

Вопросы резистентности при акне: пути решения

Ю.С. Ковалёва¹, <https://orcid.org/0000-0002-4401-3722>, julia_jsk@mail.ru

О.А. Кокина^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-5264-3230>, oksana3121@bk.ru

Т.Н. Шепилева², <https://orcid.org/0000-0003-1893-9967>, tshepileva@mail.ru

¹ Алтайский государственный медицинский университет; 656038, Россия, Барнаул, пр-т Ленина, д. 40

² Клинический лечебно-реабилитационный центр «Территория здоровья»; 656045, Россия, Барнаул, Змеиногорский тракт, д. 36Е

Резюме

Акне – один из наиболее часто встречающихся дерматозов, особенно среди лиц молодого возраста. Частота распространённости во всем мире достигает до 80% среди молодых людей в возрасте от 15 до 17 лет, которые имеют симптомы акне, и это состояние часто сохраняется во взрослом возрасте. В патогенезе акне, помимо патологического гиперкератоза и воспаления, важную роль играют такие факторы, как массивная микробная контаминация, видовой состав, биологические свойства возбудителей, в частности их лекарственная устойчивость. Для лечения акне средней и тяжелой степени применяют антибактериальные препараты – тетрациклин, эритромицин, доксициклин, которые оказывают бактериостатическое действие на *Cutibacterium acnes* за счет ингибирования синтеза бактериальных белков. Антибиотики при акне демонстрируют антимикробный и противовоспалительный эффект и действуют в двух направлениях: уменьшают колонизацию *C. acnes* и ингибируют ассоциированную с *C. acnes* продукцию медиаторов воспаления. Побочные эффекты при лечении антибиотиками наблюдаются редко, однако основной проблемой при их назначении становится резистентность, частота регистрации которой увеличивается с каждым годом. В обзорной части статьи представлены литературные данные отечественных и зарубежных авторов о формировании резистентности *C. acnes* к антибиотикотерапии у больных акне в процессе эволюции терапии. Описаны причинно-следственные связи формирования резистентности при применении антибактериальных препаратов различных классов. Рассмотрена стратегия и тактика врача по ограничению распространения антибиотикорезистентности *C. acnes*. Особое место в статье отведено важной роли бензоила пероксида, клиндамицина и синергетическому эффекту фиксированной комбинации клиндамицина / бензоила пероксида в преодолении резистентности *C. acnes* и достижениях эффективности и безопасности терапии. Во второй части статьи представлены собственные клинические наблюдения эффективности применения отечественного комбинированного препарата Клиндовит Комбо гель (клиндамицин / бензоила пероксид) в терапии пациентов с папуло-пустулезной формой акне, находящихся на амбулаторном лечении у дерматолога.

Ключевые слова: *Cutibacterium acnes*, антибиотикорезистентность, клиндамицин, бензоила пероксид, наружная терапия

Для цитирования: Ковалёва Ю.С., Кокина О.А., Шепилева Т.Н. Вопросы резистентности при акне: пути решения. *Медицинский совет.* 2023;17(2):76–82. <https://doi.org/10.21518/ms2023-040>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Acne resistance issues: solutions

Julia S. Kovaleva¹, <https://orcid.org/0000-0002-4401-3722>, julia_jsk@mail.ru

Oksana A. Kokina^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-5264-3230>, oksana3121@bk.ru

Tatyana N. Shepileva², <https://orcid.org/0000-0003-1893-9967>, tshepileva@mail.ru

¹ Altay State Medical University; 40, Lenin Ave., Barnaul, 656038, Russia

² Clinical Treatment and Rehabilitation Center "Territory of Health"; 36E, Zmeinogorsky Trakt, Barnaul, 656045, Russia

Abstract

Acne is one of the most common dermatoses, especially among young people. The worldwide prevalence reaches up to 80% of young people aged 15 to 17 who have symptoms of acne, and the condition often persists into adulthood. In the pathogenesis of acne, in addition to pathological hyperkeratosis and inflammation, an important role is played by such factors as massive microbial contamination, species composition, biological properties of pathogens, in particular, their drug resistance. For the treatment of acne of moderate and severe severity, antibacterial drugs are used – tetracycline, erythromycin, doxycycline. These drugs have a bacteriostatic effect on *Cutibacterium acnes* by inhibiting the synthesis of bacterial proteins. Antibiotics for acne demonstrate antimicrobial and anti-inflammatory effects and act in two directions: they reduce the colonization of *C. acnes* and inhibit the production of inflammatory mediators associated with *C. acnes*. Side effects in antibiotic treatment are rare, but the main problem in their appointment is resistance, the frequency of which is increasing every year. The review part of the article presents the literature data of domestic and foreign authors on the formation of *C. acnes* resistance to antibiotic therapy in acne patients in the process of therapy evolution. Cause-and-effect relationships of the formation of resistance in the application of antibacterial drugs of various classes are described. The strategy and tactics of a doctor to limit the spread of *C. acnes* antibiotic resistance are considered. A special place in the article is given to the important role of benzoyl peroxide, clindamycin and the synergistic effect of the fixed combination of clindamycin / benzoyl peroxide in overcoming

ing the resistance of *C. acnes* and achieving the effectiveness and safety of therapy. The second part of the article presents our own clinical observations of the effectiveness of the domestic combined preparation of the Klindavit Combo gel (clindamycin / benzoyl peroxide) in the treatment of patients with papulopustular acne who are on outpatient treatment by a dermatologist.

Keywords: *Cutibacterium acnes*, antibiotic resistance, clindamycin, benzoyl peroxide, external therapy

For citation: Kovaleva Ju.S., Kokina O.A., Shepileva T.N. Acne resistance issues: solutions. *Meditinskiy Sovet*. 2023;17(2):76–82. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-040>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Акне – хронический воспалительный дерматоз, характеризующийся высокой распространенностью во всем мире: до 80% людей в определенный момент своей жизни (обычно в возрасте от 15 до 17 лет) болеют акне, и это состояние часто сохраняется во взрослом возрасте [1, 2].

Лечение акне невозможно представить без наружной и системной терапии с использованием препаратов, действующих на основные патогенетические звенья заболевания. Современные исследования показывают, что механизмами развития акне являются воспаление, повышенная продукция измененного по составу кожного сала, нарушение процессов кератинизации в области сально-волосяного аппарата и избыточная способность кератиноцитов к сцеплению, а также гиперколонизация *Cutibacterium acnes* [3–5].

ПАТОГЕНЕЗ АКНЕ

Propionibacterium acnes (*P. acnes*) – грамположительная липофильная палочка, факультативный анаэроб, роль которой в патогенезе акне не подвергается сомнению. Важно отметить, что в 2016 г. в таксономической номенклатуре семейства Propionibacteriaceae произошли изменения – выделен новый род *Cutibacterium*, а относящийся к нему вид *Propionibacterium acnes* переименован в *Cutibacterium acnes* [6, 7].

Парадигма о главенствующей роли *C. acnes* в патогенезе акне в последние годы показывает свою несостоятельность. Одна из гипотез, выдвинутых ей на смену, заключается в том, что первичным звеном (до формирования микрокомедонов) является развитие субклинического воспаления в коже [8]. Оно характеризуется увеличением числа Т-лимфоцитов, макрофагов, экспрессии интерлейкина (ИЛ) 1α, Е-селектина и других цитокинов [9], а *C. acnes* принимают активное участие в формировании микрокомедонов [10].

Результаты недавних исследований свидетельствуют о том, что в развитии акне важную роль играют динамические изменения во взаимодействии между богатой сальными железами кожей, с одной стороны, и составом микробиома – с другой [11]. С этих позиций *C. acnes* является лишь одним из участников патологического процесса, наряду с аэробным условно-патогенным микробиомом – *Malassezia spp.*, *Staphylococcus spp.* и др. [11–15].

Развитие технологии секвенирования выявило критическую роль жесткого равновесия между представителями микробиома и особенно между филотипами *C. acnes* в возникновении акне [16].

C. acnes – самый многочисленный вид бактерий, обитающий на богатых себумом участках кожи человека. Следует отметить, что численность данного штамма микроорганизмов у пациентов с акне не больше, чем у здоровых людей. *C. acnes* играют важную роль в гомеостазе кожи. Они метаболизируют жирные кислоты и способствуют поддержанию кислого pH поверхности кожи. *C. acnes* также синтезируют бактерициды, предотвращающие рост дрожжевых и плесневых грибов, а также некоторых грамотрицательных патогенных микроорганизмов. Однако при изменениях микросреды начинают доминировать определенные филотипы *C. acnes*, вносящие свой вклад в патогенез акне [17].

C. acnes подразделяются на 6 филотипов: IA1, IA2, IB, IC, II и III. M.A. Dagnelie et al. исследовали распространенность разных штаммов *C. acnes* на лице и спине у пациентов с тяжелой формой акне и у здоровых людей [18]. В группе здоровых участников преобладали филотипы IA1 (39,1%) и II (43,4%), тогда как в группе с акне – IA1 (84,4%), особенно на спине (95,6%). Метод однолокусного типирования последовательности (SLST) показал, что A1 является преобладающим штаммом на спине пациентов с акне по сравнению с большим разнообразием в здоровой группе. Согласно выводам авторов, тяжесть акне на спине связана с потерей разнообразия филотипов *C. acnes* и абсолютным доминированием филотипа IA1 [18].

Для разных филотипов *C. acnes* характерны определенные особенности вызываемого ими иммунного ответа. *C. acnes* включаются в основные механизмы патогенеза акне через взаимодействие с толл-подобными рецепторами, антимикробными пептидами, рецепторами, активируемыми протеазами, матриксными металлопротеиназами, а также путем повышения секреции кератиноцитами, себоцитами и макрофагами провоспалительных цитокинов, в частности ИЛ-1α, -1β, -6, -8, -12, -17, фактора некроза опухоли α, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, а также интерферона γ. Предположительно секреция перечисленных провоспалительных сигнальных веществ запускает как CD4 Th1-, так и Th17-иммунный ответ [17]. С другой стороны, филотипы *C. acnes*, свойственные здоровой коже, индуцируют выработку противовоспалительного цитокина ИЛ-10.

Штаммы *C. acnes* у пациентов с акне чаще образуют биопленки – конгломерат прикрепленных друг к другу микроорганизмов, расположенный на какой-либо поверхности. Биопленки могут проникать в секрет сальных желез и вызывать повышение когезионной способности корнеоцитов и формирование микрокомедонов [16–18].

C. acnes способны стимулировать выработку секрета сальных желез через систему КВГ (кортикотропин-высвобождающий гормон) – КВГ-рецептор. У пациентов с акне наблюдалась повышенная экспрессия КВГ-рецепторов на поверхности клеток сальных желез в сравнении со здоровыми участками кожи. В частности, КВГ усиливает синтез липидов секрета сальных желез и индуцирует выработку ИЛ-6 и ИЛ-8 себоцитами через активацию КВГ-рецептора [17].

Секретируемые *C. acnes* порфирины могут образовывать активные формы кислорода, вызывающие воспаление и появление угревой сыпи. Акне-ассоциированные штаммы *C. acnes* производят большее количество порфиринов по сравнению со штаммами, характерными для здоровой кожи [17, 18]. Повреждение фолликула и воспаление, вызванные *C. acnes*, делают пораженную ткань более восприимчивой к колонизации условно-патогенными бактериями, такими как *Staphylococcus aureus* [18].

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ *C. ACNES* К АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ

Одним из методов таргетного воздействия в терапии акне традиционно является антибиотикотерапия. Антибиотики при акне демонстрируют антимикробный и противовоспалительный эффект и действуют в двух направлениях: уменьшают колонизацию *C. acnes* [19] и ингибируют ассоциированную с *C. acnes* продукцию медиаторов воспаления [20].

В связи с регулярным использованием местных и пероральных антибиотиков для лечения акне возникает несколько проблем. Первой проблемой, акцентируемой экспертами, является нарушение микробиоты кожи, хотя точных данных по этому вопросу в литературе пока мало. Недавнее продольное когортное исследование сравнивало микробиоту щек 20 пациентов с акне до и после 6 нед. пероральной терапии доксициклином. Проводили амплификацию и секвенирование гена 16S рибосомной РНК (рРНК) для определения микробиома различных локализаций, в том числе на коже. Интересно, что воздействие антибиотиков сопровождалось увеличением бактериального разнообразия. По мнению авторов, это могло быть связано с уменьшением колонизации *C. acnes*, которые высвобождали пространство для роста других бактерий [21].

Однако наиболее серьезное беспокойство по поводу использования антибиотиков для лечения акне связано с резистентностью бактерий. Так, в исследовании J.J. Leyden в 1976 г. не было зарегистрировано ни одного случая антибиотикорезистентных штаммов *P. acnes* при обследовании 1000 пациентов с акне. Через 35 лет, в 2011 г., в исследовании этого же ученого показана

100%-я устойчивость *P. acnes* к эритромицину, в 20% случаев резистентность, а в 36% случаев умеренная чувствительность к клиндамицину [20].

На большой выборке из ряда европейских стран в 2003 г. была показана повсеместная устойчивость *C. acnes* к макролидным антибиотикам, в том числе перекрестная к эритромицину и клиндамицину [22].

Указанные факты имеют научное объяснение: как известно, эритромицин и клиндамицин относятся соответственно к группе антибиотиков макролидов и линкозамидов. Основной мишенью действия макролидов и линкозамидов является 50S-субъединица бактериальной рибосомы. Несмотря на различия в структуре, эти антибиотики имеют общий участок связывания с рибосомой. Длительное повсеместное использование топических и оральных антибиотиков для лечения акне привело к появлению мутантных штаммов *P. acnes* с измененным геномом. Сформировались потенциально патогенные бактерии, имеющие, подобно патогенным стафилококкам и стрептококкам, гены антибиотикорезистентности [20, 23]. Устойчивость *P. acnes* к антибиотикам обусловлена способностью отдельных штаммов метилировать мишени, на которые действуют макролиды и линкозамиды. Именно этим объясняется тот факт, что развитие антибиотикорезистентности в отношении антибактериальных препаратов этих групп, как правило, является перекрестным [23].

ТЕРАПИЯ АКНЕ

Группа антибиотиков тетрациклинового ряда (тетрациклин, доксициклин, миноциклин) часто является первой линией терапии акне средней и тяжелой степени благодаря способности подавлять рост *C. acnes* (путем ингибирования синтеза белка) и контролировать воспаление (путем подавления выработки воспалительных белков или ферментов, например, липазы) [6]. Хотя резистентность к тетрациклинам является сравнительно меньшей проблемой, ее также связывают с мутацией определенного участка рРНК [24, 25]. Иллюстрацией данного факта может служить исследование A.J. Cooper et al., которые в 1998 г. отмечали, что 72,5% пациентов были резистентны к макролидам (эритромицину и клиндамицину), 35,6% – к тетрациклину и доксициклину, 17,5% – к триметоприму/сульфометоксазолу и 15% продемонстрировали полирезистентность [25]. В настоящее время, по данным J.I. Ross et al. за 2003 г., около 68% пациентов в Европе имеют антибиотикорезистентные штаммы к эритромицину, клиндамицину, тетрациклину [22].

Кроме того, отдавая предпочтение антибактериальной терапии при акне, врач должен учитывать тот факт, что организм человека представляет собой единую биосистему, воздействие на один элемент которой может приводить к системным изменениям, затрагивающим весь организм. В связи с этим примечательными являются исследования J.J. Leyden et al., анализировавших эффекты действия топических и оральных антибиотиков на орофарингеальную микрофлору пациентов с акне [20].

Оказалось, что для пациентов, получавших антибиотики, риск колонизации стрептококками группы А (*Streptococcus pyogenes*) в 3 раза выше по сравнению с теми, кому не проводилась терапия антибиотиками.

Подобным образом действуют и топические антибиотики. Продемонстрировано, что антибиотики для наружного применения оказывают воздействие на микрофлору отдаленных от очагов поражения участков кожи, т. е. на участках кожного покрова за пределами нанесения. Последствием этого является возникновение резистентных к эритромицину и клиндамицину штаммов микроорганизмов, что становится возможным посредством прямой инокуляции бактерий или системной абсорбции антибиотиков. Так же как и пероральные аналоги, топические антибиотики могут изменять микробный баланс посредством избирательного уничтожения определенных бактерий, позволяя процветать таким штаммам, как, например, *S. pyogenes*, чего в норме не наблюдается. Современные научные изыскания наглядно демонстрируют, что при использовании топического эритромицина увеличивается контаминация резистентным коагулазо-негативным стафилококком как кожи, так и всего организма [2, 26–28].

Согласно актуальным Российским клиническим рекомендациям по терапии акне [10], в целях уменьшения антибиотикорезистентности *S. acne* врачам следует придерживаться следующих принципов:

- длительность применения антибактериальных препаратов не должна превышать 8 нед.;
- следует избегать совместного использования системных и топических антибактериальных препаратов без наружного применения препаратов, содержащих бензоила пероксид;
- необходимо ограничить использование антибактериальных препаратов как по частоте назначения, так и по длительности;
- не рекомендуется применять системные и топические антибактериальные препараты в качестве поддерживающей и монотерапии акне;
- необходимо избегать назначения топических антибактериальных препаратов в комбинации с ретиноидами (включая адапален) без дополнительного назначения бензоила пероксида.

Российский комбинированный препарат Клиндовит Комбо гель (клинамицин / бензоила пероксид) (код АТХ D10AF51) является комбинированным средством для наружного применения, показан при акне (*acne vulgaris*) легкой и умеренной степени тяжести, особенно с преобладанием воспалительных поражений кожи. В состав препарата входит бензоила пероксид, который является высоколипофильным окислителем с бактерицидным и слабым кератолитическим действием. Бензоила пероксид обладает неспецифическим бактерицидным механизмом действия, образуя активные формы кислорода, которые препятствуют появлению резистентных к клиндамицину микроорганизмов. Клиндамицин является антибиотиком группы линкозамидов, обладающим бактериостатическим действием против грамположительных

аэробных микроорганизмов и широкого спектра анаэробных бактерий. Линкозамиды, такие как клиндамицин, связываются с 50S-субъединицей рибосом восприимчивых бактерий и, препятствуя транспорту пептида, предотвращают удлинение пептидных цепей. Действие клиндамицина является в основном бактериостатическим, тем не менее высокие концентрации могут оказывать медленное бактерицидное воздействие в отношении чувствительных штаммов.

Приводим собственные клинические наблюдения эффективности применения отечественного комбинированного препарата Клиндовит Комбо гель (клинамицин / бензоила пероксид) в терапии пациентов с папулопустулезной формой акне легкой и средней степени тяжести, находящихся на амбулаторном лечении у дерматолога.

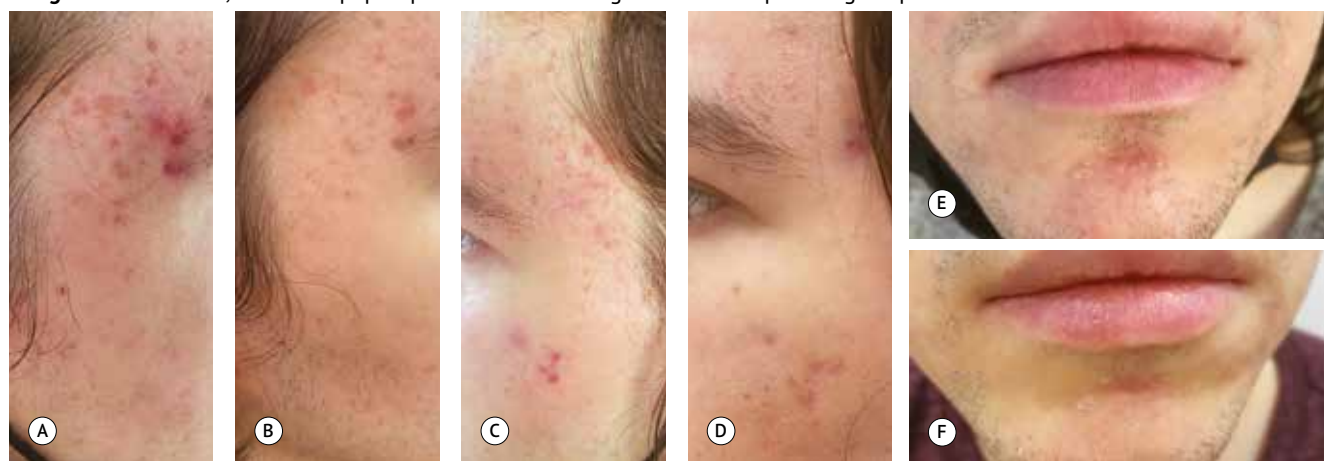
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

Пациент А., 20 лет, обратился к дерматологу с жалобами на распространенные высыпания на коже лица. Из анамнеза: болеет с 14 лет, когда впервые появились высыпания в области щек и подбородка. Использовал различные препараты для ухода с кислотами, назначенные косметологом, кислотные пилинги периодически, отмечал незначительное временное улучшение, однако постепенно количество высыпаний увеличивалось, они становились крупнее и болезненнее. Обратился к дерматологу в клинический лечебно-реабилитационный центр (КЛРЦ) «Территория здоровья» г. Барнаула. При осмотре кожный патологический процесс носил симметричный распространенный характер по всему лицу. Единичные элементы определялись на коже шеи и груди. Высыпания были представлены открытыми и закрытыми комедонами, воспалительными папуло-пустулезными элементами, а также присутствовали единичные эрозии, геморрагические корки и множественные атрофические рубцы (рис. 1А, 1С, 1Е). На основании анамнеза и клинической картины выставлен диагноз «акне, папулопустулезная форма, средней степени тяжести». Назначен препарат Клиндовит комбо гель (клиндамицин 1% + бензоила пероксид 5%) 1 раз в сутки вечером. При повторном осмотре через 3 нед. терапии наблюдалось значительное сокращение комедонов и всех воспалительных элементов, имелись множественные поствоспалительные пятна, атрофические рубцы. Также отмечено, что поствоспалительные элементы, имеющиеся при первичном осмотре, стали менее яркими (рис. 1В, 1Д, 1F).

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

Пациентка Е., 19 лет, обратилась с жалобами на высыпания на коже лица. Из анамнеза: болеет с 13 лет, когда впервые появились единичные высыпания в области лба, носа. К врачу не обращалась, использовала лосьоны от акне с кратковременным улучшением, кожа периодически шелушилась. Обострения чаще отмечала перед менструацией. В связи с распространением высыпаний,

- **Рисунок 1.** Пациент А., папуло-пустулезные акне средней степени тяжести: динамика кожного патологического процесса
- **Figure 1.** Patient A., moderate papulopustular acne: changes in the skin pathological process



A, C, E – до начала терапии; B, D, F – через 3 недели терапии.

- **Рисунок 2.** Пациентка Е., папуло-пустулезные акне средней степени тяжести: динамика кожного патологического процесса
- **Figure 2.** Patient E., moderate papulopustular acne: changes in the skin pathological process



A, C, E – до начала терапии; B, D, F – через 3 недели терапии.

появлением большого количества закрытых комедонов на коже лица (рис. 2A, 2C, 2E), отсутствием эффекта от применяемых средств обратилась к дерматологу в КЛРЦ «Территория здоровья» г. Барнаула. Был выставлен диагноз «акне, папуло-пустулезная форма, средней степени тяжести», назначен препарат Клиндовит комбо гель (克林да霉素 1% + 苯氧基过氧化氢 5%) 1 раз в сутки вечером. Консультирована гинекологом-эндокринологом – патологии не выявлено. Во время лечения отмечала незначительную сухость кожи, которая проходила при применении увлажняющих средств. На контрольном визите через 3 нед. отмечена положительная динамика кожного патологического процесса: открытые и закрытые комедоны и пустулы отсутствовали, имелись только поствоспалительные пятна (рис. 2B, 2D, 2F).

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 3

Пациент Ч., 18 лет, обратился с жалобами на распространенные высыпания на коже лица. Из анамнеза: болен с 14 лет, когда впервые появились высыпания в области щек и подбородка. Использовал различные косметические препараты для ухода, но улучшения не отмечал.

Обратился к дерматологу по месту жительства, по назначению врача в течение 3 мес. использовал препараты с азелаиновой кислотой 2 раза в сутки и адапаленом 1 раз в сутки. В результате данной терапии гнойных элементов стало немного меньше, но пациент испытывал жжение, шелушение и ощущение стянутости кожи лица, в связи с чем обратился к дерматологу в КЛРЦ «Территория здоровья» г. Барнаула. При осмотре кожный патологический процесс носил симметричный распространенный характер по всему лицу. Высыпания были представлены открытыми и закрытыми комедонами, множественными воспалительными пятнами и папулами, чешуйками, единичными папуло-пустулезными элементами, а также множественными атрофическими рубцами (рис. 3A, 3C). На основании анамнеза и клинической картины выставлен диагноз «акне, папуло-пустулезная форма, легкой степени; контактный дерматит». Назначен увлажняющий препарат для чувствительной кожи, а также препарат Клиндовит комбо гель (克林да霉素 1% + 苯氧基过氧化氢 5%) 1 раз в сутки вечером. При повторном осмотре через 2 нед. терапии наблюдалось уменьшение шелушения, отсутствие воспалительных пятен, единичные комедоны (рис. 3B, 3D).

● **Рисунок 3.** Пациент Ч., папуло-пустулезные акне легкой степени тяжести, контактный дерматит: динамика кожного патологического процесса

● **Figure 3.** Patient Ch., mild papulopustular acne, contact dermatitis: changes in the skin pathological process



A, C – до начала терапии; B, D – через 2 недели терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, анализируя данные литературы, можно говорить о том, что топические антибактериальные препараты могут использоваться длительно при акне легкой и средней степени тяжести при сочетании с бензоила пероксидом и топическими ретиноидами. Комбинированное применение топических антибиотиков более эффективно, чем монотерапия этими препаратами. Комбинация эритромицина или клиндамицина с бензоила пероксидом

уменьшает бактериальную резистентность и повышает эффективность лечения, что мы наглядно продемонстрировали в своих наблюдениях. Современный комбинированный препарат Клиндовит Комбо гель показал быстрое наступление терапевтического эффекта, высокую эффективность и хорошую переносимость, что повышает приверженность пациентов назначенной терапии.

Поступила / Received 23.01.2023
Поступила после рецензирования / Revised 13.02.2023
Принята в печать / Accepted 13.02.2023

Список литературы / References

1. Самцов А.В., Аравийская Е.Р. *Акне и розацеа*. М.: Фармтек; 2021. 400 с. Samtsov A.V., Arabian E.R. *Acne and rosacea*. Moscow: Farmtek; 2021. 400 p. (In Russ.)
2. Nast A., Dréno B., Bettoli V., Bukvic Mokos Z., Degitz K., Dressler C. et al. European evidence-based (S3) guideline for the treatment of acne – update 2016 – short version. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(8):1261–1268. <https://doi.org/10.1111/jdv.13776>.
3. Thiboutot D., Gollnick H., Bettoli V., Dréno B., Kang S., Leyden JJ. et al. New insights into the management of acne: an update from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne group. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60(Suppl. 5):S1–50. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2009.01.019>.
4. Аравийская Е.Р., Красносельский Т.В., Соколовский Е.В. Акне. В: Аравийская Е.Р. *Акне. Кожный зуд. Урогенитальная хламидийная инфекция*. СПб.: Сотис; 1998. С. 68–110. Araviyskaya E.R., Krasnoselskiy T.V., Sokolovsky E.V. Acne. In: Araviyskaya E.R. *Acne. Skin itching. Urogenital chlamydial infection*. St. Petersburg: Sotis; 1998, pp. 68–110. (In Russ.)
5. Самцов А.В. *Акне и акнеформные дерматозы*. М.: ЮТКОМ; 2009. 208 с. Samtsov A.V. *Acne and acneiform dermatoses*. Moscow: YUTKOM; 2009. 208 p. (In Russ.)
6. Dréno B., Araviiskaia E., Berardesca E., Gontijo G., Sanchez Viera M., Xiang L.F. et al. Microbiome in healthy skin, update for dermatologists. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(12):2038–2047. <https://doi.org/10.1111/jdv.13965>.
7. O'Neill A.M., Gallo R.L. Host-microbiome interactions and recent progress into understanding the biology of acne vulgaris. *Microbiome*. 2018;6(1):177. <https://doi.org/10.1186/s40168-018-0558-5>.
8. Metiko B., Brooks K., Burkhart C.G., Burkhart C.N., Morrell D. Is the current model for acne pathogenesis backwards? *J Am Acad Dermatol*. 2015;72(6):e167. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.01.041>.
9. Shaheen B., Gonzalez M. Acne sans P. acnes. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27(1):1–10. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2012.04516.x>.
10. Кубанов А.А., Хардинова С.А., Заславский Д.В., Новиков Ю.А., Радул Е.В., Правдина О.В. и др. *Экзема: клинические рекомендации*. М.; 2021. 54 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/246_2.

- Kubakov A.A., Khardikova S.A., Zaslavsky D.V., Novikov Yu.A., Radul E.V., Pravdina O.V. *Eczema: clinical guidelines*. Moscow; 2021. 54 p. (In Russ.) Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/246_2.
11. Szegedi A., Dajnoki Z., Bíró T., Kemény L., Törőcsik D. Acne: Transient Arrest in the Homeostatic Host-Microbiota Dialog? *Trends Immunol.* 2019;40(10):873–876. <https://doi.org/10.1016/j.it.2019.08.006>.
 12. Рахманова С.Н., Шаркова В.А., Юцковский А.Д. Структура и иерархия таксономических групп микрофлоры кожи больных угревой болезнью в Приморском крае. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2011;(3):34–35. Режим доступа: <https://www.tmj-vgmu.ru/jour/article/view/984>. Rakhmanova S.N., Sharkova V.A., Yutkovsky A.D. Structure and hierarchy of taxonomic groups of skin microflora in patients with acne in Primorsky Krai. *Pacific Medical Journal*. 2011;(3):34–35. (In Russ.) Available at: <https://www.tmj-vgmu.ru/jour/article/view/984>.
 13. Fournier B. The function of TLR2 during staphylococcal diseases. *Front Cell Infect Microbiol.* 2013;2:167. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2012.00167>.
 14. Metiko B., Brooks K., Burkhart C.G., Burkhart C.N., Morrell D. Is the current model for acne pathogenesis backwards? *J Am Acad Dermatol.* 2015;72(6):e167. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.01.041>.
 15. Walsh T.R., Efthimiou J., Dréno B. Systematic review of antibiotic resistance in acne: an increasing topical and oral threat. *Lancet Infect Dis.* 2016;16(3):e23–33. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00527-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00527-7).
 16. Zhou L., Liu X., Li X., He X., Xiong X., Lai J. Epidermal Barrier Integrity is Associated with Both Skin Microbiome Diversity and Composition in Patients with Acne Vulgaris. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2022;15:2065–2075. <https://doi.org/10.2147/CCID.S377759>.
 17. Platsidakis E., Dessinioti C. Recent advances in understanding Propionibacterium acnes (Cutibacterium acnes) in acne. *F1000Res.* 2018;7:F1000 Faculty Rev-1953. <https://doi.org/10.12688/f1000research.15659.1>.
 18. Dagnelie M.A., Corvec S., Saint-Jean M., Bourdès V., Nguyen J.M., Khammari A., Dréno B. Decrease in Diversity of Propionibacterium acnes Phylotypes in Patients with Severe Acne on the Back. *Acta Derm Venereol.* 2018;98(2):262–267. <https://doi.org/10.2340/00015555-2847>.
 19. Lai Y., Gallo R.L. Toll-like receptors in skin infections and inflammatory diseases. *Infect Disord Drug Targets.* 2008;8(3):144–155. <https://doi.org/10.2174/1871526510808030144>.
 20. Leyden JJ., Del Rosso J.Q., Webster G.F. Clinical considerations in the treatment of acne vulgaris and other inflammatory skin disorders: focus on antibiotic resistance. *Cutis.* 2007;79(Suppl. 6):9–25. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17649854/>.
 21. Park S.Y., Kim H.S., Lee S.H., Kim S. Characterization and Analysis of the Skin Microbiota in Acne: Impact of Systemic Antibiotics. *J Clin Med.* 2020;9(1):168. <https://doi.org/10.3390/jcm9010168>.
 22. Ross J.I., Snelling A.M., Carnegie E., Coates P., Cunliffe W.J., Bettoli V. et al. Antibiotic-resistant acne: lessons from Europe. *Br J Dermatol.* 2003;148(3):467–478. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.2003.05067.x>.
 23. Crawford W.W., Crawford I.P., Stoughton R.B., Cornell R.C. Laboratory induction and clinical occurrence of combined clindamycin and erythromycin resistance in *Corynebacterium acnes*. *J Invest Dermatol.* 1979;72(4):187–190. <https://doi.org/10.1111/1523-1747.ep12676385>.
 24. Webster G.F., Graber E.M. Antibiotic treatment for acne vulgaris. *Semin Cutan Med Surg.* 2008;27(3):183–187. <https://doi.org/10.1016/j.sder.2008.07.001>.
 25. Cooper A.J. Systematic review of Propionibacterium acnes resistance to systemic antibiotics. *Med J Aust.* 1998;169(5):259–261. <https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.1998.tb140250.x>.
 26. Harkaway K.S., McGinley K.J., Foglia A.N., Lee W.L., Fried F., Shalita A.R., Leyden JJ. Antibiotic resistance patterns in coagulase-negative staphylococci after treatment with topical erythromycin, benzoyl peroxide, and combination therapy. *Br J Dermatol.* 1992;126(6):586–590. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1992.tb00104.x>.
 27. Vowels B.R., Feingold D.S., Sloughfy C., Foglia A.N., Konnikov N., Ordoukhanian E. et al. Effects of topical erythromycin on ecology of aerobic cutaneous bacterial flora. *Antimicrob Agents Chemother.* 1996;40(11):2598–2604. <https://doi.org/10.1128/AAC.40.11.2598>.
 28. Mills O. Jr, Thornsberry C., Cardin C.W., Smiles K.A., Leyden JJ. Bacterial resistance and therapeutic outcome following three months of topical acne therapy with 2% erythromycin gel versus its vehicle. *Acta Derm Venereol.* 2002;82(4):260–265. <https://doi.org/10.1080/000155502320323216>.

Согласие пациентов на публикацию: пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Обмен исследовательскими данными: данные, подтверждающие выводы исследования, доступны по запросу у автора, ответственного за переписку, после одобрения ведущим исследователем.

Basic patient privacy consent: patients signed informed consent regarding publishing their data.

Research data sharing: derived data supporting the findings of this study are available from the corresponding author on request after the Principal Investigator approval.

Информация об авторах:

Ковалёва Юлия Сергеевна, д.м.н., заведующий кафедрой дерматовенерологии, косметологии и иммунологии, Алтайский государственный медицинский университет; 656038, Россия, Барнаул, пр-т Ленина, д. 40; julia_jsk@mail.ru

Кокина Оксана Александровна, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии, косметологии и иммунологии, Алтайский государственный медицинский университет; 656038, Россия, Барнаул, пр-т Ленина, д. 40; врач-дерматовенеролог, Клинический лечебно-реабилитационный центр «Территория здоровья»; 656045, Россия, Барнаул, Змеиногорский тракт, д. 36Е; oksana3121@bk.ru

Шепилева Татьяна Николаевна, врач-дерматовенеролог, косметолог, Клинический лечебно-реабилитационный центр «Территория здоровья»; 656045, Россия, Барнаул, Змеиногорский тракт, д. 36Е; tshepileva@mail.ru

Information about the authors:

Julia S. Kovaleva, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Dermatovenereology, Cosmetology and Immunology, Altay State Medical University; 40, Lenin Ave., Barnaul, 656038, Russia; julia_jsk@mail.ru

Oksana A. Kokina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Dermatovenereology, Cosmetology and Immunology, Altay State Medical University; 40, Lenin Ave., Barnaul, 656038, Russia; Dermatovenereologist, Clinical Treatment and Rehabilitation Center "Territory of Health"; 36E, Zmeinogorsky Trakt, Barnaul, 656045, Russia; oksana3121@bk.ru

Tatyana N. Shepileva, Dermatovenereologist, Cosmetologist, Clinical Treatment and Rehabilitation Center "Territory of Health"; 36E, Zmeinogorsky Trakt, Barnaul, 656045, Russia; tshepileva@mail.ru