

Применение комбинированного препарата с адапаленом/метронидазолом при акне

Е.В. Матушевская^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0003-4583-0617>, matushevskaya@mail.ru

Е.В. Владимирова¹, <https://orcid.org/0000-0002-4123-4204>, wellena@list.ru

Ю.И. Матушевская², <https://orcid.org/0000-0001-5995-6689>, yuliya-matushevskaya@yandex.ru

¹ Федеральное научно-клиническое центр Федерального медико-биологического агентства России; 125371, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 91

² Люберецкий кожно-венерологический диспансер; 140013, Россия, Московская область, Люберцы, ул. Коммунистическая, д. 15

Резюме

Последние достижения в области изучения влияния микробиома кожи в развитии акне обуславливают необходимость в разработке новых эффективных методов лечения для длительного применения при стойких или рецидивирующих формах заболевания. В обзоре представлен анализ зарубежных и отечественных исследований по вопросам патогенеза и лечения акне. Приводятся последние данные о роли дисбаланса микробиома кожи в развитии акне. Потеря фило-типического разнообразия *Cutibacterium acnes* действует как триггер активации врожденного иммунитета и хронического воспаления при акне. Выделены основные направления в лечении акне, основанные на международных и российских клинических рекомендациях. В настоящее время новое решение в терапии акне заключается в мультимодальном подходе к воздействию на различные звенья патогенеза акне для повышения терапевтической эффективности, безопасности и повышения приверженности пациента к терапии. Определено место топических комбинированных препаратов с фиксированной дозировкой в терапии легкой и среднетяжелой формы акне. В связи с растущей резистентностью к антибиотикам и их более ограниченному применению отмечена необходимость в разработке новых эффективных методов лечения для длительного применения. Фиксированная комбинация адапалена/метронидазола, согласно проведенным исследованиям, является высокоэффективным методом терапии папуло-пустулезного акне умеренной и средней степени тяжести. При сравнении применения фиксированных комбинаций адапалена/метронидазола и адапалена/克林дамицина в лечении пациентов с акне отмечена сопоставимая эффективность и хорошая переносимость обеих комбинаций. На основании данных зарубежных и отечественных исследований показано, что комбинированный препарат адапалена/метронидазола является эффективным и безопасным средством в терапии акне легкой и средней степени тяжести.

Ключевые слова: акне, наружная терапия, адапален, метронидазол, комбинированные препараты

Для цитирования: Матушевская ЕВ, Владимирова ЕВ, Матушевская ЮИ. Применение комбинированного препарата с адапаленом/метронидазолом при акне. *Медицинский совет*. 2023;17(14):17–22. <https://doi.org/10.21518/ms2023-249>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The use of a combination drug with adapalene/metronidazole for acne

Elena V. Matushevskaya^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0003-4583-0617>, matushevskaya@mail.ru

Elena V. Vladimirova¹, <https://orcid.org/0000-0002-4123-4204>, wellena@list.ru

Yuliya I. Matushevskaya², <https://orcid.org/0000-0001-5995-6689>, yuliya-matushevskaya@yandex.ru

¹ Federal Scientific and Clinical Center of the Federal Medical and Biological Agency of Russia; 91, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125371, Russia

² Lyubertsy Dermatovenerologic Dispensary; 15, Kommunisticheskaya St., Lyubertsy, Moscow Region, 140013, Russia

Abstract

The latest advances in the research of the effect of skin microbiome on the occurrence of acne raised the need for the development of new effective treatments for the long-term use in persistent or recurrent disease. The review presents an analysis of foreign and domestic studies on the issues of pathogenesis and treatment of acne. The latest data on the role of skin microbiome imbalance in the occurrence of acne are presented. The *Cutibacterium acnes* phylotypes diversity loss acts as a trigger for innate immunity activation and chronic inflammation in acne. We show the main directions in the treatment of acne based on international and Russian clinical guidelines. Today, a new solution in acne therapy lies in a multimodal approach to the impact on various links in the pathogenesis of acne to increase therapeutic efficacy, safety, and patient adherence to therapy. The place of topical fixed-dose combination drugs in the treatment of mild to moderate acne has been determined. Due to the growing resistance to antibiotics and their more limited use, it was observed that there is a need to develop new effective treatments for the long-term use. The studies showed that the fixed combination of adapalene/metronidazole is a highly effective treatment for moderate to moderately severe papulopustular acne. The

comparative analysis of the use of fixed-dose combinations of adapalene/metronidazole and adapalene/clindamycin in the treatment of patients with acne revealed the comparable efficacy and good tolerability of both combinations. The findings of foreign and domestic studies have proved that the adapalene/metronidazole combination is an effective and safe drug to treat mild to moderate acne.

Keywords: acne, topical therapy, adapalene, metronidazole, combination drugs

For citation: Matushevskaya EV, Vladimirova EV, Matushevskaya Yul. The use of a combination drug with adapalene/metronidazole for acne. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(14):17–22. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-249>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Акне – это хроническое воспалительное заболевание pilosebационного комплекса с многофакторной этиологией [1]. Распространенность акне в разных странах и среди разных возрастных групп варьирует от 35 до 100% [2]. Поражения при акне могут проявляться в виде открытых и закрытых комедонов, воспалительных папул, пустул и узлов. Лицо, грудь и верхняя часть спины – наиболее уязвимые участки. Осложнения, вызванные акне, такие как рубцы или поствоспалительная гиперпигментация, оказывают глубокое негативное воздействие на психическое здоровье [3].

При акне традиционно наблюдается аномальная пролиферация кератиноцитов, нарушение выработки кожного сала, воспаление сальных желез и колонизация *Cutibacterium acnes*. В последнее время междисциплинарные исследования по изучению патогенеза акне значительно продвинулись. Новые данные о патофизиологических процессах акне с точки зрения биологии сальных желез, процессов кератинизации и дифференцировки кератиноцитов, воспаления, роли микробиома кожи в развитии акне прояснили патогенез заболевания [4]. Помимо традиционно описанных патогенетических механизмов, современные исследования показывают, что на развитие и обострение акне влияют определенные факторы, такие как генетика, стресс, диета [5].

Основные принципы лечения акне за последние годы практически не изменились. В контексте растущей антибиотикорезистентности во всем мире наблюдается глобальный переход от монотерапии антибиотиками к их более ограниченному применению. Последние достижения в области изучения влияния микробиома кожи в развитии акне обуславливают необходимость в разработке новых эффективных методов лечения для длительного применения при стойких или рецидивирующих формах заболевания.

РОЛЬ МИКРОБИОМА В ПАТОГЕНЕЗЕ АКНЕ

Патогенез акне состоит из четырех основных аспектов:

- 1) повышенное содержание андрогенов, которые стимулируют пролиферацию кератиноцитов, выработку кожного сала и рост сальных желез;
- 2) аномальная пролиферация кератиноцитов, приводящая к образованию комедонов;

3) воспаление волосяного фолликула;

4) бактериальная колонизация [6, 7].

Помимо повышенной выработки кожного сала сальными железами, диссебореи и фолликулярного ороговения волосяных протоков, недавно был изучен еще один важный патогенетический фактор акне – микробиом и его взаимодействие с врожденной иммунной системой [6, 7]. Микробиом кожи (бактерии, вирусы и грибы) состоит из комменсальных микробов, которые образуют резидентный микробиом, и патогенных микробов из окружающей среды, которые временно живут на коже и образуют транзитный микробиом [8]. При акне резидентный микробиом включает *C. acnes* и *Staphylococcus epidermidis*, транзитный микробиом включает *Staphylococcus aureus* [9]. *C. acnes* является основным комменсалом нормальной кожной флоры, а также вносит свой вклад в патогенез акне [10]. Присутствуя на низком уровне на поверхности кожи, *C. acnes* представляет собой доминирующий вид бактерий, обитающих в сально-волосяных фолликулах. В ряде исследований было показано, что акне не связано с чрезмерной пролиферацией *C. acnes* [11–13]. При проведении метагеномных исследований была установлена одинаковая распространенность *C. acnes* у пациентов с акне и здоровых людей (контрольная группа) или несколько более высокий уровень *C. acnes* у здоровых испытуемых, что изменило традиционное представление о роли чрезмерной пролиферации *C. acnes* в патогенезе акне [14, 15]. В нескольких исследованиях были получены новые данные, которые уточнили роль микробиома кожи в патогенезе акне. В работах J.B. Hall et al. и S. Ramasamy et al. при изучении микробиома кожи у больных акне показано изменение нормального распределения микробов, т. е. микробный дисбаланс, в частности, потеря разнообразия фило типов *C. acnes* [16, 17]. В других исследованиях также был выявлен микробный дисбаланс на лице у пациентов с легкой и умеренной степенью акне, а также на спине у пациентов с тяжелой формой заболевания [18–20].

Микробный дисбаланс, нарушение микробного разнообразия и баланса между фило типами *C. acnes*, по-видимому, играют важную роль в возникновении акне [10]. Потеря фило типического разнообразия *C. acnes* действует как триггер активации врожденного иммунитета и хронического воспаления при акне [21].

Акне может быть вызвано разными штаммами *C. acnes*, включая фило тип IA1, который ассоциирован с акне и преобладает при нем. Сравнительный анализ генома

показал, что штаммы *C. acnes*, связанные с акне, несут дополнительные гены вирулентности по сравнению со штаммами того же филопита, функционирующими как комменсалы [22]. Кроме того, ассоциированные с акне штаммы продуцируют значительно более высокие уровни провоспалительных метаболитов, порфиринов, которые генерируют активные формы кислорода и индуцируют воспаление в кератиноцитах [23]. *C. acnes* активируют Toll-подобные рецепторы на клетках врожденного иммунитета, что приводит к синтезу провоспалительных интерлейкинов (IL-6, IL-8, IL-10, IL-17) и формированию Th1 и Th17 [24].

Небактериальные микроорганизмы – грибы *Malassezia spp.* и клещи *Demodex* – также имеют решающее значение для регуляции гомеостаза кожи.

Роль *Demodex* (*Demodex folliculorum* и *Demodex brevis*) в патогенезе дерматологических заболеваний все еще остается дискуссионной. *Demodex* является представителем резидентной флоры микробиома кожи. Тем не менее ряд исследователей указывают, что клещи *Demodex* способны к патогенному паразитированию и являются наиболее часто выявляемыми при ряде дерматозов микробными агентами, которые могут осложнять клиническую картину и течение заболевания. При повышенном салоотделении колонии *Demodex* разрастаются. В последнее время было проведено много исследований, оценивающих ассоциацию между акне и *Demodex*. Метаанализ Y.E. Zhao et al., включивший более 40 000 людей пубертатного возраста (11–25 лет), показал достоверную ассоциацию *Demodex* с акне [25]. Показано, что морфофункциональные особенности кожи пациентов с акне (показатели себуметрии, pH, влажность) являются факторами, способствующими росту *Demodex* [26]. В исследовании U.G. Akçınar et al. показано, что у пациентов с акне общая частота заражения клещами *Demodex* составила 55%. Это на 32% больше, чем в контрольной группе (относительный риск (ОР) 2,80; 95% доверительный интервал (ДИ) 2,34–3,36) [27]. Положительная реакция на *Demodex* является фактором риска развития акне (ОР 5,286; 95% ДИ 2,299–12,153, $p < 0,001$) [28].

В настоящее время *Demodex* не признается обязательной причиной возникновения акнеформных дерматозов. Данные о значении клеща *Demodex* в развитии акне противоречивы. Тем не менее в настоящее время считается, что *Demodex* все же является одним изотягчающих факторов течения акне и через стимуляцию врожденного иммунного ответа может служить дополнительным патофизиологическим триггером воспалительных процессов.

Malassezia – самый распространенный грибок на коже – также может быть вовлечен в патогенез рефрактерных акне. Белки *Malassezia* являются иммуногенными и вызывают формирование гуморального и клеточного ответа. Липаза *Malassezia* в 100 раз активнее, чем у *C. acnes*, и может активировать врожденный иммунитет, вызывать нейтрофильное воспаление и способствовать высвобождению провоспалительных цитокинов. Однако точная роль *Malassezia* в патофизиологии акне до конца не изучена [29].

ТЕРАПИЯ АКНЕ

Современные методы лечения акне представлены различными местными и системными медикаментозными препаратами. Согласно мировым рекомендациям, при легкой и средней тяжести акне назначается наружная терапия с применением местных ретиноидов, бензоилпероксида, антибиотиков и азелаиновой кислоты [30–33]. При неэффективности терапии папуло-пустулезного акне или акне тяжелой степени тяжести целесообразно присоединение системных антибиотиков и (или) системного изотретиноина.

В настоящее время новое решение в терапии акне заключается в мультимодальном подходе для воздействия на различные звенья патогенеза акне [31]. Экспертами Глобального альянса было рекомендовано применение комбинации топических ретиноидов с противомикробными препаратами для повышения терапевтической эффективности, безопасности, снижения риска антибиотикорезистентности и повышения приверженности пациента к терапии [31, 34, 35].

Топические ретиноиды – предпочтительный метод лечения и поддерживающей терапии акне [31]. Топические ретиноиды (адапален, третиноин и тазаротен) – группа производных витамина А, которые модулируют экспрессию генов. Топические ретиноиды предотвращают образование комедонов, регулируют пролиферацию и дифференцировку кератиноцитов, обладают противовоспалительным действием, уменьшают появление атрофических рубцов, предотвращают развитие гиперпигментации.

В систематическом обзоре S.S. Kolli et al. были проанализированы базы данных PubMed и Embase для оценки эффективности, безопасности и переносимости местных ретиноидов в терапии акне [36]. Было показано, что топические ретиноиды безопасны и эффективны для лечения акне. Установлено, что адапален обладает более благоприятным профилем переносимости среди топических ретиноидов. Адапален может быть предпочтительным средством для лечения акне в случаях ретиноид-наивных пациентов или пациентов с синдромом чувствительной кожи.

Для оптимизации терапии акне рекомендовано применение адапалена в комбинации с противомикробными средствами. Так, было установлено, что комбинированная терапия топическим препаратом адапалена/бензоилпероксида обеспечивает значительно большую эффективность, чем монотерапия адапаленом [37]. Комбинированная терапия может быть назначена в виде отдельных препаратов или фиксированной комбинации в одном продукте [38]. В сетевом метаанализе, проведенном B. Stuart et al., показано, что топические препараты с фиксированной комбинацией продемонстрировали более выраженную эффективность, лучший профиль переносимости и качество жизни, чем монотерапия или комбинированная терапия в виде отдельных препаратов [39–41]. Для лечения акне доступен ряд комбинированных топических препаратов с фиксированными

дозами, включая комбинации адапалена/бензоилпероксида, адапалена/克林дамицина и клиндамицина/бензоилпероксида [42]. В связи с растущей резистентностью к антибиотикам и их более ограниченному применению отмечена необходимость в разработке новых эффективных методов лечения для длительного применения в лечении акне.

В РФ зарегистрирован новый топический препарат с фиксированной комбинацией адапалена/метронидазола (адапален 1,0 + метронидазол 10,0) для лечения акне легкой и средней степени тяжести. Метронидазол зарегистрирован как противопроtozoйное и противомикробное лекарственное средство. В нескольких исследованиях продемонстрирован бактерицидный эффект метронидазола в отношении *C. acnes* [43–45]. Метронидазол оказывает антимикробное действие путем ингибирования синтеза дезоксирибонуклеиновой кислоты [46]. У метронидазола отмечается поcтантibiотический эффект, который в зависимости от действующей концентрации препарата определяется в пределах 3 ч. Метронидазол запускает неспецифический механизм защиты, активизирует клеточный иммунитет. В экспериментальных системах было показано, что метронидазол снижает число циркулирующих нейтрофилов, пролиферацию лимфоцитов, фагоцитарную активность нейтрофилов и макрофагов, продукцию провоспалительных цитокинов [46–48]. Метронидазол обладает антиоксидантной активностью: снижает продукцию нейтрофильными лейкоцитами активных соединений кислорода, гидроксильных радикалов и пероксида водорода, которые являются потенциальными оксидантами, способными вызывать повреждение тканей в месте воспаления [49–51]. Таким образом, в основе терапевтического эффекта метронидазола могут лежать антибактериальные, противовоспалительные, иммуносупрессивные, а также антиоксидантные действия [52].

Ряд исследований посвящены изучению эффективности применения топического метронидазола в лечении акне [52–54]. В сравнительном исследовании P. Gamborg Nielsen определял эффективность, переносимость и приверженность лечению пациентов с акне в параллельных группах с применением топических препаратов в виде монотерапии 2%-м гелем метронидазолом и 5%-м гелем бензоилпероксидом [55]. По данным автора, в исследовании установлено, что 2%-й гель метронидазол показал большую эффективность с более благоприятным профилем безопасности по сравнению с 5%-м гелем бензоилпероксидом. Также было показано, что эффективность топической терапии с применением 2%-го геля метронидазола или 5%-го геля бензоилпероксида у пациентов с акне была статистически равноценна по эффективности системной терапии с применением окситетрациклина.

В исследовании V.K. Jain et al. рассмотрен вопрос сравнительной эффективности и безопасности терапии акне топическими препаратами с фиксированной комбинацией и комбинированной терапии в виде отдельных препаратов, одним из которых был метронидазол.

В результате проведенного исследования установлено, что эффективность и безопасность препарата с фиксированной комбинацией бензоилпероксида/克林дамицина и режима комбинированного применения бензоилпероксида и метронидазола сопоставимы, статистически значимой разницы не выявлено [56, 57].

В 2022 г. группой авторов (И.М. Хисматулина и др.) проведено открытое сравнительное проспективное наблюдательное исследование по изучению эффективности и безопасности терапии акне легкой и средней степени тяжести топическими препаратами с фиксированными дозами – гелем с содержанием адапалена 0,1% и метронидазола 1% (Метрогил А), гелем с содержанием адапалена 0,1% и клиндамицина 1% и монотерапии адапаленом¹ [58]. В результате исследования авторы констатировали, что препараты с фиксированной комбинацией адапалена 0,1% / метронидазола 1% (гель Метрогил А) и адапалена 0,1% / клиндамицина 1% (гель) продемонстрировали сопоставимую эффективность исследованных схем лечения и достоверно ($p < 0,05$) более высокую эффективность, чем при монотерапии адапаленом. Нежелательные местные реакции встречались у пациентов всех трех групп, чаще всего сухость кожи (1-я группа – 52,9%, 2-я группа – 74,1%, 3-я группа – 64,5%), и характеризовались легкой и умеренной степенью выраженности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время новое решение в терапии акне заключается в мультимодальном подходе к воздействию на различные звенья патогенеза акне [32]. Топические препараты с фиксированной комбинацией позволяют повысить эффективность терапии, безопасность, качество жизни и потенциально повышают комплаентность и приверженность пациента назначенному лечению.

В 2021 г. в РФ зарегистрирован новый топический препарат с фиксированной комбинацией – Метрогил® А для местной терапии акне. Препарат выпускается в форме геля и содержит два активных ингредиента: адапален 0,1% + метронидазол 1%. Адапален играет важную роль в лечении акне, обеспечивает противовоспалительное действие, предотвращает образование комедонов, атрофических рубцов и гиперпигментации. Метронидазол зарегистрирован как противомикробное и противопроtozoйное средство. Помимо этого, метронидазол обладает противовоспалительным и антиоксидантным действием. Благодаря сочетанию свойств адапалена и метронидазола Метрогил А особенно эффективен в терапии акне с преобладанием воспалительных поражений кожи.

Отечественные и зарубежные руководства по лечению пациентов с воспалительными акне, комедонами или их сочетанием считают первой линией терапии топические ретиноиды. Комбинации топических ретиноидов с противомикробными препаратами повышают

¹ National Institute for Health and Care Excellence. Acne vulgaris: management (NICE guideline NG198). 2021. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng198>.

терапевтическую эффективность, безопасность, снижают риск антибиотикорезистентности и повышают приверженность пациента терапии. Комбинация адапалена 0,1% и метронидазола 1% Метрогил® А в терапии акне легкой и средней степени тяжести является эффективным и безопасным топическим препаратом и соответствует требованиям современных принципов лече-

ния. Высокая эффективность, безопасность и приверженность позволяют рекомендовать гель Метрогил® А для терапии акне в широкой практике дерматологов и косметологов.



Поступила / Received 24.06.2023

Поступила после рецензирования / Revised 12.07.2023

Принята в печать / Accepted 14.07.2023

Список литературы / References

- Collier CN, Harper JC, Cafardi JA, Cantrell WC, Wang W, Foster KW, Elewski BE. The prevalence of acne in adults 20 years and older. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58(1):56–59. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2007.06.045>.
- Heng AHS, Chew FT. Systematic review of the epidemiology of acne vulgaris. *Sci Rep*. 2020;10(1):5754. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-62715-3>.
- Das S, Reynolds RV. Recent advances in acne pathogenesis: implications for therapy. *Am J Clin Dermatol*. 2014;15(6):479–488. <https://doi.org/10.1007/s40257-014-0099-z>.
- Kurokawa I, Nakase K. Recent advances in understanding and managing acne. *F1000Res*. 2020;9:792. <https://doi.org/10.12688/f1000research.25588.1>.
- Hazrika N. Acne vulgaris: new evidence in pathogenesis and future modalities of treatment. *J Dermatolog Treat*. 2021;32(3):277–285. <https://doi.org/10.1080/09546634.2019.1654075>.
- Suh DH, Kwon HH. What's new in the physiopathology of acne? *Br J Dermatol*. 2015;172(Suppl. 1):13–19. <https://doi.org/10.1111/bjd.13634>.
- Dréno B. What is new in the pathophysiology of acne, an overview. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(Suppl. 5):8–12. <https://doi.org/10.1111/jdv.14374>.
- Grice EA, Segre JA. The skin microbiome. *Nat Rev Microbiol*. 2011;9(4):244–253. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2537>.
- Lee YB, Byun EJ, Kim HS. Potential Role of the Microbiome in Acne: A Comprehensive Review. *J Clin Med*. 2019;8(7):987. <https://doi.org/10.3390/jcm8070987>.
- Fitz-Gibbon S, Tomida S, Chiu BH, Nguyen L, Du C, Liu M et al. Propionibacterium acnes strain populations in the human skin microbiome associated with acne. *J Invest Dermatol*. 2013;133(9):2152–2160. <https://doi.org/10.1038/jid.2013.21>.
- Dessinioti C, Katsambas A. Propionibacterium acnes and antimicrobial resistance in acne. *Clin Dermatol*. 2017;35(2):163–167. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2016.10.008>.
- Miura Y, Ishige I, Soejima N, Suzuki Y, Uchida K, Kawana S, Eishi Y. Quantitative PCR of Propionibacterium acnes DNA in samples aspirated from sebaceous follicles on the normal skin of subjects with or without acne. *J Med Dent Sci*. 2010;57(1):65–74. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20437767/>.
- Omer H, McDowell A, Alexeyev OA. Understanding the role of Propionibacterium acnes in acne vulgaris: The critical importance of skin sampling methodologies. *Clin Dermatol*. 2017;35(2):118–129. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2016.10.003>.
- Pécastaings S, Roques C, Nocera T, Péraud C, Mengeaud V, Khammari A, Dréno B. Characterisation of Cutibacterium acnes phylotypes in acne and in vivo exploratory evaluation of Myrtacine®. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(Suppl. 2):15–23. <https://doi.org/10.1111/jdv.15042>.
- Barnard E, Shi B, Kang D, Craft N, Li H. The balance of metagenomic elements shapes the skin microbiome in acne and health. *Sci Rep*. 2016;6:39491. <https://doi.org/10.1038/srep39491>.
- Hall JB, Cong Z, Imamura-Kawasawa Y, Kidd BA, Dudley JT, Thiboutot DM, Nelson AM. Isolation and Identification of the Follicular Microbiome: Implications for Acne Research. *J Invest Dermatol*. 2018;138(9):2033–2040. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2018.02.038>.
- Ramasamy S, Barnard E, Dawson TL Jr, Li H. The role of the skin microbiota in acne pathophysiology. *Br J Dermatol*. 2019;181(4):691–699. <https://doi.org/10.1111/bjd.18230>.
- Dréno B, Dagnelie MA, Khammari A, Corvec S. The Skin Microbiome: A New Actor in Inflammatory Acne. *Am J Clin Dermatol*. 2020;21(Suppl. 1):18–24. <https://doi.org/10.1007/s40257-020-00531-1>.
- Dagnelie MA, Montassier E, Khammari A, Mounier C, Corvec S, Dréno B. Inflammatory skin is associated with changes in the skin microbiota composition on the back of severe acne patients. *Exp Dermatol*. 2019;28(8):961–967. <https://doi.org/10.1111/exd.13988>.
- Ramasamy S, Barnard E, Dawson TL Jr, Li H. The role of the skin microbiota in acne pathophysiology. *Br J Dermatol*. 2019;181(4):691–699. <https://doi.org/10.1111/bjd.18230>.
- Dagnelie MA, Corvec S, Saint-Jean M, Nguyen JM, Khammari A, Dréno B. Cutibacterium acnes phylotypes diversity loss: a trigger for skin inflammatory process. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(12):2340–2348. <https://doi.org/10.1111/jdv.15795>.
- Tomida S, Nguyen L, Chiu BH, Liu J, Sodergren E, Weinstock GM, Li H. Pan-genome and comparative genome analyses of propionibacterium acnes reveal its genomic diversity in the healthy and diseased human skin microbiome. *mBio*. 2013;4(3):e00003-13. <https://doi.org/10.1128/mBio.00003-13>.
- Johnson T, Kang D, Barnard E, Li H. Strain-Level Differences in Porphyrin Production and Regulation in Propionibacterium acnes Elucidate Disease Associations. *mSphere*. 2016;1(1):e00023-15. <https://doi.org/10.1128/mSphere.00023-15>.
- Agak GW, Kao S, Ouyang K, Qin M, Moon D, Butt A, Kim J. Phenotype and Antimicrobial Activity of Th17 Cells Induced by Propionibacterium acnes Strains Associated with Healthy and Acne Skin. *J Invest Dermatol*. 2018;138(2):316–324. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2017.07.842>.
- Zhao YE, Hu L, Wu LP, Ma JX. A meta-analysis of association between acne vulgaris and Demodex infestation. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2012;13(3):192–202. <https://doi.org/10.1631/jzus.B1100285>.
- Turan N, Kapıcıoğlu Y, Saraç G. The Effect of Skin Sebum, pH, and Moisture on Demodex Infestation in Acne Vulgaris and Rosacea Patients. *Turkiye Parazitol Derg*. 2017;41(3):143–147. <https://doi.org/10.5152/tpd.2017.5068>.
- Akçınar UG, Ünal E, Doğruman Al F. Demodex spp. as a possible aetio-pathogenic factor of acne and relation with acne severity and type. *Postepy Dermatol Alergol*. 2018;35(2):174–181. <https://doi.org/10.5114/ada.2018.75239>.
- Aktaş Karabay E, Aksu Çerman A. Demodex folliculorum infestations in common facial dermatoses: acne vulgaris, rosacea, seborrheic dermatitis. *An Bras Dermatol*. 2020;95(2):187–193. <https://doi.org/10.1016/j.abd.2019.08.023>.
- Lee YB, Byun EJ, Kim HS. Potential Role of the Microbiome in Acne: A Comprehensive Review. *J Clin Med*. 2019;8(7):987. <https://doi.org/10.3390/jcm8070987>.
- Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, Alikhan A, Baldwin HE, Berson DS et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74(5):945–973.e33. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.12.037>.
- Thiboutot DM, Dréno B, Abanmi A, Alexis AF, Araviiskaia E, Barona Cabal MI et al. Practical management of acne for clinicians: An international consensus from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(2 Suppl. 1):S1–S23.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.09.078>.
- Conforti C, Chello C, Giuffrida R, di Meo N, Zalaudek I, Dianzani C. An overview of treatment options for mild-to-moderate acne based on American Academy of Dermatology, European Academy of Dermatology and Venereology, and Italian Society of Dermatology and Venereology guidelines. *Dermatol Ther*. 2020;33(4):e13548. <https://doi.org/10.1111/dth.13548>.
- Кубанов АА, Аравийская ЕА, Самцов АВ, Кондрахина ИН, Мухомова ЮБ, Ласеев ДИ. Акне вульгарные: проект клинических рекомендаций. М.; 2020. Режим доступа: <https://www.rodv.ru/upload/iblock/e74/e74c488d-017cd6029c87c4b38753a7bf.docx>.
- Dréno B, Bissonnette R, Gagné-Henley A, Barankin B, Lynde C, Kerrouche N, Tan J. Prevention and Reduction of Atrophic Acne Scars with Adapalene 0.3%/Benzoyl Peroxide 2.5% Gel in Subjects with Moderate or Severe Facial Acne: Results of a 6-Month Randomized, Vehicle-Controlled Trial Using Intra-Individual Comparison. *Am J Clin Dermatol*. 2018;19(2):275–286. <https://doi.org/10.1007/s40257-018-0352-y>.
- Leyden J, Stein-Gold L, Weiss J. Why Topical Retinoids Are Mainstay of Therapy for Acne. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2017;7(3):293–304. <https://doi.org/10.1007/s13555-017-0185-2>.
- Kolli SS, Pecore D, Pona A, Cline A, Feldman SR. Topical Retinoids in Acne Vulgaris: A Systematic Review. *Am J Clin Dermatol*. 2019;20(3):345–365. <https://doi.org/10.1007/s40257-019-00423-z>.
- Keating GM. Adapalene 0.1%/benzoyl peroxide 2.5% gel: a review of its use in the treatment of acne vulgaris in patients aged ≥ 12 years. *Am J Clin Dermatol*. 2011;12(6):407–420. <https://doi.org/10.2165/11208170-000000000-00000>.
- Gamble R, Dunn J, Dawson A, Petersen B, McLaughlin L, Small A et al. Topical antimicrobial treatment of acne vulgaris: an evidence-based review. *Am J Clin Dermatol*. 2012;13(3):141–152. <https://doi.org/10.2165/11597880-000000000-00000>.

39. Stuart B, Maund E, Wilcox C, Sridharan K, Sivaramakrishnan G, Regas C et al. Topical preparations for the treatment of mild-to-moderate acne vulgaris: systematic review and network meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2021;185(3):512–525. <https://doi.org/10.1111/bjd.20080>.
40. Schaller M, Sebastian M, Röss C, Seidel D, Hennig M. A multicentre, randomized, single-blind, parallel-group study comparing the efficacy and tolerability of benzoyl peroxide 3%/clindamycin 1% with azelaic acid 20% in the topical treatment of mild-to-moderate acne vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(6):966–973. <https://doi.org/10.1111/jdv.13541>.
41. Hayashi N, Kurokawa I, Siakpere O, Endo A, Hatanaka T, Yamada M, Kawashima M. Clindamycin phosphate 1.2%/benzoyl peroxide 3% fixed-dose combination gel versus topical combination therapy of adapalene 0.1% gel and clindamycin phosphate 1.2% gel in the treatment of acne vulgaris in Japanese patients: A multicenter, randomized, investigator-blind, parallel-group study. *J Dermatol*. 2018;45(8):951–962. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.14497>.
42. Ghali F, Kang S, Leyden J, Shalita AR, Thiboutot DM. Changing the face of acne therapy. *Cutis*. 2009;83(Suppl. 2):4–15. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19363873/>.
43. Balakrishnan R, Dubey S, Dhole TK, Boruah LC, Srivastava S. Comparative antimicrobial efficacy of Metapex, Metronidazole, BioPure MTAD, Aztreonam on *Bacteroides fragilis* and *Propionibacterium acne*. *J Conserv Dent*. 2013;16(4):327–330. <https://doi.org/10.4103/0972-0707.114361>.
44. Appelbaum PC, Chatterton SA. Susceptibility of anaerobic bacteria to ten antimicrobial agents. *Antimicrob Agents Chemother*. 1978;14(3):371–376. <https://doi.org/10.1128/aac.14.3.371>.
45. Sigeti JS, Guiney DG Jr, Davis CE. Mechanism of action of metronidazole on *Bacteroides fragilis*. *J Infect Dis*. 1983;148(6):1083–1089. <https://doi.org/10.1093/infdis/148.6.1083>.
46. Narayanan S, Hünerbein A, Getie M, Jäckel A, Neubert RH. Scavenging properties of metronidazole on free oxygen radicals in a skin lipid model system. *J Pharm Pharmacol*. 2007;59(8):1125–1130. <https://doi.org/10.1211/jpp.59.8.0010>.
47. Fararjeh M, Mohammad MK, Bustanji Y, Alkhatib H, Abdalla S. Evaluation of immunosuppression induced by metronidazole in Balb/c mice and human peripheral blood lymphocytes. *Int Immunopharmacol*. 2008;8(2):341–350. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2007.10.018>.
48. Gutiérrez García M, López Lunar E, Fernández Arenas O, Hidalgo Correás FJ, García Díaz B. Neutropenia inducida por dosis terapéuticas de metronidazol intravenoso. *Farm Hosp*. 2009;33(4):231–233. [https://doi.org/10.1016/s1130-6343\(09\)72171-3](https://doi.org/10.1016/s1130-6343(09)72171-3).
49. Адашкевич ВП. Периоральный дерматит: клиническая картина, диагностика, лечение. *Consilium Medicum*. 2008;(1):17–20. Режим доступа: <https://omni-doctor.ru/upload/iblock/207/2071b1dc84fb7a5a5787d4c5caa429e8.pdf>.
- Адашкевич ВП. Перioral dermatitis: clinical picture, diagnosis, treatment. *Consilium Medicum*. 2008;(1):17–20. (In Russ.) Available at: <https://omni-doctor.ru/upload/iblock/207/2071b1dc84fb7a5a5787d4c5caa429e8.pdf>.
50. Падейская ЕН. 5-Нитроимидазолы – антимикробные препараты для лечения бактериальных и протозойных инфекций. *Consilium Medicum*. 2004;6(1):32–40. Режим доступа: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/91719>.
- Падейская ЕН. 5-Nitroimidazoles – antimicrobials for the treatment of bacterial and protozoal infections. *Consilium Medicum*. 2004;6(1):32–40. (In Russ.) Available at: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/91719>.
51. McClellan KJ, Noble S. Topical metronidazole. A review of its use in rosacea. *Am J Clin Dermatol*. 2000;1(3):191–199. <https://doi.org/10.2165/00128071-200001030-00007>.
52. Khodaeiani E, Fouladi RF, Yousefi N, Amirnia M, Babaeinejad S, Shokri J. Efficacy of 2% metronidazole gel in moderate acne vulgaris. *Indian J Dermatol*. 2012;57(4):279–281. <https://doi.org/10.4103/0019-5154.97666>.
53. Tong D, Peters W, Barnetson RS. Evaluation of 0.75% metronidazole gel in acne – a double-blind study. *Clin Exp Dermatol*. 1994;19(3):221–223. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.1994.tb01170.x>.
54. Bannatyne RM. Metronidazole, its bioactive metabolites and acne. *Curr Med Res Opin*. 1999;15(4):298–299. <https://doi.org/10.1185/03007999909116500>.
55. Gamborg Nielsen P. Topical metronidazole gel. Use in acne vulgaris. *Int J Dermatol*. 1991;30(9):662–666. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4362.1991.tb03499.x>.
56. Kaur J, Sehgal VK, Gupta AK, Singh SP. A comparative study to evaluate the efficacy and safety of combination topical preparations in acne vulgaris. *Int J Appl Basic Med Res*. 2015;5(2):106–110. <https://doi.org/10.4103/2229-516X.157155>.
57. Jain VK, Chopra KL, Dayal S. Comparative evaluation of topical benzoyl peroxide, metronidazole and benzoyl peroxide – clindamycin combination in treatment of acne vulgaris. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 1998;64(2):71–74. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20921719/>.
58. Хисматулина ИМ, Файзуллина ЕВ, Гусарова ЕС, Набиева РР. Результаты наружной терапии акне легкой и средней степеней тяжести комбинированными препаратами. *Клиническая дерматология и венерология*. 2022;21(4):487–492. <https://doi.org/10.17116/klinderma20221041487>.
- Хисматулина ИМ, Лисовская СА, Гусарова ЕВ, Набиева РР. Outcomes of topical combination therapies of mild to moderate acne. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2022;21(4):487–492. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/klinderma20221041487>.

Информация об авторах:

Матушевская Елена Владиславовна, д.м.н., профессор, профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии Академии постдипломного образования, Федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства России; 125371, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 91; matushevskaya@mail.ru

Владимирова Елена Владимировна, к.м.н., доцент, заведующая кафедрой дерматовенерологии и косметологии Академии постдипломного образования, Федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства России; 125371, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 91; welena@list.ru

Матушевская Юлия Игоревна, к.м.н., главный врач, Люберецкий кожно-венерологический диспансер; 140013, Россия, Московская область, Люберцы, ул. Коммунистическая, д. 15; yuliya-matushevskaya@yandex.ru

Information about the authors:

Elena V. Matushevskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Dermatovenereology and Cosmetology of the Academy of Postgraduate Education, Federal Scientific and Clinical Center of the Federal Medical and Biological Agency of Russia; 91, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125371, Russia; matushevskaya@mail.ru

Elena V. Vladimirova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Dermatovenereology and Cosmetology of the Academy of Postgraduate Education, Federal Scientific and Clinical Center of the Federal Medical and Biological Agency of Russia; 91, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125371, Russia; welena@list.ru

Yuliya I. Matushevskaya, Cand. Sci. (Med.), Chief Physician, Lyubertsy Dermatovenereologic Dispensary; 15, Kommunisticheskaya St., Lyubertsy, Moscow Region, 140013, Russia; yuliya-matushevskaya@yandex.ru