

## Изучение микробиоты кожи у пациенток с поздними акне при лечении препаратом азелаиновой кислоты

© О.А. СИДОРЕНКО, Е.А. АРКАТОВА, Л.А. АНИСИМОВА

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

### РЕЗЮМЕ

Акне относится к хроническим заболеваниям кожи. В настоящее время доля пациентов (преимущественно женского пола) с поздними акне (в возрасте 25 лет и старше) достигает 40—54%. В данной возрастной группе представлены преимущественно комедональная или папуло-пустулезная формы.

**Цель исследования:** изучить состояние микробиоты кожи у пациентов с поздними акне легкой и средней степени на фоне наружной монотерапии 15% гелем азелаиновой кислоты (АК).

**Материал и методы.** Под нашим наблюдением находились 34 пациентки в возрасте от 25 лет и старше, распределенные в 3 группы. Первая, контрольная, группа состояла из 12 пациенток, у которых изучали микробиологические особенности кожи методом газовой хромато-масспектрометрии. Вторую группу ( $n=12$ ) составили пациентки с папуло-пустулезными поздними акне легкой степени, получавшие в качестве топической монотерапии 15% гель АК. Третью группу ( $n=10$ ) составили пациентки с папуло-пустулезными поздними акне средней степени тяжести, получавшие в качестве топической терапии 15% гель АК. Общая продолжительность терапии составила 4 нед.

**Результаты и выводы.** При *acne tarda* отмечены особенности микробиоты кожи в сравнении с пациентками без акне. Значимые различия выявляются в отношении трех микроорганизмов: *Actinomyces viscosus*, *Clostridium difficile* и *Clostridium perfringens*. Это нехарактерно для пациентов с вульгарными акне, где доминируют *Propionibacterium acnes*, и свидетельствует о более глубоких нарушениях микробиоценоза при поздних акне. Выявленные изменения в динамике показателей микробиоты (для микроорганизмов *Clostridium tetani*, *Lactobacillus* spp. и *Staphylococcus* spp.) до и после курса лечения топическим препаратом 15% геля АК в качестве монотерапии в корреляции с положительной динамикой дерматологического индекса шкалы симптомов, свидетельствуют о высокой клинической эффективности и благоприятном влиянии на микробиоту кожи у пациенток с легкой и средней степенью папуло-пустулезных форм поздних акне.

**Ключевые слова:** акне, поздние акне, микробиота, азелаиновая кислота.

Сидоренко О.А. — <https://orcid.org/0000-0002-7387-2497>

Аркатова Е.А. — <https://orcid.org/0000-0001-6966-4153>

Анисимова Л.А. — <https://orcid.org/0000-0002-9696-9179>

### КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Сидоренко О.А., Аркатова Е.А., Анисимова Л.А. Изучение микробиоты кожи у пациенток с поздними акне при лечении препаратом азелаиновой кислоты. *Клиническая дерматология и венерология*. 2019;18(5):599-606. <https://doi.org/10.17116/klinderma201918051599>

## Skin microbiota in female late acne patients with azelaic acid preparation treatment

© О.А. SIDORENKO, Е.А. ARKATOVA, Л.А. ANISIMOVA

Rostov State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don, Russia

### ABSTRACT

Acne is a chronic skin condition. At the time, share of patients (mostly female) with late acne (at the age of 25 and older) reaches 40—54%. In this age group, comedonal and papulopustular acne forms are presented.

**Aim:** To study the skin microbiota condition in patients with late acne of mild to moderate severity during external monotherapy with 15% gel of azelaic acid (AA).

**Material and methods.** We followed up 34 patients at the age of 25 and older, which were divided between three groups. The first control group included twelve female patients, in which skin microbiological features were studied with gas chromatography mass spectrometry. The second group ( $n=12$ ) consisted of female patients with mild papulopustular late acne, who received 15% gel of AA as local monotherapy. The third group ( $n=10$ ) consisted of female patients with moderate papulopustular late acne, who received 15% gel of AA as local monotherapy. Total treatment duration was four weeks.

**Results and conclusions.** In *acne tarda*, in comparison with patients without acne, microbiota features were noted. There are significant differences regarding three microorganisms. *Actinomyces viscosus*, *Clostridium difficile* and *Clostridium perfringens*. It is uncharacteristic for *acne vulgaris* patients where *Propionibacterium acnes* dominate, which indicates more pronounced changes in microbiocenosis in late acne. Dynamics of microbiota indices (for *Clostridium tetani*, *Lactobacillus* spp. and *Staphylococcus* spp.) before and after local monotherapy with 15% gel of AA in correlation with positive trend of dermatologic index of symptoms scale indicate a high clinical effectiveness and positive effect on skin microbiota in female patient with mild to moderate papulopustular forms of late acne.

**Keywords:** *acne*, *late acne*, *microbiota*, *azelaic acid*.

**Автор, ответственный за переписку:** Аркатова Е.А. —  
e-mail: [arcatova@gmail.com](mailto:arcatova@gmail.com)

**Corresponding author:** Arkatova E.A. — e-mail: [arcatova@gmail.com](mailto:arcatova@gmail.com)

Sidorenko O.A. — <https://orcid.org/0000-0002-7387-2497>

Arkatova E.A. — <https://orcid.org/0000-0001-6966-4153>

Anisimova L.A. — <https://orcid.org/0000-0002-9696-9179>

#### TO CITE THIS ARTICLE:

Sidorenko OA, Arkatova EA, Anisimova LA. Skin microbiota in female late acne patients with azelaic acid preparation treatment. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology = Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*. 2019;18(5):599-606. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/klinderma201918051599>

Среди хронических воспалительных дерматозов неинфекционного генеза акне занимает исключительное положение. Акне (угревая болезнь, *acne vulgaris*) — широко распространенное хроническое полиэтиологическое заболевание кожи со сложным мультифакториальным механизмом развития, с генетической предрасположенностью, оказывающее выраженное влияние на психоэмоциональную сферу и социальную адаптацию пациентов. Принято считать, что дерматоз является преимущественно заболеванием пубертатного возрастного периода и в той или иной степени выраженности встречается, по данным разных авторов, у 92% подростков [1–3]. Пик заболеваемости приходится, как правило, на 15–16 лет. Следует отметить, что результаты последних эпидемиологических исследований показывают наличие акне у значительного числа женщин старше 25 лет. Такие акне классифицируют как поздние (*acne tarda*). Так, согласно данным Ch. Colleir и соавт., в подростковом возрасте заболеваемость акне практически одинакова у представителей обоих полов, при этом *acne tarda* наблюдается преимущественно у женщин. По данным различных исследований, доля пациенток в возрасте 25–40 лет с угревыми высыпаниями составляет 40–54%. В исследованиях, проведенных G. Dummont-Wallon и соавт., J. Rosso, C. Williams и соавт., средний возраст женщин с акне составил 31,8, 32,4 и 26,5 года соответственно. В многоцентровом исследовании, проведенном в США в 1990–1999 гг., было выявлено, что средний возраст больных акне увеличился с 26,5 до 40,5 года [4–6].

Клиническая характеристика поздних акне имеет свои особенности, отмечены также четкие дифференциально-диагностические критерии юношеских и поздних акне. Так, при *acne tarda* локализация высыпаний преобладает в U-зоне (периоральная область, нижняя часть подбородка, щеки), в отличие от T-зоны (лоб, нос, верхняя часть подбородка), свойственной для пубертатных акне. В отличие от юношеских акне, для которых характерно преимущественно среднетяжелое и тяжелое течение патологического процесса, при поздних акне наиболее часто встречаются легкие и среднетяжелые формы с наличием комедонов и папуло-пустул, а также очень часто формируются гиперпигментации. Тяжелая форма узловато-кистозных акне, рубцы при *acne tarda*

встречаются редко. В зависимости от возраста дебюта и времени появления клинической симптоматики в настоящее время принято выделять несколько подтипов поздних акне: персистирующие акне (*persistent acne*), дебютирующие в пубертатном периоде, и поздние акне (*late-onset acne*), впервые появляющиеся после 25 лет и старше [2].

Определенные различия в клинической картине акне вызывают дискуссию о преобладании тех или иных патогенетических механизмов акне у подростков и женщин.

Согласно современной концепции патогенеза, акне рассматривают как воспалительное заболевание с хроническим рецидивирующим течением, характеризующееся гиперплазией сальных желез, гиперкератозом и образованием комедонов — сально-роговых пробок в протоках сальных желез с частичной или полной их закупоркой, а также повышенной продукцией измененного по составу кожного сала. Результаты исследований показали, что развитие и течение угревой болезни во многом зависит также от семейной наследственной предрасположенности и связано с высоким семейным накоплением (50%). Показано, что патогенез заболевания ассоциирован с полиморфизмом генов. Основные патогенетические факторы развития акне ассоциированы с генетически опосредованными явлениями — увеличенной продукцией кожного сала и дисбалансом липидов секрета сальных желез [7–10]. Экспрессия генов зависит от множества факторов, которые влияют на степень тяжести, а также на распространенность и персистирование акне. Это гормоны, отягощенный семейный анамнез, стресс, а также воздействие всех факторов окружающей среды, описываемое как экспосом. Экспосом акне определяется как сумма всех факторов окружающей среды, влияющих на возникновение, продолжительность и тяжесть заболевания [11]. Показана связь акне и инсулиноподобного ростового фактора-1 (IGF-1) [12]. Показано, что повышение IGF-1 ведет к повышению дигидротестостерона в крови. Дигидротестостерон запускает целый каскад процессов, приводящих к изменению состава липидов кожи, дифференцировке кератиноцитов. Значительную роль в развитии акне играют бактерии, в частности *Propionibacterium acnes*, которые несут на своей поверхности лиганды toll-подобных рецепторов (TLR) и вызывают активацию врожденного

иммунитета. В обзоре В. Dreño и соавт. (2018 г.) сообщают о внесении изменений в таксономию бактерий. В современной классификации изменено название *Propionibacterium acnes* на *Cutibacterium acnes* в систематике бактерий. *C. acnes* относится к роду *Cutibacterium*, который входит в семейство пропионовокислых бактерий *Propionibacteriaceae*. Таким образом, патофизиология акне представляет собой сложный процесс, в котором следует учитывать несколько факторов и искать доминирующие. На современном этапе врожденному иммунитету и микробиоте отводят одно из центральных звеньев среди патогенетических факторов, которые принимают участие в развитии воспалительной реакции кожи. Также патогенез включает два других фактора: повышенная выработка кожного сала с изменением его состава; гиперкератинизация волосяных фолликулов в результате гиперпролиферации и аномальной дифференциации кератиноцитов верхней части фолликула [12, 13]. Дальнейшее изучение патогенеза акне открывает новые перспективы в лечении этого заболевания.

В настоящее время внимание дерматологов приковано к изучению изменения бактериальной колонизации кожи как одному из важнейших патогенетических механизмов акне. Бактерии, вирусы и эукариоты, такие как грибы и членистоногие, населяют нашу кожу. Однако сообщество микроорганизмов на коже человека сложнее, чем считали раньше. Понимание состава микробного сообщества кожи — значительный шаг вперед по сравнению со старыми классификациями микробиоты, основанными на делении микроорганизмов на патогенные и условно-патогенные, появившимися благодаря развитию методов, основанных на технологиях визуализации, не зависящих от необходимости культивировать микроорганизмы. Таким образом, изучение изменения микробиоценоза кожи при акне на фоне различных схем наружной терапии, рекомендуемых в стандартах лечения, поможет дополнительно оптимизировать подходы к терапии с учетом возрастных особенностей данной проблемы

Топическая терапия — основной стандарт лечения акне — назначается больным независимо от степени тяжести заболевания. Наружное лечение включает применение ретиноидов, бензоил пероксида (БПО), топических антибиотиков, комбинированных препаратов, азелаиновой кислоты (АК) [14].

С учетом особенностей клинических проявлений поздних акне у женщин и частым формированием гиперхромий препаратом выбора для наружной терапии может стать АК. Имеются данные по бактерицидному действию в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, включая антибиотик-резистентные штаммы. АК широко применяется для лечения акне. По данным клинических исследований, АК эффективна как в виде монотера-

пии, так и в сочетании с антибиотиками, ретиноидами и БПО. АК в виде монотерапии может быть рекомендована для поддерживающей терапии, для лечения комедональных акне, папуло-пустулезных акне легкой и средней степени тяжести. Эффективность и благоприятные характеристики безопасности являются важным достоинством АК при длительном лечении. При сравнении эффективности АК с БПО, местными ретиноидами, также назначаемыми в форме монотерапии, был показан близкий терапевтический эффект. Так, в работе Н. Gollnick и соавт. (351 и 229 больных акне) приведены данные двух клинических исследований по изучению эффективности геля 15% АК по сравнению с гелем 5% БПО и гелем 1% клиндамицина [15]. Авторы показали, что при применении препаратов в течение 4 нед была достигнута эффективность 70% по снижению числа воспалительных элементов во всех группах. Побочные эффекты в виде локального жжения и раздражения больше были выражены в группе пациентов, применявших БПО, чем в группе АК. В связи с возможностью терапевтического действия при гиперпигментациях, АК может стать эффективной терапией выбора при поздних акне у женщин.

Цель исследования: изучить особенности микробиоты кожи у пациенток с поздними акне легкой и средней степени, а также влияние наружной монотерапии 15% геля АК на микробный баланс.

## Материал и методы

Под нашим наблюдением находились 34 пациентки в возрасте 25 лет и старше, среди них было 22 пациентки с поздними акне легкой и средней степени тяжести, а 12 составили группу контроля. Диагноз устанавливали в соответствии с МКБ-10 («Другие угри»; L70.8) на основании клинической картины и анамнестических данных. В соответствии с целью и задачами исследования пациенты были распределены в три группы.

Критерии включения в исследование: пациенты женского пола в возрасте 25 лет и старше, наличие подписанного информированного согласия по форме, утвержденной локальным этическим комитетом.

Критерии исключения из 1-й группы: наличие клинических проявлений акне и других дерматозов лица на момент исследования, а также сведений о вышеупомянутых дерматозах в анамнезе.

1-ю, контрольную, группу составили 12 женщин без проявлений акне, которые участвовали для получения сведений о состоянии микробиоты здоровой кожи в возрасте 25 лет и старше в глубоких слоях эпидермиса, в дерме и внутри сально-волосяного аппарата кожи с помощью методики инвазивной пункционной биопсии.

Критерии включения во 2-ю и 3-ю группы: пациентки в возрасте 25 лет и более с клиническими про-

явлениями папуло-пустулезной формы акне легкой и средней степени тяжести соответственно, с продолжительностью заболевания от 6 мес и более 2 лет, отсутствием наружной терапии акне в течение последних 3 мес, наличием подписанного информированного согласия по форме, утвержденной локальным этическим комитетом.

Критерии исключения из 2-й и 3-й групп: возраст больных до 25 лет, тяжелые папуло-пустулезные акне и узловато-кистозные акне, гиперчувствительность или аллергия к используемым препаратам (АК) в анамнезе, наличие ранее предшествующей терапии акне в течение последних 3 мес, тяжелые соматические заболевания и наличие психических расстройств.

При папуло-пустулезной форме у больных акне степень тяжести соответствовала количеству воспалительных элементов: легкая степень — до 10 папуло-пустул; средняя степень — от 10 до 25 папуло-пустул при отсутствии узловатых элементов; тяжелая степень — от 26 до 50 папуло-пустул и менее 5 узловатых элементов.

Для изучения видового состава микробиоты кожи применялась газовая хромато-масспектрометрия (ГХ-МС; разрешение на применение новой медицинской технологии ФС №2010/038 от 24 февраля 2010 г. выдано Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития).

Была разработана индивидуальная карта с учетом анамнеза заболевания, жалоб, клинических проявлений дерматоза, топического диагноза.

Российский врач сегодня имеет в арсенале несколько препаратов, содержащих АК; один из них — 15% гель *Азелик* («Акрихин»). Важным преимуществом геля *Азелик* является содержание в его составе сквалана, который восстанавливает барьерные свойства кожи и улучшает переносимость препарата. Пациентки 2-й и 3-й групп получали топическую терапию в виде геля 15% АК (*Азелик*) в качестве монотерапии. Гель наносили на область высыпаний 2 раза в день в течение 4 нед.

Клиническую эффективность оценивали по индексу ДИШС (дерматологический индекс шкалы симптомов) по 3-балльной системе ретенционных элементов (открытые и закрытые комедоны), воспалительных элементов (папулы, пустулы), рубцов постакне; суммарный индекс при максимальном значении составлял 15 баллов.

## Результаты

Статистическую обработку данных проводили с использованием статистического пакета STATISTICA 6.1 (StatSoft Inc., США). При описании признаков в качестве меры центральной тенденции использовали медиану (Me) и значения квартилей Q1 и Q3 в формате Me (Q1; Q3). При сравнении различий меж-

ду непрерывными показателями двух групп использовали критерий Манна—Уитни. При сравнении трех групп применяли ранговый анализ вариаций по Краскелу—Уоллису. Использовался общепринятый уровень значимости ( $p < 0,05$ ).

В 1-ю группу (группа контроля) вошли 12 женщин с медианным значением возраста 31,5 года, интерквартильный размах возраста — 25,0—36,0 года. Во 2-ю группу вошли 12 женщин с медианой возраста 30,5 года интерквартильный размах возраста — 25,0—35,0 года. В 3-ю группу (группа среднетяжелых акне) вошли 10 женщин с медианой возраста 31,5 года; интерквартильный размах возраста — 25,0—34,0 года.

Анализ полученных образцов биоматериала методом ГХ-МС позволил произвести хемодифференциацию по 57 показателям (микроорганизмы) в каждом клиническом образце (табл. 1; рис. 1). Результаты распределились следующим образом.

При анализе всего спектра микроорганизмов мы выделили 11 показателей, как наиболее значимые в патогенезе акне. Из 11 представленных на графике микроорганизмов отмечались различия с группой контроля (1-я группа) в сравнении со 2-й и 3-й группами только для трех микроорганизмов: *Actinomyces viscosus*, *Clostridium difficile* и *Clostridium perfringens*. Между 2-й и 3-й группами значимых различий для всех представленных микроорганизмов не обнаружено. Измеренные медианные значения маркеров *Actinomyces viscosus* равнялись 0 для 2-й и 3-й групп, против  $675 \cdot 10^5$  кл/г в группе контроля ( $p < 0,05$  для сравнения 1-й и 2-й групп, а также 1-й и 3-й групп). Для микроорганизмов *Clostridium difficile* и *Clostridium perfringens* обратная ситуация: в группе контроля медианные значения показателей этих микробов равны 0, однако измеренные значения *Clostridium difficile* во 2-й и 3-й группах составили  $199 \cdot 10^5$  и  $538 \cdot 10^5$  кл/г соответственно, для *Clostridium perfringens* при 0 значении медианы этого показателя в группе контроля, для 2-й и 3-й групп измеренные значения составили  $42 \cdot 10^5$  и  $126 \cdot 10^5$  кл/г соответственно. Для микроорганизмов *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp. и *Candida* spp. измеренные значения в группе контроля в 2 раза и более превышали таковые во 2-й и 3-й группах, однако статистической значимости эти различия не достигли.

В приведенной таблице можно отметить значимые различия в динамике показателей до и после лечения для микроорганизмов *Clostridium tetani*, *Lactobacillus* spp. и *Staphylococcus* spp. (табл. 2; рис. 2). Для остальных микроорганизмов подобных различий между показателями до и после лечения не обнаружено.

На фоне проводимой терапии 1% гелем АК отмечена выраженная положительная клиническая динамика, сопоставимая во 2-й и 3-й группах пациенток. Во 2-й группе индекс снизился с  $10,8 \pm 0,6$  ( $p < 0,001$ )



Таблица 1. Показатели пациентов 1-й, 2-й и 3-й групп (n=34)

Table 1. Indices of patients of the first, second and third groups (n=34)

| Показатель  | 1-я группа<br>(n=12)   | 2-я группа<br>(n=12)   | 3-я группа (n=10)      | P <sub>1,2</sub> | P <sub>1,3</sub> | P <sub>2,3</sub> |
|---|------------------------|------------------------|------------------------|------------------|------------------|------------------|
|   | медиана<br>Me (Q1; Q3) | медиана<br>Me (Q1; Q3) | медиана<br>Me (Q1; Q3) |                  |                  |                  |
| <i>Actinomyces</i> spp.                               | 250 (160; 330)         | 408 (295; 599)         | 424 (122; 605)         | 0,08             | 0,33             | 0,79             |
| <i>Actinomyces viscosus</i>                           | 675 (483; 893)         | 0 (0; 0)               | 0 (0; 128)             | 0,046            | 0,003            | 0,60             |
| <i>Alcaligenes</i> spp.                               | 557 (302; 779)         | 332 (174; 489)         | 126 (54; 253)          | 0,18             | 0,010            | 0,14             |
| <i>Bacillus cereus</i>                                | 40 (18; 197)           | 0 (0; 0)               | 25 (0; 95)             | 0,015            | 0,45             | 0,06             |
| <i>Bacillus megaterium</i>                            | 0 (0; 0)               | 0 (0; 0)               | 0 (0; 0)               | 0,74             | 0,59             | 0,74             |
| <i>Clostridium coccoides</i>                          | 145 (48; 242)          | 60 (33; 81)            | 74 (47; 182)           | 0,08             | 0,45             | 0,25             |
| <i>Clostridium difficile</i>                          | 0 (0; 0)               | 199 (129; 441)         | 528 (290; 775)         | 0,010            | 0,002            | 0,06             |
| <i>Clostridium histolyticum</i>                       | 836 (230; 2725)        | 0 (0; 645)             | 563 (0; 744)           | 0,025            | 0,23             | 0,25             |
| <i>Clostridium perfringens</i>                        | 0 (0; 0)               | 42 (21; 94)            | 126 (75; 398)          | 0,002            | 0,003            | 0,044            |
| <i>Clostridium propionicum</i>                        | 0 (0; 5)               | 0 (0; 58)              | 0 (0; 69)              | 0,64             | 0,59             | 0,90             |
| <i>Clostridium ramosum</i>                            | 4204 (3655; 8934)      | 4005 (776; 10961)      | 4227 (2720; 16705)     | 0,85             | 0,66             | 0,39             |
| <i>Clostridium tetani</i>                             | 227 (196; 341)         | 178 (80; 337)          | 236 (118; 2550)        | 0,26             | 0,83             | 0,32             |
| <i>Corineform CDC-group XX</i>                        | 0 (0; 27)              | 0 (0; 14)              | 0 (0; 0)               | 0,93             | 0,45             | 0,36             |
| <i>Eggerthella lenta</i>                              | 239 (194; 284)         | 169 (78; 261)          | 215 (106; 404)         | 0,22             | 0,83             | 0,21             |
| <i>Fusobacterium/ Haemophilus</i>                     | 0 (0; 0)               | 2 (1; 3)               | 3 (0; 4)               | 0,011            | 0,022            | 0,64             |
| <i>Lactobacillus</i> spp.                             | 1158 (0; 2482)         | 100 (0; 843)           | 346 (0; 2887)          | 0,26             | 0,91             | 0,69             |
| <i>Nocardia asteroides</i>                            | 475 (312; 528)         | 449 (274; 520)         | 682 (463; 762)         | 0,81             | 0,23             | 0,15             |
| <i>Propionibacterium</i> spp.                         | 0 (0; 0)               | 0 (0; 0)               | 0 (0; 0)               | 1,00             | 0,95             | 0,88             |
| <i>Pseudonocardia</i> spp.                            | 178 (138; 240)         | 206 (164; 508)         | 519 (219; 616)         | 0,40             | 0,16             | 0,31             |
| <i>Rhodococcus</i> spp.                               | 307 (119; 381)         | 633 (543; 804)         | 557 (478; 901)         | 0,001            | 0,023            | 0,51             |
| <i>Ruminococcus</i> spp.                              | 26 (0; 251)            | 273 (155; 430)         | 267 (143; 516)         | 0,049            | 0,039            | 0,95             |
| <i>Staphylococcus</i> spp.                            | 803 (509; 935)         | 1008 (862; 1163)       | 922 (740; 1128)        | 0,08             | 0,39             | 0,57             |
| <i>Streptococcus mutans</i>                           | 338 (310; 496)         | 377 (259; 489)         | 472 (127; 968)         | 0,93             | 0,66             | 0,69             |
| <i>Acinetobacter</i> spp.                             | 0 (0; 0)               | 0 (0; 0)               | 0 (0; 0)               | 1,00             | 1,00             | 1,00             |
| <i>Bacteroides fragilis</i>                           | 0 (0; 0)               | 0 (0; 0)               | 0 (0; 7)               | 0,78             | 0,19             | 0,18             |
| <i>Bacteroides hypermegas</i>                         | 0 (0; 0)               | 0 (0; 0)               | 0 (0; 0)               | 1,00             | 1,00             | 1,00             |
| <i>Bifidobacterium</i> spp.                           | 2073 (1086; 2585)      | 1019 (132; 1966)       | 652 (0; 2089)          | 0,19             | 0,13             | 0,60             |
| <i>Campylobacter mucosalis</i>                        | 0 (0; 0)               | 0 (0; 0)               | 0 (0; 0)               | 1,00             | 1,00             | 1,00             |
| <i>Eubacterium</i> spp.                               | 7458 (3659; 8814)      | 2267 (236; 3681)       | 308 (0; 2554)          | 0,035            | 0,034            | 0,25             |
| <i>Flavobacterium</i> spp.                            | 0 (0; 0)               | 0 (0; 0)               | 0 (0; 0)               | 1,00             | 1,00             | 1,00             |
| <i>Helicobacter pylori</i>                            | 0 (0; 0)               | 9 (0; 27)              | 0 (0; 22)              | 0,09             | 0,19             | 0,72             |
| <i>Nocardia</i> spp.                                  | 0 (0; 169)             | 0 (0; 0)               | 0 (0; 0)               | 0,50             | 0,30             | 1,00             |
| <i>Peptostreptococcus anaerobius 17642</i>            | 0 (0; 0)               | 0 (0; 0)               | 0 (0; 12)              | 0,57             | 0,19             | 0,51             |
| <i>Peptostreptococcus anaerobius 18623</i>            | 0 (0; 0)               | 0 (0; 0)               | 0 (0; 0)               | 0,57             | 0,74             | 0,84             |
| <i>Porphyromonas</i> spp.                             | 0 (0; 0)               | 0 (0; 0)               | 0 (0; 0)               | 1,00             | 1,00             | 1,00             |
| <i>Prevotella</i> spp.                                | 0 (0; 0)               | 20 (9; 35)             | 34 (0; 53)             | 0,002            | 0,023            | 0,64             |
| <i>Prevotella ruminicola</i>                          | 0 (0; 0)               | 0 (0; 0)               | 0 (0; 0)               | 1,00             | 1,00             | 1,00             |
| <i>Propionibacterium freudenreichii</i>               | 2334 (1650; 3859)      | 22 (0; 1887)           | 1102 (0; 2724)         | 0,019            | 0,23             | 0,21             |
| <i>Propionibacterium acnes</i>                        | 0 (0; 4)               | 15 (0; 33)             | 0 (0; 0)               | 0,26             | 0,74             | 0,13             |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i>                         | 0 (0; 0)               | 0 (0; 0)               | 0 (0; 0)               | 1,00             | 1,00             | 1,00             |
| <i>Staphylococcus epidermidis</i>                     | 0 (0; 14)              | 0 (0; 0)               | 0 (0; 0)               | 0,45             | 0,72             | 0,64             |
| <i>Streptococcus</i> spp.                             | 0 (0; 0)               | 0 (0; 0)               | 0 (0; 0)               | 1,00             | 0,52             | 0,43             |
| <i>Streptomyces</i> spp.                              | 0 (0; 0)               | 0 (0; 0)               | 0 (0; 0)               | 0,78             | 0,72             | 0,89             |
| <i>Candida</i> spp.                                   | 2337 (1778; 2513)      | 1326 (1072; 1967)      | 1449 (1090; 2875)      | 0,19             | 0,39             | 0,51             |
| <i>Aspergillus</i> spp.                               | 4828 (3995; 5273)      | 2463 (1367; 3397)      | 1486 (906; 1921)       | 0,019            | 0,002            | 0,03             |
| <i>Micromycetes</i> spp. (кампестерол)                | 350 (284; 404)         | 176 (66; 265)          | 130 (0; 377)           | 0,07             | 0,42             | 0,97             |
| <i>Micromycetes</i> spp. (ситостерол)                 | 543 (404; 760)         | 170 (93; 314)          | 224 (70; 684)          | 0,004            | 0,33             | 0,55             |
| <i>Herpes simplex</i>                                 | 436 (208; 501)         | 286 (185; 561)         | 738 (373; 1246)        | 0,93             | 0,16             | 0,09             |
| Вирус Эпштейна—Барр                                   | 0 (0; 0)               | 0 (0; 0)               | 0 (0; 0)               | 1,00             | 1,00             | 0,95             |
| Цитомегаловирус                                       | 0 (0; 0)               | 0 (0; 0)               | 0 (0; 0)               | 1,00             | 0,52             | 0,43             |
| <i>Chlamidia trachomatis</i>                          | 0 (0; 0)               | —                      | 0 (0; 0)               | 1,00             | 1,00             | 1,00             |
| <i>Enterococcus</i> spp.                              | 0 (0; 0)               | 0 (0; 0)               | 0 (0; 0)               | 1,00             | 1,00             | 1,00             |
| <i>Kingella</i> spp.                                  | 0 (0; 0)               | —                      | 0 (0; 0)               | 1,00             | 1,00             | 1,00             |
| <i>Mycobacterium</i> spp.                             | 0 (0; 0)               | 0 (0; 0)               | 0 (0; 0)               | 1,00             | 0,74             | 0,69             |
| <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>                   | 0 (0; 0)               | 0 (0; 0)               | 0 (0; 0)               | 1,00             | 1,00             | 1,00             |
| <i>Streptomyces farmamarensis</i>                     | 0 (0; 0)               | —                      | —                      | —                | —                | —                |
| сем. <i>Enterobacteriaceae</i> ( <i>E.coli</i> и пр.) | 0 (0; 0)               | —                      | —                      | —                | —                | —                |

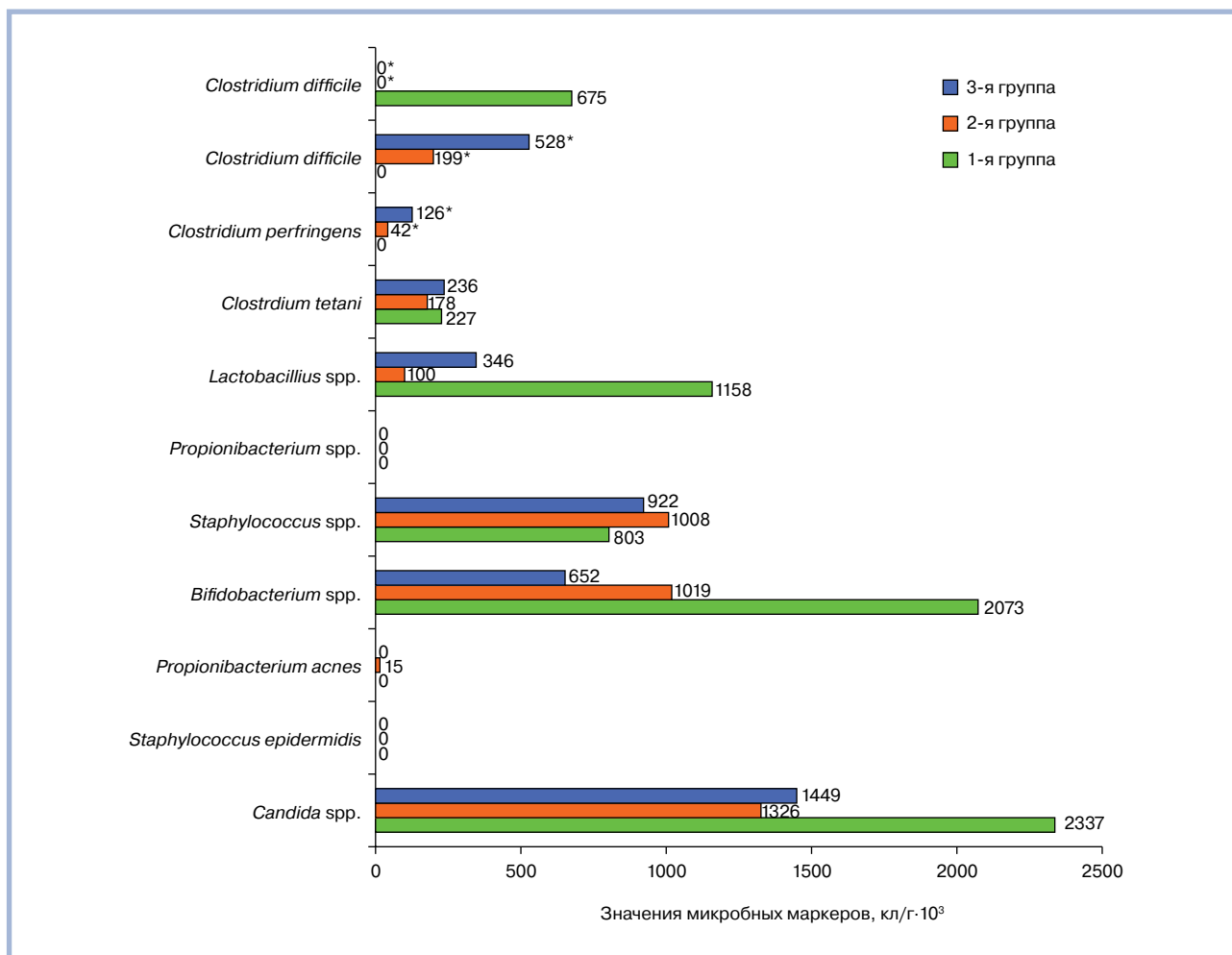


Рис. 1. Результаты исследования микробных маркеров методом газовой хроматографии масс-спектрометрии у пациентов трех групп до лечения.

\* —  $p < 0,05$ , значимость различий между показателями 1-й, 2-й и 3-й групп.

Fig. 1. Results of microbe markers study using gas chromatography mass spectrometry in patients of all groups before treatment.

Таблица 2. Показатели пациентов 2-й и 3-й групп до и после лечения (n=22)

Table 2. Indices of patients of the second and third groups before and after treatment (n=22)

| Показатель                        | 2-я и 3-я группы до лечения (n=22) |                   | 2-я и 3-я группы после лечения (n=22) |             | p      |
|-----------------------------------|------------------------------------|-------------------|---------------------------------------|-------------|--------|
|                                   | Me (Q1; Q3)                        | Me (Q1; Q3)       | Me (Q1; Q3)                           | Me (Q1; Q3) |        |
| <i>Actinomyces viscosus</i>       | 128 (0; 339)                       | 456 (0; 622)      | 0,29                                  |             | 0,29   |
| <i>Clostridium difficile</i>      | 338 (141; 515)                     | 234 (143; 298)    | 0,45                                  |             | 0,45   |
| <i>Clostridium perfringens</i>    | 94 (67; 150)                       | 195 (87; 342)     | 0,19                                  |             | 0,19   |
| <i>Clostridium tetani</i>         | 254 (78; 513)                      | 2789 (2345; 3423) | 0,001                                 |             | 0,001  |
| <i>Lactobacillus spp.</i>         | 0 (0; 692)                         | 942 (789; 1232)   | 0,007                                 |             | 0,007  |
| <i>Propionibacterium spp.</i>     | 0 (0; 0)                           | 0 (0; 0)          | 0,92                                  |             | 0,92   |
| <i>Staphylococcus spp.</i>        | 979 (777; 1066)                    | 265 (245; 342)    | <0,001                                |             | <0,001 |
| <i>Bifidobacterium spp.</i>       | 893 (264; 1768)                    | 488 (0; 787)      | 0,17                                  |             | 0,17   |
| <i>Propionibacterium acnes</i>    | 0 (0; 15)                          | 0 (0; 7)          | 0,62                                  |             | 0,62   |
| <i>Staphylococcus epidermidis</i> | 0 (0; 0)                           | 23 (0; 34)        | 0,06                                  |             | 0,06   |
| <i>Candida spp.</i>               | 1294 (1087; 2875)                  | 1345 (1234; 1878) | 0,97                                  |             | 0,97   |

Примечание. p — значимость различий между показателями до и после лечения.

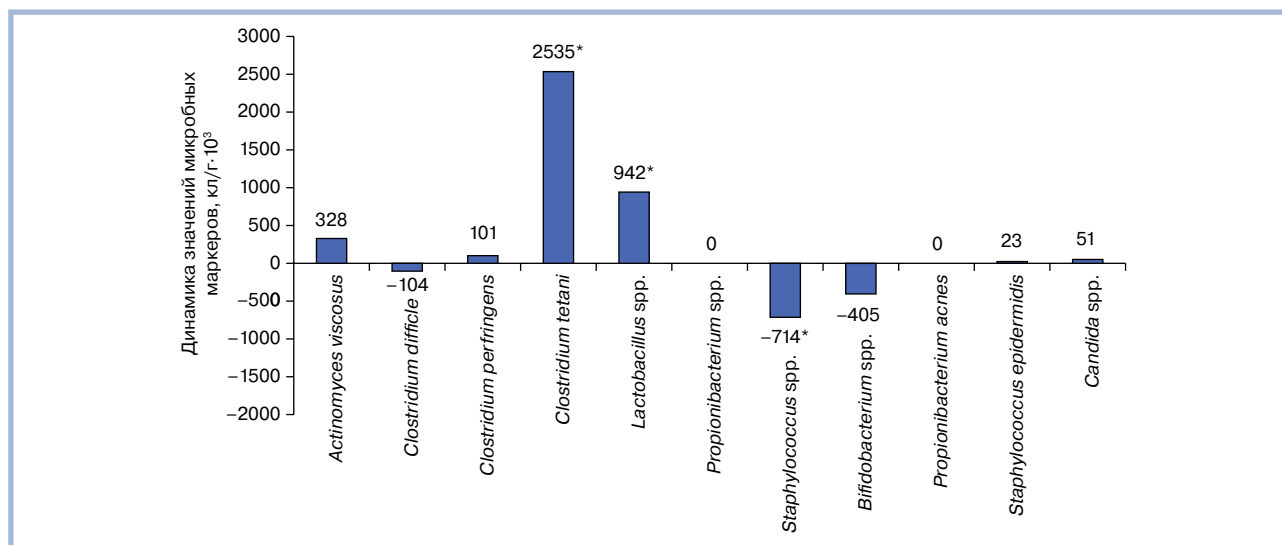


Рис. 2. Динамика значений микробных маркеров пациентов 2-й и 3-й групп до и после лечения.

\* —  $p < 0,05$ , значимость различий между показателями до и после лечения.

Fig. 2. Dynamics of microbial marker values in patients of the second and third groups before and after treatment.

до  $2,1 \pm 0,3$  балла ( $p < 0,05$ ), в 3-й группе — с  $11,5 \pm 0,4$  до  $1,9 \pm 0,3$  балла.

### Выводы

1. У пациенток с *acne tarda* имеются особенности микробиоты кожи в сравнении с женщинами без акне. Значимые различия выявляются в отношении трех микроорганизмов: *Actinomyces viscosus*, *Clostridium difficile* и *Clostridium perfringens*, что нехарактерно для пациентов с вульгарными акне, где доминируют *P. acnes* и свидетельствуют о более глубоких нарушениях микробиоценоза при поздних акне.

#### Участие авторов:

Сбор и обработка материала, статистическая обработка, написание текста — Е.А. Аркатова, Л.А. Анисимова

Концепция и дизайн исследования, редактирование — О.А. Сидоренко

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

2. Микробный пейзаж при легком и среднетяжелом течении акне не имеет значимых различий для всех представленных микроорганизмов.

3. Выявленные изменения в динамике показателей микробиоты (для микроорганизмов *Clostridium tetani*, *Lactobacillus* spp. и *Staphylococcus* spp.) до и после курса лечения топическим препаратом 15% геля АК (*Азелик*) в качестве монотерапии в корреляции с положительной динамикой индекса ДИШС, свидетельствуют о высокой клинической эффективности и благоприятном влиянии на микробиоту кожи данной терапии у пациенток с легкой и среднетяжелой степенью папуло-пустулезных форм поздних акне.

#### Authors' contributions:

Collecting and interpreting the data, statistical analysis, drafting the manuscript — Е.А. Arkatova, L.A. Anisimova

The concept and design of the study, revising the manuscript — О.А. Sidorenko

The authors declare no conflict of interest.

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Скрипкин Ю.К., Бутов Ю.С., Иванов О.Л. *Дерматовенерология*. Национальное руководство. Краткое издание. М., 2013. Skripkin YuK, Butov YuS, Ivanov OL. *Dermatovenerology*. National leadership. Brief Edition. M., 2013. (In Russ.).
- Dreno B, Layton A, Zouboulis CC, et al. Adult female acne: a new paradigm. *JEADV*. 2013;27:1063-1070.
- Потекаев Н.Н., Аравийская Е.Р., Соколовский Е.В. и др. *Акне и розацеа*. Под ред. Потекаева Н. Н.; М., 2007. Potekaev NN, Araviyskaya ER, Sokolovsky EV, et al. *Acne and rosacea*. Ed. Potekaev NN; M., 2007. (In Russ.).
- Dumont-Wallon G, Dreno B. Specificity of acne in woman older than 25 years. *Presse Med*. 2008;37:585-591.
- Williams C, Layton AM. Persistent acne in woman: implications for the patient and for therapy. *Am. J. Clin. Dermatol*. 2006;7:281-290.
- Collieir Ch, Haper J, Cantell W. The prevalence of acne in adults 20 years and older. *J. Am. Acad. Dermatol*. 200;58:56.
- Lynn DD, Umari T, Dunnick CA, Dellavalle RP. The epidemiology of acne vulgaris in late adolescence. *Adolescent Health Med. Ther*. 2016;7:13-25.
- Zhang M, Qureshi AA, Hunter DJ, Han J. A genome-wide association study of severe teenage acne in European Americans. *Human genetics*. 2014;33(3): 259-264.
- Hussain S, Faraz A, Iqbal T. The RETN gene rs1862513 polymorphism as a novel predisposing marker for familial Acne vulgaris in a Pakistani population. *Iran J. Basic Med. Sci*. 2015;18(5):526-528.

10. Yaykasli KO, Turan H, Kaya E, Hatipoglu O.F. Polymorphisms in the promoters of MMP-2 and TIMP-2 genes in patients with acne vulgaris. *Internat. J. Clin. Experiment Med.* 2013;6(10):967-972.
11. Dreno B, Bettoli V, Araviiskaia E, et al. The influence of exposome on acne. *J. Eur. Acad. of Dermatol. and Venereol.* 2018;32:812-819.
12. Hoyt G, Hickey MS, Cordain L. Dissociation of the glycaemic and insulinaemic responses to whole and skimmed milk. *Br. J. Nutr.* 2005;93:175-177.
13. Dreno B. What is new in the pathophysiology of acne, an overview. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2017;31(Suppl.5):8-12.
14. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных акне. М., 2016. *Federal clinical guidelines for managing acne patients.* М., 2016. (In Russ.).
15. Gollnick HP, Graupe K, Zaumseil RP. Azelaic acid 15% gel in the treatment of acne vulgaris. Combined results of two double-blind clinical comparative studies. *J Dtsch Dermatol Ges* 2004;2(10):841-847.

Поступила в редакцию 29.08.19

Received 29.08.19

Принята к печати 12.09.19

Accepted 12.09.19



# ПЕРВЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ КАНАЛ

ОНЛАЙН ТЕЛЕВИДЕНИЕ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

ПЕРВЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ КАНАЛ – СОВРЕМЕННЫЙ  
ВЫСОКОТЕХНОЛОГИЧНЫЙ ПОМОЩНИК ВРАЧА  
В ЕЖЕДНЕВНОЙ ПРАКТИКЕ И НАДЕЖНЫЙ ИСТОЧНИК  
ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ИНФОРМАЦИИ

ЛЕКЦИИ, КЛИНИЧЕСКИЕ РАЗБОРЫ  
И НАУЧНЫЕ ДИСКУССИИ

40 МЕДИЦИНСКИХ СПЕЦИАЛИЗАЦИЙ

85 000 ЗРИТЕЛЕЙ

6 ЛЕТ В ЭФИРЕ

**1MEDTV**



 @1MEDTV    ПЕРВЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ КАНАЛ

 8 800 100 17 86  [INFO@1MED.TV](mailto:INFO@1MED.TV)

© Первый медицинский. Сертификат в регистрации ЭЛ № ФС 77-50463 от 04.07.2012 г.