

## РЕЗИСТЕНТНЫЕ ФОРМЫ УГРЕЙ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

Садыкова З.Р.<sup>1</sup>, Абдрахманов А.Р.<sup>1,2</sup>, Абдрахманов Р.М.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО Казанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Казань, e-mail: kazanderma@yandex.ru;

<sup>2</sup>ФГАУО ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, e-mail: dr.abdrakhmanov.azat@yandex.ru

Глобальная проблема увеличения случаев антибиотикорезистентности у больных с акне определяется, главным образом, региональной практикой назначения и соблюдением пациентами назначений врача, а также геномной изменчивостью *Cutibacterium acnes*. Целью исследования был анализ причинно-следственной связи и факторов риска развития резистентных форм акне. Проведено перекрестное исследование причинного профиля и изучены факторы риска развития резистентных форм на базе дерматологической клиники города Казани Республики Татарстан среди 983 пациентов с акне обоего пола в возрасте от 18 лет до 41 года. Бактерии выделяли бактериологическим методом, чувствительность к антибиотикам определяли с помощью диск-диффузионного теста Кирби–Бауэра, факторы риска анализировали путем расчета отношения шансов в процедуре логистической регрессии. Чаще всего возбудителями заболевания были *Cutibacterium acnes* (70,60%). Доля резистентных штаммов составила 91,66% к эритромицину, 91,25% к клиндамицину, 96,64% к азитромицину и 91,35% к левомицетину ( $p < 0,001$ ). Наибольшая чувствительность наблюдалась для левофлоксацина (96,74%) ( $p < 0,001$ ). Факторами риска были курение (ОШ 3,15; 95% ДИ:0,57–2,61), нарушения гормонального профиля (ОШ 4,71; 95% ДИ:2,43–5,12), женский пол (ОШ 1,41; 95% ДИ:1,04–2,99), длительность заболевания более 5 лет (ОШ 3,16; 95% ДИ:1,67–4,03) и иррациональная антимикробная терапия (ОШ 5,11; 95% ДИ:3,17–6,15). Снижение частоты резистентных форм требует рационального назначения антибактериальных препаратов, минимизации индивидуальных факторов риска.

Ключевые слова: акне, *Cutibacterium acnes*, резистентные штаммы.

## RESISTANT ACNE FORMS IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE

Sadykova Z.R.<sup>1</sup>, Abdrakhmanov A.R.<sup>1,2</sup>, Abdrakhmanov R.M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Kazan State Medical University, Kazan, e-mail: kazanderma@yandex.ru;

<sup>2</sup>Kazan (Volga region) Federal University, Kazan, e-mail: dr.abdrakhmanov.azat@yandex.ru

The global problem of increasing cases of antibiotic resistance in patients with acne is determined mainly by regional prescribing practices and patient compliance with doctor's orders, as well as the genomic variability of *Cutibacterium acnes*. The aim of the study was to analyze the cause-and-effect relationship and risk factors for the development of resistant forms of acne. A cross-sectional study of the causal profile was conducted and risk factors for the development of resistant forms were studied at the dermatological clinic in the city of Kazan, Republic of Tatarstan, among 983 patients with acne of both sexes aged 18 to 41 years. Bacteria were isolated by bacteriological method, sensitivity to antibiotics was determined using the Kirby-Bauer disc diffusion test, risk factors were analyzed by calculating the odds ratio in the logistic regression procedure. The most common causative agent of the disease was *Cutibacterium acnes* (70.60%). The proportion of resistant strains was 91.66% to erythromycin, 91.25% to clindamycin, 96.64% to azithromycin and 91.35% to chloramphenicol ( $p < 0.001$ ). The highest sensitivity was observed for levofloxacin (96.74%) ( $p < 0.001$ ). Risk factors were smoking (OR 3.15; 95% CI: 0.57-2.61), hormonal disorders (OR 4.71; 95% CI: 2.43-5.12), female gender (OR 1.41; 95% CI: 1.04-2.99), disease duration of more than 5 years (OR 3.16; 95% CI: 1.67-4.03) and irrational antimicrobial therapy (OR 5.11; 95% CI: 3.17-6.15). Reducing the frequency of resistant forms requires rational prescription of antibacterial drugs and minimization of individual risk factors.

Keyword: acne, *Cutibacterium acnes*, resistant strains.

Вульгарное акне (*acne vulgaris*) – хроническое воспалительное заболевание, основными клиническими проявлениями которого являются открытые или закрытые комедоны, а также папуло-пустулезные и узловые поражения кожи. К настоящему времени проведено большое количество исследований, показывающих множественную природу этой патологии [1, 2].

Возникновению воспалительного компонента акне способствует как наличие бактерий, так и скопление секрета сальных желез, слущенных клеток рогового слоя, свободных жирных кислот, которые появляются в ходе жизненного цикла микроорганизмов и выводятся из организма в результате разрыва стенок сальных желез. При этом предполагается, что ключевыми триггерами воспалительной реакции служат свободные жирные кислоты [3, 4].

Основным этиологическим агентом акне являются липофильные анаэробные бактерии вида *Cutibacterium acnes* (*C.acnes*), называемые ранее *Propionibacterium acnes*. Данный вид бактерий колонизирует нижние отделы фолликулярного аппарата. Жирные кислоты, выделяемые *C.acnes*, обладают высокой воспалительной реактогенностью. Поскольку другие патогенные агенты локализуются преимущественно в поверхностных отделах выводных протоков сальных желез, их липолитическая активность не становится прямым и значимым патогенным фактором воспалительной реакции кожи и развития акне [5, 6].

Рост числа случаев резистентных форм акне имеет многофакторный характер, связанный с применением различных методов терапии, несоблюдением пациентом назначений врача, сопутствующим лечением и др. [7, 8, 9].

Важнейшим фактором определения устойчивости является метод оценки уровня минимальной ингибирующей концентрации (МИК) [10, 11, 12].

Некоторые авторы считают, что роль одного из ключевых этиологических агентов акне – *C.acnes* – может быть переоценена [13], и предлагают использовать для лечения преимущественно ретиноиды, бензоила пероксид (БПО) и другие антисептики (Zn и др.) [13, 14].

Патогенез развития устойчивости *C.acnes* к антибиотикам обусловлен преимущественно точечными мутациями и образованием новых генетических последовательностей [15].

Имеются данные о резистентности более чем половины изолятов *C.acnes*, преимущественно к топическому эритромицину, клиндамицину и, особенно, к тетрациклинам [15, 16].

Таким образом, несмотря на определенные успехи в развитии терапии акне антибактериальными средствами, ретиноидами и другими лекарственными препаратами, медицинское сообщество все чаще сталкивается с ростом числа случаев резистентных форм акне. Это значительно повышает актуальность исследований в этом направлении.

Цель исследования: анализ причинно-следственной связи и выявление факторов риска развития резистентных форм акне.

**Материалы и методы.** Проведено кросс-секционное исследование этиологического профиля и изучены факторы риска развития резистентных форм акне на базе

дерматологической клиники города Казани Республики Татарстан в период с мая по декабрь 2017 года. Общее количество пациентов составило 983 человека обоих полов в возрасте от 18 лет до 41 года (медиана возраста составила 29 лет). Большинство составляли женщины, что определяло 31,04% (600 из 983) участников.

Для определения этиологического профиля возбудителей использовали бактериологический метод: из пораженных очагов кожи получали мазок-отпечаток с последующим культивированием на питательной среде и анализом чувствительности к антибактериальным препаратам.

Чувствительность возбудителей, выделенных с поверхности кожи, определяли диск-диффузионным методом по стандарту EUCAST (Европейский комитет по тестированию на чувствительность к противомикробным препаратам). Тяжесть акне определяли с помощью общемировых методов оценки [17, 18].

Результаты исследования были проанализированы с использованием методов описательной статистики. Для категориальных переменных данные были представлены в виде абсолютных и относительных чисел. Для количественных данных применяли центральные тенденции; для данных с распределением, отличным от нормального (асимметричным), результат выражался в виде медианы и процентиля 25–75. Для качественных данных значимость различия в группах определяли путем расчета критерия хи-квадрат ( $\chi^2$ ). Для определения степени влияния каждого фактора риска на развитие резистентности штаммов *P.acnes* использована процедура логистической регрессии с анализом отношения шансов (ОШ) и доверительного интервала (ДИ).

**Результаты исследования и их обсуждение.** У большинства пациентов (58,1%) определялось акне средней степени тяжести, у 20% пациентов – акне легкой степени тяжести, у 21,9% обследованных лиц – тяжелая форма акне.

Наиболее частыми этиологическими агентами развития акне были бактерии вида *S.acnes*, доля которых составила 70,60%. По частоте обнаружения второе место заняла бактерия *St.epidermidis* – 19,43%. Оба вида возбудителей достоверно отличались по частоте обнаружения от возбудителей других видов, доля которых составила всего 9,97% ( $\chi^2=52,65$ ;  $df=1$ ;  $p=0,01$ ; и  $\chi^2=3,92$ ;  $df=1$ ;  $p=0,04$ ;) (рис. 1).

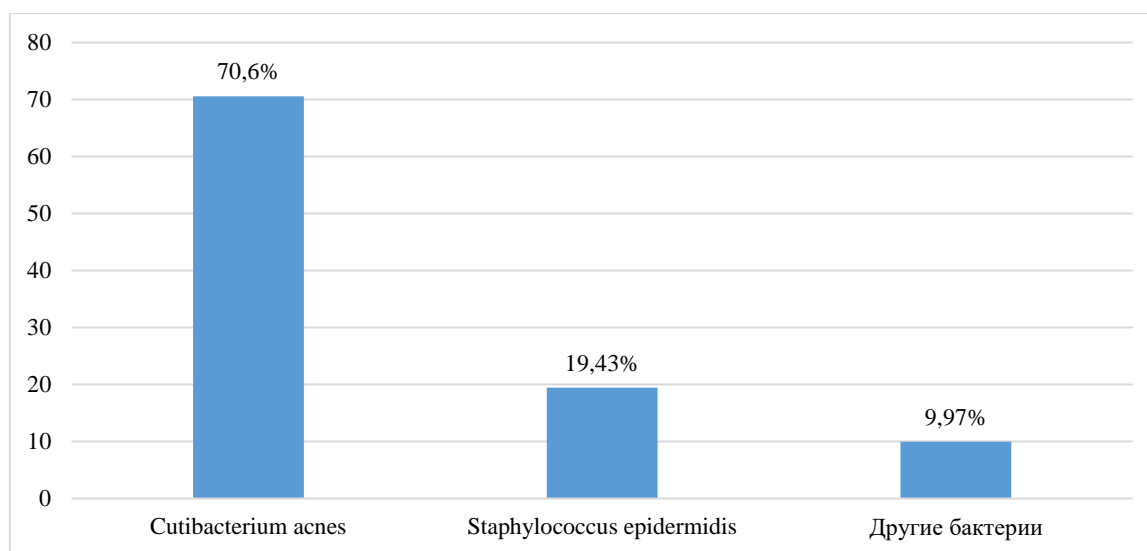


Рис. 1. Этиологический профиль возбудителей акне среди пациентов

Поскольку основными микроорганизмами, выявляемыми у пациентов с акне, были бактерии вида *C.acnes*, произведена оценка чувствительности этого возбудителя к различным антибиотикам (табл. 1).

Наибольшее количество резистентных штаммов *C.acnes* выявлено к эритромицину (91,66%), клиндамицину (91,25%), азитромицину (96,64%) и левомицетину (91,35%) ( $p<0,001$ ). Максимальная активность в плане подавления роста *C.acnes* выявлена у тетрациклина (67,34%), доксициклина (47,61%) и левофлоксацина (96,74%) ( $p<0,001$ ).

Таблица 1

Чувствительность *P.acnes* к различным антибиотикам

Антибиотик	Чувствительные штаммы, n (%)	Устойчивые штаммы, n (%)	p
Эритромицин	82 (8,34)	901 (91,66)	<0,001
Клиндамицин	86 (8,75)	897 (91,25)	<0,001
Азитромицин	33 (3,36)	950 (96,64)	<0,001
Тетрациклин	662 (67,34)	321 (32,66)	<0,001
Доксициклин	468 (47,61)	515 (52,39)	<0,001
Левофлоксацин	951 (96,74)	32 (3,26)	<0,001
Левомецетин	85 (8,76)	898 (91,35)	<0,001

Для определения влияния каждого фактора риска на развитие резистентности *C.acnes* использовали процедуру логистической регрессии. Показатели ОШ выше 1,0 говорили о наличии статистически значимого вклада каждого фактора риска на развитие акне, а сам коэффициент показывал, во сколько раз возрастала вероятность возникновения форм акне, резистентных к противомикробному лечению.

Установлено, что наиболее важными факторами риска являются курение (ОШ=3,15; 95% ДИ:0,57–2,61), нарушение гормонального профиля (ОШ=4,71; 95% ДИ: 2,43–5,12), женский пол (ОШ=1,41; 95% ДИ: 1,04–2,99), длительность заболевания более 5 лет (ОШ=3,16; 95% ДИ: 1,67–4,03) и неадекватная антимикробная терапия (ОШ=5,11; 95% ДИ: 3,17–6,15) (рис. 2).

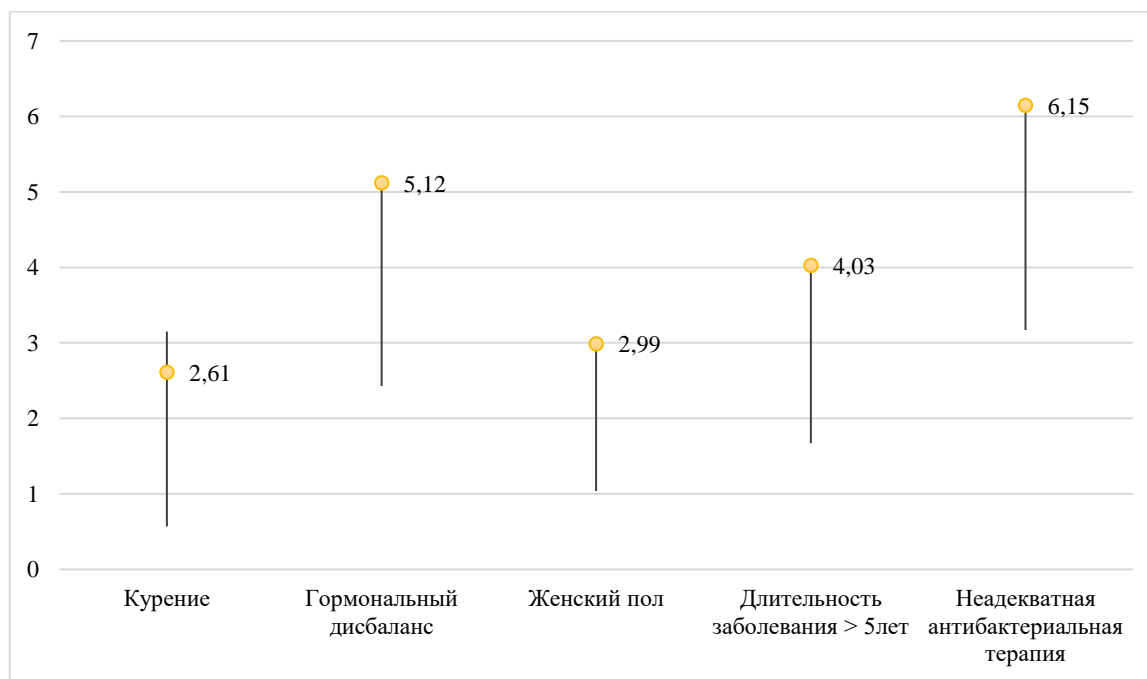


Рис. 2. Факторы риска развития резистентных форм акне

В статье определены этиологический профиль и факторы риска развития резистентных форм акне. Структура исследования отвечает современным тенденциям проведения подобного рода клинических исследований. Однако, несмотря на многочисленные исследования, направленные на изучение устойчивости акне к антибиотикам [7, 8, 9], на сегодняшний день недостаточно исследований, оценивающих различные методы лечения, а именно применение антибиотиков, ретиноидов и/или бензоила пероксида [10, 11, 12].

В большом количестве научных работ описано изучение развития различных форм устойчивости *S. acne* к антибиотикам, опосредованное, в том числе, появлением точечных мутаций [7, 18]. Исследователи ряда стран в своих работах показали наличие резистентности более чем у половины изолятов *S. acne*, главным образом к топическому эритромицину, клиндамицину и особенно к тетрациклинам [7, 9, 11].

Следует отметить, что клиническая эффективность местного применения эритромицина снижалась с 1970-х по 2002 г. вследствие растущей устойчивости бактерий к антибиотикам. Резистентные штаммы *S. acne* можно выявить на коже больных с акне еще до назначения антибактериального лечения [16].

Также отмечается, что резистентные штаммы *S. acnes* могут вызывать тяжелые инфекционные процессы, поэтому текущая практика назначения антибиотиков может представлять риск для контактных лиц, ранее не получавших лечения [15].

Современные методики лечения акне направлены на предотвращение возникновения бактериальной резистентности, а также на использование новых эффективных безопасных препаратов (местного и системного действия), назначаемых в зависимости от клинической формы заболевания [19].

Устойчивость бактерий к противомикробным препаратам может быть результатом хромосомной мутации или приобретения бактериями соответствующего гена [20]. Резистентность *S. acnes* в основном опосредована хромосомными мутациями. Перекрестная устойчивость между эритромицином и клиндамицином связана с точечными мутациями в генах, кодирующих субъединицу 23S рибосомальной РНК, вызванными устойчивостью макролид-линкозамида (клиндамицин)-стрептограмина В (MLS) к антибиотикам [21].

Устойчивость *S. acnes* к тетрациклину часто связана с мутацией 16S рибосомальной ризиформы малой рибосомальной субъединицы в эквивалентном основании *E. coli* (G-C). Устойчивость *S. acnes* к антибиотикам MLS также может быть опосредована приобретением транспозона Tn5432 – гена, который обеспечивает устойчивость к эритромицину (X). Транспозон-опосредованная устойчивость изолятов к MLS составляет 8,9% [12].

Распространенность устойчивых к антибиотикам штаммов *S. acnes* увеличивается равными темпами в разных частях мира, демонстрируя рост от 20% в 1979 г. до 64% в 2000 г. Более высокие показатели резистентности наблюдаются к клиндамицину и эритромицину по сравнению с тетрациклином [16, 22].

В исследованиях в этой области отмечена тенденция увеличения резистентности к макролидам и снижения резистентности к левофлоксацину во всем мире [7].

В ходе исследования установлено, что у больных исследуемой группы основным этиологическим агентом акне были бактерии вида *S. acnes* и *St. epidermidis*. По мнению некоторых ученых, резистентность *S. acnes* может быть связана с безрецептурной продажей антибактериальных препаратов, о чем свидетельствуют более низкие уровни резистентности в странах с «государственным контролем» продаж антибиотиков через аптечную сеть [23, 24].

Наиболее часто резистентные изоляты *S. acnes* обнаруживались к действию эритромицина, клиндамицина, хлорамфеникола и азитромицина. Высокий уровень резистентности к макролидам в данном исследовании может быть объяснен широким использованием антибиотиков данной группы, длительностью их приема, несоблюдением пациентами назначений врача, а также безрецептурной продажей антибиотиков в нашем

регионе. Максимальная чувствительность в данной работе наблюдалась в отношении левофлоксацина.

В исследованиях показано, что женский пол, средний возраст и длительность патологии более 5 лет, повышенное потоотделение, влажный и жаркий климат являются дополнительными факторами риска у пациентов с акне [25, 26]. Ряд работ подтверждает роль курения в развитии акне и усугублении тяжести течения. Отмечено, что курильщики страдают более тяжелыми формами акне по сравнению с некурящими пациентами [27, 28]. Однако следует учитывать и другие вопросы резистентности *S. acne*: некоторые авторы отмечают возможные электромагнитные механизмы этого процесса [29, 30].

Процедура логистической регрессии при анализе факторов риска показала, что у курящих женщин с гормональными и эндокринными нарушениями, длительностью заболевания более 5 лет, нерационально применяющих антибиотикотерапию, в 2,61 – 6,15 раза чаще развивались резистентные формы акне.

**Выводы.** Возможные пути решения проблемы лечения резистентных форм акне заключаются в рациональном назначении антибактериальных препаратов группы макролидов, контроле продаж антибиотиков в аптечной сети, снижении индивидуальных факторов риска, таких как курение и гормональные нарушения. Не подлежит сомнению необходимость проведения проспективных исследований с целью изучения генетических детерминант резистентных форм *P. acne* и рассмотрения эффективных схем комбинированной терапии.

### Список литературы

1. Каратаева Н.Н., Соркина И.Л., Суч Н.И., Корсунская И.М., Дворакова Е.В. Проблемы резистентности к антибиотикам микрофлоры кожи лица у больных акне // Клиническая дерматология и венерология. 2013. № 11 (2). С. 33-35.
2. Мавлеева А.А., Абдрахманов А.Р. Психосоматические аспекты угревой болезни // Дневник казанской медицинской школы. 2022. № 4 (38). С. 4-8.
3. Олисова О.Ю. Современные аспекты лечения акне новые возможности терапии акне // Эффективная фармакотерапия. 2022, Т. 18 (39). С. 6-8.
4. Баринаева А.Н. Этиология, патогенез, классификация и клиническая картина вульгарных угрей. Современный взгляд на проблему // Российский семейный врач. 2018. Т. 22. № 3. С. 14–22. DOI: 10.17816/RFD2018314-22.
5. Головач Н.А., Косорукова С.А., Шилин Р.Р. Новое в терапии акне // Перспективы внедрения инновационных технологий в фармации: сборник материалов заочной научно-практической конференции с международным участием. 2016. С. 244-251.

6. Hui R.W., Common misconceptions about acne vulgaris: A review of the literature, *Clinical Dermatology Review*. 2017. № 1 (2). P. 33.
7. Gupta T., Sardana K., Kumar B., Gautam H.K. Letter to the editor submitted in response to “the extinction of topical erythromycin therapy for acne vulgaris and concern for the future of topical clindamycin” // *Journal of Dermatological Treatment*. 2018. № 29 (1). P. 105-106.
8. Haroon M.Z., Alam A., Ullah I., Ali R., Taimur M.F., Raza K. Quality of Life and Depression Among Young Patients Suffering from Acne // *Journal of Ayub Medical College, Abbottabad: JAMC*. 2019. № 31 (3). P. 436-440.
9. Marron S.E., Miranda-Sivelo A., Tomas-Aragones L., Rodriguez-Cerdeira C., Tribo-Boixaro M.J., Garcia-Bustinduy M., Gracia-Cazaña T., Ros-Abarca S., Roe-Crespo E., Diaz-Díaz R.M., Brufau-Redondo C., Martinez-Gonzalez M.C., Guerra-Tapia A., GonzálezGuerra E., Puig L. Body dysmorphic disorder in patients with acne: a multicentre study // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2019. DOI: 10.1111/jdv.15954.
10. Luk N.M., Hui M., Lee H.C., Fu L. H., Liu Z.H., Lam L.Y., Eastel M., Chan Y.K., Tang L.S., Cheng T.S., Siu F.Y., Ng S.C., Lai Y.K., Ho K.M. Antibiotic-resistant *Propionibacterium acnes* among acne patients in a regional skin centre in Hong Kong // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2013. № 27 (1). P. 31-36.
11. Nakase K., Nakaminami H., Takenaka Y., Hayashi N., Kawashima M., Noguchi N., Relationship between the severity of acne vulgaris and antimicrobial resistance of bacteria isolated from acne lesions in a hospital in Japan // *Journal of Medical Microbiology*. 2014. № 63 (5). P. 721-728.
12. Mendoza N., Hernandez P.O., Tyring S.K., Haitz K.A., Motta A. Antimicrobial susceptibility of *Propionibacterium acnes* isolates from acne patients in Colombia, International // *Journal of Dermatology*. 2013. № 52 (6). P. 688-692.
13. Lynn D.D., Umari T., Dunnick C.A., Dellavalle R.P. The epidemiology of acne vulgaris in late adolescence // *Adolescent Health, Medicine and Therapeutics*. 2016. № 7. P. 13-25.
14. Sardana K., Garg V.K. Antibiotic resistance in acne: is it time to look beyond antibiotics and *Propionobacterium acnes*? // *International Journal of Dermatology*. 2014. № 53 (7). P. 917-919.
15. Walsh T.R., Efthimiou J., Dréno B., Systematic review of antibiotic resistance in acne: an increasing topical and oral threat // *The Lancet Infectious Diseases*. 2016. № 16 (3). P. 23-33.
16. Ковалева Ю.С., Кокина О.А., Петренко Т.П. Комбинированная топическая терапия акне: вопросы эффективности и безопасности // *Эффективная фармакотерапия*. 2019. № 15 (11). С. 16-23.



17. Giske C.G., Turnidge J., Cantón R., Kahlmeter G. EUCAST Steering Committee. Update from the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) // *J. Clin Microbiol.* 2022. № 60 (3). P. e0027621. DOI: 10.1128/JCM.00276-21.
18. Аравийская Е.Р., Самцов А.В., Соколовский Е.В., Бакулев А.Л., Мурашкин Н.Н., Карамова А.Э. К вопросу об оценке по степени тяжести и классификации акне // *Вестник дерматологии и венерологии.* 2022. № 98 (6). С. 48–54. DOI: 10.25208/vdv1374.
19. Масюкова С.А., Санакоева Е.Г. Современные возможности эффективной терапии акне: место // *Consilium Medicum Дерматология.* 2015. № 4. С. 17-20.
20. Ковалёва Ю.С., Кокина О.А., Шепилева Т.Н. Вопросы резистентности при акне: пути решения // *Медицинский совет.* 2023. № 17 (2). С. 76–82. DOI: 10.21518/ms2023-040.
21. Rana M.S., Kim J., Kim S. First Report of Plasmid-Mediated Macrolide-Clindamycin-Tetracycline Resistance in a High Virulent Isolate of *Cutibacterium acnes* ST115 // *Pathogens.* 2023. № 12. P. 1286. DOI: 10.3390/pathogens12111286.
22. Dessinioti C., Katsambas A. *Propionibacterium acnes* and antimicrobial resistance in acne // *Clinics in Dermatology.* 2017. № 35 (2). P. 163-167.
23. Thiboutot D., Dreno B., Gollnick H. A call to limit antibiotic use in acne // *J. Drugs Dermatol.* 2013. № 12. P. 1331-1332.
24. Туати Х., Тищенко А.Л., Горский В.С. Фармакотерапия акне: обзор современных средств терапии // *Клиническая дерматология и венерология.* 2018. № 17 (2). С. 11-16.
25. Shishehgar F., Mirmiran P., Rahmati M., Tohidi M., Ramezani Tehrani F. Does a restricted energy low glycemic index diet have a different effect on overweight women with or without polycystic ovary syndrome? // *BMC Endocrine Disorders.* 2019. № 19 (1). P. 93.
26. Андреева Е.Н., Шереметьева Е.В., Григорян О.Р., Абсатарова Ю.С. Акне – болезнь цивилизации // *Проблемы репродукции.* 2020. № 26 (1). С. 6-12.
27. Hosthota A., Bondade S., Renu K., Braroo S. The association of acne vulgaris with smoking in men: a hospital based study // *International Journal of Research in Dermatology.* 2017. № 3 (2). P. 196-201.
28. Zaenglein A.L., Pathy A.L., Schlosser B.J., Alikhan A., Baldwin H.E., Berson D.S., Bowe W.P., Graber E.M., Harper J.C., Kang S., Keri J.E., Leyden J.J., Reynolds R.V., Silverberg N.B., Stein Gold L.F., Tollefson M.M., Weiss J.S., Dolan N.C., Sagan A.A., Stern M., Boyer K.M., Bhushan R. Guidelines of care for the management of acne vulgaris // *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2016. № 74 (5). P. 945-973.e33.
29. Bertogna E.G., Cordeiro A.C., Marchi F., Fabris J.L., Couto G.H., Kalinowski H., Gamba H.R. Design and implementation of a measurement system for ultra-weak bioluminescence detection

from E.coli cultures applied to sanitary control. 2016 12th IEEE International Conference on Industry Applications, INDUSCON20168 March 2017, Article number7874576.

30. Kučera O., Červinková K., Nerudová M., Cifra M. Spectral perspective on the electromagnetic activity of cells // Current Topics in Medicinal Chemistry. 2015. № 15 (6). P. 513-522.