

<https://doi.org/10.25208/vdv1143-2020-96-4-32-42>



Возрастные корреляции вульгарных акне. Сравнительное исследование микробиома и экспосом акне у студентов Кировского ГМУ. Анализ результатов терапии применительно к показателям качества жизни

© Дрождина М.Б., Колеватых Е.П., Трубникова М.А., Кряжева П.А.

ФГБОУ ВО «Кировский ГМУ» Министерства здравоохранения России
610998, Россия, г. Киров, ул. К. Маркса, д. 112

Представлен современный обзор патогенетических факторов, лежащих в основе акне, генетической детерминированности, влияния экспосом-факторов на формирование заболевания. Исследованы особенности микробиома и показатели иммунитета данной категории пациентов в студенческой популяции. Описана клиника различных форм в зависимости от возрастной градации. Обоснована оптимальная терапевтическая тактика, в том числе предотвращающая формирование антибиотикорезистентности. Представлены клинические случаи с успешным терапевтическим исходом.

Ключевые слова: акне, *Cutibacterium acnes*, экспосом, детерминирующие гены, микробиом кожи, индексы качества жизни, антибиотикорезистентность, изотретиноин Lidose.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Для цитирования: Дрождина М.Б., Колеватых Е.П., Трубникова М.А., Кряжева П.А. Возрастные корреляции вульгарных акне. Сравнительное исследование микробиома и экспосом акне у студентов Кировского ГМУ. Анализ результатов терапии применительно к показателям качества жизни. Вестник дерматологии и венерологии. 2020;96(4):32–42. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1143-2020-96-4-32-42>



Age correlations of acne vulgaris. Comparative study of microbiome and acne exposom at students of Kirov state medical university. Analysis of the results of therapy applicable to indicators of quality of life

© Marianna B. Drozhdina, Ekaterina P. Kolevatykh, Marina A. Trubnikova, Polina A. Kryazheva

Kirov state medical university
K. Marxa str., 112, Kirov, 610998, Russia

A modern review of the pathogenetic factors underlying acne vulgaris, genetic determinism, and the influence of exposure factors on the formation of the disease are presented. The features of the microbiome and immunity indicators of this category of patients in the student population were studied. The clinic of various forms is described depending on the age gradation. The optimal therapeutic tactics, including those preventing the formation of antibiotic resistance, are substantiated. Clinical cases with a successful therapeutic outcome are presented.

Keywords: acne, *Cutibacterium acnes*, exposome, determining genes, skin microbiomes, quality of life indexes, antibiotic resistance, isotretinoin Lidose.

Conflict of interest: the authors state that there is no potential conflict of interest requiring disclosure in this article.

For citation: Drozhdina MB, Kolevatykh EP, Trubnikova MA, Kryazheva PA. Age correlations of acne vulgaris. Comparative study of microbiome and acne exposom at students of Kirov state medical university. Analysis of the results of therapy applicable to indicators of quality of life. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2020;96(4):32–42. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1143-2020-96-4-32-42>

■ Акне — хроническое рецидивирующее андроген-опосредованное заболевание сально-волосного аппарата с мультифакториальным, генетически детерминированным механизмом развития.

Акне вульгарис характеризуются невоспалительными, открытыми или закрытыми комедонами и воспалительными папулами, пустулами и узлами. Вульгарные акне обычно поражают участки кожи с наиболее плотной популяцией сальных фолликулов (например, лицо, верхняя часть груди, спина), нередко сопровождаются эритемой. Из субъективных симптомов обычно наблюдается болезненность.

Системные симптомы при вульгарных акне, как правило, отсутствуют. В редких, но тяжелых случаях акне могут привести к формированию конглобатных, фульминантных форм и взаимосвязанных с ними абсцессов. Фульминантные акне, помимо местной, проявляются также системной симптоматикой в виде интоксикационно-воспалительного синдрома. Кроме того, вульгарные акне могут оказывать психологическое воздействие на любого пациента, независимо от локализации, распространенности и степени тяжести заболевания [1].

Клиническая картина акне у взрослых лиц и подростков имеет свои особенности по соотношению очагов поражения в нижней и верхней частях лица: у взрослых, как правило, поражена U-зона (щеки, вокруг рта и нижняя часть подбородка), а у подростков — T-зона (лоб, нос, верхняя часть подбородка). Комедоны всегда присутствуют при акне у подростков, но могут отсутствовать у взрослых лиц. Воспаление у возрастных пациентов обычно более выражено [1].

Вульгарные акне, как правило, за редким исключением, клинически выставляемый диагноз. В настоящее время принята следующая классификация степени тяжести патологического процесса при акне. Выделяют:

1) легкие, комедональные акне, проявляющиеся открытыми и закрытыми комедонами, незначительным воспалением, поверхностными папулами, которые могут разрешаться или персистировать;

2) среднетяжелые папуло-пустулезные акне, проявляющиеся открытыми и закрытыми комедонами, ярко-воспаленными папулами, глубокими пустулами, длительно существующими воспаленными очагами гиперемии после разрешения папуло-пустулезных элементов;

3) тяжелые узловатые, конглобатные, фульминантные акне, клинически проявляющиеся глубокими болезненными узлами и кистами, развивающиеся из глубоких пустул. В процессе своей эволюции могут формировать свищи, разрешаются рубцами [2].

Генетическая детерминированность всех патогенетических механизмов акне в настоящее время установлена. Идентифицированы гены, отвечающие за регуляцию гомеостаза и воспаления в клетке (SELL), ингибирующие гиперпролиферацию кератиноцитов и снижение продукции липидов сальными железами (TGF β), нейтрализующие TGF β -связывающие белки и регулирующие гипертрофию эпидермиса (FST), регулирующие эффект андрогенов путем модуляции андрогеновых рецепторов (MYC). Ген CYP17A1 подавляет выработку печеночных ферментов, ответственных за метаболизм половых гормонов. Повторяющиеся последовательности нуклеотидов AR/CAG и IGF1/CA отвечают за усиление воспалительного ответа и продукции кожного сала, а также усиление

биосинтеза липидов в себоцитах [3]. Близнецовые исследования также доказали значимость генетических факторов в случаях формирования угревой сыпи тяжелого течения с образованием рубцов. Положительный семейный анамнез удваивает риск развития тяжелых форм угревой сыпи [4].

Акне, по данным рандомизированных исследований, начинаются обычно в пубертатном периоде и регистрируются у 44,1–94,9% лиц подросткового возраста, у 18,4–50,9% лиц старше 21 года. В 15–30% случаев больные акне нуждаются в медицинской помощи, что обусловлено тяжестью заболевания и снижением качества жизни [1].

Патогенез вульгарных акне, как уже было сказано, многофакторный. Ключевым аспектом является генетическая детерминированность. Патогенетические механизмы акне развиваются в результате взаимодействия следующих четырех факторов [2]:

- 1) высвобождение медиаторов воспаления в кожу;
- 2) фолликулярный гиперкератоз с последующим закупориванием фолликула;
- 3) *Cutibacterium acnes*, колонизирующие фолликулы;
- 4) избыточная выработка кожного сала.

Исследования показали, что воспалительные реакции начинают происходить до гиперкератинизации. Цитокины, продуцируемые CD4⁺ Т-клетками и макрофагами, активируют местные эндотелиальные клетки, отвечающие за повышение выработки воспалительных медиаторов, таких как молекула адгезии сосудистых клеток-1 (VCAM-1), молекула межклеточной адгезии-1 (ICAM-1). У таких пациентов отмечается повышенная экспрессия некоторых лейкоцитарных антигенов человека (HLA—DR) [5]. Имеются исследования, доказавшие, что антигены HLA-A3 и B35, внутрилокусные сочетания HLA A2-A3 и HLA A2-Ax можно расценивать в качестве протективных иммуногенетических маркеров, а сочетания HLA A2-B7, HLA A1-B17, HLA A2-B12 — как провоцирующие развитие папуло-пустулезной и нодуло-кистозной форм заболевания [6]. Фолликулярная гиперкератинизация включает в себя усиление пролиферации кератиноцитов и уменьшение десквамации, приводя тем самым к образованию микрокомедонов, заполненных салом и кератином.

Cutibacterium acnes (до изменения таксономии — *Propionibacterium acnes*) — анаэробный микроорганизм, повышенное содержание которого в коже выявляется у пациентов с вульгарными акне. Присутствие *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*) способствует воспалению через различные механизмы. *C. acnes* стимулируют воспаление, вырабатывая провоспалительные медиаторы, которые диффундируют через стенку фолликула. Исследования показали, что *C. acnes* активируют toll-like рецепторы 2-го типа на моноцитах и нейтрофилах [7]. Активация toll-like рецепторов 2-го типа приводит к продукции многочисленных провоспалительных цитокинов, включая интерлейкины 1, 8 и 12, фактор некроза опухоли. Повышенная чувствительность к *C. acnes* может также объяснить, почему у некоторых людей развиваются воспалительные акне, а у других нет.

Избыток кожного сала является еще одним ключевым фактором в развитии вульгарных акне. Как известно, выработка и выведение кожного сала регулируются рядом гормонов и медиаторов. В частности, андрогены способствуют выработке и выделению кожного сала. Доказано, что степень тяжести акне у девочек препу-

бертатного возраста коррелирует с циркулирующим уровнем андрогендегидроэпиандростерона сульфата (ДГЭА) [8].

Многочисленные другие медиаторы, включая гормон роста и инсулиноподобный фактор роста, а также чувствительные к ним рецепторы регулируют работу сальной железы и могут способствовать развитию акне. Кроме того, сальная железа действует как нейроэндокринно-воспалительный орган, который активируется через кортикотропин-рилизинг гормоны в ответ на стресс [9].

Высокая инсулинорезистентность и повышение в сыворотке крови ДГЭА могут объяснить частую корреляцию акне с синдромом поликистозных яичников.

Предрасполагающими факторами в развитии акне могут выступить ингредиенты косметических средств, обладающие комедоногенными свойствами (парабены в составе продукта, «помадное» акне), эфирные масла, порошковая косметика, агрессивные чистящие средства для кожи и мыло с $\text{pH} \geq 8,0$, одежда, вызывающая потливость, прием ряда лекарственных препаратов [1].

Собрана обширная доказательная база того, что разновидностями прогестина, входящего в состав пероральных контрацептивов первого и второго поколений, изменяют метаболиты тестостерона, которые могут усугублять течение акне у подростков и у взрослых женщин. К разновидностям прогестина относятся: дезогестрел и 3-цетодезогестрел, левоноргестрел, линестрел, норгестриенон, норэтистерон, норгестрел, гестоден, норгестимат и этоноргестрел [1]. К другим лекарственным средствам, способствующим обострению акне, относятся кортикостероиды, галогены, изоиазид, иммуносупрессанты и некоторые противоопухолевые средства (гифитиниб), а также лучевая терапия. Витамин В12 (особенно в высоких дозах, внутримышечные инъекции), препараты лития, дифенина также могут явиться экспосом-факторами в развитии акнеформных высыпаний [10].

Известно, что в подростковом возрасте акне чаще встречаются у юношей, чем у девушек. В зрелом возрасте отмечается обратная корреляция: акне чаще развиваются у женщин, чем у мужчин [11]. Необходимо отметить, что данная патология может затрагивать любой возраст, но имеет различный генез. Угри новорожденных (*Acne neonatorum*) возникают у новорожденных на 2–3-й неделе жизни, чаще встречаются у мальчиков, чем у девочек. Высыпания обычно располагаются на лице в области щек, на лбу и на носу в виде мелких папул и пустул, окруженных венчиком гиперемии. Реже подобные элементы появляются на груди и плечах. Комедоны, как правило, отсутствуют [12]. В это время новорожденный, во-первых, находится под влиянием материнских гормонов, а во-вторых, андроген-продуцирующая часть его надпочечников непропорционально велика, что также может повлиять на дебют заболевания. Угри новорожденных чаще появляются и дольше сохраняются у детей, находящихся на грудном вскармливании. Акнеформные высыпания у новорожденных могут ассоциироваться с сапрофитом — *Malassezia furfur* и *Malassezia sympodialis* и обозначаться термином «цефалический пустулез новорожденных» (*neonatal cephalic pustulosis*) [13]. Такого рода неонатальная угревая сыпь имеет тенденцию разрешаться спонтанно. Подростковая угревая сыпь обычно начинается с наступлением полового созревания, когда половые же-

лезы вырабатывают и выделяют больше андрогенов. Примерно 85% людей в возрасте от 12 до 24 лет испытывают хотя бы незначительные проявления акне [11]. В возрасте 30–40 лет акне страдают 12–15% женщин, к возрасту 45 лет 5% мужчин и женщин все еще имеют акне [11]. Тяжелые формы акне (фульминантные, конглобатные) чаще регистрируются у молодых мужчин в возрасте 13–22 лет с акне в анамнезе. Научные исследования указывают на то, что одним из основных патогенетических механизмов при данной форме акне является гипертестостеронемия. Повышение уровней тестостерона и анаболических стероидов вызывает усиление секреции кожного сала, что, в свою очередь, также является важным патогенетическим фактором развития фульминантных акне. Поэтому чаще клинические симптомы тяжелых форм акне проявляются у пациентов, принимающих анаболические стероиды для увеличения мышечной массы [14].

Изучение взаимосвязи подростковых акне и последующего формирования рака предстательной железы было проведено в Швеции в 2017 г. Были представлены статистически значимые доказательства того, что подростковые акне могут быть фактором риска для развития рака предстательной железы в зрелом возрасте, предполагая, что ассоциированным звеном служат *Cutibacterium acnes* [15–17].

Имеются литературные сведения о том, что первичное обращение девушек-подростков, страдающих акне и ожирением, в последующем может выявлять синдром поликистозных яичников, сопровождающийся олигоменореей, бесплодием и формированием среднетяжелых и тяжелых акне зрелого возраста, рефрактерных к традиционным методам лечения [18]. Ряд исследованных показал, что у женщин с синдромом поликистозных яичников отмечается интенсивное скопление комедонов в области лба, периоральной и нижне-челюстной областях [19]. При синдроме поликистозных яичников могут также наблюдаться признаки инсулинорезистентности: черный акантоз и дополнительные признаки гиперандрогении: гирсутизм или выпадение волос [20].

В 2017 г. появилось понятие «экспосом акне», который представляет собой совокупность всех факторов окружающей среды, влияющих на возникновение, степень тяжести и продолжительность акне [6]. Данные факторы влияют на течение и тяжесть акне путем взаимодействия с эпидермальным барьером, сальными железами, врожденным иммунитетом и микробиотой кожи. Экспосом-факторы влияют на реакцию и частоту рецидивов лечения, взаимодействуя с кожным барьером, сальной железой, врожденным иммунитетом и кожной микробиотой.

Экспосом-факторы могут быть классифицированы по следующим шести основным категориям: питание, медикаменты, профессиональные факторы, косметика и загрязняющие вещества, климатические факторы, а также психологические факторы и факторы образа жизни [1].

Анализ многочисленного анкетирования показал, что существуют различные причины развития акне. Например, 11 000 человек в возрасте от 15 до 39 лет с клинически подтвержденными акне или без него, разделенные по возрасту, полу и распространенности высыпаний, были приглашены для участия в интернет-опросе из 63 вопросов с целью оценки частоты выявленных факторов воздействия на течение акне.

Для статистического анализа были использованы данные 6679 анкет: 2826 из группы акне и 3853 из контрольной группы. Употребление молочных продуктов, сладостей, алкоголя или сывороточных белков, а также воздействие загрязнения, стресса, некоторых механических факторов, воздействие влажной или жаркой погоды, ультрафиолета достоверно чаще ($p \leq 0,05$) регистрировались в группе акне, чем в контрольной группе [21].

Наиболее частыми провоцирующими акне пищевыми агентами являются молочные продукты (особенно обезжиренное молоко) и гипергликемические углеводы. Пищевые добавки, такие как сывороточные белки, содержащие лейцин, используемые, например, спортсменами в качестве спортивного питания, могут вызывать или провоцировать обострение акне. Установлено, что лейцин стимулирует выработку инсулиноподобного фактора роста [1].

Также известно, что одним из основных факторов окружающей среды, влияющих на кожу, является ультрафиолетовое излучение. Ультрафиолетовые лучи спектра А и В вызывают гиперплазию сальной железы, утолщение рогового слоя, увеличение секреции кожного сала и количества комедонов.

Микробиом кожи — индивидуальная совокупность всех микроорганизмов, колонизирующих кожу на различных участках.

Изучение взаимодействия микробиома и экспоса кожи, анализ дерматологических индексов качества жизни при акне, демонстрация результатов лечения на основе принципов доказательной медицины — актуальное направление исследования для уточнения патогенеза заболевания и обоснованного назначения терапии. Акне, помимо вышеуказанной симптоматики, оказывают серьезное влияние на качество жизни. Психологическое воздействие акне, независимо от возраста, пола или степени тяжести заболевания, отмечается всеми пациентами [22]. Психологическая травма не является тривиальной проблемой и складывается из нескольких факторов: акне чаще всего поражает видимые участки кожи — органа, значимого для социальной адаптации индивида; раздражительность и негативное настроение имеют обратную корреляцию с качеством жизни при угревой сыпи и удовлетворенностью терапией акне. Терапия акне имеет значительное влияние на психоэмоциональную сферу пациента. S.C. Kellett и соавт. в 1999 г. было проведено исследование, в ходе которого 34 пациента (выборка 19 мужчин и 15 женщин) с акне различной степени проходили различные тесты самопроверки и заполняли анкеты в течение четырех временных периодов из 16 недель лечения изотретиноином. До лечения 15 пациентов (44%) указали о клинически значимых уровнях тревожности, шесть пациентов (18%) сообщили о клинически значимой депрессии (женщин волновала проблема состояния их кожи чаще, чем мужчин). В течение лечения наблюдалось значительное улучшение психоэмоционального состояния пациентов [22].

С целью выявления факторов риска высокой частоты распространенности акне в студенческой популяции необходимо изучение новых патогенетических механизмов заболевания и поиск оптимальных методов терапии.

Известно, что местное применение современных препаратов основано на влиянии на патогенетические

механизмы акне: фолликулярный гиперкератоз, увеличение числа *C. acnes* и воспаление, которые характерны для легких и среднетяжелых нераспространенных форм заболевания.

В настоящее время в мире злоупотребление антибиотиками привело к развитию антибиотикорезистентных бактерий, численность которых неуклонно возрастает. В отчетах Центра по контролю за распространением заболеваний США сообщается, что ежегодно причиной около 23 000 летальных случаев являются устойчивые к антибиотикам бактерии [23–25]. Антимикробные препараты нового поколения, например колистин, становятся неэффективными. Дерматологи также часто применяют в лечении кожных заболеваний химиопрепараты [24]. Схемы терапии акне содержат антимикробные лекарственные вещества.

В настоящее время в лечении среднетяжелых и тяжелых форм акне более чем оправданным является применение препаратов системного изотретиноина. Говоря об эффектах данной группы лекарственных препаратов, необходимо отметить, что помимо своих прямых фармакологических свойств: нормализации процессов дифференцировки себоцитов, подавления образования кожного сала, избыточного образования поверхностных клеток, выстилающих выводные протоки, облегчения выведения секрета сальных желез на поверхность кожи, системный изотретиноин еще и, по данным ряда исследований, может косвенно снижать содержание *Cutibacterium acnes* в результате уменьшения выработки кожного сала. Ретиноиды обладают противовоспалительными свойствами. Доказано также, что системный изотретиноин снижает экспрессию Toll-like рецепторов 2-го типа (TLR2) на моноцитах и миграцию нейтрофилов. Ретиноиды также ингибируют Th17 и стимулируют регуляторные ответы Т-клеток. Изотретиноин подавляет экспрессию матриксных металлопротеиназ 9 и 13, которые играют центральную роль в ремоделировании воспалительного матрикса. Ретиноиды стимулируют высвобождение IL-10, гранулоцитарно-макрофагально-стимулирующего фактора (GM-CSF) и хемоаттаксиса моноцитов [26]. Эти многочисленные эффекты нашли свое применение в терапии не только тяжелых форм акне, но и розацеа, болезни Морбигана, дискоидной красной волчанки и др. [27, 28]. Из всех препаратов системного изотретиноина, представленных на фармацевтическом рынке, безусловного внимания заслуживает изотретиноин, произведенный по уникальной технологии Lidose (SMB Laboratories S.A., Бельгия, препарат акнекутан), которая обеспечивает ряд существенных преимуществ сравнительно с обычной формой системного изотретиноина. Эта форма системного изотретиноина, за счет дополнительных липофильных компонентов, введенных в состав препарата (гелюцир, спан), более полно усваивается в пищеварительном тракте, за счет чего биодоступность изотретиноина увеличивается на 20%, что позволяет снизить и суточную, и курсовую дозу СИ, а также существенно обезопасить пациентов от потенциальных нежелательных реакций во время лечения. При этом доказано полное сохранение терапевтической эффективности лечения. Рекомендуемый диапазон суточных доз для СИ Lidose 0,4–0,8 мг/кг, курсовых доз — 100–120 мг/кг. Важно помнить, что оптимальное усвоение системного изотретиноина происходит в условиях соблюдения необходимой калорийности пищи (употребление не менее 40 г жира в сутки, калорий-

ность потребляемой пищи не менее 1000 ккал в сутки) [14, 29]. В этой связи стоит выделить еще одно безусловное преимущество изотретиноина Lidose. Усвоение изотретиноина Lidose гораздо менее зависит от приема пищи сравнительно с обычным СИ, поэтому даже при условии приема препарата натощак примерно 70% изотретиноина Lidose усваивается. Данное преимущество крайне значимо при длительном курсе терапии изотретиноином, когда некоторые пациенты могут пренебрегать правилами по приему препарата с достаточно калорийной пищей, что может критически сказаться на достижении расчетной суточной и курсовой дозы. В случае применения изотретиноина Lidose эти риски снижаются, что в конечном итоге является дополнительной гарантией эффективности терапии.

Целью настоящего исследования является выделение наиболее значимых экспосом-факторов, анализ микробиома кожи лица при акне у студентов, оценка иммунного статуса, анализ изменения индексов качества жизни до и после лечения, демонстрация результатов проведенной терапии.

Материал и методы исследования

В исследовании приняли участие 36 студентов в возрасте 20–22 лет. Первую группу составили пациенты с установленным диагнозом: вульгарные акне различной степени выраженности, в количестве 18 человек, вторую группу — здоровые студенты, 18 человек. Для определения степени тяжести патологического процесса учитывали следующие критерии: количество кожных элементов, распространенность, глубину процесса, влияние на психоэмоциональную сферу, формирование рубцов. До начала исследований и терапии все пациенты подписали информированное добровольное согласие на проведение лечения топическим препаратом, содержащим в своем составе бензоилпероксид и адапален, а также препаратом системного изотретиноина формы Lidose (акнекутан). До начала лечения всем пациентам проведены общеклинические исследования, биохимический анализ крови с определением показателей АЛТ, АСТ, холестерина, креатинина, тест на беременность у обследуемых лиц женского пола; микробиологический анализ (культуральный метод).

Клинический материал с поверхности кожи брали стерильными тампонами. Проводили бактериологическое исследование. Посевы осуществляли на питательные среды: анаэроагар, кровяной агар. Инкубировали при 37 °С в течение 24–72 часов. Для создания анаэробнозиса использовали газогенераторные пакеты. Идентифицировали в биохимических тестах. Взятие крови для исследования показателей иммунологической реактивности проводили в одинаковых условиях в одно и то же время суток. Подсчет количества CD3, CD4, CD8, CD20 лимфоцитов в периферической крови осуществляли в реакции непрямой иммунофлюоресценции, уровень иммуноглобулинов классов G, A, M выявляли с помощью иммуноферментного анализа. Фагоцитарную активность нейтрофилов оценивали, используя в качестве фагоцитируемого объекта инертные частицы латекса размером 0,8 мкм по методу С.Г. Потаповой, подсчитывая при этом процент фагоцитирующих нейтрофилов (ФАН) и фагоцитарный индекс (ФИ), то есть среднее количество частиц латекса, поглощаемых одним фагоцитом. О состоянии кислородзависимого метаболизма нейтрофилов судили по результатам

спонтанного НСТ-теста. Циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) определяли методом осаждения полиэтиленгликолем. Статистический анализ проводили с использованием программы “STATISTICA 10”.

Качество жизни оценивали Кардиффским индексом социальной дезадаптации (CADI), индексом оценки психосоциального эффекта воздействия акне (APSEA), дерматологическим индексом качества жизни (DLQI). Статистический анализ проводили с применением программы “STATISTICA 10”.

В результате проведенного исследования среди пациентов первой группы легкая (папуло-пустулезная) форма акне была диагностирована у 6 человек, среднетяжелая, распространенная (папуло-пустулезная) — у 9, тяжелая (узловатая) — у 3 (33,3; 50 и 16,7% соответственно). Из анкет были выявлены наиболее значимые экспосом-факторы: стресс, нарушение диеты, резкая смена климатических условий, период менструального цикла у девушек.

На поверхности кожи обследуемых лиц первой группы чаще вегетировали представители *Cutibacterium acnes* (66,6 и 33,3%), *Cutibacterium granulosum* (86,6 и 26,6%), *Prevotella melaninogenica* (53,3 и 13,3%), *Peptostreptococcus anaerobius* (80 и 40%), бактерии рода *Enterococcus* (80 и 26,6%).

Анализ полученных данных иммунного статуса позволил констатировать достоверное снижение количества CD16-лимфоцитов ($p < 0,01$), процента фагоцитирующих нейтрофилов ($p < 0,001$) у пациентов первой группы. В то же время отмечено повышение значений следующих показателей: количества CD3-клеток ($p < 0,01$), НСТ-теста ($p < 0,05$), уровня циркулирующих иммунных комплексов ($p < 0,05$), IgG ($p < 0,001$) и IgM ($p < 0,05$) в сыворотке крови пациентов с акне.

Анализы на определение уровня свободного тестостерона, дегидроэпиандростерона сульфата, лютеинизирующего гормона, фолликулостимулирующего гормона, тест на толерантность к глюкозе не проводились ввиду ограниченных возможностей данного исследования.

Руководствуясь рекомендациями международного Консенсуса по изучению и терапии акне [30], а также Федеральными клиническими рекомендациями по лечению акне, применяли дифференцированные схемы лечения в зависимости от степени тяжести, распространенности патологического процесса, сопутствующего анамнеза и других особенностей в виде системной или местной терапии.

При легкой степени тяжести акне назначалась только наружная терапия препаратом на основе бензоилпероксида и адапалена, при среднетяжелой степени — наружная терапия или системная терапия в зависимости от распространенности, глубины поражения, полиморфизма высыпаний; при тяжелой степени основной являлась системная терапия изотретиноином Lidose, обладающим большей биодоступностью по сравнению с аналогами в своей фармацевтической группе и позволяющим снизить частоту и выраженность побочных эффектов за счет уменьшения дозировки препарата. Предпочтение данной форме системного изотретиноина было отдано еще и потому, что у изотретиноина Lidose за счет дополнительных липидных компонентов, входящих в его состав, снижена зависимость от приема пищи, что позволяет усваиваться до 70% изотретиноина

в составе данной формы препарата даже при условии приема лекарства натошак, что немаловажно в студенческой популяции [29]. Всем пациентам до начала системной терапии изотретиноином Lidose были проведены анализы на АЛТ, АСТ, триглицериды, общий холестерин, креатинин. В процессе терапии и по окончании лечения системным изотретиноином производился мониторинг показателей печеночных ферментов, триглицеридов, общего холестерина, щелочной фосфатазы. Ни у одного пациента не было выявлено каких-либо значимых изменений вышеуказанных показателей.

Таким образом, топическую терапию препаратом на основе бензоилпероксида и адапалена получали 12 пациентов, системную терапию изотретиноином Lidose получали 6 пациентов.

Пациентам с легкой и среднетяжелой, нераспространенной формой заболевания препарат на основе бензоилпероксида и адапалена назначался ежедневно, однократно, на предварительно очищенные кожные покровы, на протяжении 12 недель. Местные побочные эффекты в виде ксероза кожи успешно корректировались топическими увлажняющими средствами.

При наличии процесса с распространенными среднетяжелыми и тяжелыми формами заболевания был

назначен системный изотретиноин Lidose с учетом массы тела каждого пациента (0,6 мг/кг) в течение 6–7 месяцев. Курсовая доза — 115–120 мг/кг.

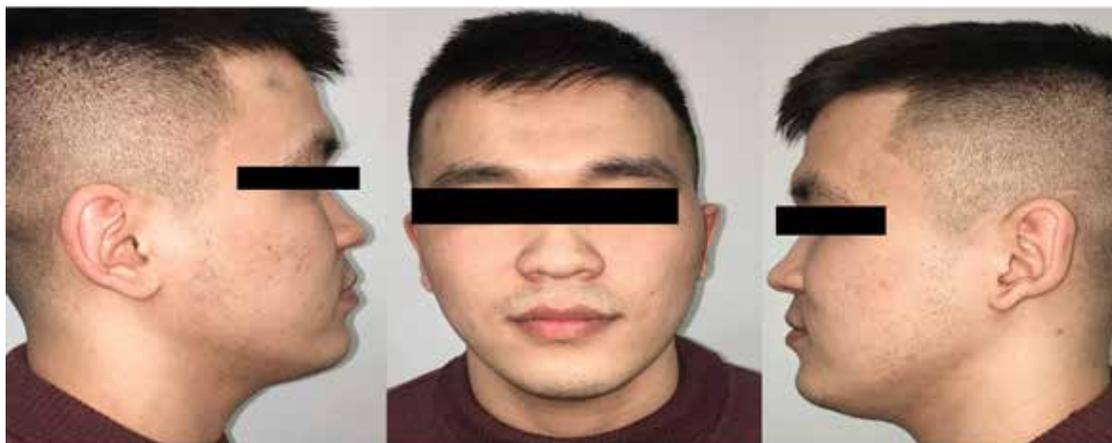
У пациентов, получавших только топическое лечение, стойкий эффект от проводимой терапии отмечался на 7–8-й неделе лечения, на 12-й неделе кожный покров полностью очистился от элементов сыпи.

Эффект от проводимой терапии системным изотретиноином Lidose был отмечен через 1,5–2 месяца лечения. Спустя 6 месяцев терапии все пациенты отметили полный регресс воспалительных проявлений акне, отсутствовало появление свежих пустул и папул. В качестве поддерживающей терапии данной группе пациентов было рекомендовано применение топического 15% геля азелаиновой кислоты на 2 месяца. Спустя 6 месяцев после окончания терапии ни один пациент не обратился с рецидивом заболевания.

Все пациенты эффективностью проведенной терапии были удовлетворены, что отразилось на результативности индексов качества жизни и социальной адаптации (CADI, APSEA, DLQI). Усредненные показатели CADI, APSEA, DLQI составили до лечения 6,1; 63; 7,3 и после лечения — 2,9; 42; 4 соответственно. Анализ проведенного исследования и терапии продемонстрирован на рис. 1–5.



До начала лечения



После лечения

Рис. 1. Результативность проведенной терапии топическим препаратом при легкой степени тяжести акне

Fig. 1. The effectiveness of the topical drug therapy for mild acne



До начала лечения



После лечения

Рис. 2. Результативность проведенной терапии топическим препаратом у пациентов с легкой степенью тяжести акне
Fig. 2. The effectiveness of the topical drug therapy in patients with mild acne



До начала лечения



После лечения

Рис. 3. Результативность проведенной терапии локализованной среднетяжелой формы акне топическим препаратом
Fig. 3. The effectiveness of the topical drug therapy for localized moderate acne



До начала лечения



После лечения

Рис. 4. Результативность проведенной терапии среднетяжелой, распространенной формы акне изотретиноином Lidose
Fig. 4. The effectiveness of the isotretinoin therapy with Lidose for extensive moderate acne



До начала лечения



После лечения

Рис. 5. Результативность проведенной терапии среднетяжелой, распространенной формы акне изотретиноином Lidose
Fig. 5. The effectiveness of the isotretinoin therapy with Lidose for extensive moderate acne

Заключение

Наиболее значимыми экспосом-факторами в студенческой популяции явились стресс, нарушение диеты, изменение климатических условий постоянного проживания, связь с менструальным циклом. Микробиом кожи лица у студентов Кировского ГМУ значительно чаще представлен анаэробными бактериями (*Cutibacterium acnes*, *Cutibacterium granulosum*, *Prevotella melaninogenica*, *Peptostreptococcus anaerobius*) и факультативно-анаэробными кокками (бактерии рода *Enterococcus*) по сравнению с кожей интактных пациентов. Показатели иммунного статуса свидетельствуют о дисфункции иммунитета с преимущественной активацией Т-звена, что объясняет характер воспалительного процесса. Значительное улучшение индексов CADI, APSEA, DLQI в процессе лечения продемонстрировало правильный выбор терапевтической тактики у всех пациентов на основе принципов доказательной медицины. Необходимо подчеркнуть целесообразность скрупулезной оценки патологического процесса при акне с целью выбора оптимальной терапевтической тактики. Далеко не всегда распространенный дерматологический статус

диктует необходимость назначения системной антибиотикотерапии. Показаниями к назначению антибиотиков являются распространенный гнойный процесс, множественные глубокие поражения, вовлечение в дерматологический статус регионарных лимфоузлов, интоксикационно-воспалительный синдром, проявляющийся повышением температуры, острофазовыми показателями в периферической крови: лейкоцитозом, сдвигом лейкоцитарной формулы влево, повышением СОЭ, СРБ, сиаловых кислот, серомукоида, диспротеинемией [29]. В случае отсутствия вышеперечисленных показателей стоит рассмотреть целесообразность назначения других лекарственных препаратов, обладающих аналогичной терапевтической результативностью и не вызывающих формирование антибиотикорезистентности и связанных с этим состоянием фатальных последствий. В этой связи наиболее оправданной терапевтической тактикой с позиции доказательной медицины будет назначение системного изотретиноина, особенно его специфической формулы Lidose, позволяющей улучшить переносимость данной группы препаратов за счет снижения дозировки при повышенной биодоступности. ■

Литература/References

1. 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. doi: 10.1111/jdv.14820
2. Diane M. Thiboutot, Chaira Brigitte, Abdullah Abanmi, Andrew F. Alexis, Elena Araviiskaia, et al. Practical management of acne for clinicians: An international consensus from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. *J Am Acad. Dermatol.* 2018;78(2):1–24. doi: 10.1016/j.jaad.2017.09.078
3. Williams H, Dellavalle RP, Garner S. Acne vulgaris. *The Lancet.* 2012;379(9813):28–314. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60321-8
4. Goulden V, McGeown CH, Cunliffe WJ. The familial risk of adult acne: a comparison between first-degree relatives of affected and unaffected individuals. *Br J Dermatol.* 1999;141(2):297–300. doi: 10.1046/j.1365-2133.1999.02979.x
5. Jeremy AH, Holland DB, Roberts SG, Thomson KF, Cunliffe WJ. Inflammatory events are involved in acne lesion initiation. *J Invest Dermatol.* 2003;121(1):20–7. doi: 10.1046/j.1523-1747.2003.12321.x
6. Рябова В.В., Кошкин С.В., Зайцева Г.А., Евсеева А.Л. Характер распределения антигенов HLA I класса у пациентов со среднетяжелыми и тяжелыми формами акне. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2017;3:75–78. [Ryabova VV, Koshkin SV, Zaitseva GA, Evseeva AL. Character of distribution of immunological indicators in patients with average and severe forms of acne. *Immunopathology, allergology, infectology.* 2017;3:75–78. (In Russ.)] doi: 10.14427/jipai.2017.3.75
7. Kim J, Ochoa MT, Krutzik SR, et al. Activation of toll-like receptor 2 in acne triggers inflammatory cytokine responses. *J Immunol.* 2002; 169(3):1535–41. doi: 10.4049/jimmunol.169.3.1535
8. Baek JH, Ahn SM, Choi KM, Jung MK, Shin MK, Koh JS. Analysis of comedone, sebum and porphyrin on the face and body for comedogenicity assay. *Skin Res Technol.* 2016;22(2):164–9. doi: 10.1111/srt.12244
9. Zaenglein AL, Pathy AL, Shlosser BJ, Alikhan A, Baldwin HE. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2016;74(5):945–73.e33. doi: 10.1016/j.jaad.2015.12.037
10. Momin SB, Peterson A, Del Rosso JQ. A status report on drug-associated acne and acneiform eruptions. *J Drugs Dermatol.* 2010;9(6):627–36.
11. American Academy of Dermatology. Skin conditions by the numbers. [www.aad.org](https://www.aad.org/media/stats/conditions/skin-conditions-by-the-numbers). Available at <https://www.aad.org/media/stats/conditions/skin-conditions-by-the-numbers>. Accessed: March 26, 2019. doi: 10.1093/med/9780198757689.003.0008
12. Горланов И.А., Леина Л.М., Милявская И.П., Заславский Д.В., Оловянишников О.В., Куликова С.Ю. Детская дерматовенерология: Учебник. М. 2017;76–77. [Gorlanov IA, Leina LM, Milyavskaya IR, Zaslavsky DV, Olovyanishnikov OV, Kulikova SYu. *Detskaya dermatovenerologiya: Uchebnik*. M., 2017;76–77. (In Russ.)]
13. Горланов И.А., Леина Л.М., Милявская И.П., Заславский Д.В. Болезни кожи новорожденных и грудных детей. Краткое руководство для врачей. СПб. 2016;26–27. [Gorlanov IA, Leina LM, Milyavskaya IR, Zaslavsky DV. *Bolezni kozhi novorozhdennykh i grudnykh detej. Kratкое rukovodstvo dlya vrachej*. Spb., 2016;26–27. (In Russ.)]
14. Дрожжина М.Б. Фульминантные акне. Современное решение проблемы. Вестник дерматологии и венерологии. 2019;95(4):79–86. [Drozhzhina MB. Fulminant acne. Modern solution to the problem. *Bulletin of Dermatology and Venereology.* 2019;95(4):79–86. (In Russ.)] doi: 10.25208/0042-4609-2019-95-4-79-86
15. Ugge H, Udumyan R Carlsson J, Andrén O, Montgomery S, Davidsson S, et al. Acne in late adolescence and risk of prostate cancer. *Int J Cancer.* 2018 Apr 15;142(8):1580–1585. doi: 10.1002/ijc.31192.
16. Mulcahy N. Teen Acne Tied to Prostate Cancer Risk. *Medscape News & Perspective*. Available at https://www.medscape.com/viewarticle/890102#vp_1. December 14, 2017; Accessed: December 15, 2017. doi: 10.1016/s0031-398x(11)70268-5
17. Sutcliffe S, Giovannucci E, Isaacs WB, Willett WC, Platz EA. Acne and risk of prostate cancer. *Int J Cancer.* 2007;121(12):2688–92. doi: 10.1002/ijc.23032

18. Housman E, Reynolds RV. Polycystic ovary syndrome: a review for dermatologists: Part I. Diagnosis and manifestations. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71(5):847.e1–847.e10; quiz 857–8. doi: 10.1016/j.jaad.2014.05.009
19. Schmidt TH, Khanijow K, Cedars MI, Huddleston H, Pasch L, Wang ET, et al. Cutaneous Findings and Systemic Associations in Women With Polycystic Ovary Syndrome. *JAMA Dermatol.* 2016;152(4):391–8. doi: 10.1001/jamadermatol.2015.4498
20. Housman E, Reynolds RV. Polycystic ovary syndrome: a review for dermatologists: Part I. Diagnosis and manifestations. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71(5):847.e1–847.e10; quiz 857–8. doi: 10.1016/j.jaad.2014.05.007
21. Dreno B, Shourick J, Kerob D, Bouloc A, Taieb C. The role of exosome in acne: results from an international patient survey. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019. doi: 10.1111/jdv.16119
22. Kellett SC, Gawkrödger DJ. The psychological and emotional impact of acne and the effect of treatment with isotretinoin. *Br J Dermatol.* 1999;140(2):273–82. doi: 10.1046/j.1365-2133.1999.02662.x
23. Suzanne MA, Abdelmalek, Juma Alowaisi, Salim A. Hamadi and Laith Akkash. Impact of Dermatologists' Perceptions about Antibiotic Resistance on Antibiotic Prescribing for Acne. *J Infect Dis Ther.* 2016;4:5. doi: 10.4172/2332-0877.1000294
24. Theresa N. Canavan, Edward Chen & Boni E. Elewski. Optimizing Non-Antibiotic Treatments for Patients with Acne: A Review. *Dermatology and Therapy.* 2016;6:555–578. doi: 10.1046/j.1365-2133.1999.02662.x
25. Bowe WP. Antibiotic resistance and acne: where we stand and what the future holds. *J Drugs Dermatol.* 2014;13(6):66–70. doi: 10.4172/2332-0877.1000294
26. Kelhällä HL, Fyhrquist N, Palatsi R, et al. Isotretinoin treatment reduces acne lesions but not directly lesional acne inflammation. *Exp. Dermatol.* 2016;25(6):477–8. doi: 10.1111/exd.12971
27. Дрождина М.Б. Болезнь Морбигана. Современный обзор литературы. Описание редкого клинического случая. *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2020;15(1):15–21. [Drozhhdina MB. Morbihan disease. A modern review of the literature. Description of a rare clinical case. *Medical news of North Caucasus.* 2020;15(1):129–133. (In Russ).] doi: 10.14300/mnnc.2020.15033
28. Дрождина М.Б., Бобро В.А. Подрывающий фолликулит Гоффмана. Состояние проблемы. Подходы к терапии. Демонстрация клинических случаев. *Вестник дерматологии, венерологии и косметологии.* 2020;97(2):35–43. [Drozhhdina MB, Bobro VA. Goffman's undermining folliculitis. State of the problem. Approach to therapy. Demonstration of clinical cases. *Bulletin of Dermatology, Venereology and Cosmetology.* 2020;97(2):35–43. (In Russ).]
29. Дрождина М.Б. Применение Акнекутана для лечения фульминантных акне. *Консилиум. Дерматовенерология.* 2019;2(171):25. [Drozhhdina MB. The usage of Aknekutan for the treatment of fulminant acne. *Consultation. Dermatovenerology.* 2019;2(171):25. (In Russ).]
30. Nast A, Dreno B, Bettoli V, et al. European evidence-based (S3) guidelines for the treatment of acne. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2012;26(Suppl. 1):1–29. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04374.x

Информация об авторах

Марианна Борисовна Дрождина — к.м.н., доцент, доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБОУ ВО «Кировский ГМУ» Минздрава России; e-mail: drozhhdina@yandex.ru; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-7689-8350>

Екатерина Петровна Колеватых — к.м.н., доцент, заведующая кафедрой микробиологии и вирусологии ФГБОУ ВО «Кировский ГМУ» Минздрава России; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-6147-3555>

Марина Александровна Трубникова — студентка 5-го курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Кировский ГМУ» Минздрава России; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-5146-7362>

Полина Андреевна Кряжева — студентка 5-го курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Кировский ГМУ» Минздрава России; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-0767-9725>

Information about the authors

Marianna B. Drozhhdina — MD, PhD, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Dermatovenerology and Cosmetology of the Kirov State Medical University of the Ministry of Health of Russia; e-mail: drozhhdina@yandex.ru; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-7689-8350>

Ekaterina P. Kolevatikh — MD, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Microbiology and Virology at the Kirov State Medical University of the Ministry of Health of Russia; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-6147-3555>

Marina A. Trubnikova — 5th year student of the Faculty of General Medicine at the Kirov State Medical University of the Ministry of Health of Russia; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-5146-7362>

Polina A. Kriazheva — 5th year student of the Faculty of General Medicine at the Kirov State Medical University of the Ministry of Health of Russia; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-0767-9725>

Статья поступила в редакцию: 02.06.2020

Принята к публикации: 16.10.2020

Опубликована: 12.11.2020

Submitted: 02.06.2020

Accepted: 16.10.2020

Published: 12.11.2020