

*Острецова М.Н.<sup>1</sup>, Снарская Е.С.<sup>1</sup>, Ткаченко С.Б.<sup>2</sup>, Алленова А.С.<sup>3</sup>*

## ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ГИАЛУРОНИДАЗЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ПОСТАКНЕ

<sup>1</sup> Кафедра кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), 119991, г. Москва, Россия;

<sup>2</sup> Кафедра клинической физиологии и функциональной диагностики ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, 125993, г. Москва, Россия;

<sup>3</sup> Научно-исследовательский отдел иммунозависимых дерматозов Научно-технологического парка биомедицины ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), 119991, г. Москва, Россия

*Симптомокомплекс постакне является частым следствием вульгарных угрей. Несмотря на большое количество исследований по данной проблеме, очевидна необходимость поиска и разработки новых методов лечения.*

**Материал и методы.** Проведено рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое, сравнительное исследование в параллельных группах. 78 пациентов в возрасте от 18 до 35 лет с акне (средней и тяжелой степени) и постакне методом рандомизации были разделены на две группы: 1-я группа (n = 39) получала бовгиалуронидазу азоксимер (БГА) в дозе 3000 МЕ, 2-я группа (n = 39) – плацебо. Внутри данных групп пациенты были разделены на подгруппы в зависимости от метода введения препарата: препарат или плацебо вводили или внутримышечно в область ягодичной мышцы (10 инъекций 1 раз в 3 дня) или методом ультрафонофореза (УФФ) (15 процедур ежедневно). Патоморфологическое состояние кожи оценивали методом конфокальной лазерной сканирующей микроскопии (КЛСМ) *in vivo* (VivaScore 1500, “Lucid Inc.”, США), микроциркуляторного русла – методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) (ЛАКК-01, НПП «ЛАЗМА», Россия). Ключевым критерием эффективности было определение количества элементов постакне по Международной качественной классификации постакне (Qualitative scarring grading system) и Международной количественной классификации постакне (Goodman’s quantitative global acne scarring system).

**Результаты.** При применении БГА улучшение наблюдалось у 84,6%, значительное улучшение – у 5,13% пациентов. В группе пациентов, получавших плацебо, улучшение достигнуто лишь у 5,12%. В целом эффективность применения БГА методом УФФ сопоставима с таковой при внутримышечном введении. Установлено статистически значимое изменение показателя микроциркуляции, нормализация показателей микрокровотока. В группе плацебо динамика показателей микрокровотока была менее выраженной. По результатам КЛСМ в группе БГА в области рубца выявлено значительное уменьшение фиброза и воспалительной инфильтрации. В области воспалительных элементов наблюдалось уменьшение фиброобразования и степени расширения сосудов. В группе плацебо указанные изменения были выражены в меньшей степени.

**Ключевые слова:** вульгарные угри; постакне; рубцы; бовгиалуронидаза азоксимер; гиалуронидаза; конфокальная лазерная сканирующая микроскопия; лазерная доплеровская флоуметрия.

**Для цитирования:** Острецова М.Н., Снарская Е.С., Ткаченко С.Б., Алленова А.С. Особенности применения препарата гиалуронидазы для лечения и профилактики постакне. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2017; 20(4): 209-213. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9588-2017-20-4-209-213>

*Ostretsova M.N.<sup>1</sup>, Snarskaya E.S.<sup>1</sup>, Tkachenko S.B.<sup>2</sup>, Allenova A.S.<sup>3</sup>*

## FEATURES OF THE APPLICATION OF ENZYME PREPARATIONS FOR THE TREATMENT AND PREVENTION OF POSTACNE

<sup>1</sup> Department of Skin and Venereal Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991, Russian Federation;

<sup>2</sup> Department of Clinical Physiology and Functional Diagnostics, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, 125993, Russian Federation;

<sup>3</sup> Research Department of Immune Dependent Dermatoses at the Science and Technology Park of biomedicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991, Russian Federation

*Postacne is a frequent consequence of vulgar acne. In our research the possibility of using hyaluronidase-based medication with prolonged action was considered.*

**Materials and methods.** Type of study: randomized, double-blind, placebo-controlled, comparative in parallel groups. 78 patients aged 18 to 35 years with moderate and severe acne vulgaris and postacne

scarring were observed, patients were divided into 2 groups of 39 each by randomization. The first group received Bovhyaluronidase + Azoximer (HA) 3000 ME, the second group received a placebo. In accordance with the method of administration within the groups, patients were divided into subgroups. The drug or placebo was administered by intramuscular injection into the gluteus muscle ( $N = 10$ , 1 per 3 days) or by ultraphonophoresis ( $N = 15$ , daily). Evaluation of the skin was performed by confocal laser scanning microscopy (CLSM) *in vivo* (VivaScope 1500, "Lucid Inc.", USA) and laser Doppler flowmetry (LDF) (LAKK-01 laser capillary blood flow analyzer, "LAZMA", Russia). The effectiveness was evaluated by the Qualitative scarring grading system and Goodman's quantitative global acne scarring system.

**Results.** With the use of Bovhyaluronidase + Azoximer 3000 ME improvement was in 84.6%, 5.13% of patients had a significant improvement. In the placebo group the reduction of indices was insignificant. In the drug group a statistically significant change in the microcirculation index (flux) was established. In the placebo group the dynamics of flux was less pronounced. CLSM results showed a significant decrease in fibrosis and inflammatory infiltration in the scar area in the BGA group. In inflammatory areas was reduction of fibrosis and vasodilation. In the placebo group these changes were less pronounced.

**Keywords:** acne vulgaris; acne scarring; confocal laser scanning *in vivo* microscopy; laser Doppler flowmetry; Bovhyaluronidase + Azoximer.

**For citation:** Ostretsova M.N., Snarskaya E.S., Tkachenko S.B., Allenova A.S. Features of the use of the hyaluronidase-based preparation for the treatment and prevention of postacne scarring. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases (Rossiyskii Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Boleznei)*. 2017; 20(4): 209-213. (in Russian). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9588-2017-20-4-209-213>

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Acknowledgments.** The article had no sponsorship.

Received 10 June 2017

Accepted 26 June 2017

В настоящее время вульгарные угри (акне) и постакне по-прежнему характеризуются не только широкой распространенностью, но и значимым влиянием на психоэмоциональную сферу пациентов. Несмотря на значительное количество исследований и публикаций, посвященных данной проблеме, разработка новых схем лечения остается значимой и актуальной.

В последние годы появляется все больше работ, касающихся коррекции последствий длительной персистенции и неадекватного лечения вульгарных угрей, объединенных термином «симптомо-комплекс постакне» [1–3]. В данное понятие входит целый ряд патоморфологических изменений: гиперпигментация, атеромы, милиумы, патологические рубцы. Последние заслуживают особого внимания дерматологов, так как представляют собой медико-социальную проблему, приводя к резкому снижению качества жизни, развитию психосоматических расстройств и значительной социальной дезадаптации пациентов. Рубцовые изменения наблюдаются у 95% пациентов с угревой болезнью, однако наиболее активная обращаемость пациентов по этому поводу отмечается через 10–12 мес и позже, после формирования рубцов [1].

Современная дерматология располагает определенным спектром методов коррекции постакне, такими как лазерная аблятивная шлифовка, термокоагуляция, диатермокоагуляция, криодеструкция, физиотерапевтические методики, субцизия, хирургическое иссечение, различные инъекционные методики [4]. Некоторые из этих методов позволяют достичь удовлетворительных результатов, однако единой утвержденной концепции ведения пациентов с постакне нет. Наиболее серьезную доказательную базу при лечении пациентов с одновременно протекающим акне и рубцами постакне имеет диодный лазер 1450 нм [5], при постакне без воспалительных элементов акне – фракционный фототермолиз [1, 6].

Важным является тот факт, что превалирующее большинство этих методов направлены на уже существующие высыпания и не предусматривают мероприятий по профилактике процессов

патологического рубцевания. Поэтому особое значение имеет поиск препаратов и методов, которые при своевременном включении в общепринятые схемы лечения вульгарных угрей позволяют вернуть процесс патологического ранозаживления в физиологичное русло, предотвратить формирование и скорректировать сформировавшиеся патологические рубцы в эстетически значимых зонах кожного покрова, таких как лицо, область декольте и спины.

Таким многофункциональным средством можно считать ферментный препарат бовгиалуронидаза азоксимер (БГА), представляющий собой конъюгат фермента гиалуронидазы с высокомолекулярным носителем азоксимером, оказывающим противовоспалительное действие, что дает ему значительное преимущество перед монопрепаратами гиалуронидазы. Сам фермент гиалуронидаза – универсальное средство воздействия на соединительную ткань. Специфическим субстратом тестикулярной гиалуронидазы являются основные вещества соединительной ткани – гликозаминогликаны (ГАГ): гиалуроновая кислота, хондроитин, хондроитин-4-сульфат, хондроитин-6-сульфат, выполняющие роль цементирующего вещества соединительной ткани. Под действием гиалуронидазы ГАГ теряют вязкость, следствием этого становится увеличение проницаемости тканевых барьеров, повышение эластичности рубцовой ткани, гиалуроновая кислота становится не способной к связыванию воды, и как следствие облегчается движение жидкости в межклеточном пространстве, уменьшается отечность ткани, рассасываются гематомы. Хондроитинсульфаты при деполимеризации теряют способность связывать ионы металлов. Также деполимеризация ГАГ предотвращает образование коллагеновых волокон [7]. Другими преимуществами применения данного ферментного препарата можно считать атравматичность методов его введения, минимальные побочные явления, отсутствие реабилитационного периода, относительно невысокую стоимость.

Цель исследования – разработка патогенетического метода коррекции и профилактики развития симптомокомплекса постакне на основании изучения эффективности конъюгированного препарата гиалуронидазы у пациентов с вульгарными угрями средней и тяжелой степени.

Применение неинвазивных методов обследования является одной из актуальных тенденций современной дерматологии. Эти методы позволяют провести морфофункциональную оценку кожного покрова без нарушения целостности, а также эффективность проводимого лечения [8].

Конфокальная лазерная сканирующая микроскопия (КЛСМ) *in vivo* – метод неинвазивной диагностики, который позволяет оценивать строение структур кожи прижизненно без нарушения целостности кожных покровов в четырех измерениях (глубина, ширина, длина, время) в режиме реального времени, а также в ходе лечения неоднократно контролировать процессы заживления и регенерации тканей. КЛСМ дает возможность получать

#### Для корреспонденции:

Острецова Мария Николаевна, аспирант кафедры кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, Россия. E-mail: [mostretsova@gmail.com](mailto:mostretsova@gmail.com).

#### For correspondence:

Ostretsova Mariya N., dermatologist, postgraduate student, of department of skin and venereal diseases of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, 119991, Russian Federation. E-mail: [mostretsova@gmail.com](mailto:mostretsova@gmail.com).

#### Information about authors:

Ostretsova M.N., <http://orcid.org/0000-0003-3386-1467>;  
Snarskaya E.S., <http://orcid.org/0000-0002-7968-7663>;  
Tkachenko S.B., <http://orcid.org/0000-0001-6223-3692>;  
Allenova A.S., <http://orcid.org/0000-0003-0751-0073>.



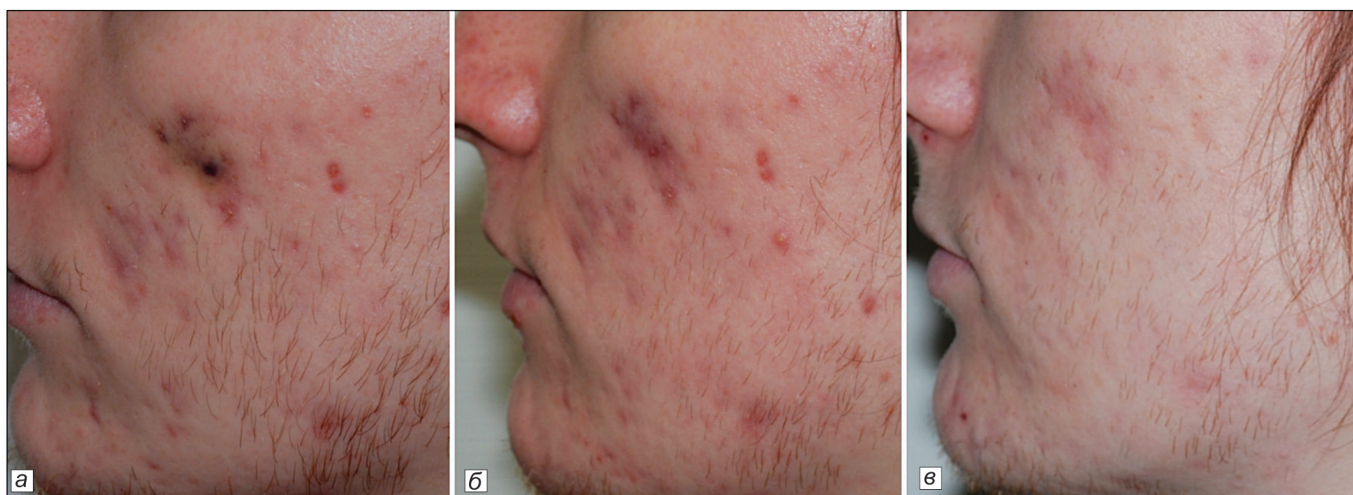


Рис. 1. Пациент И., 20 лет, до (а), по завершении (б) и через 4 нед (в) после курса лечения БГА методом УФФ в количестве 15 процедур, проводимых ежедневно.

изображения эпидермиса и поверхностной части дермы с разрешением, близким к традиционной световой микроскопии: можно не только визуализировать придатки кожи, но и различить клетки различных слоев эпидермиса, волокна сосочкового слоя дермы, микроциркуляторное русло дермы. В отдельных случаях можно оценить морфологические особенности некоторых видов клеток [9]. Среди преимуществ метода следует отметить быстроту получения результата обследования по сравнению с классическим патогистологическим исследованием, неинвазивность метода, безболезненность для пациента [10, 11].

Для КЛСМ используют диодный лазер с длиной волны 830 нм и силой до 22 мВт, что позволяет получить прижизненное изображение кожи на клеточном уровне и распознать наличие признаков воспаления, изменений в стенке фолликула как в визуальном еще не измененной коже, так и в патологическом очаге [12].

Имеются сообщения о применении КЛСМ для диагностики изменений склонной к акне кожи. М. Manfredini и соавт. [13] показали, что в отличие от кожи обследуемых из группы здоровых лиц (контроля) для непораженной кожи больных акне отличительным признаком было наличие светлого концентрического вещества, что соответствовало скоплению кератина и часто наблюдалось вокруг сально-волосяного фолликула. Данная находка в очередной раз подтверждает наличие фолликулярного гиперкератоза как одного из патогенетических факторов риска развития акне. В другом исследовании этих авторов показана возможность применения метода КЛСМ для мониторинга

изменений, происходящих в коже больных вульгарными угрями и оценки эффективности проводимой терапии [13].

## Материал и методы

Проведено рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое, сравнительное исследование в параллельных группах.

Работу выполняли с соблюдением этических принципов, предусмотренных Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации [14].

Под нашим наблюдением находились 78 пациентов с вульгарными угрями средней и тяжелой степени и симптомокомплексом постакне (53 женщины и 25 мужчин) в возрасте от 18 до 35 лет (средний возраст  $23,8 \pm 4,81$  года). Длительность заболевания в среднем составила  $7,92 \pm 4,83$  года. Дебют заболевания отмечен в возрасте от 11 до 26 лет (в среднем  $15,89 \pm 3,39$  года). Методом рандомизации пациентов разделили на 2 группы по 39 человек: 1-я группа получила БГА 3000 МЕ, 2-я группа – плацебо.

В соответствии с методом введения внутри групп пациентов разделили на подгруппы. Больные из подгруппы 1а ( $n = 20$ ) и 2а ( $n = 19$ ) получали препарат или плацебо соответственно путем внутримышечного введения в область ягодичной мышцы, лица из подгруппы 1б ( $n = 19$ ) и 2б ( $n = 20$ ) получали препарат/плацебо методом ультрафонофореза (УФФ). Курс лечения методом внутримышечных инъекций состоял из 10 процедур с интервалом между инъекциями 3 дня. Метод введения препарата с применением УФФ состоял из 15 процедур, проводимых ежедневно.



Рис. 2. Пациент Н., 18 лет, до (а), по завершении (б) и через 4 нед (в) после курса лечения БГА – 10 инъекций внутримышечно с интервалом 3 дня.



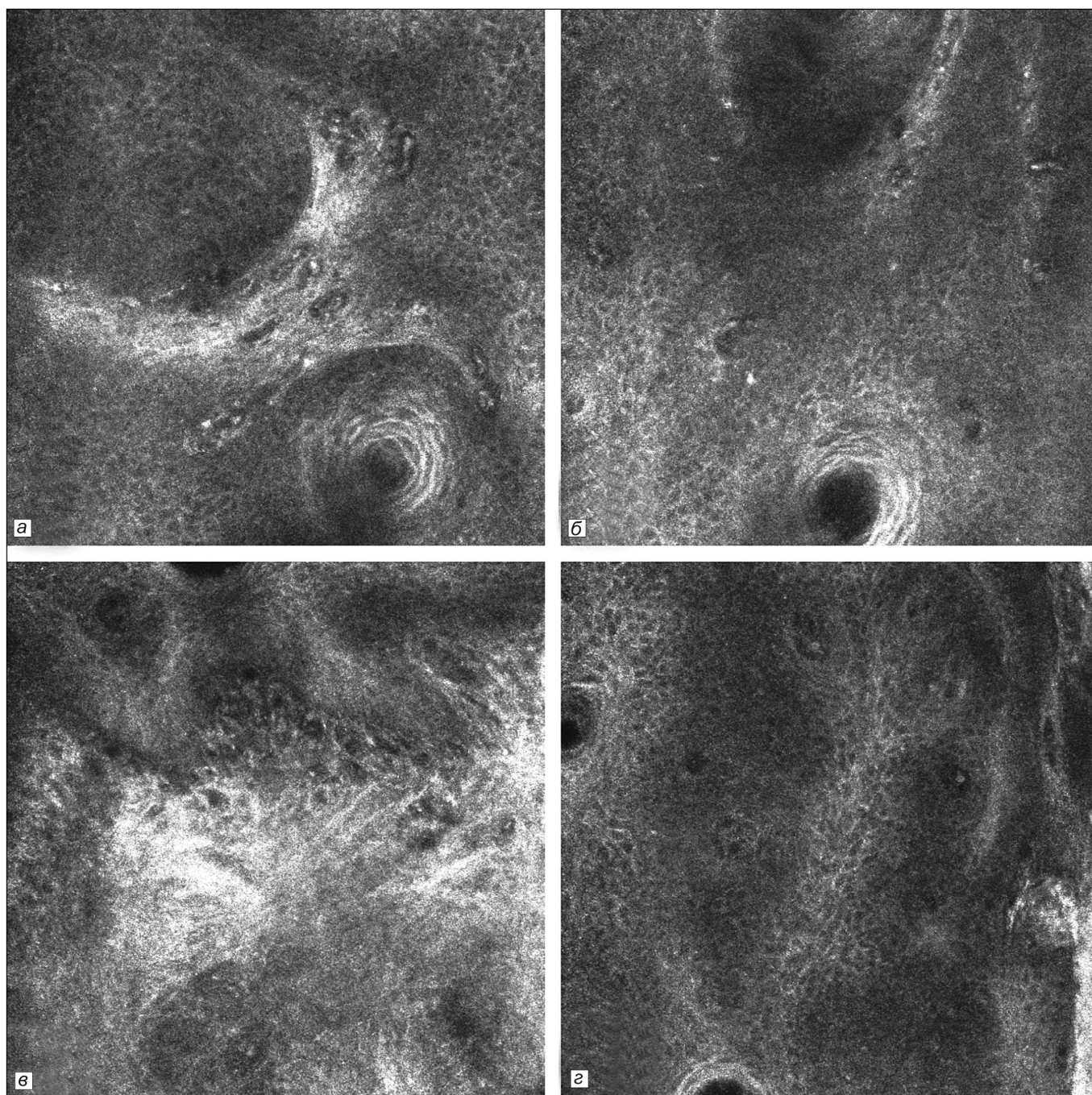


Рис. 3. Морфологические изменения в коже по данным КЛСМ. В области воспаления до лечения (а) наблюдаются расширенные сосуды, заметны небольшие участки фиброзирования, после лечения (б) препаратом гиалуронидазы заметно уменьшение количества расширенных сосудов, участки фиброза отсутствуют. В области рубца (в) до лечения отмечается выраженный фиброз и воспалительная инфильтрация, после лечения (г) – значительное уменьшение количества фиброзных волокон, практически полное исчезновение инфильтрации.

Всем пациентам выполняли тщательное комплексное клинико-лабораторное обследование до назначения лечения, по окончании курса и через 1 мес после лечения. Для оценки переносимости и безопасности препарата проводили биохимический анализ крови (до и по окончании курса). Патоморфологическое состояние кожи в очагах поражения оценивали методом КЛСМ *in vivo* аппаратом VivaScore 1500 (“Lucid Inc.”, США). Для оценки состояния микроциркуляторного русла до и после терапии использовали метод лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) с помощью лазерного анализатора капиллярного кровотока ЛАКК-01. Производили стандартную запись доплерограммы, анализ частотных составляющих ЛДФ-сигнала.

Для оценки степени влияния заболевания на качество жизни и его мониторинга в динамике использовали опросник «Дерматологический индекс качества жизни» (ДИКЖ). С целью объективного контроля эффективности применения БГА пациентов фотографиро-

вали до, по окончании и через 1 мес после курса лечения. Клинический диагноз всем пациентам был установлен на основании данных анамнеза, клинической картины и результатов обследования.

Все пациенты получали стандартную терапию, предусмотренную протоколом лечения вульгарных угрей в зависимости от степени тяжести заболевания (антибактериальная, ретиноиды, топическая терапия).

Первичным критерием эффективности было определение количества элементов постакне при объективном осмотре и по данным фотографий в динамике в соответствии с Международной качественной классификацией постакне (Qualitative scarring grading system) и Международной количественной классификацией постакне (Quantitative scarring grading system (Goodman’s quantitative global acne scarring system)). В соответствии с процентным изменением показателей количественной шкалы постакне по D. Goodman и соавт. [15] эффектив-



ность проведенного курса лечения оценивали следующим образом: менее 20% – отсутствие эффекта, 20–50% – улучшение, 50–75% – значительное улучшение, 75% и более – клиническая ремиссия.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью статистической программы SPSS, Microsoft Office Excel 2013. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

При определении степени тяжести симптомокомплекса постакне по классификации D. Goodman и соавт. [15, 16] установлено, что рубцы I уровня поражения встречались у всех 78 больных, II уровня у 74 (94,4%) больных, III уровня у 22 (28,9%), IV уровня у 14 (17,8%). При этом суммарный индекс выраженности рубцов постакне по Международной количественной классификации постакне по D. Goodman и соавт. [16] составил  $11,8 \pm 4,97$  балла.

При применении БГА путем внутримышечного введения в количестве 10 процедур с интервалом между инъекциями 3–4 дня и с помощью метода УФФ в количестве 15 процедур, проводимых ежедневно, улучшение отмечено у 84,6% пациентов, значительное улучшение – у 5,13%, что подтверждается статистически значимой редукцией индекса постакне (до лечения  $15,28 \pm 7,58$  балла, через 1 мес после завершения курса лечения  $11,23 \pm 6,9$  балла;  $p < 0,05$ ). В группе пациентов, получавших плацебо, редукция индексов менее выражена: до лечения  $13,92 \pm 5,07$  балла, через 1 мес после лечения  $13,51 \pm 5,29$  балла. В целом эффективность применения БГА методом УФФ сопоставима с таковой при внутримышечном введении (рис. 1, 2).

После проведенной терапии у всех больных наблюдалась коррекция показателей микроциркуляции (ПМ) за счет снижения и нормализации показателей активных и пассивных компонентов. На фоне лечения препаратом установлено статистически значимое изменение ПМ с  $20,09 \pm 1,74$  до  $15,2 \pm 2,1$  перф. ед. (перфузионных единиц) ( $p = 0,01$ ) и приближение его к показателям группы здоровых добровольцев ( $15,25 \pm 1,41$  перф. ед.); отмечена нормализация частотных показателей микрокровотока. В группе, получавшей плацебо, динамика ПМ была менее выраженной, повышенный уровень ПМ сохранялся и через 1 мес после окончания лечения, статистически значимых изменений частотных показателей не обнаружено.

По результатам КЛСМ, проведенной до и через 1 мес после лечения среди пациентов, получавших БГА, в области рубца до лечения наблюдались признаки выраженного фиброза (рис. 2, а, б) и воспалительной инфильтрации, после лечения – значительное уменьшение количества фиброзных волокон, практически полное исчезновение инфильтрации. В области воспалительных элементов у пациентов этой группы до лечения обнаруживали расширенные сосуды (см. рис. 1, а, б), были заметны небольшие участки фиброзирования, после лечения было заметно уменьшение количества расширенных сосудов, отсутствие участков фиброза. В группе, получавшей плацебо, признаки перифолликулярной инфильтрации и расширенные сосуды сохранялись. Кроме того, отмечалась тенденция к сохранению избыточного количества волоконистых структур (рис. 3).

## Обсуждение

По данным анкеты-опросника, у обследуемых больных среднее значение ДИКЖ составляло  $7,01 \pm 5,52$  балла, что доказывает влияние заболевания на качество жизни пациентов. В результате комбинированного лечения с применением БГА/плацебо в обеих группах наблюдалось статистически значимое снижение ДИКЖ в сравнении с исходным. Однако следует отметить, что более выраженным изменением ДИКЖ было среди пациентов, получавших БГА/плацебо внутримышечно. Полученные данные позволяют предположить, что метод внутримышечного введения более удобен для пациентов, не требует ежедневного посещения врача, отнимает меньше времени у пациента.

Среди нежелательных явлений наиболее часто встречались незначительная болезненность и покалывание в месте внутримышечного введения препарата/плацебо, легкий зуд в области высыпаний. Серьезных нежелательных явлений в ходе исследования не отмечено, из исследования в ходе лечения и в период наблюдения не выбыл ни один пациент.

На основании полученных клинических результатов лечения, подтвержденных данными КЛСМ и ЛДФ, можно

считать эффективным и целесообразным включение в комплексную терапию вульгарных угрей средней и тяжелой степени разработанные схемы применения БГА 3000 МЕ курсом из 10 внутримышечных инъекций и методом УФФ (15 процедур) с целью коррекции и предупреждения развития симптомокомплекса постакне. Для достижения оптимального результата возможно повторное назначение препарата в сроки от 1 до 2 мес после предыдущего курса.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Кунгуров Н.В., Кохан М.М., Зильберберг Н.В., Игликов В.А., Толстая А.И., Костырева И.Е., Волкова Н.В. *Терапия больных акне и постакне: методические рекомендации*. Екатеринбург: АграфЕк; 2013.
2. Снарская Е.С., Кряжева С.С. Эпигаллокатехин-3-галлат ("Эгаллохит") в коррекции симптомокомплекса постакне. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2010; 13(6): 46–50.
3. Волкова Е.Н., Осипова Н.К. Прогрессивные технологии ведения больных с акне и постакне. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2009; 12(5): 52–7.
7. Дворников А.С., Круглова Л.С. К вопросу об этиологии и лечении ограниченной склеродермии. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2010; 6: 101–6.
9. Лукашева Н.Н., Ткаченко С.Б., Потехаев Н.Н., Кузьмина Т.С., Василевская Е.А. Прижизненная отражательная конфокальная лазерная сканирующая микроскопия: история создания, принцип работы, возможности применения в дерматологии. *Клиническая дерматология и венерология*. 2008; 5: 10–5.
10. Кубанова А.А., Чикин В.В., Штиршнайдер Ю.Ю., Катунина О.Р. Конфокальная лазерная сканирующая микроскопия in vivo в диагностике меланоцитарных новообразований кожи. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2014; 3: 85–94.

Остальные источники литературы см. в References.

## REFERENCES

1. Kungurov N.V., Kokhan M.M., Zilberberg N.V., Iglikov V.A., Tolstaya A.I., Kostyrev I.E., Volkova N.V. *Therapy of acne and post-acne patients: Methodical Recommendations*. Ekaterinburg: AgrafEk; 2013. (in Russian)
2. Snarskaya E.S., Kryazheva S.S. Epigallocatechin-3-gallate ("Egallolith") in the correction of the postacne scarring. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases (Rossiyskii Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Boleznei)*. 2010; 13(6): 46–50. (in Russian)
3. Volkova E.N., Osipova N.K. Progressive technologies for management of patients with acne and postacne scarring. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases (Rossiyskii Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Boleznei)*. 2009; 12(5): 52–7. (in Russian)
4. Fabbrocini G., Annunziata M.C., D'Arco V., De Vita V., Lodi G., Mauriello M.C., et al. Acne scars: pathogenesis, classification and treatment. *Dermatol. Res. Pract.* 2010; 2010: 893080.
5. Jih M.H., Friedman P.M., Goldberg L.H., Robles M., Glaich A.S., Kimyai-Asadi A. The 1450-nm diode laser for facial inflammatory acne vulgaris: dose-response and 12-month follow-up study. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2006; 55(1): 80–7.
6. Kroepff L., Emer J.J. Combination Therapy for Acne Scarring: Personal Experience and Clinical Suggestions. *J. Drugs Dermatol.* 2016; 15(11): 1413–9.
7. Dvornikov A.S., Kруглова L.S. To the question of etiology and treatment of local scleroderma. *Journal of Dermatology and Venereology. Russian Journal (Vestnik dermatologii i venerologii)*. 2010; 6: 101–6. (in Russian)
8. Grant-Kels J.M., Pellacani G., Longo C. Reflectance Confocal Microscopy Clinical Applications: The Skin from Inside. *Dermatol. Clin.* 2016; 34(4): xiii–xiv.
9. Lukashova N.N., Tkachenko S.B., Potekhaev N.N., Kuz'mina T.S., Vasilevskaya E.A. Reflectance in vivo confocal laser scanning microscopy: the history of creation, the principle of operation, the possibilities of application in dermatology. *Clinical dermatology and venereology. Russian Journal (Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya)*. 2008; 5: 10–5. (in Russian)
10. Kubanova A.A., Chikin V.V., Shtirshnayder Yu. Yu., Katunina O.R. Confocal laser scanning in vivo microscopy in the diagnosis of melanocytic neoplasms of the skin. *Journal of Dermatology and Venereology. Russian Journal (Vestnik dermatologii i venerologii)*. 2014; 3: 85–94. (in Russian)
11. Ulrich M., Lange-Asschenfeldt S. In vivo confocal microscopy in dermatology: from research to clinical application. *J. Biomed. Opt.* 2013; 18(6): 061212.
12. Lora V., Capitanio B., Ardigo M. Noninvasive, in vivo assessment of comedone re-formation. *Skin Res. Technol.* 2015; 21(3): 384–6.
13. Manfredini M., Greco M., Farnetani F., Mazzaglia G., Ciardo S., Bettoli V., et al. In vivo monitoring of topical therapy for acne with reflectance confocal microscopy. *Skin Res. Technol.* 2017; 23(1): 36–40.
14. World Medical A. World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects. *Bull. World Health Organ.* 2001;79(4): 373–4.
15. Goodman G.J., Baron J.A. Postacne scarring: a qualitative global scarring grading system. *Dermatol. Surg.* 2006; 32(12): 1458–66.
16. Goodman G.J., Baron J.A. Postacne scarring—a quantitative global scarring grading system. *J. Cosmet. Dermatol.* 2006; 5(1): 48–52.

Поступила 10.06.17

Принята к печати 26.06.17