

Оценка влияния низких доз системного изотретиноина в монотерапии и комбинации на качественный и количественный состав микробиоты у пациентов с акне

А. А. Колодий, врач-дерматовенеролог, косметолог клиники «Чайка»

Н. В. Грязева, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии

ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента России, Москва

Evaluation of low doses effect of systemic isotretinoin in monotherapy and combination on qualitative and quantitative composition of microbiota in patients with acne

A. A. Kolodiy, N. V. Gryazeva

Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia, Moscow, Russia

Резюме

Цель. Оценить влияние низких доз системного изотретиноина в монотерапии и комбинации на качественный и количественный состав микробиоты у пациентов с акне с акне папуло-пустулезной формы средней степени тяжести. **Материал и методы.** Под наблюдением в амбулаторных условиях находилось 78 пациентов. Первая группа состояла из 38 пациентов. Данная группа подразделялась на две возрастных подгруппы: А (12–24 года; n = 18) и В (25–45 лет; n = 20). Все пациенты первой группы получали монотерапию в виде системного приема изотретиноина в дозе 0,5–0,7 мг на кг массы тела в сутки ежедневно в течение 6 месяцев. Вторая группа состояла из 40 пациентов, которые также были разделены на две возрастных подгруппы: А (12–24 года; n = 21) и В (25–45 лет; n = 19). Данная группа получала комбинированную терапию изотретиноином в дозе 0,1–0,3 мг на 1 кг массы тела в сутки ежедневно в течение 6 месяцев в сочетании с фотолечением широкополосным некогерентным светом (длина волны 440–950 нм) раз в две недели курсом 4–6 процедур. Для изучения особенностей качественного и количественного состава микробиоты кожи больных акне у всех пациентов до и после терапии были проведены соскобы и мазок кожи стерильной ватной палочкой с последующим анализом по методу хромато-масс-спектрометрии микробных маркеров. **Результаты.** На фоне монотерапии у пациентов разных возрастных групп присутствовала положительная динамика в отношении большинства показателей микробиоты, выраженность ее в подгруппе А (12–24 года) была статистически более значима ($p < 0,05$). Однако полной нормализации состава микробиоты кожа лица в обеих подгруппах не произошло. После комбинированной терапии отмечалась выраженная положительная динамика и нормализация большинства показателей микробиоты кожи лица независимо от возраста. Но количество некоторых целевых микроорганизмов оказалось несколько выше нормы и после терапии. **Вывод.** Использование монотерапии низкими дозами изотретиноина, а также комбинация его с широкополосным некогерентным светом не позволяют полностью нормализовать состав микробиоты у пациентов, страдающих акне папуло-пустулезной формы средней степени тяжести, что требует дальнейшего изучения и анализа.

Ключевые слова: акне, папуло-пустулезная форма средней степени тяжести, низкие дозы изотретиноина, метод хромато-масс-спектрометрии микробных маркеров.

Summary

Objective. To evaluate the effect of low doses of systemic isotretinoin in monotherapy and combination on the qualitative and quantitative composition of the microbiota in patients with acne with moderate papulo-pustular acne. **Materials and methods.** 78 patients were monitored on an outpatient basis. Group 1 consisted of 38 patients. This group was divided into two age subgroups: A (12–24 years; n = 18) and B (25–45 years; n = 20). All patients in group 1 received monotherapy in the form of systemic administration of isotretinoin at a dose of 0.5–0.7 mg per 1 kg of body weight per day daily for 6 months. Group 2 consisted of 40 patients who were also divided into two age groups: A (12–24 years; n = 21) and B (25–45 years; n = 19). This group received combination therapy with isotretinoin at a dose of 0.1–0.3 mg per kg of body weight per day daily for 6 months in combination with phototherapy with broadband incoherent light (wavelength 440–950 nm) once every two weeks, a course of 4–6 procedures. To study the features of the qualitative and quantitative composition of the skin microbiota of acne patients, all patients were scraped and smeared with a sterile cotton swab before and after therapy, followed by analysis of microbial markers by chromatography-mass spectrometry. **Results.** Against the background of monotherapy in patients of different age groups, there was a positive dynamic in relation to the majority of microbiota indicators, its severity in subgroup A (12–24 years) was statistically more significant ($p < 0.05$). However, the complete normalization of the composition of the facial skin microbiota in both subgroups did not occur. After combination therapy, there was a pronounced positive dynamics and normalization of most indicators of the microbiota of the skin, regardless of age. However, the number of some targeted microorganisms turned out to be slightly higher than normal and after therapy. **Conclusions.** The use of low-dose isotretinoin monotherapy, as well as its combination with broadband incoherent light, does not allow to completely normalize the composition of the microbiota in patients suffering from acne papulo-pustular form of moderate severity, which requires further study and analysis.

Key words: acne, moderate papulo-pustular form, low doses of isotretinoin, method of chromatography-mass spectrometry of microbial markers.

Акне является самым распространенным хроническим кожным заболеванием, которым страдают около 80–90% населения в подростковом возрасте, после 25 лет с этой проблемой могут столкнуться 8–10% людей, после 35 лет до – 3%. У мужчин болезнь носит более тяжелый и распространенный характер, что обусловлено анатомо-физиологическими особенностями [1]. На долю тяжелых форм приходится до 5–14% случаев в общей заболеваемости акне [2]. Варианты тяжелого течения данного заболевания часто сопровождаются возникновением рубцовых кожных изменений,

что является причиной возникновения психоэмоциональных нарушений и обуславливает снижение качества жизни даже в случае наличия легкой и средней степени тяжести заболевания [3].

На развитие и течение дерматоза сильно влияют генетическая предрасположенность, тип и цвет кожи, национальные особенности. Показано, что возникновение тяжелых, длительно протекающих, торпидных форм заболевания составляет около 50% в случае, если ранее болели оба родителя [4]. По современным представлениям, возникновение акне обусловле-

но несколькими взаимосвязанными патогенетическими механизмами [3, 5].

В развитии акне большое значение обусловлено не только такими факторами риска, как андрогенная стимуляция, фолликулярный гиперкератоз, воспаление и активизация *C. acnes*, но и активацией врожденного и адаптивного иммунитета [3, 5, 6]. Важная роль иммуногенеза акне принадлежит интерлейкину-1 (ИЛ-1) и ряду других цитокинов, однако в источниках [7] указывается ряд противоречивых данных об особенностях иммунной системы в процессе развития различных клинических форм акне.

Длительный опыт клинической практики при конглобатных угрях свидетельствует о том, что изотретиноин обладает хорошим профилем безопасности и эффективности [5, 8]. В настоящее время есть опубликованные результаты исследований эффективности минидоз изотретиноина для менее тяжелых форм акне (средней степени тяжести), себореи, психологических проблем [5, 9]. Процесс поиска эффективных схем назначения минидоз изотретиноина для профилактики тяжелых побочных эффектов и повышения комплаентности препарата, в настоящий момент есть весьма перспективное направление при лечении акне.

Целью работы было оценить влияние низких доз системного изотретиноина в монотерапии и комбинации на качественный и количественный состав микробиоты у пациентов с акне папуло-пустулезной формы средней степени тяжести.

Под наблюдением в амбулаторных условиях находилось 78 пациентов с диагнозом папуло-пустулезной формы акне средней степени тяжести. Первая группа состояла из 38 пациентов с диагнозом акне средней степени тяжести. Данная группа подразделялась на две возрастных подгруппы: А (12–24 года; $n = 18$) и В (25–45 лет; $n = 20$). Все пациенты первой группы получали монотерапию в виде системного приема изотретиноина в дозе 0,5–0,7 мг на 1 кг массы тела в сутки в ежедневном режиме приема в течение 6 месяцев. Вторая группа состояла из 40 пациентов, которые также были разделены на две возрастных подгруппы: А (12–24 года; $n = 21$) и В (25–45 лет; $n = 19$). Данная группа получала комбинированную терапию изотретиноином в дозе 0,1–0,3 мг на 1 кг массы тела в сутки в ежедневном режиме приема в течение 6 месяцев в сочетании с фотолечением широкополосным некогерентным светом (длина волны 440–950 нм) раз в 2 недели курсом 4–6 процедур.

Для изучения особенностей качественного и количественного составов микробиоты кожи больных акне у всех пациентов до и после терапии были проведены соскоб и мазок кожи стерильной ватной палочкой

с последующим анализом по методу хромато-масс-спектрометрии микробных маркеров (*Actinomyces spp.*, *Actinomyces viscosus*, *Bacillus cereus*, *Clostridium histolyticum*, *Corineform CDC-group*, *Nocardia asteroides*, *Pseudonocardia spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Ruminococcus spp.*, *Peptostrept anaerob 17642*, *Propionibacterium freundenreihii*, *Propionibacterium acnes*, *Candida spp.*, *Aspergillus spp.*, *Micromycetes spp.* [кампестерол], *Micromycetes spp.* [ситостерол]) с помощью хромато-масс-спектрометра АТ 5973 (газовый хроматограф с масс-селективным детектором серийного выпуска; рег. уд. Минздрава РФ № 2001/978).

Метод детектирования микроорганизмов по видоспецифичным высшим жирным кислотам (ЖК) клеточной стенки сходен с генетическим анализом (ПЦР, определение последовательности нуклеотидов 16S РНК и пр.), поскольку состав жирных кислот детерминирован в ДНК и воспроизводится путем репликации участка генома транспортными РНК и последующего синтеза ЖК в митохондриях по матричным РНК. Для реализации метода используется хромато-масс-спектрометрия с мультиионным селективным детектированием структурных ЖК-маркеров микроорганизмов. Суть анализа состоит в прямом извлечении с помощью химической процедуры высших жирных кислот из подлежащего исследованию образца, их разделения на хроматографе в капиллярной колонке высокого разрешения и анализа состава в динамическом

режиме на масс-спектрометре.

До начала терапии у пациентов всех четырех подгрупп наблюдались девиации от нормальных значений в основном за счет увеличения количества резидентных, а также ряда транзиторных микроорганизмов и микроскопических грибов ($p < 0,01$ для всех данных) (рис. 1). Особое внимание обращает на себя характерное для всех четырех подгрупп значимое увеличение по сравнению с другими маркерными микроорганизмами количества *Clostridium histolyticum* ($10437,7 \text{ кл/г} \times 10^5$ при норме $2396,0 \text{ кл/г} \times 10^5$), *Staphylococcus spp.* ($2049,98 \text{ кл/г} \times 10^5$ при норме $398,00 \text{ кл/г} \times 10^5$), *Propionibacterium freundenreichii* ($2500,4 \text{ кл/г} \times 10^5$ при норме $552,0 \text{ кл/г} \times 10^5$) а также грибов рода *Candida spp.* ($7571,3 \text{ кл/г} \times 10^5$ при норме $3136,0 \text{ кл/г} \times 10^5$) и *Micromycetes spp.* (ситостерол) ($5291,9 \text{ кл/г} \times 10^5$ при норме $622,0 \text{ кл/г} \times 10^5$). Эти изменения свидетельствуют о выраженных изменениях в составе микробиоты кожи лица, обусловленных наличием папуло-пустулезных высыпаний при акне. Отдельный интерес вызывает относительно невысокое количество *Propionibacterium acnes* у пациентов во всех подгруппах ($82,2 \text{ кл/г} \times 10^5$ при норме $58,0 \text{ кл/г} \times 10^5$).

В подгруппе А1 (12–24 года) на фоне монотерапии (прием изотретиноина в дозе 0,5–0,7 мг на 1 кг массы тела в сутки в ежедневном режиме в течение 6 месяцев) отмечалась положительная динамика в отношении большинства показателей микробиоты. Наиболее выраженное снижение отмечалось среди микроорганизмов *Bacillus*

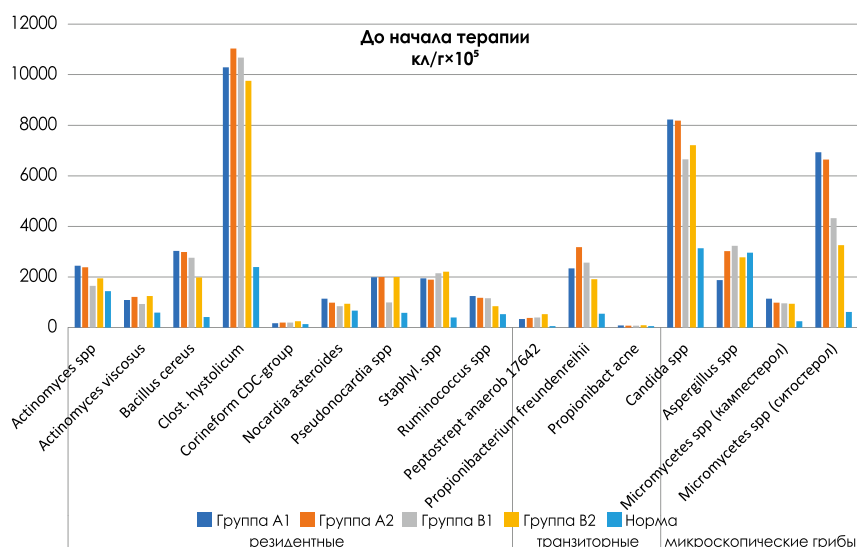


Рисунок 1. Анализ состава микробиоты кожи лица у пациентов с акне до начала терапии.

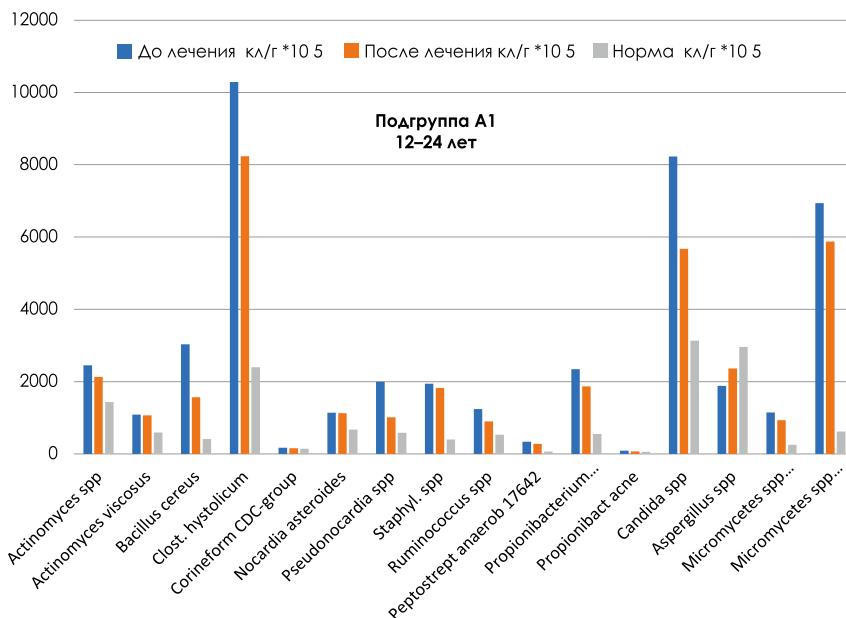


Рисунок 2. Анализ состава микробиоты кожи лица у пациентов с акне подгруппы A1 (12–24 года) до начала и после терапии стандартными дозами изотретиноина.

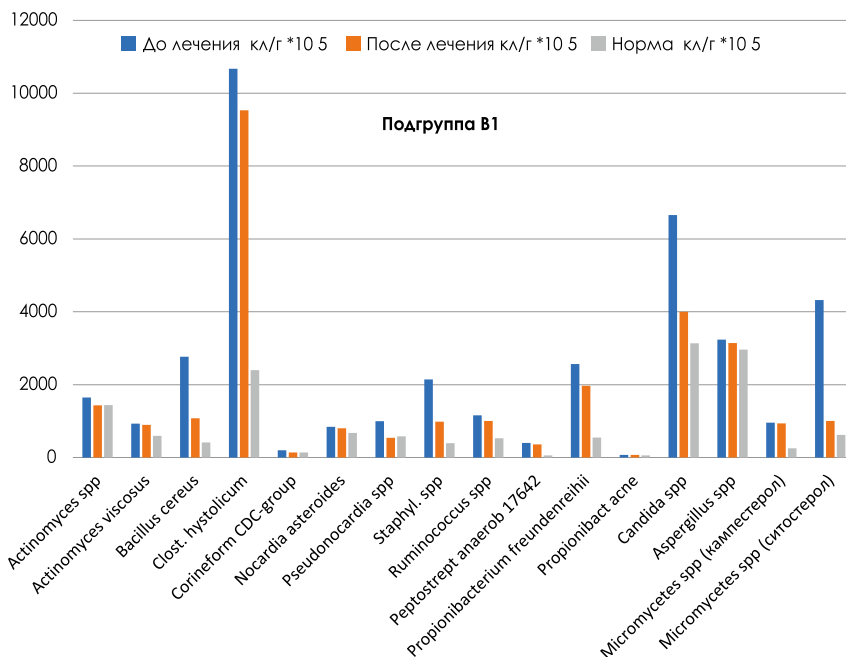


Рисунок 3. Анализ состава микробиоты кожи лица у пациентов с акне подгруппы B1 (25–45 лет) до начала и после терапии стандартными дозами изотретиноина.

cereus (с 3032,4 до 1568,0 кл/г × 10⁵), *Pseudonocardia spp.* (с 1995,2 до 1013,0 кл/г × 10⁵), микроскопических грибов рода *Candida spp.* (с 8231,2 до 5676,0 кл/г × 10⁵) и *Micromycetes spp.* (ситостерол) (с 6936,6 до 5876,0 кл/г × 10⁵). Несмотря на продемонстрированную положительную динамику, полной нормализации состава микробиоты кожа лица в данной подгруппе не произошло (рис. 2). В подгруппе B1 (25–45 лет) на фоне монотерапии (прием изотретиноина в дозе 0,5–0,7 мг на 1 кг массы тела в сутки в ежедневно в течение

6 месяцев) также присутствовала положительная динамика в отношении большинства показателей микробиоты, однако выраженность ее была меньше, чем в подгруппе A1. В данной подгруппе наиболее выраженное снижение отмечалось среди микроорганизмов *Bacillus cereus* (с 2765 до 1078 кл/г × 10⁵), *Clostridium hystolicum* (с 10673 до 9528 кл/г × 10⁵), *Staphylococcus spp.* (с 2145 до 986 кл/г × 10⁵), микроскопических грибов рода *Candida spp.* (с 6654 до 4001 кл/г × 10⁵) и *Micromycetes spp.* (ситостерол) (с 4324 до 1002 кл/г × 10⁵).

Так же, как и в подгруппе A1, несмотря на продемонстрированную положительную динамику, полной нормализации состава микробиоты кожа лица в данной подгруппе не произошло (рис. 3).

В подгруппе A2 (12–24 года) на фоне комбинированной терапии низкими дозами изотретиноина и широкополосным некогерентным светом отмечались значительная положительная динамика и нормализация большинства показателей микробиоты кожи лица. В данной подгруппе наиболее выраженное снижение отмечалось среди микроорганизмов *Bacillus cereus* (с 2993,1 до 371,0 кл/г × 10⁵), *Clostridium hystolicum* (с 11032 до 1967 кл/г × 10⁵), *Pseudonocardia spp.* (с 2001,2 до 601,0 кл/г × 10⁵), *Propionibacterium freudenreichii* (с 3181 до 543 кл/г × 10⁵). Среди микроскопических грибов также отмечалась выраженная положительная динамика, особенно среди показателей, изначально значительно превышающих нормальные значения: *Candida spp.* (с 8187 до 3123 кл/г × 10⁵) и *Micromycetes spp.* (ситостерол) (с 6645 до 931 кл/г × 10⁵). Стоит отметить, что, несмотря на положительную динамику и нормализацию большинства показателей микрофлоры в данной подгруппе, количество некоторых целевых микроорганизмов оказалось несколько выше нормы и после терапии: *Nocardia asteroides* (снижение с 983 до 847 кл/г × 10⁵ при норме 673 кл/г × 10⁵), *Micromycetes spp.* (ситостерол) (снижение с 6645 до 931 кл/г × 10⁵ при норме 622 кл/г × 10⁵) (рис. 4). Сходная картина наблюдалась и в подгруппе B2 (25–45 лет), где после терапии низкими дозами изотретиноина и широкополосным некогерентным светом отмечались выраженная положительная динамика и нормализация большинства показателей микробиоты кожи лица. В данной подгруппе пациентов наиболее значительно снижалось количество следующих целевых микроорганизмов: *Bacillus cereus* (с 1986 до 645 кл/г × 10⁵), *Clostridium hystolicum* (с 9765 до 1978 кл/г × 10⁵), *Pseudonocardia spp.* (с 2043 до 432 кл/г × 10⁵), *Propionibacterium freudenreichii* (с 1909 до 531 кл/г × 10⁵). Среди микроскопических грибов также присутствовала выраженная положительная динамика, особенно среди показателей, изначально значительно превышающих нормальные значения: *Candida spp.* (с 7213 до 2942 кл/г × 10⁵) и *Micromycetes spp.*

(ситостерол) (с 3262 до 587 кл/г $\times 10^5$). В данной подгруппе, как и в подгруппе A2, несмотря на положительную динамику и нормализацию большинства показателей микрофлоры, количество некоторых таргетных микроорганизмов оказалось несколько выше нормы и после терапии: *Bacillus cereus* продемонстрировал снижение с 1986 до 645 кл/г $\times 10^5$, однако так и не достиг нормальных значений – 414 кл/г $\times 10^5$ (рис. 5).

При изучении состава микробиоты у пациентов с акне выявлено значимое увеличение по сравнению с другими маркерными микроорганизмами количества *Clostridium histolyticum*, *Staphylococcus spp.*, *Propionibacterium freudenreichii*, а также грибов рода *Candida spp.* и *Micromyces spp.* (ситостерол). Эти изменения свидетельствуют о выраженных изменениях в составе микробиоты кожи лица при акне. Интересно, что у пациентов всех групп до лечения обнаружено относительно невысокое количество *Propionibacterium acne*.

На фоне монотерапии (прием изотретиноина в дозе 0,5–0,7 мг на 1 кг массы тела в сутки в ежедневно в течение 6 месяцев) у пациентов разных возрастных групп присутствовала положительная динамика в отношении большинства показателей микробиоты, однако выраженность ее в подгруппе 12–24 лет была статистически более значима ($p < 0,05$). Наиболее выраженное снижение отмечалось среди микроорганизмов *Bacillus cereus*, *Pseudonocardia spp.*, *Clostridium histolyticum*, *Staphylococcus spp.* (микроскопических грибов рода *Candida spp.* и *Micromyces spp.* [ситостерол]). Однако, несмотря на продемонстрированную положительную динамику, полной нормализации состава микробиоты кожа лица в обеих подгруппах не произошло.

После терапии низкими дозами изотретиноина и широкополосным некогерентным светом отмечались выраженная положительная динамика и нормализация большинства показателей микробиоты кожи лица независимо от возраста. Но, несмотря на положительную динамику и нормализацию большинства показателей микрофлоры, количество некоторых таргетных микроорганизмов оказалось несколько выше нормы и после терапии (*Nocardia*

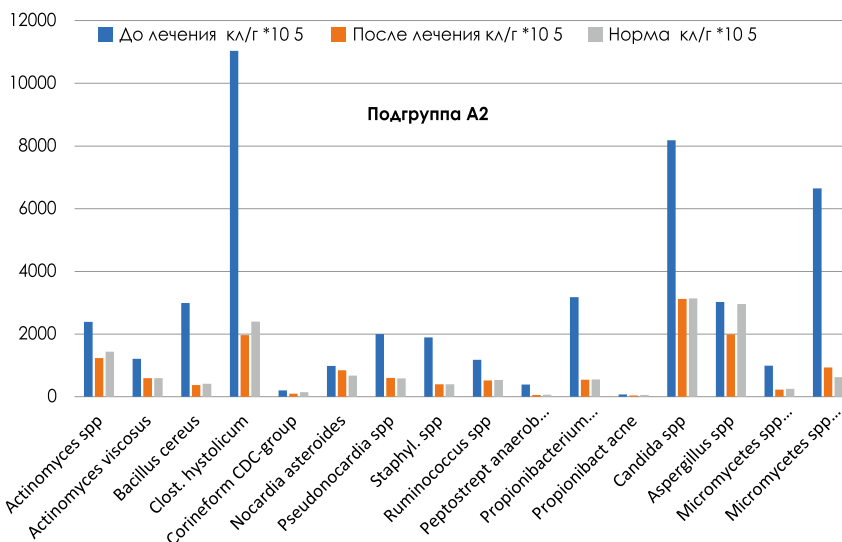


Рисунок 4. Анализ состава микробиоты кожи лица у пациентов с акне подгруппы A2 (12–24 лет) до начала и после терапии низкими дозами изотретиноина и широкополосным некогерентным светом.

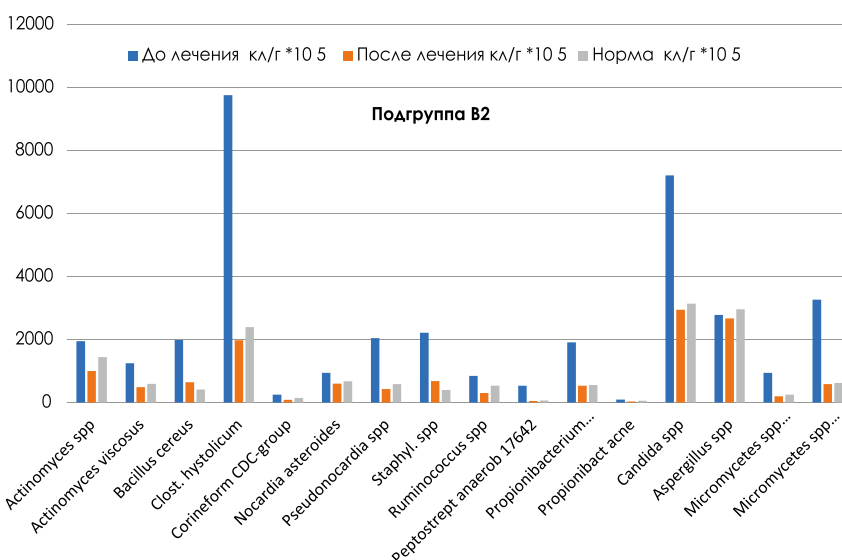


Рисунок 5. Анализ состава микробиоты кожи лица у пациентов с акне подгруппы B2 (24–45 лет) до начала и после терапии низкими дозами изотретиноина и широкополосным некогерентным светом.

asteroides, *Micromyces spp.* [ситостерол], *Bacillus cereus*).

Таким образом, использование монотерапии низкими дозами изотретиноина, а также комбинации его с широкополосным некогерентным светом не позволяет полностью нормализовать состав микробиоты у пациентов, страдающих акне папуло-пустулезной формы средней степени тяжести, что требует дальнейшего изучения и анализа.

Список литературы

1. Бакулев А. А., Кравченко С. С., Платонова А. Н., Игони И. А. Длительная терапия больных с тяжелым течением акне: выбор доз и схем приема системного изотретиноина. // Вестник дерматологии и венерологии. 2014. № 1. С. 81–88.

2. Bhat K. What is new in acne? An analysis of systematic reviews published in 2011–2012. / K. Bhat, H.C. Williams. // Clinical and Experimental Dermatology. 2014. Vol. 39 (3). P. 273–278.
3. Круглова А. С., Грязева Н. В., Талыбова А. М. Симптомокомплекс постакне: методы профилактики и терапии. Клиническая дерматология и косметология. 2020. 19(5). – С. 622–629.
4. Анисимова М. Ю. Акне (acne vulgaris) с позиции доказательной медицины. // Вестник репродуктивного здоровья. 2010. № 3–4. С. 14–23.
5. Круглова А. С., Грязева Н. В. Сотрет: эффективность монотерапии системным изотретиноином при лечении тяжелых форм акне. Медицинский алфавит. – 2020. – 6 (420). – Том № 1. – С. 36–41.
6. Bergler-Czop B. Pro-inflammatory cytokines in patients with various kinds of acne treated with isotretinoin. / B. Bergler-Czop, L. Brzezińska-Wcisło. // Postępy dermatologii i alergologii. 2014. Vol. 31 (1). P. 21–28.
7. Harvey A. Inflammation and acne: putting the pieces together. / A. Harvey, T.T. Huynh // Journal of drugs in dermatology. 2014. Vol. 13 (4). P. 459–463.
8. Кубанова А. А. Системное лечение тяжелых форм акне: опыт использования изотретиноина в Российской Федерации. / А. А. Кубанова, Е. Р. Аровицкая, Е. В. Соколовский, Е. К. Дворова, Е. И. Фадеева. // Вестник дерматологии и венерологии. 2013. № 5. С. 102–114.
9. Масюкова С. А. Клинический опыт лечения акне низкими дозами изотретиноина. / С. А. Масюкова, В. В. Мордовцева, Н. Н. Кошвилю, Э. Г. Санакоева, А. С. Круглова, Ю. П. Соколова. // Клиническая дерматология и венерология. 2014. Т. 12. № 1. С. 68–74.

Для цитирования: Колодий А. А., Грязева Н. В. Оценка влияния низких доз системного изотретиноина в монотерапии и комбинации на качественный и количественный состав микробиоты у пациентов с акне. Медицинский алфавит. 2020; (24): 38–41. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-24-38-41>.

For citation: Kolodiy A. A., Gryazeva N. V. Evaluation of low doses effect of systemic isotretinoin in monotherapy and combination on qualitative and quantitative composition of microbiota in patients with acne. Medical alphabet. 2020; (24): 38–41. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-24-38-41>.