 1 месяц терапии системным изотретиноином (n = 43);
- через 3 месяца лечения системным изотретиноином (n = 43);
- через 6 месяцев лечения системным изотретиноином (n = 43).

Дуоденальное зондирование:

- до включения в исследование (n = 295);
- после противогельминтной терапии (n = 30).

Определение уровня интерлейкина-1 β :

- до терапии акне и хронического описторхоза (n = 295).

APSEA, CADI (n = 135) – группы № 1 и № 2:

- до терапии акне и хронического описторхоза.

ДИКЖ (n = 135) – группы № 1 и № 2:

- до терапии акне и хронического описторхоза;
- через 18 месяцев терапии системным изотретиноином (n = 43) – подгруппы № 2.1 и № 2.2.

2.2.1 Клиническое обследование пациентов с акне и определение степени тяжести

Диагностика акне и оценка степени тяжести проводились на основании клинической картины, морфологии высыпаний и распространённости поражения в соответствии с рекомендациями Российского общества дерматовенерологов и косметологов (РОДБК), Американской академии дерматологии (AAD, 2016) и Global Alliance to Improve Outcomes in Acne (2023).

Диагноз акне устанавливался на основании характерных клинических проявлений, к которым относились комедоны (открытые и/или закрытые), папулы, пустулы, узлы, кисты, а также типичная локализация высыпаний на лице, груди, спине и плечах.

Комплексная оценка клинико-анамнестических сведений предусматривала установление возраста манифестации акне, анализ семейной предрасположенности, верификацию клинической формы и динамики заболевания, оценку ранее применяемого лечения, идентификацию факторов (эндогенных и экзогенных), провоцирующих обострения, а также регистрацию коморбидной патологии и особенностей пищевого поведения.

Для оценки степени тяжести акне применялась шкала общей оценки заболевания (IGA). Этот валидированный клинический инструмент предусматривает визуальную оценку состояния кожных покровов лица с последующей градацией заболевания по 5-балльной системе. Классификация осуществляется на основании качественных и количественных характеристик высыпаний: типа, числа и распространённости как воспалительных (папулы, пустулы, узлы), так и невоспалительных (комедоны) элементов. Данные шкалы представлены в Таблице 1.

Таблица 1 – Определение степени тяжести акне по шкале Investigator's Global Assessment (IGA)

Количество баллов	Степень тяжести	Описание
0	чистая кожа	нет высыпаний
1	почти чистая кожа	единичные комедоны или папулы; следы постакне допустимы
2	легкая	несколько воспалительных и/или невоспалительных элементов (до 20–30), локализованных в одной или двух зонах лица
3	средняя	умеренное количество папул и пустул (30–50), возможны единичные узлы; поражение нескольких анатомических зон
4	тяжелая	многочисленные воспалительные элементы (более 50), включая пустулы, узлы, кисты; обширное распространение, возможны абсцессы и свищи

2.2.2 Методы исследования качества жизни пациентов, выявления тревоги и депрессии у пациентов с акне

Для комплексной оценки влияния акне на качество жизни пациентов применялся стандартизированный Дерматологический индекс качества жизни (ДИКЖ). Методика направлена на количественную оценку воздействия дерматоза

на ключевые сферы жизнедеятельности, включая субъективные ощущения, повседневную и профессиональную активность, сон, обучение, а также межличностные отношения и восприятие терапии. Опросник состоит из 6 тематических разделов. Интерпретация ответов осуществляется по 4-балльной шкале (варианты: «нет» – 0 баллов, «немного» – 1, «умеренно» – 2, «очень сильно» – 3). Максимально возможный суммарный балл составляет 30, что соответствует крайне выраженному негативному влиянию заболевания на качество жизни. Бланк опросника представлен в Приложении А.

Для объективной оценки социально-психологической дезадаптации, связанной с акне, был применён Кардиффский индекс акне-инвалидизации (Cardiff Acne Disability Index, CADi). Данный валидированный опросник состоит из пяти пунктов, оценивающих степень ограничений в получении позитивных эмоций от повседневной активности, обусловленных дерматологическим статусом. Ответы на каждый вопрос ранжируются по 4-балльной шкале 0–3. Итоговый индекс рассчитывается суммированием баллов, причём более высокое значение коррелирует с большей степенью психосоциальной дезадаптации. В случаях выявления клинически значимых нарушений, по результатам CADi и клинической беседы, пациенты направлялись на консультацию к врачу-психотерапевту для углублённой диагностики и определения показаний к психокоррекции. Бланк опросника представлен в Приложении Б.

Для детализированной оценки психоэмоциональных и социальных последствий акне применялся опросник Assessment of Psychological and Social Effects of Acne (APSEA), состоящий из 15 вопросов. Первые 6 вопросов предусматривают выбор одного из 4 вариантов ответа, оцениваемых в 0, 3, 6 или 9 баллов. Оставшиеся 9 вопросов оцениваются по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) в диапазоне от 0 до 10 баллов. Максимальная сумма баллов по опроснику – 144, минимальная – 0. Более высокая сумма баллов свидетельствует о более существенном негативном влиянии акне на качество жизни пациента. Форма опросника содержится в Приложении В.

Процедура анкетирования проводилась с соблюдением единых методических требований. Опросники заполнялись пациентами самостоятельно при минимальном участии исследователя, только исключительно для разъяснения инструкций. Полученные данные вносили в электронную базу для последующей статистической обработки с соблюдением принципов конфиденциальности.

2.2.3 Оценка уровня интерлейкина-1 β в сыворотке крови

Уровень интерлейкина-1 β (IL-1 β) в сыворотке периферической крови определялся у всех участников исследования методом иммуноферментного анализа (ИФА). Забор биоматериала производился натошак в утренние часы (с 7:00 до 11:00) после 8–14-часового ночного голодания. Накануне процедуры пациентам необходимо было исключить интенсивные физические нагрузки, приём алкогольных напитков и минимизировать психоэмоциональное напряжение. Венозную кровь получали путём пункции локтевой вены с использованием вакуумных систем. Для последующего выделения сыворотки применялись пробирки с активатором образования сгустка (на основе диоксида кремния) либо пробирки без антикоагулянта.

После взятия крови пробирки инкубировали при комнатной температуре в течение 20–30 минут для завершения процесса свёртывания и ретракции сгустка. Затем образцы центрифугировали в охлаждённой центрифуге при температуре 4 °C и относительном центробежном ускорении 1 500–2 000 g в течение 10 минут. Полученную сыворотку аликвотировали в стерильные микроцентрифужные пробирки типа Eppendorf. Кратковременное хранение сыворотки (до 4 часов перед проведением анализа) осуществлялось в холодильнике при температуре 2–8 °C. Для долгосрочного хранения образцы подвергали однократной заморозке и хранили при температуре –20 °C, срок хранения в таких условиях не превышал одного месяца.

Иммуноферментный анализ выполняли с применением коммерческих наборов реагентов (тест-систем) для количественного определения IL-1 β . Рабочий

набор включал серию калибровочных стандартов с известной концентрацией интерлейкина, контрольные образцы (положительный и отрицательный контроль), а также все необходимые для проведения анализа реагенты.

Количественное определение IL-1 β проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием коммерческих наборов. Анализ выполняли на планшетах, сенсibilизированных моноклональными антителами к человеческому IL-1 β . После внесения образцов и инкубации (1 час при температуре 37 °C) несвязавшиеся компоненты удаляли отмывкой. Затем вносили детектирующие антитела. После повторной инкубации и отмывки добавляли субстрат тетраметилбензидин. Реакцию останавливали через 15 минут добавлением раствора серной кислоты. Оптическую плотность измеряли при 450 нм (коррекционная длина волны – 540 нм) на планшетном ридере. Концентрацию IL-1 β в образцах рассчитывали по калибровочной кривой, построенной по стандартам с известной концентрацией. Концентрация IL-1 β в исследуемых образцах определялась в пг/мл.

2.2.4 Метод верификации описторхозной инвазии

Для прямой верификации описторхозной инвазии применяли метод микроскопического исследования дуоденального содержимого, полученного путём фракционного дуоденального зондирования. Подготовка пациентов к исследованию осуществлялась в соответствии со стандартным протоколом и включала:

- 1) медикаментозные ограничения – за 7–10 дней до процедуры отменялись лекарственные средства, способные повлиять на результаты микроскопии (слабительные, препараты висмута и железа, ферментные препараты, ректальные суппозитории на жировой основе и иные медикаменты, влияющие на процессы пищеварения и моторику желудочно-кишечного тракта);

- 2) подготовка накануне исследования – за 12–14 часов пациенты получали лёгкий ужин с исключением газообразующих продуктов;

непосредственно перед сном перорально или подкожно вводили 0,1 % раствор атропина сульфата (8 капель), а также принимали 30 г ксилита, растворённого в 50 мл тёплой воды.

Для проведения дуоденального зондирования использовали стандартный набор: дуоденальный зонд с оливой, зажим, штатив с пробирками, шприц объёмом 20 мл, стерильные контейнеры для сбора порций, лоток. В качестве стимуляторов желчеотделения применяли фармакологические раздражители: 25 % раствор магния сульфата, питуитрин или оливковое масло в объёме 30–40 мл. Для промывания зонда использовали 2 % раствор гидрокарбоната натрия.

Процедура проводилась утром натощак и включала последовательное получение трёх порций дуоденального содержимого:

- порция А (дуоденальная жёлчь) собиралась сразу после попадания оливы зонда в просвет двенадцатиперстной кишки; для анализа отбирали пробирку с наиболее прозрачным содержимым;
- порция В (пузырная жёлчь) – после введения через зонд стимулятора желчеотделения зонд пережимался на 5–10 минут, последующий сбор концентрированной тёмно-оливковой жёлчи соответствовал опорожнению жёлчного пузыря; при отсутствии выделения порции в течение 15–20 минут стимуляцию повторяли;
- порция С (печёночная жёлчь) собиралась после полного опорожнения пузыря и представляла собой прозрачную золотистую жидкость из внутрипечёночных жёлчных протоков.

Все полученные порции (А, В, С) немедленно доставлялись в лабораторию и подвергались микроскопическому исследованию в течение 30–60 минут после забора. Анализ проводили с помощью светового микроскопа «Биомед» при увеличениях $\times 100$, $\times 200$ и $\times 400$. В ходе исследования оценивали наличие яиц *Opisthorchis felinus* и их морфологические характеристики (форму, размеры $\sim 26\text{--}30 \times 10\text{--}15$ мкм, наличие крышечки и бугорка на противоположном полюсе), количественную оценку инвазии (количество яиц в поле зрения,

условно-количественно в каждой порции), локализацию паразитарных элементов по порциям жёлчи. Положительным результатом, подтверждающим описторхозную инвазию, считалось обнаружение хотя бы одного морфологически идентичного яйца *Opisthorchis felineus* в любой из исследованных порций жёлчи.

Для обеспечения достоверности результатов соблюдали следующие требования: использование стерильного одноразового инструментария и реактивов с действующим сроком годности, строгое следование протоколу зондирования, проведение микроскопии опытным лаборантом.

По итогам микроскопического исследования дуоденального содержимого описторхозная инвазия была выявлена у 120 пациентов, из которых 60 – имели сопутствующий диагноз акне, и 60 пациентов имели изолированную описторхозную инвазию, без признаков акне.

2.2.5 Исследование биохимического анализа крови

Забор периферической венозной крови производился в утренние часы (08:00–10:00) после 10–12-часового ночного голодания. За 24 часа до процедуры пациенты исключали интенсивные физические нагрузки и употребления алкоголя. Приём лекарственных средств, за исключением жизненно необходимых, прекращался по согласованию с лечащим врачом. Кровь брали из локтевой вены с использованием вакуумных систем (вакутейнеров) в пробирки двух типов: с активатором свёртывания для получения сыворотки и с антикоагулянтом для получения плазмы, в зависимости от исследуемых биохимических параметров.

Подготовка проб проводилась в соответствии со стандартными операционными процедурами лаборатории:

- 1) центрифугирование – пробирки центрифугировали в охлаждённой центрифуге при температуре 4 °C и скорости 3 000 g (3 000 об/мин) в течение 10 минут для разделения фракций;

2) аликвотирование – полученную сыворотку или плазму осторожно отбирали в стерильные микропробирки типа Eppendorf, избегая попадания клеточных элементов;

3) хранение – образцы, предназначенные для анализа в течение 4 часов, хранили при температуре 2–8 °С; для отсроченного исследования аликвоты замораживали и хранили при температуре –20 °С.

Биохимический анализ выполняли на автоматизированном биохимическом анализаторе. Использовали стандартные коммерческие реагентные наборы, калибровочные растворы и контрольные сыворотки (нормальный и патологический уровень), сертифицированные для данной аналитической системы.

Перед каждой серией измерений проводили автоматическую калибровку прибора по калибраторам. После загрузки проб и реагентов измерения выполнялись в автоматическом режиме по предустановленным производителем методикам (кинетическим, фотометрическим, иммунотурбидиметрическим). Контроль качества осуществляли путём постановки контрольных образцов в каждой серии анализов.

2.2.6 Протокол лечения пациентов с акне

В группе № 2 пациентов с сочетанной патологией (А + О) для оценки влияния описторхозной инвазии на эффективность дерматологического лечения была сформирована следующая стратегия ведения пациентов. После подтверждения хронического описторхоза методом микроскопии дуоденального содержимого, полученного при фракционном зондировании, пациенты данной группы были разделены в две равные подгруппы по 30 человек. Подгруппа № 2.1 (А + О1) – пациенты, прошедшие курс противогельминтной терапии препаратом празиквантел, и подгруппа № 2.2 (А + О2) – пациенты, не получавшие специфической дегельминтизации (Таблица 2).

Контроль паразитологического излечения у пациентов подгруппы А + О1 осуществлялся через 30 дней после завершения курса празиквантела путём повторного трёхкратного микроскопического исследования дуоденального содержимого. Во всех случаях результат был отрицательным – яйца гельминтов не обнаружены, что подтвердило элиминацию паразита и позволило рассматривать этих пациентов как достигших паразитологической ремиссии к моменту начала терапии акне.

Таблица 2 – Количество пациентов, прошедших и не прошедших противогельминтную терапию в зависимости от степени тяжести

Степень тяжести акне	Прошедших терапию (А + О1) n = 30	Не прошедших терапию (А + О2) n = 30
Легкая (IGA 2 балла)	3	4
Средняя (IGA 3 балла)	20	20
Тяжелая (IGA 4 балла)	7	6
Примечание: статистически значимых отличий в распределение по степени тяжести пациентов в подгруппах не выявлено.		

Терапевтическая тактика у пациентов с акне базировалась на комплексной оценке следующих критериев: степени тяжести по шкале IGA, наличию и характеру сопутствующей соматической патологии, выраженности психоэмоциональных нарушений, а также данных о предыдущем лечении и его эффективности. В соответствии с этими данными назначалась либо топическая терапия, либо системная фармакотерапия.

Пациентам с тяжёлыми и резистентными формами акне, соответствующим критериям назначения, проводилась системная терапия синтетическим ретиноидом – изотретиноином. Препарат был назначен 23 пациентам из подгруппы А + О1 и 20 пациентам из подгруппы А + О2.

Критериями для назначения служили:

- 1) клиническая тяжесть – тяжёлая степень акне по шкале IGA (4 балла);

2) выраженный психоэмоциональный дискомфорт – значимое снижение качества жизни по шкалам CADI и APSEA; наличие жалоб на тревожность, социальную дезадаптацию, сниженную самооценку, обусловленных дерматозом;

3) резистентность к предыдущей терапии – документально подтверждённая неэффективность адекватных курсов топической терапии (ретиноидов, антибиотиков, бензоилпероксида, комбинированных средства) и/или системной антибактериальной терапии, а также рецидивирующее течение заболевания.

Таким образом, в рамках исследования была реализована сравнительная модель, позволившая оценить эффективность системного изотретиноина у пациентов с акне на фоне пролеченного (А + О1) и не пролеченного (А + О2) хронического описторхоза.

Суточная доза рассчитывалась из диапазона 0,5–1,0 мг/кг массы тела в зависимости от клинического ответа и индивидуальной переносимости. Кумулятивная доза составила от 120 до 150 мг/кг в подгруппе пациентов с акне с ранее проведённой противогельминтной терапией и от 200 до 220 мг/кг в подгруппе пациентов, которым противогельминтная терапия не проводилась. Для минимизации потенциальной гепатотоксичности и оценки исходного фона приём изотретиноина инициировался через 30 суток после завершения курса этиотропной терапии описторхоза.

Всем пациентам, получавшим изотретиноин, в качестве базового ухода было рекомендовано использование специализированных средств для деликатного очищения и интенсивного увлажнения кожи (очищающий гель и увлажняющий крем) дважды в день.

На протяжении всего курса лечения осуществлялся регулярный мониторинг, включавший:

1) оценку эффективности – клинический осмотр дерматовенерологом с регистрацией динамики количества и типа воспалительных и невоспалительных элементов;

2) мониторинг безопасности – сбор информации о нежелательных явлениях (сухости кожи и слизистых, хейлита, миалгии) и лабораторный контроль показателей функции печени (АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы) и липидного профиля (холестерина, триглицеридов) перед началом лечения, через 1 месяц терапии и далее каждые 3 месяца.

2.2.7 Протокол этиотропной и патогенетической терапии хронического описторхоза

Терапия хронической описторхозной инвазии проводилась врачом-инфекционистом в соответствии со стандартными клиническими рекомендациями и включала три последовательных фазы: подготовительную, этап дегельминтизации и реабилитационный период.

Подготовительный этап (5–10 дней). Целью данного этапа являлась патогенетическая подготовка гепатобилиарной системы к приёму антигельминтного препарата, которая включала купирование холестаза, снижение воспалительных явлений в желчевыводящих путях и детоксикацию. Всем пациентам назначалась медикаментозная терапия и диетотерапия.

Медикаментозная терапия – комплекс, состоящий из холеретиков и холекинетиков для нормализации пассажа жёлчи, спазмолитиков для купирования дискинетических расстройств, а также энтеросорбентов с целью дезинтоксикации.

Диетотерапия – стол № 5 по Певзнеру с механическим и химическим щажением, ограничением тугоплавких жиров и экстрактивных веществ.

Этап специфической противогельминтной терапии. Этиотропная терапия проводилась препаратом празиквантел, являющимся средством выбора для лечения описторхоза. Препарат назначался перорально в суммарной суточной дозе 65 мг на килограмм массы тела пациента. Указанная доза делилась на три приёма с интервалом в 4 часа и принималась после еды в течение одного дня.

Восстановительный этап (2–4 недели). Задачей завершающего этапа было восстановление функции печени и нормализация пищеварения после проведённой

дегельминтизации. В данный период назначалась патогенетическая терапия и диета.

Патогенетическая терапия – гепатопротекторы (препараты урсодезоксихолевой кислоты и эссенциальных фосфолипидов), ферментные средства (панкреатин) и пробиотики для коррекции микробиоценоза кишечника.

Диета – продолжение диетического режима стола № 5.

Контроль эффективности противопаразитарной терапии осуществлялся путём повторного трёхкратного микроскопического исследования дуоденального содержимого, полученного при фракционном зондировании. Контрольное исследование проводилось через 30 дней после приёма празиквантела. Критерием излечения от паразитов считалось полное отсутствие яиц *Opisthorchis felinus* во всех трёх порциях (А, В, С) дуоденального содержимого.

2.2.8 Статистический анализ результатов

В работе основные показатели состояния здоровья пациентов представлены в виде количественных, порядковых и качественных признаков.

Описание количественных показателей осуществлено в виде медианы и верхнего, нижнего квартилей (Me (Q_1 , Q_3)). Предварительно проводилась проверка распределения выборки на соответствие нормальному закону с помощью критериев Лиллиефорса и Шапиро – Уилка, выбор критерия осуществлялся на основании числа переменных больше/меньше 50.

Порядковые и качественные переменные представлены в виде абсолютных и относительных частот (n (%)).

Межгрупповые сравнения в независимых выборках выполнены с помощью следующих критериев:

- количественные признаки, распределение которых не соответствует нормальному закону распределения, а также порядковые переменные сравнивались с помощью критерия Манна – Уитни (Z);
- качественные переменные – в случае таблиц размерностью 2×2 применялся критерий χ^2 Пирсона (при частотах признака более 10), критерий χ^2

Пирсона с поправкой Йетса (при частотах от 5 до 10);

- для всех критериев различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1 Общая характеристика групп исследования

В рамках исследования было проведено сравнение участников по половому признаку. Распределение пациентов по группам отображены в Таблице 3. Анализ гендерной структуры выявил следующие особенности: в группе А и группе А + О наблюдалось преобладание мужчин, в группе О и К – женщин. Статистический анализ с использованием критерия хи-квадрат ($\chi^2 = 0,13$; $p = 0,907$) не выявил значимых межгрупповых различий в распределении участников по половому признаку.

Таблица 3 – Распределение пациентов по полу в исследуемых группах

Группа	Мужчины (n)	Женщины (n)	Мужчины (%)	Женщины (%)
1 (А)	43	32	57,3	42,7
2 (А + О)	35	25	58,3	41,7
3 (О)	15	45	25	75
4 (К)	40	60	40	60

Также было проведено сравнение среднего возраста в группах. Результаты представлены на Рисунке 2. В результате проведённого анализа установлено, что различия в возрасте между группами пациентов не достигают статистической значимости ($p = 0,008$).

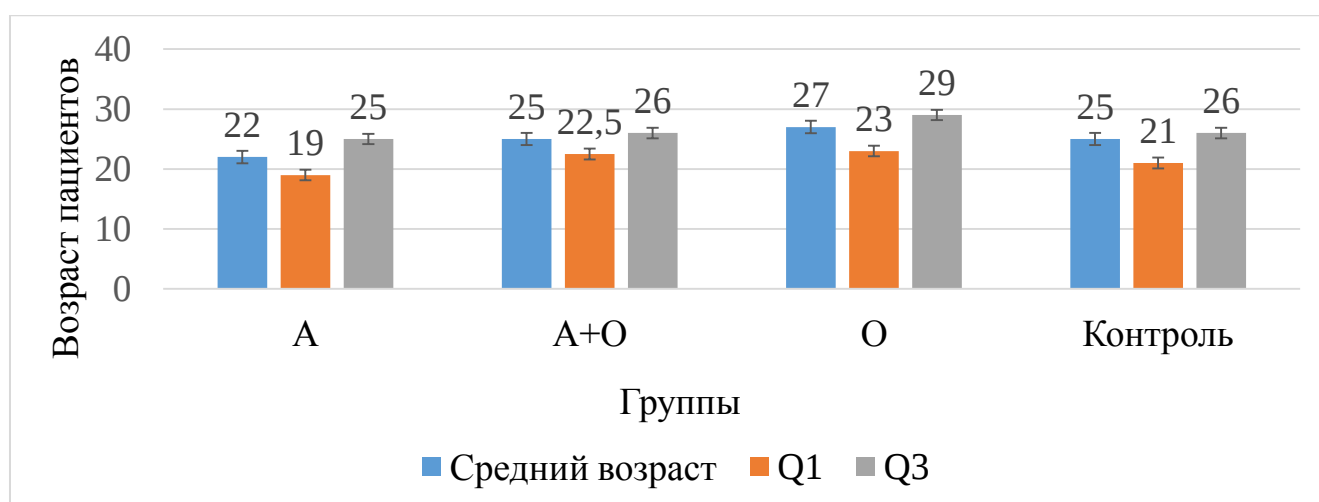


Рисунок 2 – Соотношение пациентов по возрасту в исследуемых группах

У пациентов с акне была определена степень тяжести дерматоза (Таблица 4). Для дальнейших расчетов в легкую степень тяжести были объединены пациенты с IGA 1 и IGA 2 баллов. Статистический анализ не выявил значимых различий в распределении степеней тяжести акне между группой А и группой А + О. Однако частота встречаемости тяжёлой степени акне в группе А + О в 2 раза выше, в сравнение с группой А. Таким образом, несмотря на статистическую однородность сравниваемых групп по критерию IGA, у пациентов с сопутствующей описторхозной инвазией А + О наблюдается тенденция к большей частоте встречаемости тяжёлых форм акне. Это позволяет предположить, что хронический описторхоз может быть отягощающим фактором течения акне.

Таблица 4 – Соотношение степени тяжести акне у пациентов в группах

Степень тяжести	Группа № 1 (А) (n = 75)	Группа № 2 (А + О) (n = 60)	Сравнение
Легкая, n (%)	9 (12 %)	7 (12 %)	$\chi^2 = 4,07,$ $p = 0,130$
Средняя, n (%)	59 (79 %)	40 (67 %)	
Тяжелая, n (%)	7 (8 %)	13 (21 %)	

3.2 Оценка психоэмоционального статуса и качества жизни пациентов с акне

Сравнительный анализ ДИКЖ выявил статистически значимые различия между группами ($p < 0,001$). Полученные результаты свидетельствуют о том, что наличие хронического описторхоза у пациентов с акне ассоциировано со статистически значимым и клинически более выраженным снижением качества жизни (Таблица 5).

Таблица 5 – Сравнительная характеристика ДИКЖ в исследуемых группах

Индекс	Группа № 1 (А) (n = 75) Me (Q ₁ ; Q ₃)	Группа № 2 (А + О) (n = 60) Me (Q ₁ ; Q ₃)	Сравнение
ДИКЖ	8,0 (7,0; 9,0)	11,0 (9,5; 12,0)	$p < 0,001$ (критерий Манна – Уитни)
Примечание. Данные представлены как медиана и межквартильный размах (25-й; 75-й перцентили); $p < 0,001$ (критерий Манна – Уитни).			

Проведённый анализ данных CADI (Таблица 6) подтверждает гипотезу о более тяжёлом психосоциальном воздействии акне при сопутствующей паразитарной инвазии. Статистически значимое увеличение индекса в группе А + О на 38 % относительно группы А ($p < 0,001$) подтверждает психологическую нагрузку, обусловленную сочетанной патологией.

Таблица 6 – Сравнительная характеристика индекса CADI в исследуемых группах

Индекс	Группа № 1 (А) (n = 75) Me (Q ₁ ; Q ₃)	Группа № 2 (А + О) (n = 60) Me (Q ₁ ; Q ₃)	Сравнение
CADI	8,0 (6,0; 10,0)	11,0 (10,0; 11,0)	$p < 0,001$ (критерий Манна – Уитни)
Примечание. Данные представлены как медиана (Me) и межквартильный размах (Q ₁ ; Q ₃). Статистическая значимость различий рассчитана с использованием критерия Манна – Уитни.			

Анализ данных, полученных с помощью опросника APSEA (Таблица 7), свидетельствует о более выраженном негативном влиянии акне на психоэмоциональную и социальную сферы у пациентов с сопутствующим описторхозом. Достоверное увеличение суммарного балла на 19 % ($p < 0,001$) подтверждает, что сочетанная патология создаёт кумулятивный негативный эффект.

Таблица 7 – Сравнительная характеристика индекса APSEA в исследуемых группах

Индекс	Группа № 1 (А) (n = 75) Me (Q ₁ ; Q ₃)	Группа № 2 (А + О) (n = 60) Me (Q ₁ ; Q ₃)	Сравнение
APSEA	90,0 (90,0; 100,0)	107,0 (105,0; 110,0)	$p < 0,001$ (критерий Манна – Уитни)
Примечание. Данные представлены как медиана (Me) и межквартильный размах (Q ₁ ; Q ₃). Статистическая значимость различий рассчитана с использованием критерия Манна – Уитни.			

Сравнительный анализ показателей ДИКЖ, CADI и APSEA подтвердил гипотезу о негативном влиянии хронического описторхоза на психоэмоциональный статус пациентов с акне. Статистически более высокие баллы по всем опросникам в группе № 2 (А + О) объективно отражают усиление эмоционального дискомфорта, тревожно-депрессивной симптоматики и снижения самооценки при сочетанной патологии, что в совокупности приводит к значимо более низкому качеству жизни.

3.3 Определение уровня интерлейкина-1 β в сыворотке крови

Сравнительный анализ концентрации интерлейкина-1 β в сыворотке периферической крови выявил следующие закономерности (Таблица 8): все клинические группы №№ 1, 2, 3 (А; А + О; О) продемонстрировали статистически

значимое повышение концентрации IL-1 β по сравнению со здоровыми донорами ($p < 0,001$). Наибольшая концентрация IL-1 β была зарегистрирована в группе пациентов с сочетанной патологией А + О – 10,50 пг/мл (8,20; 11,15). Данный показатель в 4,2 раза достоверно превышал значение в группе пациентов с изолированным акне А ($p < 0,001$) и в 2,0 раза достоверно превышал значение в группе пациентов с изолированным описторхозом О ($p < 0,001$).

Таким образом, несмотря на то, что концентрация IL-1 β во всех исследуемых группах не выходила за пределы референсных значений, наличие хронического описторхоза у пациентов с акне приводит к достоверному (в 4,2 раза) повышению уровня данного провоспалительного цитокина по сравнению с группой пациентов только с акне. Это указывает на то, что описторхоз является фактором, который усиливает системное воспаление при акне, и может рассматриваться как отягощающий патогенетический фактор. Самый высокий уровень IL-1 β в группе с сочетанием акне и описторхоза подтверждает синергическое влияние обоих заболеваний на иммунный статус пациента.

Таблица 8 – Уровень IL-1 β в сыворотке крови у пациентов исследуемых групп

Группа	IL-1 β , пг/мл Me (Q ₁ ; Q ₃)	Здоровые доноры (p)	Группа А (p)	Группа О (p)
Здоровые доноры (К)	0,30 (0,15; 0,18)	—	$p < 0,001$	$p < 0,001$
Группа № 1 (А)	2,50 (1,90; 3,20)	$p < 0,001$	—	$p < 0,001$
Группа № 2 (А + О)	10,50 (8,20; 11,15)	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$
Группа № 3 (О)	5,20 (3,20; 7,18)	$p < 0,001$	$p < 0,001$	—
Примечание. Данные представлены как медиана (Me) и межквартильный размах (Q ₁ ; Q ₃). Статистическая значимость различий рассчитана с использованием критерия Манна – Уитни.				

Проведено разделение на группы по степеням тяжести акне (шкала IGA) с последующим сравнительным анализом концентрации IL-1 β (Таблица 9). В обеих группах А и А + О у пациентов с акне выявлена положительная корреляция

между степенью тяжести дерматоза и уровнем IL-1 β . Концентрация цитокина увеличивалась по мере утяжеления клинической картины от лёгкой к тяжёлой степени. При каждой степени тяжести акне (лёгкой, средней, тяжёлой) концентрация IL-1 β в группе А + О статистически значимо ($p < 0,001$) превышала соответствующий показатель в группе А: при лёгкой степени – в 6,6 раза, при средней степени – в 3,9 раза, при тяжёлой степени – в 3,6 раза.

Таблица 9 – Уровень IL-1 β в сыворотке крови у пациентов с акне в зависимости от степени тяжести и наличия описторхоза

Степень тяжести	Группа № 1 (А), IL-1 β , пг/мл Me (Q ₁ ; Q ₃)	Группа № 2 (А + О), IL-1 β , пг/мл Me (Q ₁ ; Q ₃)	Отношение (группа № 2 / группа № 1)
Легкая	0,9 (0,9; 1,0)	5,9 (1,2; 6,9)	6,6
Средняя	2,1 (1,9; 2,5)	8,1 (4,9; 9,2)	3,9
Тяжелая	3,8 (2,6; 4,9)	13,8 (9,5; 15,9)	3,6
Примечание. Данные представлены как медиана (Me) и межквартильный размах (Q ₁ ; Q ₃); $p < 0,001$ для всех сравнений между группами.			

3.4 Протокол и результаты терапии системным изотретиноином у пациентов подгруппы А + О1

Перед назначением противогельминтной терапии пациентам данной подгруппы был проведен биохимический анализ крови. Результаты представлены в Таблице № 10. У пациентов подгруппы А + О1 до лечения определялось статистически значимое повышение АЛТ, АСТ, ЩФ, а также тенденция к повышению прямого билирубина, холестерина и триглицеридов по сравнению с референсными значениями, что характерно для холестатического синдрома и цитолиза при хроническом описторхозе.

Таблица 10 – Биохимические показатели пациентов подгруппы А + О1 до назначения противогельминтной терапии

Биохимический показатель	Единица измерения	Референсные значения	Результаты Me (Q ₁ ; Q ₃)
АЛТ	Ед/л	мужчины: 10–40; женщины: 7–35	48,2 (38,5; 59,4)*
АСТ	Ед/л	мужчины: 15–41; женщины: 13–35	42,5 (34,0; 51,3)*
Креатинин	мкмоль/л	мужчины: 64–104; женщины: 49–89	78,0 (68,0; 88,0)
Щелочная фосфатаза	Ед/л	40–150	165,0 (142,0; 188,0)*
Общий холестерин	ммоль/л	3,1–5,2	5,45 (4,90; 6,10)*
Триглицериды	ммоль/л	0,4–1,7	1,85 (1,50; 2,20)*
Билирубин прямой	мкмоль/л	< 8,6	9,80 (7,50; 12,40)*
Билирубин общий	мкмоль/л	3,4–20,5	17,5 (14,0; 21,0)*
Примечание. Символом (*) отмечены показатели, выходящие за пределы нормы.			

Через 30 дней после лабораторно подтверждённой элиминации *Opisthorchis felineus* пациентам подгруппы А + О1 была назначена терапия системным изотретиноином. Перед началом лечения всем пациентам проведено контрольное биохимическое исследование крови (АЛТ, АСТ, прямой и общий билирубин, креатинин, щелочная фосфатаза, общий холестерин, триглицериды). Согласно данным (Таблица 11), исходные показатели у всех пациентов находились в пределах референсных значений, кроме прямого билирубина, который был повышен у части пациентов. Полученные отклонения от нормы не являлись противопоказанием назначения противогельминтной терапии.

Таблица 11 – Биохимические показатели пациентов подгруппы А + О1 до назначения системного изотретиноина

Биохимический показатель	Единица измерения	Референсные значения	Результаты (Ме (Q ₁ ; Q ₃))			
			до терапии	через 1 месяц	через 3 месяца	через 6 месяцев
АЛТ	Ед/л	мужчины: 10–40; женщины: 7–35	23 (18; 27)	24 (19; 28)	38 (28; 46) *	23 (21; 25)
АСТ	Ед/л	мужчины: 15–41; женщины: 13–35	21 (17; 25)	22 (18; 26)	25 (22; 28)	20 (18; 22)
Креатинин	мкмоль/л	мужчины: 64–104; женщины: 49–89	77 (67; 88)	78 (68; 89)	79 (75; 83)	77 (73; 81)
Щелочная фосфатаза	Ед/л	40–150	90 (72; 108)	92 (74; 110)	78 (74; 82)	74 (70; 78)
Общий холестерин	ммоль/л	3,1–5,2	4,2 (3,6; 4,8)	4,3 (3,7; 4,9)	5,2 (4,5; 6,0)*	4,0 (3,7; 6,0)*
Триглицериды	ммоль/л	0,4–1,7	1,1 (0,8; 1,4)	1,2 (0,9; 1,5)	1,4 (1,2; 1,6)	1,0 (0,8; 1,2)
Примечание. Символом (*) отмечены показатели, выходящие за пределы нормы.						

Начальная суточная доза изотретиноина составила 0,5 мг/кг массы тела. Через 1 месяц терапии проведён плановый клинический осмотр и лабораторный контроль. Биохимические показатели оставались в пределах нормы (см. Таблицу 11). На данном этапе у части пациентов наблюдалось транзиторное обострение акне, соответствующее известному «феномену старта» для системных ретиноидов (Таблица 12). По результатам оценки эффективности и переносимости суточная доза была увеличена до 1,0 мг/кг у 21 пациента (91,3 %) и сохранена на уровне 0,5 мг/кг у 2 пациентов (8,7 %) в связи с выраженностью обострения.

Таблица 12 – Динамика степени тяжести акне на фоне системной терапии у пациентов подгруппы А + О1

Степень тяжести/балл IGA	До терапии n = 23	Через 1 месяц терапии n = 23	Через 3 месяца терапии n = 23	Через 6 месяцев терапии n = 23
Чистая кожа (IGA = 0 баллов)	n = 0	n = 0	n = 0	n = 18
Почти чистая кожа (IGA = 1 балл)	n = 0	n = 0	n = 13	n = 5 (постакне)
Легкая (IGA = 2 балла)	n = 0	n = 0	n = 7	n = 0
Средняя (IGA = 3 балла)	n = 16	n = 11	n = 3	n = 0
Тяжелая (IGA = 4 балла)	n = 7	n = 12	n = 0	n = 0

Последующие осмотры с оценкой тяжести акне, побочных эффектов и биохимическим контролем проведены через 3 и 6 месяцев от начала терапии. К концу курса лечения (6 месяцев) у всех 23 пациентов (100 %) была достигнута полная клиническая ремиссия акне (см. Таблицу 12). Кумулятивная доза препарата составила 120–150 мг/кг. Средняя кумулятивная доза составила 130 мг/кг массы тела.

На 3-м месяце терапии у 4 пациентов (17,4 %) зарегистрировано повышение уровня общего холестерина, сохранявшееся до конца курса, а у 1 пациента (4,3 %) – незначительное повышение АЛТ до 46 Ед/л (см. Таблицу 11). Указанные отклонения не требовали медикаментозной коррекции и не являлись основанием для отмены препарата.

Анализ спектра и динамики нежелательных явлений (Таблица 13) выявил преобладание типичных для класса ретиноидов реакций: хейлита (100 % случаев, сохранялся на протяжении всей терапии), ретиноидного дерматита (91,3 %). Отмечена положительная динамика в виде снижения частоты сухости слизистых оболочек (от 82,6 % до 73,9 %) и носовых кровотечений (от 30,4 % до 13,0 %), что

свидетельствует об адаптации организма. Для купирования нежелательных явлений применялись нефармакологические методы (эмоленты, увлажняющие средства, коррекция режима физических нагрузок).

Таблица 13 – Динамика побочных эффектов системного изотретиноина у пациентов подгруппы А + О1 (% $\pm$ m)

Побочные эффекты	Через 1 месяц, n = 23	Через 3 месяца, n = 23	Через 6 месяцев, n = 23
Хейлит	n = 23 (100,0 $\pm$ 0,0)	n = 23 (100,0 $\pm$ 0,0)	n = 23 (100,0 $\pm$ 0,0)
Ретиноидный дерматит	n = 19 (82,6 $\pm$ 8,0)	n = 21 (91,3 $\pm$ 4,8)	n = 21 (91,3 $\pm$ 4,8)
Сухость слизистых оболочек	n = 12 (52,2 $\pm$ 10,4)	n = 19 (82,6 $\pm$ 5,2)	n = 17 (73,9 $\pm$ 5,6)
Носовые кровотечения	n = 2 (8,7 $\pm$ 5,9)	n = 7 (30,4 $\pm$ 7,8%)	n = 3 (13,0 $\pm$ 5,1)
Миалгии	n = 1 (4,3 $\pm$ 4,1)	n = 2 (8,7 $\pm$ 4,1)	n = 2 (8,7 $\pm$ 4,1)

После достижения клинической ремиссии и набора кумулятивной дозы терапия изотретиноином была завершена. Пациенты переведены на топическую поддерживающую терапию. Наблюдение в течение 18 месяцев продемонстрировало сохранение стойкой ремиссии у всех пациентов (Таблица 14).

Таблица 14 – Динамика клинической картины акне в течение 18 месяцев наблюдения у пациентов подгруппы А + О1

Критерии	Через 6 месяцев терапии, n = 23	Через 12 месяцев терапии, n = 23	Через 18 месяцев терапии, n = 23
Чистая кожа (IGA 0 балла)	n = 18	n = 18	n = 16
Почти чистая кожа (IGA 1 балл)	n = 5 (постакне)	n = 5 (постакне)	n = 5 (постакне) n = 2 (комедоны/папулы)

Продолжение Таблицы 14

Критерии	Через 6 месяцев терапии, n = 23	Через 12 месяцев терапии, n = 23	Через 18 месяцев терапии, n = 23
Легкая (IGA 2 балла)	n = 0	n = 0	n = 0
Средняя (IGA 3 балла)	n = 0	n = 0	n = 0
Тяжелая (IGA 4 балла)	n = 0	n = 0	n = 0
ДИКЖ, балл	0,0 (0,0; 1,0)	0,0 (0,0; 1,0)	0,0 (0,0; 1,0)

Таким образом, терапия системным изотретиноином у пациентов с акне после предварительной успешной дегельминтизации подгруппы А + О1 характеризуется высокой клинической эффективностью (100 % ремиссия) и удовлетворительным профилем безопасности. Наблюдаемые нежелательные явления и лабораторные отклонения были предсказуемыми, транзиторными, соответствовали ожидаемому профилю препарата и не препятствовали завершению полного курса лечения. Достигнутая ремиссия сохранялась на протяжении всего периода последующего наблюдения (18 месяцев).

3.5 Протокол и результаты терапии системным изотретиноином у пациентов подгруппы А + О2 (без предшествующей дегельминтизации)

Подгруппу А + О2 составили 30 пациентов, которые не получали этиотропной противопаразитарной терапии. По установленным показаниям было назначено лечение системным изотретиноином 20 пациентам.

На этапе предтерапевтического обследования у 6 пациентов (30 %) были выявлены отклонения в биохимическом профиле, их них: у 4 – сочетанное повышение активности АСТ и АЛТ, у 2 – изолированное повышение АСТ (Таблица 15). После консультации гастроэнтеролога и инфекциониста всем пациентам данной подгруппы терапия была начата с дозы 0,5 мг/кг/сут с одновременным назначением гепатопротекторов пациентам с повышенными

показателями биохимического анализа крови, что было обусловлено наличием активной паразитарной инвазии и исходной гепатобилиарной дисфункцией.

Таблица 15 – Динамика биохимических показателей крови у пациентов подгруппы А + О2 в период лечения системным изотретиноином

Биохимический показатель	Единица измерения	Референсные значения	Результаты (Ме (Q ₁ ; Q ₃))			
			до терапии	через 1 месяц	через 3 месяца	через 6 месяцев
АЛТ	Ед/л	мужчины: 10–40; женщины: 7–35	45,0 (38,0; 52,0)*	38,5 (35,0; 45,0)*	36,0 (33,0; 39,0)	34,0 (32,0; 36,0)
АСТ	Ед/л	мужчины: 15–41; женщины: 13–35	42,0 (37,0; 48,0)*	34,5 (31,0; 48,0)*	31,0 (29,0; 33,0)	29,5 (28,0; 31,0)
Креатинин	мкмоль/л	мужчины: 64–104; женщины: 49–89	80,0 (75,0; 85,0)	82,0 (78,0; 87,0)	81,0 (77,0; 86,0)	80,0 (76,0; 85,0)
Щелочная фосфатаза	Ед/л	40–150	70,0 (65,0; 75,0)	68,0 (64,0; 72,0)	66,0 (63,0; 69,0)	65,0 (62,0; 68,0)
Общий холестерин	ммоль/л	3,1–5,2	4,5 (4,0; 5,0)	5,2 (4,8; 7,6)	5,0 (4,7; 6,3)	4,8 (4,5; 5,9)
Триглицериды	ммоль/л	0,4–1,7	1,2 (1,0; 1,4)	1,5 (1,3; 1,7)	1,4 (1,2; 1,6)	1,3 (1,1; 1,5)
Примечание. Символом (*) отмечены показатели, выходящие за пределы нормы.						

Лабораторный контроль проводился через 1, 3 и 6 месяцев терапии. У пациентов с исходно повышенными трансаминазами к концу первого месяца отмечалась их положительная динамика с нормализацией показателей. Однако на фоне лечения у 9 пациентов (45 %) в различные сроки было зарегистрировано повышение активности печёночных ферментов, а у 11 пациентов (55 %) – повышение уровня общего холестерина (см. Таблицу 15). Указанные изменения потребовали назначения гепатопротекторов всем пациентам.

Через месяц терапии суточная доза изотретиноина не была увеличена и оставалась на уровне 0,5 мг/кг у всех пациентов подгруппы А + О2. Такое решение было обусловлено необходимостью соблюдения мер повышенной осторожности из-за активной паразитарной инвазии и с целью минимизации

рисков гепатотоксичности на фоне исходно повышенных показателей АЛТ/АСТ у части пациентов с акне на фоне хронического описторхоза.

К 6-му месяцу лечения, несмотря на достижение стандартной кумулятивной дозы в 150 мг/кг, полная клиническая ремиссия акне не была достигнута ни у одного пациента (Таблица 16). В связи с этим курс терапии был продлён. Целевая кумулятивная доза в данной подгруппе составила 200–220 мг/кг (средняя доза – 212 мг/кг), что потребовалось для достижения ремиссии. Спектр нежелательных явлений (Таблица 17) был сопоставим с таковым в подгруппе А + О1 с преобладанием хейлита, однако отмечалась более высокая частота носовых кровотечений и миалгий.

Таблица 16 – Динамика степени тяжести акне на фоне системной терапии у пациентов подгруппы А + О2

Степень тяжести/балл IGA	До терапии, n = 20	Через 1 месяц терапии, n = 20	Через 3 месяца терапии, n = 20	Через 6 месяцев терапии, n = 20	Через 8 месяцев терапии, n = 20
Чистая кожа (IGA 0 баллов)	n = 0	n = 0	n = 0	n = 0	n = 16
Почти чистая кожа (IGA 1 балл)	n = 0	n = 0	n = 4	n = 2 (постакне)	n = 4 (постакне)
Легкая (IGA 2 балла)	n = 0	n = 0	n = 6	n = 15	n = 0
Средняя (IGA 3 балла)	n = 14	n = 6	n = 8	n = 3	n = 0
Тяжелая (IGA 4 балла)	n = 6	n = 14	n = 2	n = 0	n = 0

Таблица 17 – Динамика побочных эффектов системного изотретиноина у пациентов подгруппы А + О2 (% ± m)

Побочные эффекты	Через 1 месяц, n = 20	Через 3 месяца, n = 20	Через 6 месяцев, n = 20
Хейлит	n = 20 (100,0 ± 0,0)	n = 20 (100,0 ± 0,0)	n = 20 (100,0 ± 0,0)
Ретиноидный дерматит	n = 20 (100,0 ± 0,0)	n = 18 (90,0 ± 6,7)	n = 18 (90,0 ± 6,7)

Продолжение Таблицы 17

Побочные эффекты	Через 1 месяц, n = 20	Через 3 месяца, n = 20	Через 6 месяцев, n = 20
Сухость слизистых оболочек	n = 13 (65,0 ± 9,7)	n = 12 (60,0 ± 9,1)	n = 17 (85,0 ± 6,7)
Носовые кровотечения	n = 5 (25,0 ± 9,7)	n = 10 (50,0 ± 9,7)	n = 13 (65,0 ± 9,1)
Миалгии	n = 3 (15,0 ± 7,8)	n = 3 (15,0 ± 7,8)	n = 7 (35,0 ± 9,1)

После завершения курса и назначение поддерживающей местной терапии в течение 18-месячного наблюдения у 5 пациентов (25 %) был зарегистрирован рецидив акне лёгкой степени тяжести (Таблица 18).

Таблица 18 – Динамика клинической картины акне в течение 18 месяцев наблюдения у пациентов подгруппы А + О2

Критерии	Через 6 месяцев терапии n = 20	Через 12 месяцев терапии n = 20	Через 18 месяцев терапии n = 20
Чистая кожа (IGA = 0 баллов)	n = 16	n = 11	n = 9
Почти чистая кожа (IGA = 1 балл)	n = 4 (постакне)	n = 8 (постакне)	n = 6 (постакне) n = 2 (комедоны/папулы)
Легкая (IGA = 2 балла)	n = 0	n = 1	n = 5
Средняя (IGA = 3 балла)	n = 0	n = 0	n = 0
Тяжелая (IGA = 4 балла)	n = 0	n = 0	n = 0
ДИКЖ, балл	0,0 (0,0; 1,0)	1,0 (1,0; 3,0)	2,0 (2,0; 3,0)

Таким образом, терапия системным изотретиноином пациентов с акне на фоне хронического описторхоза у подгруппы А + О2 характеризовалась следующими особенностями:

- большей кумулятивной дозой препарата – для достижения ремиссии требовалась доза, превышающая стандартную на 33–47 % (200–220 мг/кг против 120–150 мг/кг);
- изменением биохимического анализа крови – у 45–55 % пациентов отмечалось повышение трансаминаз и холестерина, требовавшее коррекции терапии, а именно назначения гепатопротекторов данным пациентам врачом-гастроэнтерологом;
- сниженной эффективностью в отдалённом периоде – через 18 месяцев у четверти пациентов наблюдался рецидив заболевания (35 %).

Полученные данные позволяют предположить, что хронический описторхоз может негативно влиять на биодоступность системного изотретиноина, а также снижать комплаенс пациентов, что в совокупности обуславливает необходимость применения более высоких кумулятивных доз, ухудшает прогноз и повышает риск рецидива.

ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В современной дерматовенерологии наблюдается трансформация клинической парадигмы – от синдром-ориентированной терапии к комплексному патогенетически обоснованному лечению хронических дерматозов. Задача врача выходит за рамки симптоматического купирования и заключается в выявлении и коррекции факторов, способных оказывать влияние на течение и лечение дерматозов. Клиническая значимость такого подхода обусловлена тем, что игнорирование данных факторов является частой причиной снижения эффективности стандартной терапии и, следовательно, качества жизни пациентов.

К дерматозу, требующему подобного комплексного подхода, относится акне. Это одно из наиболее распространённых хронических воспалительных заболеваний кожи, занимающее лидирующие позиции в структуре дерматологической патологии [GBD, 2020]. Несмотря на самостоятельность, этиопатогенез акне носит мультифакториальный характер, а клиническое течение может варьировать под влиянием сопутствующих состояний, которые выступают в роле триггеров рецидивов и факторов,отягощающих течение.

Данное исследование посвящено особой и недостаточно изученной клинической ситуации – ведению пациентов с акне, проживающих в регионах, эндемичных по описторхозу. Сформулирована гипотеза о том, что сопутствующий хронический описторхоз может выступать фактором, который снижает эффект системной терапии акне, способствует учащению рецидивов, снижает качество жизни пациентов и психоэмоциональное состояние пациентов.

Таким образом, для оптимизации терапии пациентам с акне на фоне хронического описторхоза необходимо изучить взаимосвязи между двумя заболеваниями. В связи с этим основной целью настоящего исследования было на основе клинического и иммунологического анализа изучить особенности течения, качества жизни, психоэмоционального состояния и лечения пациентов с акне в сочетании с хроническим описторхозом и определить научно обоснованный алгоритм ведения данной группы пациентов.

В исследование были включены 295 пациентов, которые сформировали следующие клинические группы. Первую группу составили 75 пациентов, имеющих акне (А), вторая группа включала в себя 60 пациентов, имеющих сочетанную патологию (А + О), третья группа – 60 пациентов, которые имели только описторхозную инвазию (О), и группа контроля включала в себя 100 условно здоровых доноров. Для каждого пациента была разработана индивидуальная карта, которая включала оценку степени тяжести акне (по шкале IGA), исследование качества жизни (ДИКЖ, CADI) и психоэмоционального статуса (APSEA), дуоденальное зондирование с микроскопией жёлчи, биохимический анализ крови и определение уровня провоспалительного цитокина IL-1 β методом ИФА.

При оценке степени тяжести акне определено, что в группе у пациентов с акне на фоне хронического описторхоза наблюдается тенденция к большей частоте встречаемости тяжёлых форм акне. Это позволяет предположить, что хронический описторхоз может быть отягощающим фактором течения акне.

Проведенное исследование с использованием валидизированных опросников (ДИКЖ, CADI, APSEA) выявило статистически значимое негативное влияние сочетанной патологии (акне и хронический описторхоз) на показатели качества жизни и психоэмоциональную сферу пациентов. У пациентов с сочетанной патологией нарушения качества жизни и симптомы тревожно-депрессивного характера достигают статистически более высоких значений, чем в группе пациентов только акне ($p < 0,001$). Полученные данные позволяют предположить гипотезу о синергическом негативном воздействии двух заболеваний на качество жизни и психосоциальную сферу, которое может быть опосредовано взаимосвязанными механизмами.

Для понимания выявленных закономерностей необходимо последовательно рассмотреть механизмы влияния каждого из заболеваний на психоэмоциональную сферу и качество жизни, а также возможные точки их патогенетического пересечения.

Во-первых, акне само по себе является дерматозом, который локализуется на открытых участках тела и оказывает сильное негативное действие на качество жизни пациентов, уровень тревоги и депрессии [81; 114]. Многочисленные исследования подтверждают высокую коморбидность акне с тревожными и депрессивными расстройствами. Как показано в работе Сара Д. с соавт., наличие акне тесно коррелирует с уровнем тревожности и депрессивной симптоматики [167]. В крупном метаанализе были проанализированы результаты 35 исследований, посвященных депрессии (общая численность выборки составила 1 029 299 человек), а также 24 исследований, посвященных тревожности (21 634 человека). Авторы пришли к выводу, что распространенность как депрессивных, так и тревожных расстройств среди пациентов с акне достоверно превышает аналогичные показатели в популяции без акне [31]. Другие авторы отмечают четкую зависимость: тяжесть течения акне прямо коррелирует со степенью снижения качества жизни ($p < 0,001$) и выраженностью социальной тревожности, связанной с восприятием собственной внешности ($p = 0,013$) [144].

Исследование 2025 года выявило значимые отрицательные корреляции тяжести акне с качеством жизни ($r = -0,372$; $p < 0,05$) и удовлетворенностью образом тела ($r = -0,586$; $p < 0,05$). Уровень депрессии у пациентов с акне был достоверно выше контроля ($13,36 \pm 7,30$; $p < 0,001$) и положительно коррелировал с тяжестью высыпаний ($r = 0,560$; $p < 0,05$). Основной причиной снижения качества жизни названа тревога по поводу социального статуса и страха негативного оценивания [47].

Во-вторых, хронический описторхоз не ограничивается поражением желчевыводящих путей. Длительное пребывание паразита в гепатобилиарной системе оказывает системное воздействие на организм. Как отмечено в литературе [12], данная инвазия способна вызывать различные психические нарушения – депрессивные, ипохондрические, психоастенические и психопатические. Причинами таких расстройств выступают несколько взаимосвязанных факторов: постоянная интоксикация продуктами обмена паразитов, снижение способности печени обезвреживать токсины, недостаток

витаминов (особенно группы В) из-за нарушенного всасывания, а также возможное прямое или косвенное влияние паразитарной инфекции на работу нейромедиаторных систем мозга [12].

Согласно исследованию Киушкиной И. Н. с соавт. (2016) [10], у 56–58 % пациентов с хроническим описторхозом в сочетании с бронхиальной астмой или сахарным диабетом выявлены депрессивные расстройства, а уровень реактивной тревожности у них достоверно выше, чем в контрольных группах ($p < 0,05$). Качество жизни по шкалам физического функционирования и общего здоровья (SF-36) наиболее значительно снижено именно у пациентов с описторхозной инвазией ($p < 0,001$). Установлено также, что чем дольше длится заболевание, тем хуже социальное функционирование ($r = -0,30$; $p < 0,05$) и психическое здоровье ($r = -0,28$; $p < 0,05$) [10]. Эти данные также прослеживаются в исследовании Е. И. Белобородовой с соавт. (2006) [18], которые отмечают более высокую частоту тревожности и депрессии у пациентов с хроническим описторхозом по сравнению со здоровыми лицами.

Существенный вклад в понимание механизмов развития психоэмоциональных нарушений при описторхозе вносят экспериментальные исследования на животных. Сидельникова А. А. с соавт. (2020) на модели описторхозной инвазии у кроликов обнаружили характерные поведенческие изменения: агрессивно-деструктивные реакции, тревожность, сопровождающуюся дезориентацией движений, а также отклонения в ответах на сенсорные раздражители. Указанные феномены авторы объясняют развитием токсической гепатической энцефалопатии, которая возникает на фоне хронической печеночной недостаточности, обусловленной паразитарным поражением [21].

В другом экспериментальном исследовании, выполненном Августинович Д. Ф. с соавт. (2020–2021) [17] на мышах линии C57BL/6, показано, что сочетание хронической инвазии *Opisthorchis felinus* с длительным социальным стрессом вызывает наиболее выраженные структурные изменения в коре головного мозга и гиппокампе. Эти изменения сопровождаются активацией микроглии и повышением экспрессии провоспалительного цитокина IL-6 в

различных отделах мозга. На поведенческом уровне это проявлялось нарушениями реакции испуга, что свидетельствует о дисфункции сенсомоторной интеграции и расстройствах в эмоционально-мотивационной сфере [17].

Таким образом, хронический описторхоз и акне можно рассматривать как два независимых, но взаимно отягощающих фактора, ухудшающих психоэмоциональное состояние и качество жизни. При изолированном акне ведущую роль играет психосоциальный стресс из-за косметического дефекта. При изолированном описторхозе доминируют токсико-воспалительное поражение ЦНС и астено-депрессивная симптоматика.

При их сочетании, согласно полученным нами данным, возникает синергический эффект. Формируется «порочный круг»: интоксикация и астенция снижают стрессоустойчивость, делая пациента более чувствительным к психотравме от акне (Рисунок 3). В ответ тревога и социальная изоляция, связанные с акне, усугубляют депрессивные проявления, вызванные описторхозом. Это приводит к более выраженному, чем при каждой патологии отдельно, снижению качества жизни, нарастанию социальной дезадаптации, усилению тревоги и депрессии, падению самооценки, что подтверждается результатами опросников ДИКЖ, APSEA и CADI.

Полученные данные позволяют сделать вывод о том, что у пациентов с акне на фоне хронического описторхоза необходимо оценивать показатели качества жизни и психоэмоционального статуса, а также включать в комплексное лечение данной группы пациентов коррекцию выявленных тревожных и депрессивных состояний.



Рисунок 3 – Схема влияния акне и хронического описторхоза на психоэмоциональное состояние пациентов

Полученные данные об уровне IL-1 β в сыворотке крови имеют важное значения для понимания патогенетических взаимосвязей при сочетании двух патологий.

В патогенезе акне IL-1 β признан ключевым инициатором воспаления в сально-волосяном фолликуле. Его продукция кератиноцитами и себоцитами в ответ на *Cutibacterium acnes* запускает каскад хемокинов, приводящий к

нейтрофильной инфильтрации и формированию воспалительных элементов [55; 148]. Полученные в нашем исследовании данные, показывающие корреляцию уровня IL-1 β с тяжестью акне в группах пациентов с изолированным дерматозом, подтверждают его роль в качестве объективного биомаркера активности и тяжести воспалительного процесса.

При хронической описторхозной инвазии *Opisthorchis felinus* вызывает механическое повреждение желчных протоков и развитие холестатических поражений печени. Повышенная концентрация желчных кислот в печени способна запускать в гепатоцитах синтез провоспалительных цитокинов, инициируя тем самым воспалительный ответ [46]. Ключевым элементом этого ответа является NOD-подобный рецепторный белок 3 (NLRP3) [105]. При активации NLRP3 связывается с ASC, формируя инфламмасомный комплекс, что приводит к активации каспазы-1, которая, в свою очередь, протеолитически активирует IL-1 β [38].

Обнаружение высокой концентрации IL-1 β в группе пациентов с сочетанием акне и хронического описторхоза, достоверно превышающей показатели как при изолированном акне, так и при изолированном описторхозе, свидетельствует о синергическом усилении иммунного ответа. Этот эффект может быть объяснен общностью патогенетических путей. И при акне (в ответ на компоненты *C. acnes*), и при гельминтозах (в ответ на DAMPs от поврежденных тканей и PAMPs паразита) задействован путь активации инфламмасы NLRP3, ведущий к каспаза-1-зависимому созреванию и секреции IL-1 β [38; 148]. Два источника активации взаимно усиливают этот путь, приводя к увеличению продукции цитокина.

В нашем исследовании у пациентов с изолированным акне уровень IL-1 β был статистически значимо выше, чем у здоровых доноров ($p < 0,05$), однако его средние значения не превышали верхнюю границу референсного диапазона. Этот факт не противоречит, а, напротив, полностью согласуется с механизмом действия IL-1 β . В работе Qin M. и соавт. [148] было показано, что *C. acnes* индуцирует секрецию IL-1 β через активацию NLRP3-инфламмасы в моноцитах

и тканевых макрофагах локально – в непосредственной близости от сально-волосяных фолликулов в очагах акне. Однако данное исследование не измеряло уровень IL-1 β в сыворотке крови и не предполагало его системного повышения.

Согласно современным представлениям, IL-1 β является преимущественно локальным медиатором воспаления, действующим паракринно в очаге повреждения. Его поступление в системный кровоток в значимых количествах обычно ограничено, за исключением случаев массивного воспаления или сочетанной патологии, сопровождающейся активацией инфламмасомных путей в различных органах. Таким образом, статистически значимое, но субклиническое (в пределах нормы) повышение IL-1 β в сыворотке при изолированном акне отражает, по-видимому, незначительный синтез цитокина из очагов воспаления в системный кровоток.

Полученные нами данные также находят подтверждение в результатах исследования, выполненного ElAttar Y. и соавт. (2022) [159]. В этой работе было показано, что экспрессия IL-1 β в биоптатах кожи при активных акне статистически значимо повышена по сравнению как с рубцами постакне, так и с кожей здоровых добровольцев ($p < 0,001$). Авторы также выявили положительную корреляцию между уровнем IL-1 β в ткани и клинической тяжестью акне ($p = 0,022$), а также степенью гистопатологического воспаления ($p = 0,011$). Сопоставляя наш факт субклинического повышения IL-1 β в сыворотке с данными ElAttar Y. и соавт., можно предположить, что локальная активация продукции IL-1 β в коже, хотя и является выраженной ($p < 0,001$), в большинстве случаев не приводит к устойчивому системному повышению цитокина выше физиологических границ.

Полученные нами данные о повышении уровня IL-1 β в сыворотке крови у пациентов с изолированным хроническим описторхозом находят прямое экспериментальное подтверждение в работе Цыганова М. А. и соавт. (2019) [5]. В этом исследовании на модели хронического описторхоза у золотистых хомячков было показано, что при инвазии *Opisthorchis felineus* экспрессия IL-1 β в

ткани печени значительно возрастает и локализуется в зонах холангиофиброза, пролиферации желчных протоков и перидуктального фиброза, тогда как в норме этот цитокин экспрессируется лишь в эпителии желчных протоков. Авторы также продемонстрировали, что успешное противопаразитарное лечение приводит к снижению экспрессии IL-1 β в печени, что подтверждает прямую связь между наличием паразитарной инвазии и активацией продукции этого провоспалительного цитокина.

В контексте нашего исследования выводы Цыганова М. А. и соавт. [5] позволяют объяснить характер выявленных нами изменений. У пациентов с изолированным хроническим описторхозом уровень IL-1 β в сыворотке крови был статистически значимо повышен по сравнению с группой здоровых доноров, однако его средние значения, как и в случае с акне, не выходили за пределы референсного диапазона. Хронический описторхоз, как и акне, является источником локальной активации продукции IL-1 β – в данном случае в ткани печени, и этого локального воспаления недостаточно для устойчивого выхода IL-1 β за пределы референсных значений в системном кровотоке.

Принципиально важно, что у пациентов с изолированным описторхозом уровень IL-1 β в сыворотке оказался примерно в 2 раза выше, чем у пациентов с изолированным акне. Это различие может быть обусловлено тем, что характер воспаления при описторхозе (холангит, перидуктальный фиброз, пролиферация протоков) может сопровождаться более выраженной активацией инфламмасомного пути в клетках печени по сравнению с воспалением в сально-волосяных фолликулах при акне.

Полученные нами данные об уровне IL-1 β в сыворотке крови у пациентов с хроническим описторхозом как в изолированной форме, так и в сочетании с акне, требуют сопоставления с результатами других исследований, изучавших сочетанную патологию с участием описторхозной инвазии. В работе Ахмедова В. А. и соавт. [6] было показано, что при изолированном хроническом описторхозе уровень IL-1 β повышается, но остается вблизи верхней границы нормы ($52,302 \pm 0,750$) пг/мл при верхней границе 50 пг/мл). При этом у

пациентов с сочетанной патологией (хронический описторхоз + *Helicobacter pylori*-ассоциированный гастрит) уровень IL-1 β возрастал более чем в 3 раза по сравнению с нормой ($161,46 \pm 0,90$) пг/мл) и был достоверно выше, чем в группе изолированного описторхоза ($p < 0,05$). Таким образом, в цитируемом исследовании сочетание двух патологий привело к повышению уровня IL-1 β в крови.

В нашем исследовании была выявлена иная картина. У пациентов с изолированным хроническим описторхозом уровень IL-1 β в сыворотке крови был примерно в 2 раза выше, чем у пациентов с изолированным акне, однако, как и в цитируемой работе, оставался в пределах референсных значений. У пациентов с сочетанием акне и хронического описторхоза уровень IL-1 β был примерно в 4 раза выше, чем в группе изолированного описторхоза.

Также нельзя исключить, что в нашем исследовании тяжесть акне у пациентов с сочетанной патологией не достигала степени, необходимой для выхода IL-1 β за пределы референсных значений, несмотря на его четырехкратное повышение по сравнению с группой изолированного описторхоза.

Тем не менее, оба исследования демонстрируют единый паттерн: сочетание хронического описторхоза с другим воспалительным заболеванием приводит к синергическому нарастанию уровня IL-1 β по сравнению с изолированным описторхозом. При этом степень этого нарастания (и достигает ли уровень IL-1 β референсных границ или выходит за них) зависит, по-видимому, от характера и интенсивности второго воспалительного стимула. Полученные нами данные объясняют на иммунологическом уровне более частую встречаемость тяжелых форм акне у пациентов с хроническим описторхозом и подтверждают нашу гипотезу о том, что хронический описторхоз создает в организме провоспалительный фон, который потенцирует иммунный ответ на *C. acnes*.

Полученные в настоящем исследовании терапевтические результаты подтверждают выдвинутую нами гипотезу о значимом влиянии хронического описторхоза на эффективность системной терапии акне изотретиноином.

У пациентов с акне, прошедших предварительную противогельминтную терапию, назначение системного изотретиноина не потребовало выхода за пределы стандартных кумулятивных дозировок. В этой группе удалось достичь стойкой клинической ремиссии кожного процесса с сохранением эффекта на протяжении всего 18-месячного периода наблюдения. Данный факт свидетельствует о том, что устранение паразитарной инвазии позволяет восстановить нормальные механизмы всасывания и метаболизма препарата, делая терапию предсказуемой и соответствующей стандартным протоколам.

В группе пациентов, получавших изотретиноин без предварительной противогельминтной терапии, были выявлены существенные отличия. Для достижения клинической ремиссии потребовались высокие кумулятивные дозы препарата – от 200 до 220 мг/кг массы тела, что значительно превышает стандартные рекомендации (обычно 120–150 мг/кг). Этот эффект имеет патогенетическое обоснование, связанное с механизмом нарушения всасывания изотретиноина у пациентов с хроническим описторхозом.

Изотретиноин является высоколипофильным препаратом, и его всасывание в желудочно-кишечном тракте критически зависит от присутствия липидов в пище и нормального процесса их эмульгирования. Хронический описторхоз, поражая гепатобилиарную систему, вызывает дискинезию желчевыводящих путей, что приводит к нарушению эмульгирования жиров и, как следствие, к развитию синдрома мальабсорбции. Это состояние сопровождается нарушением всасывания не только жирорастворимых витаминов, но и липофильных лекарственных препаратов, включая изотретиноин.

Исследования последних лет подтверждают развитие нутритивной недостаточности и изменение фармакокинетики лекарственных средств у пациентов с хроническими заболеваниями гепатобилиарной системы [27; 65]. В контексте нашего исследования это означает, что стандартная кумулятивная доза изотретиноина может оказаться неэффективной у пациентов с хроническим описторхозом из-за значительно сниженной биодоступности препарата.

Клинически это проявляется необходимостью увеличения дозы до 200–220 мг/кг для достижения ремиссии.

Важным аспектом, выявленным в нашем исследовании, стало то, что у части пациентов группы без предварительной дегельминтизации наблюдалось повышение показателей печеночных ферментов (АЛТ, АСТ) на фоне терапии изотретиноином. Это требовало дополнительного назначения гепатопротективных препаратов и более тщательного лабораторного контроля. Данный факт может быть связан с исходно сниженным функциональным резервом печени у пациентов с хроническим описторхозом, на который дополнительно воздействует гепатотропный эффект изотретиноина.

Кроме того, через 18 месяцев после отмены препарата у 20 % пациентов, не прошедших предварительную противогельминтную терапию, был зарегистрирован рецидив акне. В группе с предварительной дегельминтизацией рецидивов не наблюдалось. Это различие может быть объяснено не только нарушением всасывания, но и персистированием системного провоспалительного фона, связанного с хронической описторхозной инвазией, который мы ранее обсуждали в контексте повышения уровня IL-1 β .

Проведенный сравнительный анализ двух алгоритмов ведения пациентов с акне на фоне хронического описторхоза (с предварительной дегельминтизацией и без нее) позволяет сформировать два терапевтических алгоритма с четкими показаниями.

Алгоритм второго выбора – назначение изотретиноина без предварительной противогельминтной терапии. Данный подход возможен в определенных клинических ситуациях, но имеет существенные недостатки: необходимость применения высоких кумулятивных доз (200–220 мг/кг), что потенциально повышает риск дозозависимых побочных эффектов; частое повышение печеночных ферментов, требующее дополнительного назначения гепатопротекторов; более длительный курс терапии; и, что наиболее важно, сохраняющийся риск поздних рецидивов (20 % в нашем исследовании), вероятно,

обусловленный персистирующим системным воспалением на фоне нелеченого описторхоза.

Алгоритм первого выбора – последовательная терапия, включающая предварительную противогельминтную терапию с последующим назначением изотретиноина в стандартных дозах. Этот подход является патогенетически обоснованным и оптимальным. Устранение паразитарной инвазии позволяет ликвидировать две основные причины резистентности к изотретиноину: синдром мальабсорбции (восстанавливая нормальную биодоступность препарата) и системное хроническое воспаление (снижая фоновую провоспалительную активацию). В результате становится возможным достижение стойкой клинической ремиссии с использованием стандартных, хорошо изученных и безопасных кумулятивных доз препарата, а также минимизация риска рецидивов.

Таким образом, диагноз хронического описторхоза является показанием предварительной дегельминтизации перед назначением системного изотретиноина. Это положение составляет основу предлагаемого нами нового клинического алгоритма ведения пациентов с акне для эндемичных регионов по описторхозу.

Проведённое комплексное исследование позволило установить, что хронический описторхоз является не просто сопутствующей патологией, а фактором, который отягощает клиническое течение, дополнительно снижает качество жизни и психоэмоциональное состояние пациентов, а также оказывает влияние на системную терапию изотретиноином.

Таким образом, полученные данные меняют парадигму ведения пациентов с акне в эндемичных по описторхозу регионах. Хронический описторхоз должен рассматриваться, как обязательный диагностический признак у пациентов с тяжёлыми, резистентными формами акне и выраженным сниженным психосоциальным статусом и качеством жизни. Внедрение предложенного алгоритма, включающего обязательный скрининг на описторхоз и его дегельминтизацию, как первый этап лечения, позволит повысить эффективность

дерматовенерологической помощи, снизить частоту рецидивов и улучшить качество жизни данной группы пациентов.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с акне на фоне хронического описторхоза частота встречаемости тяжелой степени акне в 2 раза выше, показатели качества жизни, а также уровни тревоги и депрессии являются статистически значимо более высокими ($p < 0,001$) в сравнении с пациентами только с акне.

2. Сывороточная концентрация ключевого провоспалительного цитокина IL-1 β достигает максимальных значений именно в группе пациентов с сочетанием акне и хронического описторхоза (10,50 пг/мл). Данный показатель достоверно ($p < 0,001$) превышает уровни, как при изолированном акне (в 4,2 раза) и изолированном описторхозе (в 2 раза).

3. Пациентам с акне, не прошедшим противогельминтную терапию, требуются более высокие кумулятивные дозы препарата системного изотретиноина (средняя доза – 212 мг/кг массы тела), и у них чаще встречаются отдаленные рецидивы акне (через 18 месяцев после терапии).

4. Пациентам с акне на фоне хронического описторхоза необходима предварительная противогельминтная терапия с последующим назначением системного изотретиноина не ранее чем через 30 дней после лечения описторхоза.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациентов с акне средней и тяжёлой степеней тяжести, проживающих в эндемичном регионе по описторхозу, рекомендуется включить скрининг на описторхозную инвазию в план обследования пациентов в следующих клинических ситуациях:

- если на фоне терапии системным изотретиноином при достижении кумулятивной дозы 150 мг/кг массы тела не удаётся достичь клинической ремиссии;

- если пациенты ранее получали терапию системным изотретиноином, и у них наблюдаются ранние рецидивы акне после отмены препарата.

2. При наличии у пациентов с акне средней и тяжелой степени описторхоза рекомендуется противогельминтная терапия.

3. Оптимальным временным интервалом между противогельминтной терапией и назначением системного изотретиноина является период не менее чем 1 месяц.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АЛТ	аланинаминотрансфераза
АСТ	асатаминотрансфераза
ДИКЖ	дерматологический индекс качества жизни
Ед/л	единиц на литр
ИФА	иммуноферментный анализ
Ммоль/л	миллимоль на литр
пг/мл	пикограмм на миллилитр
РНК	рибонуклеиновая кислота
APSEA	Assesment of Phychological and Social Effects of Acne
АТФ	аденозинтрифосфат (Adenosine Triphosphate)
BDI	опросник депрессии Бека (Beck Depression Inventory)
CADI	Cardiff Acne Disability Index
CDLQI	детский индекс дерматологической жизни (Children's Dermatology Life Quality Index)
CRH	кортиколиберин (Кортикотропин-рилизинг гормон, Corticotropin-Releasing Hormone)
CYP2C8 и CYP3A4	цитохром P450 2C8 и 3A4 (Cytochrome P450)
DAMPs	Damage-Associated Molecular Patterns)
DLQI	индекс дерматологической жизни (Dermatology Life Quality Index)
ЕССА	оценочная шкала рубцов после акне (Échelle d'évaluation clinique des cicatrices d'acné)
GAGS	гликозаминогликаны (GlycosAminoGlycans)
HADS	госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale)
IGA	глобальная оценка исследователя (Investigator's Global Assessment)
IGF-1	инсулиноподобный фактор роста 1 (Insulin-like Growth

	Factor 1)
IL	интерлейкин
KRT4 и KRT71	кератин 4 и кератин 71
MMP	матриксная металлопротеиназа (Matrix Metalloproteinase)
NF-κB	Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells
NHANES	национальное исследование по оценке состояния здоровья и питания (National Health and Nutrition Examination Survey)
NLRP3	NOD-, LRR- and pyrin domain-containing protein 3
PAMPs	Pathogen-Associated Molecular Patterns)
pH	водородный показатель (potentia Hydrogenii)
PHQ-9	опросник состояния здоровья пациента, модуль по депрессии (Patient Health Questionnaire-9)
PM2.5	взвешенные частицы диаметром $\leq 2,5$ микрометра (Particulate Matter 2.5)
TLR-2 и TLR-4	Toll-подобный рецептор 2 и 4
TNF-α	фактор некроза опухоли альфа
VEGF	фактор роста эндотелия сосудов (Vascular Endothelial Growth Factor)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Арипова, М. Л. Влияние антигельминтной терапии на течение кожного процесса у больных розацеа в сочетании с хроническим описторхозом / М. Л. Арипова // Бюллетень сибирской медицины. – 2015. – Т. 14, № 1. – С. 12–17.
2. Архитектоника желчевыводящих путей при хроническом описторхозе / Т. С. Варданян, А. Я. Ильканич, В. В. Дарвин [и др.]. – Текст : электронный // Вестник СурГУ. Медицина. – 2014. – № 1 (19). – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/arhitektonika-zhelchevyvodyaschih-putey-pri-hronicheskom-opistorhoze> (дата обращения: 20.01.2026).
3. Бибик, О. И. Описторхоз – актуальная проблема здравоохранения (обзор и анализ проблемы) / О. И. Бибик // Российский паразитологический журнал. – 2020. – Т. 14, № 4. – С. 38–49.
4. Возрастные корреляции вульгарных акне. Сравнительное исследование микробиома и экспосом акне у студентов Кировского ГМУ. Анализ результатов терапии применительно к показателям качества жизни / М. Б. Дрождина, Е. П. Колеватых, М. А. Трубникова, П. А. Кряжева // Вестник дерматологии и венерологии. – 2020. – Т. 96, № 4. – С. 32–42.
5. Действие потенциальных антигельминтных препаратов на экспрессию IL-1 β при экспериментальном описторхозе / М. А. Цыганов, М. Н. Львова, А. В. Душкин [и др.] // Российский иммунологический журнал. – 2019. – Т. 13 (22), № 2. – С. 623–625.
6. Динамика показателей про- и противовоспалительных цитокинов у пациентов с сочетанием хронического описторхоза с *Helicobacter pylori*-ассоциированным гастритом / В. А. Ахмедов, М. А. Критевич, В. А. Остапенко, Т. Ф. Соколова. – Текст : электронный // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2009. – № 1. – С. 20–25. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/dinamika-pokazateley-pro-i-protivovospalitelnyh-tsitokinov-u-patsientov-s-sochetaniem-hronicheskogo-opistorhoza-s-helicobacter-pylori> (дата обращения: 20.01.2026).

7. Инфекция, вызванная *Opisthorchis felinus*, и холангиокарцинома в Российской Федерации: обзор медицинской статистики / О. С. Фёдорова, Ю. В. Ковширина, А. Е. Ковширина [и др.] // Паразитология. – 2017. – Т. 66. – С. 365–371.
8. Каблова, Е. Г. Острый описторхоз на Южном Урале в 2019 году / Е. Г. Каблова // FORCIPE. – 2020. – Т. 3. – С. 323–329.
9. Карбышева, Н. В. Иммунный ответ у больных хроническим описторхозом / Н. В. Карбышева, А. Н. Трунов, И. Н. Киушкина // Консилиум. – 2001. – № 6. – С. 15–18.
10. Киушкина, И. Н. Психосоматический статус и качество жизни у больных описторхозом с микст-патологией / И. Н. Киушкина, Н. В. Карбышева, В. М. Гранитов // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 6. – URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=25614> (дата обращения: 22.04.2026). – Текст : электронный.
11. Клинико-патогенетические особенности акне средней степени тяжести / О. М. Демина, Д. И. Хатаева, Н. Н. Потекаев, А. В. Косталевская // Клиническая дерматология и венерология. – 2023. – № 22 (6). – С. 686–692.
12. Кузнецова, В. Г. Описторхоз: учебное пособие / В. Г. Кузнецова, Е. И. Краснова. – Новосибирск, 2017. – 60 с.
13. Мордвинов, В. А. «Обская болезнь» – недооцененная опасность. / В. А. Мордвинов, Д. П. Фурман // Наука в России. – 2013. – Т. 195, № 3. – С. 15–24.
14. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2021 году : государственный доклад. – Москва, 2022. – 340 с.
15. Описторхоз : учебное пособие / К. И. Чуйкова, В. Л. Якимов, Ю. В. Минакова, Е. И. Петрова. – Томск, 2016. – 71 с.
16. Осадчий, К. П. Состояние, использование и охрана животного мира Томской области / К. П. Осадчий // О состоянии и охране окружающей среды Томской области в 2019 году : государственный доклад. – Томск, 2020. – С. 56–59.
17. Патогенный потенциал сочетанного действия хронической инфекции,

вызванной кошачьей двуусткой, и повторяющегося социального стресса у мышей линии C57BL/6 / Д. Августинович, А. Ковнер, Е. Кашина [и др.] // Международный журнал паразитологии. – 2021. – Т. 51, № 5. – С. 353–363.

18. Психовегетативные нарушения у пациентов с хроническим некалькулезным холециститом в сочетании с хроническим описторхозом / Е. И. Белобородова, А. Ю. Александрова, Е. В. Белобородова [и др.] // Клиническая медицина (Москва). – 2006. – Т. 84, № 9. – С. 44–47.

19. Райн, В. Ю. Опыт панкреатодуоденальных резекций с сохранением привратника в Ханты-Мансийском автономном округе / В. Ю. Райн, В. П. Ионин, Н. А. Колмачевский // Научный медицинский вестник Югры. – 2019. – № 4. – С. 38–44.

20. Сергиев, В. П. Паразитарные болезни человека (протозоозы и гельминтозы) / под ред. В. П. Сергиева, Ю. В. Лобзина, С. С. Козлова. – Санкт-Петербург, 2016. – 640 с.

21. Сидельникова, А. А. Психомоторные нарушения у экспериментальных животных при описторхозе / А. А. Сидельникова, Л. В. Начева, М. С. Боборыкин // Российский паразитологический журнал. – 2018. – Т. 12, № 4. – С. 84–89.

22. Слива, Е. И. Заболевания гепатобилиарно-панкреатической системы у пациентов с конглобатной формой угревой болезни / Е. И. Слива, С. В. Ключарева // Клиническая дерматология и венерология. – 2016. – Т. 15, № 5. – С. 32–35.

23. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных акне / А. В. Самцов, Е. Р. Аравийская, А. А. Кубанова [и др.]. – Москва : Российское общество дерматовенерологов и косметологов, 2015. – 48 с. – URL: <https://www.ismos.ru/guidelines/doc/akne.pdf> (дата обращения: 20.01.2026). – Текст электронный.

24. Федорова, М. Г. Некоторые особенности патогенеза и патоморфологии органов при различных заболеваниях, ассоциированных с острым и хроническим описторхозом (обзор литературы) / М. Г. Федорова, Е. В. Комарова, Н. О. Цыплихин // Известия вузов. Поволжский регион.

Медицинские науки. – 2022. – № 1 (61). – С. 94–103.

25. Хардикова, С. А. Особенности течения псориаза при хроническом описторхозе / С. А. Хардикова, Н. Ю. Куранова // Клиническая дерматология и венерология. – 2010. – № 2. – С. 3–9.

26. A genome-wide association study of severe teenage acne in European Americans / M. Zhang, A. A. Qureshi, D. J. Hunter, J. Han // Hum Genet. – 2014. – Vol. 133 (3). – P. 259–264.

27. A large outbreak of *Opisthorchis felinus* in Italy suggests that opisthorchiasis develops as a febrile eosinophilic syndrome with cholestasis rather than a hepatitis-like syndrome / A. Traverso, E. Repetto, S. Magnani [et al.] // Eur J. Clin Microbiol Infect Dis. – 2012. – Vol.31 (6). – P. 1089–1093.

28. A narrative review of research progress on the role of NLRP3 inflammasome in acne vulgaris / W. Zhu, H-L. Wang, X-L. Bu [et al.] // Ann Transl Med. – 2022. – Vol. 10. – P. 645–645.

29. A small-molecule inhibitor of the NLRP3 inflammasome for the treatment of inflammatory diseases / R. C. Coll, A. A. B. Robertson, J. J. Chae [et al.] // Nat Med. – 2015. – Vol. 21 (3). – P. 248–255.

30. A systematic review of isotretinoin dosing in acne vulgaris / A. U. Daly, R. Baptista Gonçalves, E. Lau [et al.] // JEADV Clin. Pract. – 2023. – Vol. 2. – P. 432–449.

31. Acne vulgaris and risk of depression and anxiety: A meta-analytic review / D. V. Samuels, R. Rosenthal, R. Lin [et al.] // J Am Acad Dermatol. – 2020. – Vol. 83. – P. 532–541.

32. Acne vulgaris relapse in sudanese patients treated with oral isotretinoin: rate and predictive factors / S. Ibrahim, B. Osman, R. M. Awaad, I. Abdoon // J Multidiscip Healthc. – 2023. – Vol. 16. – P. 839–849.

33. Acne, microbiome, and probiotics: the gut-skin axis / P. Sánchez-Pellicer, L. Navarro-Moratalla, E. Núñez-Delegido [et al.] // Microorganisms. – 2022. – Vol. 10 (7). – P. 1303.

34. Adapalene/benzoyl peroxide gel 0.3%/2.5% for acne vulgaris / B Dréno, AM Layton, P Troielli [et al.] // Eur J Dermatol. – 2022. – Vol. 32 (4). – P. 445–450.

35. Adult female acne: a new paradigm / B. Dreno, J. Shourick, D. Kerob [et al.] // Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. – 2023. – Vol 37 (Suppl. 2). – P. 3–10.
36. An increased incidence of *Propionibacterium acnes* biofilms in acne vulgaris: a case-control study / A. C. Jahns, B. Lundskog, R. Ganceviciene [et al.] // Br J Dermatol. – 2012. – Vol. 167 (1). – P. 50–58.
37. An open-label, phase iv study evaluating lidose-isotretinoin administered without food in patients with severe recalcitrant nodular acne: low relapse rates observed over the 104-week post-treatment period / J. Q. Del Rosso, L. Stein Gold, J. Segal, A. L. Zaenglein // J Clin Aesthet Dermatol. – 2019. – Vol. 12 (11). – P. 13–18.
38. An update on the regulatory mechanisms of NLRP3 inflammasome activation / S. Paik, J. K. Kim, P. Silwal [et al.] // Cell. Mol. Immunol. – 2021. – Vol. 18 (5). – P. 1141–1160.
39. Analysis of distribution patterns of *Propionibacterium acnes* phylotypes and *Peptostreptococcus* species from acne lesions / H. H. Kwon, J. Y. Yoon, S. Y. Park [et al.] // Br J Dermatol. – 2013. – Vol. 169. – P. 1152–1155.
40. Association Between Dairy Product Intake and Acne Vulgaris: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies / C. R. Juhl, H. K. M. Bergholdt, I. M. Miller [et al.] // Nutrients. – 2022. – Vol. 14 (15). –P. 3051.
41. Association of different cell types and inflammation in early acne vulgaris / L. Huang, S. Yang, X. Yu [et al.] // Front Immunol. – 2024. – Vol. 15. – P. 1275269.
42. Baicalin suppresses *Propionibacterium acnes*-induced skin inflammation by downregulating the NF- κ B/MAPK signaling pathway and inhibiting activation of NLRP3 inflammasome / F. Fang, Z. Xie, J. Quan [et al.] // Braz J Med Biol Res. – 2020. – Vol. 53. – P. 9949.
43. Beyond acne: Current aspects of sebaceous gland biology and function / C. C. Zouboulis, M. Picardo, Q. Ju [et al.] // Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders. – 2016. – Vol. 17 (3). – P. 319–334.
44. Bhambri, S. Pathogenesis of acne vulgaris: recent advances / S. Bhambri, J. Q. Del Rosso, A. Bhambri // Journal of Drugs in Dermatology. – 2009. – Vol. 8 (7). –

P. 615–618. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19588637> (дата обращения: 20.01.2026). – Text : electronic.

45. Bidirectional role of NLRP3 during acute and chronic cholestatic liver injury / M. Frissen, L. Liao, K. M. Schneider [et al.] // *Hepatology*. – 2021. – Vol. 73 (5). – P. 1836–1854.

46. Bile acids initiate cholestatic liver injury by triggering a hepatocyte-specific inflammatory response / S.-Y. Cai, X. Ouyang, Y. Chen [et al.] // *JCI Insight*. – 2017. – Vol. 2 (5). – P. 90780.

47. Body image and mental health challenges in adolescents with acne / E. Uslu, Z. Utlu, N. Metin [et al.] // *Postepy Dermatol Alergol*. – 2025. – Vol. 42 (6). – P. 549–556.

48. Bowe, W. P. Acne vulgaris, probiotics and the gut-brain-skin axis - back to the future? / W. P. Bowe, A. C. Logan // *Gut Pathog*. – 2011. – Vol. 3 (1). – P. 1.

49. Case report: two cases of cholangiocarcinoma in patients with *Opisthorchis felinus* infection in Western Siberia, Russian Federation / Y. V. Kovshirina, O. S. Fedorova, S. V. Vtorushin [et al.] // *Am J Trop Med Hyg*. – 2019. – Vol. 100 (3). – P. 599–603.

50. Challenges and solutions in oral isotretinoin in acne: reflections on 35 years of experience clinical / V. Bettoli, A. Guerra-Tapia, M. I. Herane, J. Piquero-Martín // *Cosmetic and Investigational Dermatology*. – 2019. – Vol. 12. – P. 943–951.

51. Chen, H. Magnitude and temporal trend of acne vulgaris burden in 204 countries and territories from 1990 to 2019: A global analysis of the global burden of disease study 2019 / H. Chen // *British Journal of Dermatology*. – 2022. – Vol. 186 (4). – P. 673–684.

52. Circulating mitochondrial DAMPs cause inflammatory responses to injury / Q. Zhang, M. Raoof, Y. Chen [et al.] // *Nature*. – 2010. – Vol. 464 (7285). – P. 104–107.

53. Clinician's guide to topical retinoids / M. Motamedi, A. Chehade, R. Sanghera, P. A. Grewal // *J. Cutan. Med. Surg*. – 2022. – Vol. 26. – P. 71–78.

54. Comparative effects of schisandrin A, B, and C on *Propionibacterium acnes*-induced, NLRP3 inflammasome activation-mediated IL-1 β secretion and

pyroptosis / M. Guo, F. An, H. Yu [et al.] // *Biomed Pharmacother.* – 2017. – Vol. 96. – P. 129–136.

55. Control of *Propionibacterium acnes* by natural antimicrobial substances: role of the bacteriocin AS-48 and lysozyme / R. Cebrián, S. Arévalo, S. Rubiño [et al.] // *Sci. Rep.* – 2018. – Vol. 8 (1). – P. 11766.

56. Coping With Acne Vulgaris. Evaluation of the Chronic Skin Disorder Questionnaire in Patients With Acne / V. Niemeier, J. Kupfer, M. Demmelbauer-Ebner [et al.] // *Dermatology.* – 1998. – Vol. 196 (1). – P. 108–115.

57. Corrigendum: ASC filament formation serves as a signal amplification mechanism for inflammasomes / M. S. Dick, L. Sborgi, S. Rühl [et al.] // *Nat. Commun.* – 2017. – Vol. 8 (1). – P. 15030.

58. Current concepts in acne pathogenesis: pathways to inflammation / J. K. L. Tan, L. F. Stein Gold, A. F. Alexis, J. C. Harper // *Semin Cutan Med Surg.* – 2018. – Vol. 37 (3S). – P. 60–62.

59. *Cutibacterium acnes* phylotypes diversity loss: a trigger for skin inflammation process in acne? / M.-A. Dagnelie, S. Corvec, M. Saint-Jean [et al.] // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology.* – 2020. – Vol. 34 (5). – P. 947–953.

60. *Cutibacterium acnes* (*Propionibacterium acnes*) and acne vulgaris: a brief look at the latest updates / B. Dréno, S. Pécastaings, S. Corvec [et al.] // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2018. – Vol. 32. – P. 5–14.

61. Das, S. Recent Advances in Acne Pathogenesis: Implications for Therapy / S. Das, R. V. Reynolds // *American Journal of Clinical Dermatology.* – 2014. – T. 15, № 6. – P. 479–488.

62. Decreased peroxisome proliferator-activated receptor γ level and signalling in sebaceous glands of patients with acne vulgaris / A. Dozsa, J. Mihaly, B. Dezso [et al.] // *Clin Exp Dermatol.* 2016. – Vol. 41. – P. 547–551.

63. Demirci Saadet, E. Investigation of relapse rate and factors affecting relapse after oral isotretinoin treatment in patients with acne vulgaris / E. Demirci Saadet // *Dermatol Ther.* – 2021. – Vol. 34 (6). – P. 15109.

64. Different *Propionibacterium acnes* phylotypes induce distinct immune responses and express unique surface and secreted proteomes / Y. Yu, J. Champer, G. W. Agak [et al.] // *J Invest Dermatol.* – 2016. – Vol. 136. – P. 2221–2228.
65. Disability weight of *Clonorchis sinensis* infection: captured from community study and model simulation / M. B. Qian, Y. D. Chen, Y. Y. Fang [et al.] // *PLoS Negl Trop Dis.* – 2011. – Vol. 5. – P. 1377.
66. Divergence of IL-1, IL-18, and cell death in NLRP3 inflammasomopathies / S. D. Brydges, L. Broderick, M. D. McGeough [et al.] // *J Clin Invest.* – 2013. – Vol. 123 (11). – P. 4695–4705.
67. Effect of IL-1 β and NLRP3 on the inflammatory response of acne vulgaris / X. Li, X. Lin, Z. Shen [et al.] // *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* – 2019. – Vol. 44. – P. 413–418.
68. Efficacy and safety of azelaic acid nanocrystal-loaded in situ hydrogel in the treatment of acne vulgaris / I. Tomić, S. Miočić, I. Pepić [et al.] // *Pharmaceutics.* – 2021. – Vol. 13 (4). – P. 567.
69. Elsaie, M. L. Hormonal treatment of acne vulgaris: an update / M. L. Elsaie // *Clin. Cosmet. Invest. Dermatol.* – 2016. – Vol. 9. – P. 241–248.
70. European evidence-based (S3) guideline for the treatment of acne – update 2016 – short version / A. Nast, B. Dréno, V. Bettoli [et al.] // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2016. – Vol. 30 (8). – P. 1261–1268.
71. Evaluation of stigma toward individuals with acne / A. Shields, M. R. Nock, S. Ly [et al.] // *JAMA Dermatol.* – 2024. – Vol. 160 (1). – P. 93–98.
72. Farci, F. Sebaceous Hyperplasia / F. Farci, R. P. Rapini // In: *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2021. – 00 p.*
73. Faro, B Acne, self-esteem, and mental health: a scoping review / B. Faro, B. Silva-Ferraz, A. Faro // *Psychol Health Med.* – 2026. – Vol. 31 (1). – P. 50–68.
74. Fc γ mediated SARS-CoV-2 infection of monocytes activates inflammation / C. Junqueira, A. Crespo, S. Ranjbar [et al.] // *Nature.* – 2022. – Vol. 606 (7914). – P. 576–584.
75. Food increases the bioavailability of isotretinoin / W. A. Colburn,

D. M. Gibson, R. E. Wiens, J. J. Hanigan // J Clin Pharmacol. – 1983. – Vol. 11–12. – P. 534–539.

76. Formulation and evaluation of thermosensitive flurbiprofen in situ nano gel for the ocular delivery / B. Maddiboyina, V. Jhawar, P. K. Desu [et al.] // Sci. Polym. Ed. – 2021. – Vol. 32 (13). – P. 1584–1597.

77. Genetic association between the NLRP3 gene and acne vulgaris in a Chinese population / C. Shen, Q. Z. Wang, Z. Y. Shen [et al.] // Clin Exp Dermatol – 2019. – Vol. 44. – P. 184–189.

78. Genome-wide association meta-analysis identifies 29 new acne susceptibility loci / B. L. Mitchell, J. R. Saklatvala, N. Dand [et al.] // Nature Communications. – 2022. – T. 13. – P. 702.

79. Genome-wide association study identifies three novel susceptibility loci for severe Acne vulgaris / A. A. Navarini, M. A. Simpson, M. Weale [et al.] // Nat Commun. – 2014. – Vol. 13 (5). – P. 4020.

80. Ghonem, N. S. Fibrates and cholestasis / N. S. Ghonem, D. N. Assis, J. L. Boyer // Hepatology. – 2015. – Vol. 62 (2). – P. 635–643.

81. Gieler, U. Acne and quality of life - impact and management / U. Gieler, T. Gieler, J. P. Kupfer // J Eur Acad Dermatol Venereol. – 2015. – Vol. 29 (Supp 4). – P. 12–14.

82. Global alliance to improve outcomes in acne. Practical recommendations for isotretinoin administration / B. Dréno, H. P. M. Gollnick, S. Kang [et al.] // Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. – 2023. – Vol. 37 (2). – P 223–233.

83. Global burden of disease study 2019 (GBD 2019) results / Global Burden of Disease Collaborative Network. – Seattle, United States : Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME), 2020. – URL: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/> (дата обращения: 20.01.2026). – Text : electronic.

84. Global, regional and national burdens of acne vulgaris in adolescents and young adults aged 10-24 years from 1990 to 2021: a trend analysis / Z. Zhu, X. Zhong, Z. Luo [et al.] // Br J Dermatol. – 2025. – Vol. 192 (2). – P. 228–237.

85. Goulden, V. The familial risk of adult acne: a comparison between first-degree relatives of affected and unaffected individuals / V. Goulden, C. H. McGeown, W. J. Cunliffe // *Br J Dermatol.* – 1999. – Vol. 141. – P. 297–230.
86. Gudas, L. J. Retinoid metabolism: new insights / L. J. Gudas. // *J Mol Endocrinol.* – 2022. – Vol. 69 (4). – P. T37-T44.
87. Guidelines of care for the management of acne vulgaris / A. L. Zaenglein, A. L. Pathy, B. J. Schlosser [et al.] // *Journal of the American Academy of Dermatology.* – 2016. – Vol. 74 (5). – P. 945–973.
88. Gut-skin axis: current knowledge of the interrelationship between microbial dysbiosis and skin conditions / B. De Pessemier, L. Grine, M. Debaere [et al.] // *Microorganisms.* – 2021. – Vol. 9 (2). – P. 353.
89. Hepatic Autonomic nervous system and neurotrophic factors regulate the pathogenesis and progression of non-alcoholic fatty liver disease / M. Amir, M. Yu, P. He, S. Srinivasan // *Front Med.* – 2020. – Vol. 7 (7). – P. 62.
90. Homeostasis of the sebaceous gland and mechanisms of acne pathogenesis / R. W. Clayton, K. Göbel, C. M. Niessen [et al.] // *British Journal of Dermatology.* – 2019. – T. 181, № 4. – C. 677–690.
91. Hughes, O. Is it really ever just acne? Considering the psychodermatology of acne / O. Hughes, A. Bewley // *Br J Dermatol.* – 2023. – Vol. 189 (S. 1). – P. 11–16.
92. Hyperandrogenism and skin: polycystic ovary syndrome and peripheral insulin resistance / S. Yarak, E. Bagatin, K. M. Hassun [et al.] // *Anais Brasileiros de Dermatologia.* – 2005. – Vol. 80 (6). – P. 395–410.
93. Identifying the impacts of acne: a delphi survey of patients and clinicians / J. Tan, M. P. Frey, D. Thiboutot [et al.] // *J Cutan Med Surg.* – 2020. – Vol. 24 (3). – P. 259–266.
94. IL-17/Th17 pathway is activated in acne lesions / H. L. Kelh  l  , R. Palatsi, N. Fyhrquist [et al.] // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9. – P. 105238.
95. IL-1   Drives inflammatory responses to *Propionibacterium acnes* in vitro and in vivo / M. Kistowska, S. Gehrke, D. Jankovic [et al.] // *J Invest Dermatol.* – 2014. – Vol. 134. – P. 677–685.

96. Immunomodulatory effects of diterpenes and their derivatives through NLRP3 inflammasome pathway: A review / M. T. Islam, S. K. Bardaweel, M. S. Mubarak [et al.] // *Front Immunol.* – 2020. – Vol. 11. – P. 572136.
97. Infection with *Opisthorchis felinus* induces intraepithelial neoplasia of the biliary tract in a rodent model / M. J. Gouveia, M. Y. Pakharukova, T. Laha [et al.] // *Carcinogenesis.* – 2017. – Vol. 38. – P. 929–937.
98. Inflammasome is activated in the liver of cholestatic patients and aggravates hepatic injury in bile duct-ligated mouse / S. Y. Cai, X. Ouyang, Y. Chen [et al.] // *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* – 2020. – Vol. 9 (4). – P. 679–688.
99. Inflammasome is activated in the liver of cholestatic patients and aggravates hepatic injury in bile duct-ligated mouse / S. Y. Cai, M. Ge, A. Mennone [et al.] // *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* – 2020. – Vol. 9 (4). – P. 679–688.
100. Inflammation. A contributor to depressive comorbidity in inflammatory skin disease / D. Farzanfar, Y. Dowlati, L. E. French [et al.] // *Skin Pharmacol Physiol.* – 2018. – Vol. 31 (5). – P. 246–251.
101. Inflammatory events are involved in acne lesion initiation / A. H. Jeremy, D. B. Holland, S. G. Roberts [et al.] // *J Invest Dermatol.* – 2003. – Vol. 121. – P. 20–27.
102. Inoue, M. NLRP3 inflammasome and MS/EAE / M. Inoue, M. L. Shinohara. – *Autoimmune Dis.* – 2013. – Vol. 2013. – P. 859145.
103. Internalized stigma in acne vulgaris and its relationship with quality of life, general health, body perception, and depression / D. Kotekoglu, A. Parlakdag, F. S. Koramaz [et al.] // *Niger J Clin Pract.* – 2020. – Vol. 23 (9). – P. 1289–1294.
104. Isotretinoin treatment upregulates the expression of p53 in the skin and sebaceous glands of patients with Acne Vulgaris / N. F. Agamia, K. F. El Mulla, N. M. Alsayed [et al.] // *Arch. Dermatol. Res.* – 2023. – Vol. 315. – P. 1355–1365.
105. K(+) efflux-independent NLRP3 inflammasome activation by small molecules targeting mitochondria / C. J. Gross, R. Mishra, K. S. Schneider [et al.] // *Immunity.* – 2016. – Vol. 45 (4). – P. 761–773.
106. Kraft, J. Management of acne / J. Kraft, A. Freiman // *Canadian Medical Association Journal.* – 2011. – Vol. 183 (7). – P. 430–435.

107. Kucharska, A. The effect of a low glycemic load diet on acne vulgaris and the fatty acid composition of skin surface triglycerides / A. Kucharska, A. Szmurło, B. Sińska // *Journal of Dermatological Treatment*. – 2018. – Vol. 29 (7). – P. 707–710.
108. Lamkanfi, M. Inflammasomes and their roles in health and disease / M. Lamkanfi, V. M. Dixit // *Annu Rev Cell Dev Biol*. – 2012. – Vol. 28. – P. 137–161.
109. Layton, A. M. Adolescent acne vulgaris: current and emerging treatments / A. M. Layton, J. Ravenscroft // *Lancet Child & Adolescent Health*. – 2023. – Vol. 7. – P. 136–144.
110. Layton, A. M. Reviewing the global burden of acne: how could we improve care to reduce the burden? / A. M. Layton, D. Thiboutot, J. Tan // *British Journal of Dermatology*. – 2021. – Vol. 184 (2). – P. 219–225.
111. Layton, A. M. Ten years' experience of oral isotretinoin for the treatment of acne vulgaris / A. M. Layton, J. M. Stainforth, W. J. Cunliffe // *J Dermatolog Treat*. – 1994. – Vol. 4 (2). – P. 2–5.
112. Leptin promotes a proinflammatory lipid profile and induces inflammatory pathways in human SZ95 sebocytes / D. Torocsik, D. Kovacs, E. Camera [et al.] // *British Journal of Dermatology*. – 2014. – Vol. 171 (6). – P. 1326–1335.
113. Leyden, J. J. The use of isotretinoin in the treatment of acne vulgaris: clinical considerations and future directions / J. J. Leyden, J. Q. Del Rosso, E. W. Baum // *J Clin Aesthet Dermatol*. – 2014. – Vol. 7 (2). – P. S3–S21.
114. Loh, K. C. Perceptions and psychosocial judgement of patients with acne vulgaris / K. C. Loh, L. C. Chan, L. F. Phang // *Med J Malaysia*. – 2020. – Vol. 75 (1). – P. 18–23.
115. López-Estebarez, J. L. Consensus-Based acne classification system and treatment algorithm for Spain / J. L. López-Estebarez, P. Herranz-Pinto, B. Dréno // *Actas Dermosifiliogr*. – 2017. – Vol. 108 (2). – P. 120–131.
116. Mahmood, S. N. Dietary acne and the role of food: An update / S. N. Mahmood, W. P. Bowe // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2021. – Vol. 84, № 6. – P. 1739–1744.
117. Makrantonaki, E. An update on the role of the sebaceous gland in the

pathogenesis of acne / E. Makrantonaki, R. Ganceviciene, C. C. Zouboulis // *Dermatoendocrinology*. – 2011. – Vol. 3 (1). – C. 41-49.

118. Manifestation of liver disease in chronic opisthorchiasis, diagnosis and prevention / N. V. Karbysheva, E. A. Bobrovsky, I. P. Saldan [et al.] // *Epidemiol Infect Dis*. – 2018. – Vol. 23 (1). – P. 40–43.

119. Melnik, B. Dietary intervention in acne: Attenuation of increased mTORC1 signaling promoted by Western diet / B. Melnik // *Dermatoendocrinol*. – 2012. – Vol. 4 (1). – P. 20–32.

120. 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 // *Exp Dermatol*. – 2009. – Vol. 18 (10). – P. 833–841.

121. Michael, K. Enhancing Bioavailability: Advances in Oral Isotretinoin Formulations / K. Michael, J. Tan // *Skin Therapy Lett*. – 2024. – Vol. 29 (5). – P. 10–12.

122. Mitochondrial damage activates the NLRP10 inflammasome / T. Prochnicki, M. B. Vasconcelos, K. S. Robinson [et al.] // *Nat Immunol*. – 2023. – Vol. 24 (4). – P. 595–603.

123. Murthy, A. S. Autoinflammatory Skin Disease: A Review of Concepts and Applications to General Dermatology / A. S. Murthy, K. Leslie // *Dermatology*. – 2016. – Vol. 232. – P. 534–540.

124. Myeloid-derived miR-223 regulates intestinal inflammation via repression of the NLRP3 inflammasome / V. Neudecker, M. Haneklaus, O. Jensen [et al.] // *J Exp Med*. – 2017. – Vol. 214 (6). – P. 1737–1752.

125. NLRP3 inflammasome activation through heart-brain interaction initiates cardiac inflammation and hypertrophy during pressure overload / Y. Higashikuni, W. Liu, G. Numata [et al.] // *Circulation*. – 2023. – Vol. 147 (4). – P. 338–355.

126. NLRP3 inflammasome blockade reduces liver inflammation and fibrosis in experimental NASH in mice / A. R. Mridha, A. Wree, A. A. B. Robertson [et al.] // *J Hepatol*. – 2017. – Vol. 66 (5). – P. 1037–1046.

127. NLRP3 inflammasome in digestive diseases: From mechanism to therapy / R. Qiang, Y. Li, X. Dai, W. Lv // *Front Immunol*. – 2022. – Vol. 13. – P. 978190.

128. NLRP3 inflammasome priming and activation in cholestatic liver injury via the sphingosine 1-phosphate/S1P receptor 2/Gα/MAPK signaling pathway / L. Hou, Z. Zhang, L. Yang [et al.] // *J Mol Med (Berl)*. – 2021. – Vol. 99 (2). – P. 273–288.

129. NLRP3 inflammasome: checkpoint connecting innate and adaptive immunity in autoimmune diseases / Y. Zhang, W. Yang, W. Li, Y. Zhao // *Front Immunol*. – 2021. – Vol. 12. – P. 732933.

130. Norris, J. F. A histological and immuno-cytochemical study of early acne lesions / J. F. Norris, W. J. Cunliffe // *Br J Dermatol*. – 1988. – Vol. 118. – P. 651–659.

131. Opisthorchiasis and Opisthorchis-associated cholangiocarcinoma in Thailand and Laos / B. Sripa, M. J. Bethony, P. Sithithaworn [et al.] // *Acta Trop*. – 2011. – Vol. 120 (1). – P. 158–168.

132. Opisthorchiasis in adults : clinical guidelines // Moscow : National scientific society of infectious diseases, 2014. – p. 53. – URL: https://nnoi.ru/uploads/files/protokoly/Opistorchoz_adult.pdf – Text : electronic.

133. Opisthorchis felinus infection and cholangiocarcinoma in the Russian Federation: a review of medical statistics / O. S. Fedorova, Y. V. Kovshirina, A. E. Kovshirina [et al.] // *Parasitol. Int*. – 2017. – Vol. 66 (4). – P. 365–371.

134. Opisthorchis felinus infection, risks, and morbidity in rural Western Siberia, Russian Federation / O. S. Fedorova, M. M. Fedotova, O. I. Zvonareva [et al.] // *PLoS Negl Trop Dis*. – 2020. – Vol. 14. – P. e0008421.

135. Opisthorchis felinus infection is a risk factor for cholangiocarcinoma in Western Siberia: a hospital-based case-control study / O. S. Fedorova, A. E. Kovshirina, Y. V. Kovshirina [et al.] // *Clin Infect Dis*. – 2023. – Vol. 76 (3). – P. 1392–1398.

136. Opisthorchis felinus, an emerging infection in Italy and its implication for the European Union / E. Pozio, O. Armignacco, F. Ferri, M. A. Gomez Morales // *Acta Trop*. – 2013. – Vol. 126. – P. 54–62.

137. Oral azithromycin pulse therapy and daily topical adapalene in the treatment of acne vulgaris: an open randomized noncomparative study / M. A. H. Chowdhury, S. Al Mamun, M. J. Uddin [et al.] // *Med. Today*. – 2017. – Vol. 28 (2). – P. 52–56.

138. Paichitrojjana, A. Oral isotretinoin and its uses in dermatology: a review / A. Paichitrojjana, A. Paichitrojjana // *Drug Des Devel Ther.* – 2023. – Vol. 17. – P. 2573–2591.
139. Pakharukova, M. Y. The liver fluke *Opisthorchis felinus*: biology, epidemiology and carcinogenic potential / M. Y. Pakharukova, V. A. Mordvinov // *Trans R Soc Trop Med Hyg.* – 2016. – Vol. 110 (1). – P. 28–36.
140. Panda, S. Deubiquitinase MYSM1 regulates innate immunity through inactivation of TRAF3 and TRAF6 complexes / S. Panda, J. A. Nilsson, N. O. Gekara // *Immunity.* – 2015. – Vol. 43 (4). – P. 647–659.
141. Podocyte-specific Nlrp3 inflammasome activation promotes diabetic kidney disease / K. Shahzad, S. Fatima, H. Khawaja [et al.] // *Kidney Int.* – 2022. – Vol. 102 (4). – P. 766–779.
142. Porphyrins produced by acneic *Cutibacterium acnes* strains activate the inflammasome by inducing K⁺ leakage / K. J. Spittaels, K. van Uytfanghe, C. C. Zouboulis [et al.] // *iScience.* – 2021. – Vol. 24. – P. 102575.
143. Practical management of acne for clinicians: An international consensus from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. / D. M. Thiboutot, B. Dréno, A. Abanmi [et al.] // *J Am Acad Dermatol.* – 2018. – Vol. 78 (2). – P. 1–23.
144. Prevalence of acne and its impact on quality of life, social appearance anxiety and treatment practices among young adults / T. A. Jisa, M. T. I. Rahat, M. S. A. Sumi [et al.] // *J Cosmet Dermatol.* – 2026. – Vol. 25 (1). – P. 70654.
145. Prevalence of adult acne in the general population: a systematic review and meta-analysis / J. Tan, S. Boyal, K. Desai, S. Knezevic // *Journal of the American Academy of Dermatology.* – 2022. – Vol. 86 (5). – P. 1123–1131.
146. *Propionibacterium acnes* activates caspase-1 in human neutrophils / B. Sahdo, E. Särndahl, F. Elgh [et al.] // *APMIS.* – 2013. – Vol. 121. – P. 652–663.
147. *Propionibacterium acnes* activates the NLRP3 inflammasome in human sebocytes / Z. J. Li, D. K. Choi, K. C. Sohn [et al.] // *J Invest Dermatol.* – 2014. – Vol. 134 (11). – P. 2747–2756.
148. *Propionibacterium acnes* induces IL-1 β secretion via the NLRP3

inflammasome in human monocytes / M. Qin, A. Pirouz, M. H. Kim [et al.] // *Journal of Investigative Dermatology*. – 2014. – Vol. 134 (2). – P. 381–388.

149. *Propionibacterium acnes*: an update on its role in the pathogenesis of acne / C. Beylot, N. Auffret, F. Poli [et al.] // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. – 2014. – T. 28, № 3. – P. 271–278.

150. *Propionibacterium acnes*-derived extracellular vesicles promote acne-like phenotypes in human epidermis / E-J. Choi, H. G. Lee, I-H. Bae [et al.] // *J Invest Dermatol*. – 2018. – Vol. 138. – P. 1371–1379.

151. Psychodermatology of acne: psychological aspects and effects of acne vulgaris / C. Stamu-O'Brien, M. Jafferany, S. Carniciu, A. Abdelmaksoud // *J Cosmet Dermatol*. – 2021. – Vol. 20 (4). – P. 1080–1083.

152. Recent advances in the mechanisms of NLRP3 inflammasome activation and its inhibitors / Y. Yang, H. Wang, M. Kouadir [et al.] // *Cell Death Dis*. – 2019. – Vol. 10. – P. 128.

153. Role of cytokines in the pathogenesis of acne / O. Demina, A. Kartelishev, E. Karpova [et al.] // *Int J Biomed*. – 2017. – Vol. 7. – P. 37–40.

154. Rueda, M. J. New insights into acne pathogenesis: A review of the role of innate immunity / M. J. Rueda // *International Journal of Dermatology*. – 2022. – Vol. 61 (12). – P. 1421–1428.

155. Severe hepatobiliary morbidity is associated with *Clonorchis sinensis* infection: the evidence from a cross-sectional community study / M. B. Qian, H. M. Li, Z. H. Jiang [et al.] // *PLoS Negl Trop Dis*. – 2021. – Vol. 15. – P. 0009116.

156. Sevimli Dikicier, B. Topical treatment of acne vulgaris: efficiency, side effects, and adherence rate / B. Sevimli Dikicier // *J. Int. Med. Res*. – 2019. – Vol. 4 (7). – P. 2987–2992.

157. Stem cell membrane-coated isotretinoin for acne treatment / S. Wang, R. Jiang, T. Meng [et al.] // *Nanobiotechnol*. – 2020. – Vol. 18 (1). – P. 106.

158. Structural basis for the oligomerization-mediated regulation of NLRP3 inflammasome activation / U. Ohto, Y. Kamitsukasa, H. Ishida [et al.] // *Proc Natl Acad Sci U S A*. – 2022. – Vol. 119 (11). – P. 2121353119.

159. Study of interleukin-1 beta expression in acne vulgaris and acne scars / Y. ElAttar, B. Mourad, H. A. Alngomy [et al.] // J Cosmet Dermatol. – 2022. – Vol. 21 (10). – P. 4864–4870.

160. Suicidal ideation, mental health problems, and social impairment are increased in adolescents with acne: A population-based study / J. A. Halvorsen, S. R. Stern, F. Dalgard [et al.] // Journal of Investigative Dermatology. – 2011. – Vol. 131 (2). – P. 363–370.

161. Sun, R. IL23 induces IL23R recycling and amplifies innate receptor-induced signalling and cytokines in human macrophages, and the IBD-protective IL23R R381Q variant modulates these outcomes / R. Sun, M. Hedl, C. Abraham // Gut. – 2020. – Vol. 69 (2). – P. 264–273.

162. Sun, S-C. The non-canonical NF- κ B pathway in immunity and inflammation / S-C. Sun // Nat Rev Immunol. – 2017. – Vol. 17. – P. 545–58.

163. Suuberg, A. Psychiatric and developmental effects of isotretinoin (retinoid) treatment for acne vulgaris / A. Suuberg // Curr. Ther. Res. Clin. Exp. – 2019. – Vol. 90. – P. 27–31.

164. Tan, J. K. Adapalene 0.1% and benzoyl peroxide 2.5%: a novel combination for treatment of acne vulgaris / J. K. Tan // Skin Therapy Lett. – 2009. – Vol. 14 (6). – P. 4–5.

165. Tanghetti, E. A. The role of inflammation in the pathology of acne / E. A. Tanghetti // J Clin Aesthet Dermatol. – 2013. – Vol. 6 (9). – P. 27–35.

166. The association between short-term ambient air pollution and acne vulgaris outpatient visits: a hospital-based time-series analysis in Xi'an / X. Li, Y. Cao, S. J. An [et al.] // Environ Sci Pollut Res Int. – 2022. – Vol. 29 (10). – P. 14624–14633.

167. The association of acne vulgaris with anxiety and depression by race: a case-control study in the all of us research program / S. D. Ragi, M. Hoang, A. D. Desai [et al.] // Int J Dermatol. – 2025. – Vol. 64 (9). – P. 1685–1687.

168. The emerging principles for acne biogenesis: a dermatological problem of puberty / A. Qidwai, M. Pandey, S. Pathak [et al.] // Human Microbiome Journal. – 2017. – Vol. 4. – P. 7–13.

169. The influence of genetics and environmental factors in the pathogenesis of acne: a twin study of acne in women / V. Bataille, H. Snieder, A. J. MacGregor [et al.] // *J Invest Dermatol.* – 2002. – Vol. 119 (6). – P. 1317–1322.

170. The NLR gene family: from discovery to present day / W. C. Chou, S. Jha, M. W. Linhoff, J. P. Ting // *Nat Rev Immunol.* – 2023. – Vol. 23 (10). – P. 635–654.

171. The NLRP3 inflammasome: An overview of mechanisms of activation and regulation / N. Kelley, D. Jeltima, Y. Duan [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2019. – Vol. 20. – P. 3328.

172. The NLRP3 inflammasome: contributions to inflammation-related diseases / Y. Chen, X. Ye, G. Escames [et al.] // *Cell Mol Biol Lett.* – 2023. – Vol. 28 (1). – P. 51.

173. The prevalence, risk factors, and psychosocial impacts of acne vulgaris in medical students: a literature review / M. Sachdeva, J. Tan, J. Lim [et al.] // *Int J Dermatol.* – 2021. – Vol. 60 (7). – P. 792–798.

174. The role of NLRP3 inflammasome in infection-related, immune-mediated and autoimmune skin diseases / D. Wang, B. Duncan, X. Li [et al.] // *J Dermatol Sci.* – 2020. – Vol. 98. – P. 146–151.

175. The selective NLRP3 inflammasome inhibitor MCC950 alleviates cholestatic liver injury and fibrosis in mice / J. Qu, Z. Yuan, G. Wang [et al.] // *Int Immunopharmacol.* – 2019. – Vol. 70. – P. 147–155.

176. The skin microbiome: a new actor in inflammatory acne / B. Dréno, M. A. Dagnelie, A. Khammari, S. Corvec // *Am. J. Clin. Dermatol.* – 2020. – Vol 21 (Suppl 1). – P. 18–24.

177. The use of hormonal agents in the treatment of acne / L. A. Hassoun, D. S. Chahal, R. K. Sivamani, L. N. Larsen // *Semin. Cutan. Med. Surg.* – 2016. – Vol. 35 (2). – P. 68–73.

178. The world largest focus of the Opisthorchiasis in the Ob-Irtysh basin, Russia, caused by *Opisthorchis felinus* / A. V. Simakova, I. B. Babkina, N. V. Poltoraskaya [et al.] // *Rural health* / ed. U. Bacha. – Rijeka : IntechOpen, 2020. – 00 p.

179. Therapeutic potential of the target on NLRP3 inflammasome in multiple sclerosis / S. Shao, C. Chen, G. Shi [et al.] // *Pharmacol Ther* – 2021. – Vol. 227. –

P. 107880.

180. TLR-2 recognizes *Propionibacterium acnes* CAMP factor 1 from highly inflammatory strains / C. Lheure, P. A. Grange, G. Ollagnier [et al.] // *PLoS One*. – 2016. – Vol. 11. – P. 0167237.

181. TNIP1 regulates *Cutibacterium acnes*-induced innate immune functions in epidermal keratinocytes / L. Erdei, B. S. Bolla, R. Bozó [et al.] // *Front Immunol*. – 2018. – Vol. 9. – P. 2155.

182. Tobiasz, A. *Acne vulgaris* – novel treatment options and factors affecting therapy adherence: a narrative review / A. Tobiasz, D. Nowicka, J. C. Szepietowski // *Journal of Clinical Medicine*. – 2022. – Vol. 11 (24). – P. 7535.

183. Toll-like receptor 2 and 4 in *acne vulgaris*: The crosstalk between *Cutibacterium acnes* and innate immunity / Z. J. Li, D. K. Choi, K. C. Sohn [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2021. – Vol. 22 (15). – P. 8204.

184. Toll-like receptor 2 plays a critical role in pathogenesis of *acne vulgaris* / B. Zhang, Y. M. Choi, J. Lee [et al.] // *Biomed Dermatol*. – 2019. – Vol. 3. – P. 1–6.

185. Transcriptomics and quantitative proteomics reveal changes after second stimulation of bone marrow-derived macrophages from lupus-prone MRL/lpr mice / K. Chen, T. Wu, D. Wang [et al.] // *Front Immunol*. – 2022. – Vol. 13. – P. 1004232.

186. Treatment modalities for *acne* / L. Fox, C. Csongradi, M. Aucamp [et al.] // *Molecules*. – 2016. – Vol. 21. – P. 1–20.

187. TRIM28 SUMOylates and stabilizes NLRP3 to facilitate inflammasome activation / Y. Qin, Q. Li, W. Liang [et al.] // *Nat Commun*. – 2021. – Vol. 12 (1). – P. 4794.

188. Ubiquitination of ATF6 by disease-associated RNF186 promotes the innate receptor-induced unfolded protein response / K. Ranjan, M. Hedl, S. Sinha [et al.] // *J Clin Invest*. – 2021. – Vol. 131 (17). – P. 145472.

189. Ultrasonography assessment of hepatobiliary abnormalities in 3359 subjects with *Opisthorchis viverrini* infection in endemic areas of Thailand / E. Mairiang, T. Laha, J. M. Bethony [et al.] // *Parasitol Int*. – 2012. – Vol. 61. – P. 208–211.

190. Understanding the impact of *acne vulgaris* and associated psychological

distress on self-esteem and quality of life via regression modeling with CADI, DLQI, and WHOQoL / A. S. M. Morshed, T. Noor, M. A. Uddin Ahmed [et al.] // Sci Rep. – 2023. – Vol. 13 (1). – P. 21084.

191. Unified polymerization mechanism for the assembly of ASC-dependent inflammasomes / A. Lu, V. G. Magupalli, J. Ruan [et al.] // Cell. – 2014. – Vol. 156 (6). – P. 1193–1206.

192. Xiao, L. Cryo-EM structures of the active NLRP3 inflammasome disc / L. Xiao, V. G. Magupalli, H. Wu // Nature. – 2023. – Vol. 613 (7944). – P. 595–600.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

1.	Рисунок 1 – Дизайн исследования.	С. 34
2.	Рисунок 2 – Соотношение пациентов по возрасту в исследуемых группах.	С. 49
3.	Рисунок 3 – Схема влияния акне и хронического описторхоза на психоэмоциональное состояние пациентов.	С. 68
4.	Таблица 1 – Определение степени тяжести акне по шкале Investigator's Global Assessment (IGA)	С. 36
5.	Таблица 2 – Количество пациентов, прошедших и не прошедших противогельминтную терапию в зависимости от степени тяжести ..	С. 43
6.	Таблица 3 – Распределение пациентов по полу в исследуемых группах.	С. 48
7.	Таблица 4 – Соотношение степени тяжести акне у пациентов в группах.	С. 49
8.	Таблица 5 – Сравнительная характеристика ДИКЖ в исследуемых группах.	С. 50
9.	Таблица 6 – Сравнительная характеристика индекса CADI в исследуемых группах.	С. 50
10.	Таблица 7 – Сравнительная характеристика индекса APSEA в исследуемых группах.	С. 51
11.	Таблица 8 – Уровень IL-1 β в сыворотке крови у пациентов исследуемых групп.	С. 52
12.	Таблица 9 – Уровень IL-1 β в сыворотке крови у пациентов с акне в зависимости от степени тяжести и наличия описторхоза.	С. 53
13.	Таблица 10 – Биохимические показатели пациентов подгруппы А + О1 до назначения противогельминтной терапии.	С. 54
14.	Таблица 11 – Биохимические показатели пациентов подгруппы А + О1 до назначения системного изотретиноина.	С. 55
15.	Таблица 12 – Динамика степени тяжести акне на фоне системной	

	терапии у пациентов подгруппы А + О1.....	С. 56
16.	Таблица 13 – Динамика побочных эффектов системного изотретиноина у пациентов подгруппы А + О1 (% ± m)	С. 57
17.	Таблица 14 – Динамика клинической картины акне в течение 18 месяцев наблюдения у пациентов подгруппы А + О1.....	С. 57
18.	Таблица 15 – Динамика биохимических показателей крови у пациентов подгруппы А + О2 в период лечения системным изотретиноином.	С. 59
19.	Таблица 16 – Динамика степени тяжести акне на фоне системной терапии у пациентов подгруппы А + О2.....	С. 60
20.	Таблица 17 – Динамика побочных эффектов системного изотретиноина у пациентов подгруппы А + О2 (% ± m)	С. 60
21.	Таблица 18 – Динамика клинической картины акне в течение 18 месяцев наблюдения у пациентов подгруппы А + О2.....	С. 61

ПРИЛОЖЕНИЕ А

(справочное)

Индивидуальная карта пациента

ФИО пациента:				Результаты дуоденального зондирования: Оп+/Оп–			
Пол:				Уровень IL-1β:			
Возраст:				Степень тяжести акне IGA, балл:			
Валидированные опросники, балл				До терапии:			
ДИКЖ до терапии: через 18 мес.				Через 1 месяце терапии:			
CADI:				Через 3 месяца терапии:			
APSEA:				Через 6 месяцев терапии:			
Терапия акне: да/нет				Через 18 месяцев терапии:			
Адапален:				Биохимический анализ крови: до, через 1, 3, 6 месяцев терапии:			
Бензоилпероксид:				АЛТ:			
Клиндамицина фосфат:				АСТ:			
Азелаиновая кислота:				Креатинин:			
Антибактериальная терапия:				Щелочная фосфатаза:			
Системный изотретиноин:				Холестерин:			
Блокаторы андрогенных рецепторов:				Триглицериды:			
Побочные эффекты терапии: через 1,3 и 6 месяцев:							
Хейлит:				Сухость слизистой носа:			
Ретиноидный дерматит:				Сухость слизистой глаз:			
Миалгии:				Носовые кровотечения:			
Противогельминтная терапия: да/нет				Системный изотретиноин: Старт: Через 1 месяц: Кумулятивная:			

ПРИЛОЖЕНИЕ Б**(справочное)****Дерматологический индекс качества жизни (ДИКЖ)****ОПРОСНИК****ПО КАЧЕСТВУ ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИМИ
ЗАБОЛЕВАНИЯМИ**

Номер пациента: _____

ФИО доктора: _____

Дата заполнения (дд.мм.гггг): _____

Визит N _____

Цель этого опросника - оценить, какое влияние оказывало на Вашу жизнь кожное заболевание НА ПРОТЯЖЕНИИ ПОСЛЕДНЕЙ НЕДЕЛИ. Пожалуйста, отметьте галочкой одну ячейку для каждого вопроса.

1. На протяжении последней недели насколько сильно беспокоили Вас зуд, чувствительность, болезненность или жжение кожи?

Очень сильно

Сильно

Незначительно

Совсем нет

2. На протяжении последней недели насколько сильно Вы чувствовали смущение или неловкость из-за состояния Вашей кожи?

Очень сильно

Сильно

Незначительно

Совсем нет

3. На протяжении последней недели насколько сильно состояние Вашей кожи мешало Вашим походам за покупками, уходу за домом или садом?

Очень сильно

Сильно

Незначительно

Совсем нет

Ко мне не относится

4. На протяжении последней недели насколько сильно состояние Вашей кожи влияло на выбор одежды, которую Вы надевали?

Очень сильно

Сильно

Незначительно

Совсем нет

Ко мне не относится

5. На протяжении последней недели насколько сильно состояние Вашей кожи влияло на Вашу социальную жизнь или досуг?

Сильно

Незначительно

Совсем нет

Ко мне не относится

6. На протяжении последней недели насколько сильно состояние Вашей кожи затрудняло Ваши занятия спортом?

Сильно

Незначительно

Совсем нет

Ко мне не относится

7. На протяжении последней недели полностью ли состояние Вашей кожи не позволяло Вам работать или учиться?

Да

Нет

Ко мне не относится

8. На протяжении последней недели насколько сильно состояние Вашей кожи создавало проблемы с Вашим партнером(-шей) или Вашими близкими друзьями или родственниками?

Очень сильно

Сильно

Незначительно

Совсем нет

Ко мне не относится

9. На протяжении последней недели насколько сильно состояние Вашей кожи было причиной Ваших каких бы то ни было сексуальных проблем?

Очень сильно

Сильно

Незначительно

Совсем нет

Ко мне не относится

10. На протяжении последней недели насколько сильно лечение Вашего кожного заболевания создавало Вам сложности, например, создавало беспорядок в доме или отнимало время?

Очень сильно

Сильно

Незначительно

Совсем нет

Ко мне не относится

Пожалуйста, проверьте, ответили ли Вы на КАЖДЫЙ вопрос. Спасибо.

Подпись _____

Ключ (интерпретация) и пояснения

Оценка влияния на качество жизни в баллах: 3 балла - очень сильно, 2 балла - достаточно сильно, 1 - незначительно, 0 баллов - нет влияния на качество жизни. Максимальная сумма баллов при ответах на вопросы - 30. Трактовка ответа на вопрос 7: да - 3 балла, нет - 0 баллов.

Общая сумма баллов: 0 - 1 балла - нет влияния на качество жизни пациента, контроль над болезнью; 2 - 5 баллов - небольшое влияние; 6 - 10 баллов - среднее нарушение качества жизни; 11 - 20 баллов - очень сильное влияние на качество жизни; 21 - 30 баллов свидетельствует о чрезвычайно сильном влиянии на жизнь пациента.

ПРИЛОЖЕНИЕ В
(справочное)
CADI -Cardiff Acne Disability Index

Шкала CADI. Кардиффский индекс акне-инвалидизации

Ваш пол _____

Сколько Вам полных лет? _____

Вы испытывали за последний месяц чувства агрессии, расстройства или стеснения из-за прыщей на коже?

Очень часто

Часто

Редко

Совсем нет

Как Вы думаете, за последний месяц прыщи мешали Вашей социальной жизни, общению в компании или с лицами противоположного пола?

Очень сильно мешали всему этому

Заметно мешали многим из этих возможностей

Мешали изредка, и не всему из этого

Вовсе нет

Приходилось ли Вам из-за прыщей на коже избегать общественных раздевалок или не надевать купальный костюм за последний месяц?

Все это время

Большую часть времени

Изредка

Совсем нет

Как бы Вы описали свои чувства по поводу вида Вашей кожи за последний месяц?

Очень тяжелые, печальные, депрессивные

Как правило, беспокойность

Обеспокоенность, но лишь изредка

Без проблем

Насколько, по-Вашему, плохо дело с кожей именно сейчас?

Так плохо, что хуже не бывает

Это очень большая проблема для меня

Это проблема, но не большая

Это для меня не проблема

ПРИЛОЖЕНИЕ Г**(справочное)****APSEA – Assesment of Phychological and Social Effects of Acne****APSEA: Assessment of Psychological and Social Effect of Acne**

Ваш пол _____

Сколько Вам полных лет? _____

За прошедшую неделю

Тревожные мысли беспокоят меня

Большую часть времени

Много времени

Время о времени

Лишь иногда

Я могу успокоиться и расслабиться

Обычно

Иногда

Редко

Совсем не могу

**Я чувствую себя беспокойно, как будто мне надо
куда-то идти, торопиться**

Очень сильно

Действительно сильно

Не очень сильно

Я чувствую себя беспомощной и ненужной

Никогда ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ Всегда

**Насколько состояние Вашей кожи ограничило данный вид
Вашей деятельности или сделало это трудным или неудобным, либо менее
приятным с тех пор, как у Вас есть угревая сыпь?**

Укажите наиболее подходящую степень оценки.

Поход за покупками

Никогда ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ Всегда

Общение с друзьями

Никогда ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ Всегда

Поездка на выходные, каникулы, за город

Никогда ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ Всегда

Обед в ресторане, в гостях

Никогда ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ Всегда

Использование пляжных кабин, раздевален, бассейна

Никогда ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ Всегда

**Помешает ли, по Вашему мнению,
Ваша внешность шансам на получение работы?**

Нет, не помешает ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ ○ Уверена в этом