

# АКНЕ: ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЙ МИКРОБИОЦЕНОЗА В ПРОЦЕССЕ САНОГЕНЕЗА У ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ СИСТЕМНЫЕ РЕТИНОИДЫ

Я.Ф. Кутасевич<sup>1</sup>, С.К. Джораева<sup>1</sup>, И.М. Бронова<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ГУ «Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины»

<sup>2</sup>Харьковская медицинская академия последипломного образования

**Резюме.** В статье приведен опыт лечения 19 пациентов с акне средней и тяжелой степени тяжести. Согласно дизайну исследования – пациенты получали патогенетическое лечение в виде системных ретиноидов в монотерапии. До лечения, в процессе и после терапии исследовался микробный пейзаж пораженной кожи. На основании проведенных исследований было отмечено, что клиническая картина обострения и в последствии прогрессирующего улучшения клинических проявлений акне имела отражение в динамике микробиоценоза.

**Ключевые слова:** системные ретиноиды, акне тяжелой степени тяжести, динамика микробиоценоза.

Акне (угревая болезнь) — широко распространенное хроническое заболевание кожи со сложным мультифакторным патогенезом, требующее длительной комбинированной терапии.

Угревая болезнь чаще проявляется в период полового созревания и поражает до 80 % людей в возрасте от 12 до 24 лет, а в возрастных группах 25-34 и 35-44 лет заболеваемость составляет соответственно 8 и 3 %. Тяжелые формы заболевания встречаются в 5-14 % случаев [14]. Пик частоты акне у девочек наблюдается в 14-16 лет, у мальчиков в 16-17 лет. Среди девушек заболеваемость составляет до 23 %, среди юношей — до 35 %. У большинства подростков к 18-20-летнему возрасту происходит регресс элементов, однако у 20 % инволюция акне замедлена. В 10 % наблюдений высыпания

сохраняются до 25-45 лет. Даже при адекватном лечении частота рецидивов в течение 5 лет после окончания терапии, по данным разных авторов [19], составляет от 20 до 48 %.

Клинические проявления акне представляют проблему для пациентов и врачей из-за большой распространенности, упорного течения и возможных постугревых изменений кожи.

На современном этапе прослеживается тенденция к росту уровня заболеваемости угревой болезнью (акне), что указывает на важное медицинское и медико-социальное значение проблемы [7].

Акне имеет выраженное воздействие на качество жизни пациентов, включая физическую, эмоциональную и социальную составляющие. По данным ряда авторов

[11], угревая болезнь причиняет душевные страдания больным, вызывает беспокойство, депрессию, межличностные проблемы. Ряд зарубежных дерматологов настоятельно рекомендуют обследовать всех пациентов с акне молодого и юного возраста на наличие депрессии и предлагают относить больных с акне к группе суицидального риска [14].

Патогенез акне является мультифакторным. Установлено, что в развитии акне большое значение имеют четыре основных фактора: патологический фолликулярный кератоз, нарушение состава и продукции кожного сала, размножение *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*), воспаление на фоне генетической предрасположенности.

Считают, что инициальным звеном патогенеза акне является повышение интенсивности салообразования, а ключевым — фолликулярный гиперкератоз как результат преобладания процессов кератинизации над процессами десквамации в устье сально-волосяного фолликула (СВФ) [10].

Предпосылкой для возникновения акне являются жирная кожа или избыточная продукция кожного сала. Продукция кожного сала может быть не связана с гормональными нарушениями, и уровень тестостерона обычно определяется как нормальный. Нарушения продукции кожного сала связаны с гиперчувствительностью к различным рецепторам, чрезмерной реактивностью ферментных систем, которые вовлечены во внутриклеточную продукцию андрогенов в пределах сальных желез и/или кератиноцитов, или прямого или косвенного воздействия *P. acnes* [12].

Ключевым звеном в патогенезе заболевания является фолликулярный гиперкератоз. В увеличенном объеме кожного сала снижается концентрация незаменимой  $\alpha$ -линоленовой кислоты (полностью *цис*-9, 12, 15-октадекатриеновая кислота, линолевая кислота). Ее недостаток может быть обусловлен как нехваткой в пище, так и недостаточностью ферментных систем, обеспечивающих ее поступление и распределение в организме. Подавляя экспрессию фермента трансга-

утаминазы, линолевая кислота является основным регулятором дифференцировки кератиноцитов. Повышенная активность трансглутаминазы вызывает ретенционный гиперкератоз в протоке СВФ. Преобладание процессов пролиферации и дискератоза над десквамацией эпителия в конечном счете приводит к закрытию протока СВФ и создает благоприятные анаэробные условия для размножения факультативных анаэробов *Propionibacterium acnes* и *P. granulosum* [9].

В протоке СВФ обитают аэробные стафилококки и микрококки, факультативные анаэробы *P. acnes* и *P. granulosum*. Анаэробные условия в нижней части протока СВФ неприемлемы для аэробных бактерий, и поэтому стафилококки и микрококки локализуются в верхней части протока СВФ и не играют существенной роли в патогенезе акне, в отличие от *P. acnes* [18]. Плотность колонизации кожи микроорганизмами *P. acnes* варьирует с возрастом, достигая максимума к периоду пубертата. Наибольшая плотность *P. acnes* отмечается в себорейных зонах, поскольку кожное сало является питательной средой для данных микроорганизмов. Установлено, что *P. acnes* прямо и косвенно оказывают влияние на возникновение как невоспалительных (открытые и закрытые комедоны), так и воспалительных (папулы, пустулы, узлы) акне. Внеклеточная липаза микроорганизмов гидролизует триглицериды кожного сала до глицерина, являющегося питательным субстратом для микроорганизмов и свободных жирных кислот, которые обладают комедогенными свойствами.

Классическими микробиологическими и современными молекулярно-генетическими исследованиями показано, что на состав микробиома кожи влияют: возраст, пол, участок кожи, уровень гигиены и тип используемых моющих средств, климат, раса, профессия, и другие [24]. Филогенетический анализ Е.А. Grise и соавт. (2009) с последовательностями генов 16S rРНК выявил большее видовое разнообразие, чем при использовании культивирования, что можно объяснить, в частности, тем, что большинство жизне-

способных микроорганизмов, населяющих кожу, не дают роста на питательных средах. Среди 205 выявленных родов бактерий, более чем 62 % исследуемого материала пришлось на *Corynebacterium* (22,8 %; *Actinobacteria*), *Propionibacterium* (23,0 %; *Actinobacteria*), *Staphylococcus* (16,8 %; *Firmicutes*). На коже взрослого человека так же распространены *Micrococcus*, *Brevibacterium*, *Acinetobacter*, *Dermabacter* и др. (S.L. Percival et al., 2012) [24, 13].

Особой формой организации микробиоты является биопленка – подвижное, непрерывно изменяющееся гетерогенное сообщество. Известная роль, бактериальных и грибковых биопленок в патогенезе и устойчивости к терапии многих инфекций. Образование биопленки – многоступенчатый процесс, с последовательным прикреплением микробов к поверхности, затем перманентной адгезией к субстрату, и, по мере размножения микроорганизмов и роста колоний – дифференцировкой и обменом генами. На последнем этапе следует формирование внеклеточного полимерного вещества, приводящего к прочному прикреплению бактерий к поверхности, в том числе – к стенкам сально-волосяного фолликула, что может иметь значение при формировании комедонов. Биопленка существенно повышает толерантность микроорганизмов, находящихся в матриксе, к антимикробным агентам, иммунной системе хозяина и стрессам окружающей среды: например, ограничения в питании и кислороде. Концентрации большинства антибиотиков, требуемые для удаления или уничтожения бактериальной биопленки, фактически превышают максимальные терапевтические [21]. Резистентные к антибиотикам бактерии могут выделять связывающие антибиотик белки или защитные ферменты, защищая все чувствительные к данному препарату бактерии в биопленке. Возможна передача генов устойчивости к антибиотикам, в том числе между различными видами и родами бактерий [17]. Так, Diep В.А. и соавт. (2006) показали передачу

генов кожными стафилококками, от симбионта *S. epidermidis* к высоко патогенному штамму резистентного к метициллину *S. aureus*. На участках кожи, богатых сальными железами, преобладают пропионибактерии и стафилококки. Сальная железа формирует почти лишнюю кислородную нишу, заселяемую у основания такими факультативными анаэробами, как *Propionibacterium* spp., а в области устья – липофильными аэробами, как *Malassezia* spp. Удаление резидентной микробиоты в ходе противомикробной терапии может приводить к заселению сальных участков кожи нетипичной для них микробиотой; кроме того, действие фармакологических препаратов, стимулирующих или подавляющих активность сальных желез, оказывает заметное влияние на содержание пропионибактерий [20].

Оценки микробиоты из очагов акне также может давать расходящиеся и не всегда легко интерпретируемые результаты. Посевы из комедонов могут давать равную или сходную частоту выделения пропионибактерий и стафилококков между 51 % и 96 % [22, 23]. Из папулезных элементов акне посевы чаще дают выделение пропионибактерий, причем в большей степени при более зрелых элементах сыпи. При этом стерильными оказываются 20 – 54 % папул при акне [23]. Часть пустул при акне также оказывается стерильной, однако чаще выделяются и пропионибактерии (около 70 %), и стафилококки (около 60 %) [16]. По данным С.Н. Рахмановой и соавт. (2011) из выделенных при акне 34 видов микроорганизмов в комедонах встречались, в порядке убывания частоты, пропионибактерии, *Malassezia* spp., стафилококки и *Candida* spp.; в пустулах, соответственно, стафилококки, *Candida* spp., *Malassezia* spp. и пропионибактерии.

Вместе с тем имеются противоречивые сведения о роли иммунной системы в развитии акне. Ряд исследователей [15] указывают на наличие дисбаланса факторов врожденного и адаптивного иммунитета у этих больных. Сообщается, что одним из факто-

ров, поддерживающих на начальных этапах дерматоза гиперсекрецию себума, является инфильтрация стенки сально-волосяного фолликула (СВФ) Т-хелперами (CD4+), а также макрофагами и нейтрофилами, продуцирующими провоспалительные цитокины [8]. При этом известно, что воспаление, развивающееся в ответ на внедрение инфекционных агентов и компоненты поврежденных тканей, активирует неспецифическую реакцию защиты. Это обеспечивает миграцию нейтрофилов, моноцитов, макрофагов и лимфоцитов, которые секретируют медиаторы воспаления, включая цитокины, блокирующие микроорганизмы, активизируя гуморальные факторы защиты [4]. Установлено, что в присутствии антител к *P. acnes* и компонента нейтрофилов синтезируют лизосомальные ферменты, повреждающие стенку СВФ, с последующим выходом содержимого железы в дерму, сопровождаясь образованием пустул. Так, под воздействием лейкотриена В<sub>4</sub> макрофаги и нейтрофилы мигрируют в зону СВФ, связываются с РРАР α-рецепторами себоцитов и через активацию секреции интерлейкина 1 (IL1) и фактора некроза опухоли α (TNFα) в сальной железе опосредуют развитие воспалительной реакции [25].

Недавние исследования показали, что некоторые мембранные фракции структуры *P. acnes* иногда могут действовать как суперантиген, вызывая усиление воспалительной реакции [26]. В сообщениях зарубежных исследователей указывается на роль нового семейства мембранных рецепторов - TLR (toll-like receptor - рецепторы, «сигнализирующие о появлении чужеродного») в патогенезе акне. Подчеркивается, что в развитие акне вовлечены два вида TLR - TLR2 и TLR4. При этом *P. acnes* связываются с TLR2 кератиноцитов и моноцитов, проводя сигналы внутрь клетки с последующей активацией ядерного фактора транскрипции и индукцией синтеза провоспалительных цитокинов, включая IL1a, IL6, IL8a, IL12, TNF и металлопротеазы 9 [6]. Кроме того, в литературе

высказано предположение, что при акне IL1a и сосудистый эндотелиальный фактор роста, продуцируемые клетками сосочкового слоя дермы и фолликулярными кератиноцитами, участвуют в формировании гиперкератоза и ранней закупорки выводных протоков СВФ.

Кроме *P. acnes* воспалительный процесс значительно усиливает патогенная микрофлора, которая персистирует на поверхности кожи: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus epidermidis*, *Haemophilus spp.*, *Escherichia coli* и тому подобное. Вокруг пораженного фолликула формируется зона воспаления, к которой мигрируют нейтрофилы, макрофаги, Т-лимфоциты и другие иммунокомпетентные клетки [5].

Следовательно, одним из ключевых звеньев патогенеза акне является развитие вялотекущего воспалительного процесса, в ряде случаев с формированием гранулематозной реакции, поддерживающей упорное течение акне.

В ряде публикаций последних лет ставится вопрос относительно патогенетического воздействия дисбактериоза кишечника на развитие и характер течения угревой болезни. По данным литературы [2], кишечная микрофлора выполняет ряд важных функций в организме человека, а нарушение кишечного нормоценоза является причиной обменных нарушений, развития эндогенной интоксикации, формирования вторичного иммунодефицитного состояния, что является одной из причин инициирования и поддержания хронического характера поражения кожи человека.

Доказано, что наличие и степень патологических нарушений в микроценозе кишечника влияет на характер клинического течения угревой болезни и тяжесть кожного воспалительного процесса [3].

Полиэтиопатогенетичность акне является одной из причин сложности его протекания и трудностей лечения. Закономерным является поиск вероятных, еще не доказанных звеньев патогенеза акне с целью разработки

новых, патогенетически обоснованных методов терапии, что даст возможность повысить результаты лечения таких пациентов.

Как свидетельствуют современные публикации, в различных областях медицины активно проводятся научные исследования по изучению общих патогенетических звеньев основного и сопутствующих заболеваний, которые обозначены термином «коморбидность», что отражает взаимозависимость патологических состояний и как одну из возможных причин недостаточной эффективности лечения. Такая взаимозависимость может существовать в пределах одной системы организма или же быть межсистемной, что, как правило, часто является клинически мало очерченной. Поиск этой зависимости осуществляется с помощью современных информативных методов исследования. Особые трудности в клинической практике возникают в случаях полиморбидности в рамках различных медицинских специальностей, и успехи в ее исследовании достигаются лишь путем научной кооперации специалистов разных профилей.

Системная терапия угревой болезни предусматривает применение антибиотиков и ретиноидов, а также препаратов антиандрогенного действия. На сегодня предложено несколько различных схем и комбинаций системной терапии при акне.

Несмотря на то, что на современном этапе акне не рассматривают как инфекционное заболевание, антимикробная эффективность антибиотиков требует рассмотрения их действия с точки зрения направленности на подавление роста *P. acnes*, уменьшение уровня свободных жирных кислот в общем объеме поверхностных липидов, а также ингибицию синтеза хемотоксических факторов *P. acnes*, антиоксидантный и противовоспалительный эффекты. Пероральное назначение антибиотиков целесообразно при среднетяжелом и тяжелом течении акне, когда воспалительные элементы сыпи не поддаются наружной терапии. Антибиотикотерапию при акне проводят преимущественно тетрациклинами и

макролидами. При этом антибиотики тетрациклинового ряда (тетрациклин, доксициклин, эритромицин) традиционно считают основными антибиотиками в пероральной терапии акне. Исследователи указывают на достаточно высокую эффективность коротких курсов антибиотиков макролидов [1].

Отдельные авторы установили развитие резистентных штаммов *P. acnes* у 60 % пациентов, которые принимали антибиотики тетрациклины или макролиды общим курсом лечения более 3 месяцев. Указывается, что увеличение количества резистентных штаммов *P. acnes* прямо пропорционально длительности применения антибиотика.

Особенности патогенетических механизмов развития акне, а также вариабельность клинических форм заболевания обуславливают многообразие методов лечения. Очевидно, что для успешной терапии акне требуется индивидуальный подход к подбору как системных (при более тяжелых или осложненных формах), так и топических препаратов, которые должны назначаться с учетом особенностей развития и течения болезни.

В последние годы дерматологи все чаще стали использовать в лечении больных с акне не только топические, но и системные ретиноиды. Это связано с накопившимся опытом их применения в клинической практике, а также с появившейся уверенностью специалистов в высокой безопасности системных ретиноидов при длительном применении у лиц с тяжелыми формами акне.

Третиноин является естественным метаболитом ретинола. При приеме внутрь подавляет дифференцировку и рост клонированных клеток крови, включая миелоидные клетки человека. В 1969 г. А. Kligman сообщил, что третиноин эффективен при акне, и впервые попытался объяснить его механизм действия.

Изотретиноин (роаккутан, акнетин) назначают внутрь при конглобатной, флегмонозной и кистозной формах акне, тяжелой форме акне, акне, резистентных к традици-

онной терапии, акне, сопровождающихся выраженными психоэмоциональными нарушениями, социальной дезадаптацией, атипичных акне по типу пиодермии лица, а также при наличии склонности к образованию рубцов.

По данным различных исследователей установлено, что тактика лечения акне зависит от пола, возраста, клинической формы, распространенности кожного процесса, характера высыпаний, поэтому весьма перспективным является дальнейшее изучение применения различных лекарственных средств в лечении данного заболевания и совершенствование уже имеющихся алгоритмов лечения.

Определение устойчивости микробиоты кожи к антибиотикам, используемым для лечения акне, и ее взаимосвязи с особенностями клинической картины и предшествовавшей терапии выявилось актуальным для нашего исследования.

**Цель исследования.** Изучить и оценить динамику микробиоценоза кожи у пациентов с акне, которые получают системные ретиноиды. Также, сопоставив клинические и микробиологические данные, оценить целесообразность применения изотретиноина в монотерапии пациентов со средней и тяжелой степенью акне.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В группу исследования вошли 19 пациентов со средней (14 человек) и тяжелой степенью акне (5 человек), из них 13 мужчин в возрасте от 13 до 34 лет и 6 пациенток от 13 до 34 лет. Тяжелые формы акне мы наблюдали у 5 мужчин. Все пациенты прошли обязательные исследования: клинический анализ крови, печеночные пробы и липидограмму, тест на беременность у женщин, у пациентов с тяжелыми формами была взята биопсия. Посевы проводили с наиболее пораженных участков кожи лица или туловища на селективные питательные среды.

Сбор материала сопровождался выделением культур и определением чувствительности выделенной микробиоты к противомикробным средствам, включая: пенициллин, гентамицин, доксициклин, азитромицин, клиндамицин, линкомицин, ципрофлоксацин, хлорамфеникол, фузидиевая кислота. Популяция метициллин-резистентных *S. aureus* (MRSA) и CoNS (коагулазонегативных стафилококков) была оценена в общей группе пациентов, с использованием оксациллина. Определение чувствительности к препаратам проводили диск-диффузионным способом по усовершенствованному методу Керби–Бауэра с помощью стандартных дисков с антибиотиками (Приказ МЗ Украины № 167, 2007). Штаммы резистентные и промежуточно-резистентные были объединены в группу устойчивых к данному антибиотику.

В исследование вошли только те пациенты, которые имели показания к системной терапии ретиноидами и не получали больше ни каких препаратов патогенетической терапии. Кроме ретиноидов, в процессе лечения по показаниям мы рекомендовали присоединить гепатопротекторы, эмульенты и обязательным было ежедневное нанесение фотозащитного крема на открытые участки тела.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Всем пациентам было трехкратно проведено бактериологическое исследование (до лечения, в процессе лечения и после лечения), при этом наиболее часто выделялись микроорганизмы рода *Staphylococcus* (91,3 %, 85,0 % и 86,6 % соответственно). Доминирующими видами выявились *S. epidermidis*, *S. haemolyticus*, *S. saprophyticus*, *S. aureus* (рис.1). Видовая структура выделенной микробиоты не имела достоверных взаимосвязей с полом и возрастом, клинической формой и тяжестью акне, наличием рубцовых изменений, обращением к дерматологу или опытом лечения антибиотиками и системными ретиноидами.

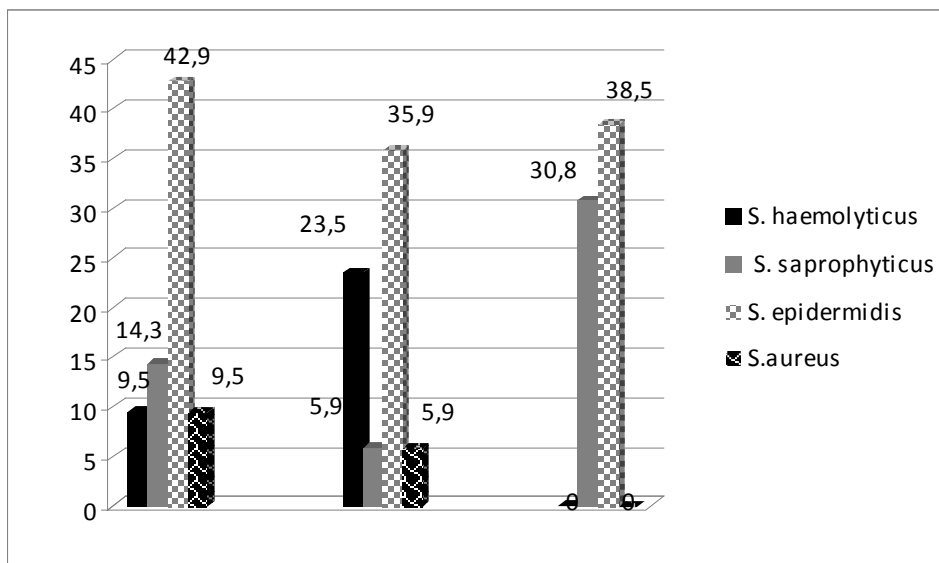


Рис. 1 Видовое распределение стафилококков, выделенных от пациентов с акне (до-, в процессе- и после лечения).

Как видно из приведенной диаграммы после проведенного лечения кожный микробиоценоз характеризовался нормализацией видового состава и исчезновением видов с выраженным патогенным потенциалом

(*S. haemolyticus*, *S. aureus*).

Также было проведено определение чувствительности к антибактериальным препаратам выделенных лабораторных штаммов стафилококков (рис. 2).

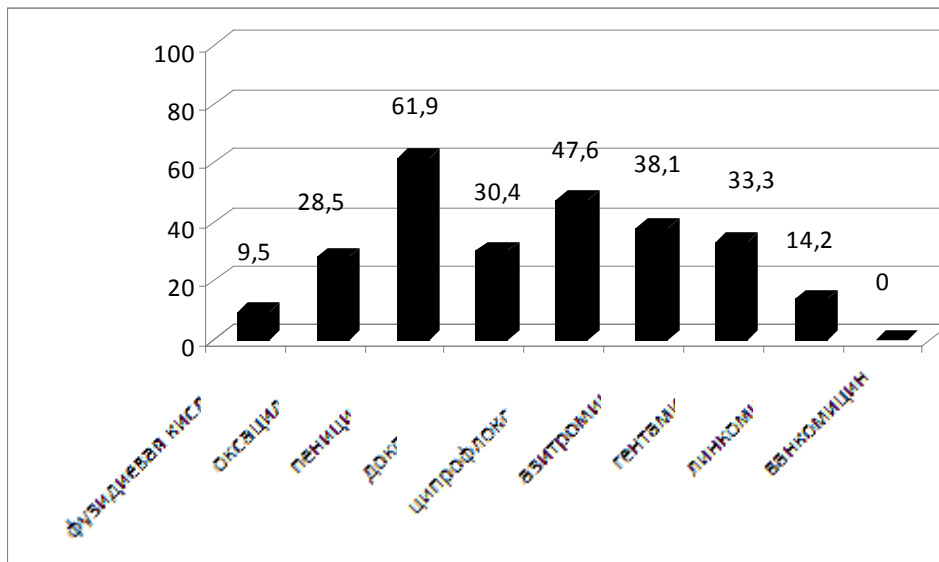


Рис.2 Определение резистентности к антибиотикам лабораторных штаммов стафилококков, выделенных от пациентов с акне.

При определении чувствительности к антибиотикам, большинство выделенных штаммов стафилококков демонстрировало высокую чувствительность к линкозамидам, фузидиевой кислоте и тетрациклинам. Боль-

шинство штаммов оказалось устойчиво к бета-лактамам, макролидам. Резистентность к оксациллину составила 28,5%. Штаммов резистентных к ванкомицину выявлено не было. При изучении взаимос-

вязи между чувствительностью стафилококков к антибиотикам и клинической формой акне или наличием рубцов достоверных взаимосвязей выявлено не было.

Таким образом, заселение кожи человека постоянной и временной микробиотой может осложнять понимание патогенеза и поиск подходов к терапии хронических воспалительных дерматозов, в том числе угревой сыпи.

Результаты исследования свидетельствуют о необходимости пересмотра устоявшихся подходов к использованию антибиотиков и антимикробной химиотерапии при акне.

В процессе наблюдения пациентов, получавших системные ретиноиды, мы отмечали улучшение состояния кожи начиная с первого месяца у 13 пациентов. У 5 пациентов, которые имели тяжелую степень тяжести акне – стойкое улучшение наступало с 2-3 месяца терапии. Регресс заболевания отмечался у всех пациентов исследуемой группы.

Течение заболевания на фоне проводимой терапии характеризовалось реакцией кожи и регрессом элементов сыпи: к концу 1 месяца терапии (13 пациентов), в котором происходит процесс накопления ретиноидов в организме пациента, отмечалось обострение процесса в виде временного усугубления пустулизации, 2-й и 3-й месяц приема ретиноидов у 5 пациентов с тяжелыми формами акне характеризовались как период инволюции пустулезных элементов и формирования болезненных подкожных инфильтратов, которые отличает от первичных элементов сыпи – инфильтратов при дебюте или рецидиве – сравнительно малая степень воспаления, но выраженная болезненность.

Согласно нашим предыдущим наблюдениям именно этот период становится периодом ошибочной самоотмены препарата. Конец 2-го – начало 3-го месяца характеризуется инволюцией всех элементов, нарастающей сухостью слизистых и потребностью пациента в назначении эмольентов, гигиенических помад и по показаниям искусственной слезы. Начиная с 4 месяца у всех 19 пациентов мы отмечали стойкое прогрессирующее клиническое улучшение состояния кожи и отсутствие появления новых инфильтратов и папуло-пустул.

## ВЫВОДЫ

Таким образом, заселение кожи человека постоянной и временной микробиотой может осложнять понимание патогенеза и поиск подходов к терапии хронических воспалительных дерматозов, в том числе угревой сыпи.

Результаты исследования свидетельствуют о необходимости пересмотра устоявшихся подходов к использованию антибиотиков и антимикробной химиотерапии при акне.

Также, на основании результатов проведенного исследования, можно сделать выводы, что терапия акне средней и тяжелой степени тяжести системными ретиноидами в монотерапии влияет практически на все звенья патогенеза, способствует не только достижению выраженного клинического эффекта (разрешению элементов сыпи, реабилитации кожи), но и нормализации микробиоценоза кожи. Это позволяет снизить медикаментозную нагрузку на организм пациента и избежать явлений полипрагмазии.



## ЛИТЕРАТУРА

1. Ахтямов С.Н. Практическая дерматокосметология. Акне, рубцы, постакне, акнеформные дерматозы: руководство для врачей [Текст] / С.Н. Ахтямов. – М.: Медицина, 2010. – С. 278.
2. Васильева Е.С. Роль дисбиотических нарушений кишечника в патогенезе акне [Текст] / Е.С. Васильева, Н.О. Белякина // Военно-медицинский журнал. – 2008. – № 7. – С. 64-65.
3. Вольбин С.В. Вплив стану мікробіоценозу кишечника на тяжкість вугрової хвороби [Текст] / С.В. Вольбин, К.Ф. Ващенко, Н.В. Іванюшко-Назарко // Дерматологія та венерологія. – 2010. – № 3. – С. 72-73.
4. Воробьев А.А. Иммунология и аллергология [Текст] / А.А. Воробьев, А.С. Быков, А.В. Караулов. – М.: Практическая медицина, 2006. – С. 235-246.
5. Иммунология: пер. с англ. [Текст] / Д. Мейл, Дж. Бростофф, Д.Б. Рот, А. Ройтт. – М.: Логосфера, 2007. – С. 537-540.
6. Калюжна Л.Д. Роль розсмоктувальної терапії в лікуванні хворих на акне [Текст] / Л.Д. Калюжна, Л.В. Гречанська, А.В. Петренко // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2014. – № 8. – С. 41-44.
7. Кетлинский С.А. Цитокины [Текст] / С.А. Кетлинский, А.С. Симбирцев. – СПб.: Фолиант, 2008. – 550 с.
8. Клименко А.В. Сучасна терапія при різних клінічних формах вугрової хвороби (акне) і акнеподібних дерматозах (розацеа, демодикоз) та раціональні діагностичні й лікувальні заходи з підвищення її ефективності [Текст] / А.В. Клименко, В.І. Степаненко // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2008. – № 3. – С. 46-57.
9. Корецкая Е.Ю. Имунный статус у больных угревой болезнью, сочетанной с малассезиозом кожи [Текст] / Е.Ю. Корецкая // Патология. – 2013. – № 3. – С. 90-93.
10. Монахов С.А. Акне. Этиопатогенез, клиника, терапия: методическое пособие для врачей [Текст] / С.А. Монахов, О.Л. Иванов. – М.: Vayer Health Care; 2012. – С. 32.

## REFERENCES

1. Ahtyamov, S.N. (2010) Prakticheskaya dermatokosmetologiya. Acne, rubci, postacne, acneformnie dermatози: rukovodstvo dlya vrachey [Practical dermatocosmetology. Acne, cicatrices, post-acne, acne-like dermatoses: doctors' guide]. In: Prakticheskaya dermatokosmetologiya. Moscow: Medicina, 278.
2. Vasileva, E.S. (2008) Rol disbioticheskikh narusheniy kishechnika v pathogeneze acne [Role of disbiotic intestine disturbances in pathogenesis of acne]. *Military-Medical Journal*. 7, 64-65.
3. Volbin, S.V., Vashchenko, K.F., Ivanyushko-Nazarko, N.V. (2010) Vpliv stanu microbiocenuzu kishechnika na tyagkist vugrovoi hvorobi [Influence of intestine microbiocenosis state on acne severity]. *Dermatology and venereology*. 3, 72-73.
4. Vorobev, A.A., Bikov, A.S., Karaulov, A.V. (2006) Immunologiya I allergologiya [Immunology and allergology]. Moscow: Practical medicine, 235-246.
5. Immunologiya [Immunology]: Translation from English (2007) D. Mail J. Brostoff D.B. Roytt. Moscow: Logosfera, 537.
6. Kalyujna, L.D., Grechanska, L.V., Petrenko, A.V. (2014) Rol rozsmoktuvalnoi terapii v likuvanni hvoryh na acne [The role of resorptive therapy for treatment of acne patients]. *Klinichna imunologiya. Alergologiya. Infektologiya*. 8, 41-44.
7. Ketlinskiy, S.A., Simbircev, A.S. (2008) Cytokiny. St. Petersburg: Foliant, 427-535.
8. Klimenko, A.V., Stepanenko, V.I. (2008) Suchasna terapiya pri riznih formah vugrovoi hvorobi I acnepodibnih dermatozah (rosacea, demodekoz) ta racionalni diagnostychni y likovalni zahodi z pidvishennya ii efektyvnosti [Modern therapy used for various forms acne and acne-like dermatoses (rosacea, demodicosis) and rational diagnostic and curing means for improvement of its efficiency]. *Ukrainian journal of dermatology, venereology, cosmetology*. 3, 46-57.
9. Koreckaya, E.Yu. (2013) Immunnyi status u bolnih ugrevoy boleznju, sochetannoy s

11. Монахов С.А. Новые возможности в антиандрогенной терапии акне у женщин [Текст] / С.А. Монахов // Здоровье женщины. – 2014. – № 1. – С. 47-50.
12. Музыченко А.П. Особенности психосоматического статуса пациентов от розацеа [Текст] / А.П. Музыченко // Медицинская панорама. – 2011. – № 1. – С. 63-65.
13. Петренко А.В. Сучасне уявлення про патогенез та терапію акне [Текст] / А.В. Петренко // Збірник наук. праць співробіт. НМАПО ім. П.Л. Шупика. – 2014. – № 23 (3). – С. 655-661.
14. Рахманова С.Н., Шаркова В.А., Юцковский А.Д. Структура и иерархия таксономических групп микрофлоры кожи больных угревой болезнью в Приморском крае [Текст] / Рахманова С.Н., Шаркова В.А., Юцковский А.Д. // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2011. – № 3. – С. 33-36
15. Brook I. The aerobic and anaerobic microbiology of pustular acne lesions [Text] / I. Brook, E.H. Frazier, M.E. Cox, J.K. Yeager // *Anaerobe*. – 1995. – 1(6). – P. 305-7.
16. Diep B.A. Complete genome sequence of USA300, an epidemic clone of community-acquired meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* [Text] / B.A. Diep, S.R. Gill, R.F. Chang et al. // *Lancet*. – 2006. – 367(9512). – P. 731-9.
17. Eady E. Modulation of comedonal levels of interleukin-1 in acne patients treated with tetracyclines [Text] / E. Eady, E. Ingham, C. Wallers // *J. Invest. Dermatol.* – 1993. – Vol. 101. – P. 86-91.
18. Guy R. Modelling the infundibulum in acne [Text] / R. Guy, T. Kealey // *Dermatology*. – 1998. – Vol. 196. – P. 32-37.
19. Király C.L. The effect of testosterone and anabolic steroids on the skin surface lipids and the population of *Propionibacteria* acnes in young postpubertal men [Text] // C.L. Király, M. Alén, J. Korvola, M. Horsmanheimo // *Acta Derm Venereol.* – 1988. – Vol. 68 (1). – P. 21-6.
20. Koseoglu H. Ultrastructural stages of biofilm development of *Escherichia coli* on urethral catheters and effects of antibiotics on biofilm formation [Text] / H. Koseoglu, G. Aslan, malasseziozom koji [Immunity status of acne patients, combined with skin malassezia]. *Pathology*. 3, 90-93.
10. Monahov, S.A., Ivanov, O.L. (2012) Etiopathogenez, klinika, terapiya: metodicheskoe posobie dlya vrachey [Acne. Etiopathogenesis, clinical picture, therapy: teacher edition for medical doctorsy]. Moscow: Bayer Health Care; 32.
11. Monahov, S.A. (2014) Novie vozmozhnosti v antiandrogeynoy terapii acne u genschin [New opportunities in antiandrogenic therapy for acne female patients]. *Woman's health*. 1, 47–50.
12. Muzichenko, A.P. (2011) Osobennosti psihosomaticheskogo statusa pacientov s rozacea [Peculiarities of psychomatic status of rosacea patients]. *Medical panorama*. 1, 63–65.
13. Petrenko, A.V. (2014) Suchasne uyavlennya pro patogenez ta terapiyu acne [Latest thoughts about acne pathogenesis and therapy]. *Collection scientists and practicioners of NMAPO named after P.L.Schupik*. 23 (3), 655–661.
14. Rahmanova, S.N., Sharkova, V.A., Yuckovskiy, A.D. (2011) Struktura I ierarhiya taksonomicheskikh grupp mikroflori kogi bolnih ugrevoy bolezniyu v Primorskom krae [Structure and hierarchy of taxonomic groups of skin microflora of acne patients in Primorski Krai]. *Pacific medical journal*. 3, 33–36.
15. Brook, I., Frazier, E.H., Cox, M.E., Yeager, J.K. (1995) The aerobic and anaerobic microbiology of pustular acne lesions. *Anaerobe*, 1(6): 305.
16. Diep, B.A., Gill, S.R., Chang, R.F. et al. (2006) Complete genome sequence of USA300, an epidemic clone of community-acquired meticillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet*. 367(9512), 731.
17. Eady, E., Ingham, E., Wallers, C. (1993) Modulation of comedonal levels of interleukin-1 in acne patients treated with tetracyclines. *J. Invest. Dermatol.* 101, 86–91.
18. Guy, R., Kealey, T. (1998) Modelling the infundibulum in acne. *Dermatology*. 196, 32-37.
19. Király, C.L., Alén, M., Korvola, J., Horsmanheimo, M. (1988) The effect of testosterone

N. Esen, et al. // *Urology*. –2006. – Vol. 68(5). – P.942-6.

21. Leeming J. The microbial colonization of inflamed acne vulgaris lesions. [Text] / J. Leeming, K. Holland, W.J.Cunliffe // *Br J Dermatol*. – 1988. – Vol.118(2). – P. 203-8.

22. Leeming J, Holland K, Cunliffe WJ. The pathological and ecological significance of microorganisms colonizing acne vulgaris comedones [Text] / J. Leeming, W.J.Cunliffe, K. Holland // *J Med Microbiol*. – 1985. – Vol.20. – P. 11-16.

23. Nagy I. Propionibacterium acnes and lipopolysaccharide induce the expression of antimicrobial peptides and proinflammatory cytokines/chemokines in human sebocytes [Text] /I. Nagy, A. Pivarcsi, K. Kis et al. // *Microbes. Infect*. –2006. –Vol. 8 (8). – P. 2195-2205.

24. Nakatsuji T. Antibodies Elicited by Inactivated Propionibacterium acnes-Based Vaccines Exert Protective Immunity and Attenuate the IL-8 Production in Human Sebocytes: Relevance to Therapy for Acne Vulgaris[Text] / T. Nakatsuji, Y.T. Liu, C.P. Huang, C.C. Zoubouis, R.L. Gallo, C.M. Huang. // *J. Invest. Dermatol*. – 2008. – Vol. 128. – P. 2451-2457

25. Pawini H. Physiopathology of acne vulgaris: recent data, new understanding of the treatments [Text] / H. Pawini, C. Beylot, M. Chivot, M. Faure, F. Poli, J. Revuz, B. Dréno // *Eur. J. Dermatol*. – 2004. – Vol. 14. – P. 4-12.

26. Percival S.L., Emanuel C., Cutting K.F., Williams D.W. Microbiology of the skin and the role of biofilms in infection [Text] / S.L. Percival, C.Emanuel, K.F. Cutting, D.W. Williams // *Int Wound J*. –2012. – Vol. 9(1). – P. 14-32.

27. Purvis D. Acne, anxiety, depression and suicide in teenagers: a cross-sectional survey of New Zealand secondary school students [Text] / D. Purvis, E. Robinson, S. Merry, P. Watson // *J Pediatr Child Health*. – 2006. – Vol. 42 (12). – P. 793-6.

28. Wilcox H.E. Resolution of inflammatory acne vulgaris may involve regulation of CD4+ T-cell responses to Propionibacterium acnes [Text] / M.D. Farrar, W.J. Cunliffe et al. // *Br. J. Dermatol*. – 2007. – Vol. 156 (3). – P. 460-465.

and anabolic steroids on the skin surface lipids and the population of Propionibacteria acnes in young postpubertal men. *Acta Derm Venereol*. 68 (1), 21-6.

20. Koseoglu, H., Aslan, G., Esen, N., et al. (2006) Ultrastructural stages of biofilm development of Escherichia coli on urethral catheters and effects of antibiotics on biofilm formation. *Urology*, 68(5), 942.

21. Leeming, J., Holland, K., Cunliffe, W.J. (1985) The pathological and ecological significance of microorganisms colonizing acne vulgaris comedones. *J Med Microbiol*. 20, 11-16.

22. Leeming, J., Holland, K., Cunliffe, W.J. (1988) The microbial colonization of inflamed acne vulgaris lesions. *Br J Dermatol*. 118 (2), 203.

23. Nagy, I., Pivarcsi, A., Kis, K. et al. (2006) Propionibacterium acnes and lipopolysaccharide induce the expression of antimicrobial peptides and proinflammatory cytokines/chemokines in human sebocytes. *Microbes. Infect*. 8 (8), 2195-2205.

24. Nakatsuji, T., Liu, Y.T., Huang, C.P., Zoubouis, C.C., Gallo, R.L., Huang, C.M. (2008) Antibodies Elicited by Inactivated Propionibacterium acnes-Based Vaccines Exert Protective Immunity and Attenuate the IL-8 Production in Human Sebocytes: Relevance to Therapy for Acne Vulgaris. *J. Invest. Dermatol*. 128, 2451-2457.

25. Pawini, H., Beylot, C., Chivot, M., Faure, M., Poli, F., Revuz, J., Dréno, B. (2004) Physiopathology of acne vulgaris: recent data, new understanding of the treatments. *Eur. J. Dermatol*. 14, 4-12.

26. Percival, S.L., Emanuel, C., Cutting, K.F., Williams, D.W. (2012) Microbiology of the skin and the role of biofilms in infection. *Int Wound J*. 9 (1), 14-32.

27. Purvis, D., Robinson, E., Merry, S., Watson, P. (2006) Acne, anxiety, depression and suicide in teenagers: a cross-sectional survey of New Zealand secondary school students. *J Paediatr Child Health*. 42 (12),793-796.

28. Wilcox, H.E., Farrar, M.D., Cunliffe, W.J. et al. (2007) Resolution of inflammatory acne vulgaris may involve regulation of CD4+ T-cell responses to Propionibacterium acnes. *Br. J. Dermatol*. 156 (3), 460-465.

**АКНЕ: ДИНАМІКА  
ЗМІН МІКРОБІОЦЕНОЗУ  
В ПРОЦЕСІ САНОГЕНЕЗУ  
В ПАЦІЄНТІВ, ЯКІ  
ОТРИМУВАЛИ СИСТЕМНІ  
РЕТИНОЇДИ**

**<sup>1</sup>Кутасевич Я.Ф.,  
<sup>1</sup>Джораєва С.К.,  
<sup>1,2</sup>Бронова І.М.**

<sup>1</sup>ДУ „Інститут дерматології  
та венерології НАМН України”

<sup>2</sup>Харківська медична академія  
післядипломної освіти

**Резюме.** У статті наведено досвід лікування 19 пацієнтів з акне середнього та тяжкого ступеня тяжкості. Згідно дизайну дослідження - пацієнти отримували патогенетичне лікування у вигляді системних ретиноїдів в монотерапії. До лікування, в процесі і після терапії досліджувався мікробний пейзаж ураженої шкіри. На підставі проведених досліджень було відзначено, що клінічна картина загострення і надалі прогресуючого поліпшення клінічних проявів акне мала відображення в динаміці мікробіоценозу.

**Ключові слова:** системні ретиноїди, акне тяжкого ступеню, динаміка мікробіоценозу.

**Об авторах:**

Кутасевич Янина Францевна – доктор мед. наук, профессор, директор ГУ «Інститут дерматологии и венерологии НАМН Украины»

Джораева Светлана Карьягдыевна – кандидат мед. наук, заведующая лабораторией микробиологии ГУ «Інститут дерматологии и венерологии НАМН Украины»

Бронова Ирина Михайловна – ассистент кафедры дерматовенерологии и ВИЧ/СПИДа Харьковской медицинской академии последипломного образования, врач дерматовенеролог ГУ «Інститут дерматологии и венерологии НАМН Украины»

**ACNE: DYNAMICS OF  
MICROBIOCENOSIS  
CHANGES IN THE PROCESS  
OF SANOGENESIS FOR  
PATIENTS ADMINISTERED  
WITH SYSTEMIC  
RETINOIDS**

**Kutasevich Y.F.<sup>1</sup>,  
Dzhoraeva S.K.<sup>1</sup>,  
Bronova I.M.<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>SE “Institute of Dermatology and  
Venereology of NAMS of Ukraine”

<sup>2</sup>Kharkiv Medical Academy  
of Post-Graduate Education

**Abstract.** The article describes treatment regimen of 19 patients, suffering from moderate-to-severe forms of acne. As per clinical trial the patients were receiving pathogenetic treatment in the form of systemic retinoids in monotherapy. Prior to, in the process and after the treatment, microflora of the affected skin was surveyed. As shown by the study performed, the clinical presentation of exacerbation and subsequent progressing improvement of clinical aspects of acne was reflected in the dynamics of microbiocenosis.

**Key words:** systemic retinoids, severe forms of acne, dynamics of microbiocenosis.