

На правах рукописи



Аркатова Екатерина Анатольевна

Оптимизация терапии акне с учётом особенностей микробиоты кожи

3.1.23. Дерматовенерология

1.5.11. Микробиология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2026

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Сидоренко Ольга Анатольевна

доктор медицинских наук, доцент

Летяева Ольга Ивановна

Официальные оппоненты:

Матушевская Елена Владиславовна – доктор медицинских наук, профессор, Академия постдипломного образования Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», кафедра дерматовенерологии и косметологии, профессор кафедры

Миронов Андрей Юрьевич – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное бюджетное учреждение науки «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, отдел микробиологии, руководитель отдела

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «15» июня 2026 г. в 13:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.17 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская д. 19

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д.37/1 и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан « ____ » _____ 2026 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, доцент

Чебышева Светлана Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Акне сохраняет высокую медико-социальную значимость, особенно среди женщин репродуктивного возраста (18-45 лет), у которых заболевание проявляется в виде персистирующих юношеских форм или поздних акне (*acne tarda*) (Albalat et al., 2022). Ведение данной когорты требует учёта репродуктивных планов и поиска безопасных, высокоэффективных методов терапии.

Современные представления о патогенезе акне смещают акцент на роль микробиоты кожи и её взаимосвязь с нарушением функции эпидермального барьера как ключевого патогенетического механизма (Самцов и Аравийская, 2021). Центральную роль играет кожный дисбиоз, при котором патогенные флотипы *S. acnes* вытесняют комменсалов, а *S. epidermidis* участвует в конкурентных взаимодействиях (Dréno et al., 2018; Wang et al., 2016). Однако большинство исследований ограничивается поверхностным микробиомом, тогда как данные о глубоких слоях кожи, потенциально более стабильных и значимых в патогенезе, практически отсутствуют (Prast-Nielsen et al., 2019). Сравнительный анализ глубокой микробиоты у здоровых женщин и пациенток с разными возрастными формами акне представляет актуальную научную задачу.

Фиксированная комбинация адапалена 0,1% и бензоила пероксида 2,5% имеет высокий уровень убедительности рекомендаций (А) и является препаратом первой линии терапии папулопустулезных акне легкой и средней степени тяжести (КР «Акне вульгарные», 2020; Reynolds et al., 2024; Nast et al., 2016). Тем не менее, монотерапия часто не обеспечивает стойкой ремиссии, а рецидивы после отмены препарата остаются клинической проблемой, требующей комбинированных подходов с учётом возрастных, морфофункциональных и репродуктивных особенностей (Bagatin et al., 2019; Dréno et al., 2015).

Перспективным дополнением является широкополосный импульсный свет (IPL, 400–1200 нм), который подавляет *S. acnes*, модулирует локальный иммунитет, способствует восстановлению комменсальной микрофлоры (Liu et al., 2021; Taylor et al., 2014), уменьшает активность сальных желёз и стимулирует неоколлагенез (Omi et al., 2004; Liu et al., 2021; Bitter, 2000). Отсутствие системного и тератогенного действия делает метод стратегией выбора для женщин, планирующих беременность.

Таким образом, комбинированное применение топической медикаментозной терапии препаратом фиксированной комбинации адапалена и бензоила пероксида в сочетании с фотолечением в виде широкополосного некогерентного света (длина волны 400–1200 нм) у

женщин репродуктивного возраста с папуло-пустулезной формой среднетяжелых вульгарных и поздних акне имеет все теоретические предпосылки для включения в терапевтический комплекс лечения пациентов данного профиля, что определило актуальность, цель и задачи данного исследования.

Степень разработанности темы исследования

В основе патофизиологии акне лежит сложное взаимодействие нескольких ключевых факторов: повышенная выработка кожного сала, гиперкератинизация волосяных фолликулов, фолликулярная пролиферация *C. acnes* и воспаление (Tan et al., 2018). Накоплены данные об изменении качественного и количественного состава микробиоты кожи при акне (Dréno et al., 2018). Клинические особенности *acne tarda* отличают её от классического *acne vulgaris*, что указывает на возможные различия в патогенетических механизмах у разных возрастных групп.

Несмотря на доказанные различия в микробном составе поверхностных и глубоких слоёв кожи (Bay et al., 2020), комплексный анализ глубокой микробиоты у здоровых женщин и пациенток с разными клиническими фенотипами акне до настоящего времени не проводился. Имеющиеся данные остаются фрагментарными, что не позволяет охарактеризовать возраст-ассоциированные профили дисбиоза и ограничивает разработку патогенетически обоснованных методов терапии.

Доказательная база, касающаяся комбинации фотолечения с топической медикаментозной терапией у женщин репродуктивного возраста со среднетяжелыми акне, остаётся недостаточной для формирования однозначных рекомендаций.

Цель и задачи исследования

Цель исследования:

Цель данного диссертационного исследования – разработать и научно обосновать комбинированный метод терапии вульгарных и поздних акне у женщин репродуктивного возраста со среднетяжелой формой заболевания с учетом клинико-микробиологических особенностей.

Задачи исследования:

1. Оценить клинические и морфофункциональные особенности среднетяжелых вульгарных и поздних акне у женщин репродуктивного возраста.
2. Изучить особенности микробиоты глубоких слоев кожи у здоровых женщин репродуктивного возраста.

3. Проанализировать особенности микробиоты глубоких слоев кожи у женщин репродуктивного возраста со среднетяжелыми вульгарными и поздними формами акне.

4. Разработать комбинированный метод терапии вульгарных и поздних акне у женщин репродуктивного возраста, страдающих среднетяжелыми формами заболевания, с учетом выявленных особенностей микробиоты.

5. Оценить влияние комбинированного метода терапии, включающего топическое медикаментозное лечение и широкополосный импульсный свет на клиническую эффективность и состояние микробиоты глубоких слоев кожи у женщин репродуктивного возраста со среднетяжелыми вульгарными и поздними акне.

Научная новизна

1. Впервые проведено сравнительное исследование видового и количественного состава поверхностной и глубокой микробиоты кожи лица здоровых женщин репродуктивного возраста в образцах биоматериала, полученных двумя способами: тампоном с поверхности кожи и инвазивным методом (панч-биопсия);

2. Впервые выявлены и охарактеризованы специфические профили дисбиоза глубоких слоев кожи, ассоциированные с возрастными формами акне.

3. Впервые разработан и патогенетически обоснован комбинированный метод терапии среднетяжелых акне у женщин репродуктивного возраста, включающий топическую терапию фиксированной комбинацией адапалена и бензоила пероксида в сочетании с курсом широкополосного импульсного света (400-1200 нм).

4. Установлен синергический эффект данного подхода, который реализуется за счет сочетанного воздействия на ключевые звенья патогенеза: подавления патогенных штаммов *C. acnes*, стимуляции роста протективной комменсальной микрофлоры *S. epidermidis* и улучшения морфофункциональных параметров кожи. Доказано статистически значимое превосходство комбинированного метода над стандартной терапией по комплексу критериев, включая клиническую эффективность (достижение снижения воспалительных элементов $\geq 70\%$ у 85-90% пациенток) и улучшение качества жизни.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость работы состоит в получении новых данных о видовых и количественных особенностях микробиоты глубоких слоев кожи у здоровых женщин и пациенток с вульгарными и поздними акне в репродуктивном возрасте.

Предложен новый метод комбинированной терапии акне среднетяжелых форм у женщин репродуктивного возраста, который включает топическое медикаментозное лечение препаратом фиксированной комбинации адапалена и бензоила пероксид и широкополосный импульсный свет (длина волны 400-1200 нм).

Доказано, что предложенный метод препятствует развитию формирования симптомокомплекса постакне, не нарушает репродуктивные планы женщины, что в значительной мере расширяет возможности практикующего врача-дерматолога и врача-косметолога при выборе терапевтических подходов при этом заболевании, в особенности у женщин репродуктивного возраста.

Методология и методы исследования

Настоящее исследование выполнено в формате открытого проспективного когортного контролируемого исследования со сравнительным анализом в параллельных группах. Работа проводилась в период с 2017 по 2025 гг. и состояла из двух последовательных блоков - диагностического и терапевтического.

На начальном этапе проведено анкетирование 104 женщин репродуктивного возраста (18-45 лет) с акне. По результатам скрининга сформирована исследовательская группа из 81 пациентки со среднетяжелыми формами акне, соответствующих критериям включения/исключения. Диагностический блок включал клинико-анамнестическое исследование с использованием авторского опросника "КОКРФ-Акне", комплексную клинико-инструментальную оценку с применением валидированных шкал (IGA, ДИКЖ, ДИШС, ЕССА) и инструментальных методов (мультиспектральный анализ кожи, Aramo ASL), а также исследование микробиоты кожи методом газовой хромато-масс-спектрометрии с забором биоматериала поверхностным тампоном и панч-биопсией. Терапевтический блок исследования включал 81 пациентку со среднетяжелыми формами акне, которые были распределены на 4 клинические группы в соответствии с возрастной характеристикой акне и видом получаемой терапии и предусматривал сравнительную оценку эффективности стандартной терапии (фиксированная комбинация адапалена 0,1% и бензоил пероксида 2,5%) и комбинированного метода, дополненного курсом широкополосного импульсного света (400-1200 нм) на аппарате M22 (Lumenis Ltd., Израиль). Распределение пациенток в подгруппы стандартной (А) и комбинированной (Б) терапии внутри каждой возрастной когорты проводилось методом простой рандомизации для обеспечения сопоставимости групп по возрасту, исходной тяжести акне и репродуктивным планам.

Протокол проведения исследования был одобрен локальным независимым этическим комитетом ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России (Протокол №18/17 от 26.11.2017 г., Протокол №8/25 от 24.04.2025 г.).

Положения, выносимые на защиту

1. У женщин репродуктивного возраста выявлены клинико-морфофункциональные различия, соответствующие различным фенотипам акне – вульгарному (18-24 года) и позднему (25-45 лет), статистически значимо различающимся по параметрам гидратации, эластичности, себосекреции и уровню порфиринов, что отражает возраст-ассоциированные изменения кожи.

2. Микробиота глубоких слоёв кожи у здоровых женщин репродуктивного возраста представляет собой стабильную видоспецифичную экосистему, которая качественно и количественно отличается от поверхностной и характеризуется возраст-ассоциированными различиями в таксономическом составе.

3. При среднетяжелых акне формируются специфические возраст-ассоциированные профили дисбиоза глубоких слоёв кожи: для вульгарных акне (18-24 года) типично доминирование аутохтонной грамположительной флоры, для поздних акне (25-45 лет) – глубокий структурный дисбиоз с преобладанием анаэробных условно-патогенных микроорганизмов и дефицитом протективных видов по сравнению со здоровыми женщинами.

4. Разработанный комбинированный метод терапии среднетяжелых акне у женщин репродуктивного возраста, включающий топическое применение фиксированной комбинации адапалена 0,1% и бензоила пероксида 2,5 % в сочетании с курсом широкополосного импульсного света (длина волны 400-1200 нм), обладает статистически значимо более высокой клинической эффективностью по сравнению со стандартной топической терапией, обеспечивая выраженный регресс воспалительных элементов, улучшение качества жизни и субъективных симптомов.

5. Комбинированная терапия обеспечивает целенаправленную коррекцию возраст-ассоциированных профилей дисбиоза глубоких слоёв кожи, что проявляется достоверным подавлением *Cutibacterium acnes*, стимуляцией роста протективного *Staphylococcus epidermidis* и снижением маркеров глубокого структурного дисбиоза, причём степень нормализации микробного профиля напрямую коррелирует с клиническим улучшением, подтверждая ключевую роль коррекции дисбиоза в достижении терапевтического успеха.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют пунктам 2, 5 и 9 паспорта научной специальности 3.1.23. Дерматовенерология в части изучения этиологии и патогенеза акне,

разработки комбинированного метода лечения с применением топических средств и физиотерапевтического воздействия, а также пунктам 13 и 16 паспорта научной специальности 1.5.11. Микробиология в части исследования симбиотических микробных сообществ кожи и межмикробных взаимодействий у здоровых лиц и пациентов с акне.

Степень достоверности и апробация результатов

Степень достоверности полученных результатов определяется достаточным числом пациенток, формированием сравнимых групп на основе четких критериев включения и исключения, использованием современных клинико-лабораторных и инструментальных методов диагностики, а также применением адекватных методов статистической обработки данных с оценкой значимости различий.

Основные положения диссертационной работы были доложены и обсуждены на региональной научно-практической конференции "Никольские чтения. Акценты на иммуноопосредованные заболевания кожи» ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России 11.11.2021г., региональной научно-практической конференции "4-е Никольские чтения. Синтез науки и практики в дерматологии и косметологии» 12.10.2024г., региональной научно-практической конференции "5-е Никольские чтения. Синтез науки и практики в дерматологии и косметологии» 25.10.2025г., на кафедральных научно-практических конференциях 16.10.2017, 01.04.2025г., 28.10.2025г.

Ценность результатов научной работы автора подтверждается получением патента на изобретение № 2796315 РФ, Заявл.13.02.2023; Оpubл. 22.05.2023 Бюл. № 15 "Способ лечения вульгарных акне" от 22.05.2023 г.

Апробация диссертации была проведена на заседании проблемной комиссии ФГБОУ ВО РостГМУ (Ростов-на-Дону, протокол №23 от 18 ноября 2025 г.).

Внедрение результатов исследования в практическую деятельность

Результаты диссертационной работы применяются в учебном процессе на кафедре кожных и венерических болезней ФГБУ ВО РостГМУ, учебном процессе на факультете повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБУ ВО РостГМУ в составе программы ДПП ПК "Акне. Розацеа. Актуальные протоколы терапии от теории к практике".

Практическое применение результаты работы нашли в лечебной работе Клиники РостГМУ, медицинского центра ООО «ЦДМ» (город Ростов-на-Дону), а также

специализированных отделениях и профильных медицинских центрах, оказывающих помощь по профилю «Дерматология», «Косметология».

Личный вклад автора

Автором была самостоятельно проведена работа по обработке и анализу данных из российских и зарубежных источников литературы. В рамках исследования автор самостоятельно осуществлял отбор пациентов, собирал анамнез и распределял их по группам в соответствии с установленными критериями включения и невключения, проводил забор биологического материала для микробиологического исследования.

Автором самостоятельно назначались курсы терапии и проводились физиотерапевтические процедуры (фотолечение).

Полученные результаты подвергались автором систематизации и статистической обработке.

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 9 работ, в том числе 4 научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий ВАК при Минобрнауки России; 1 патент; 4 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Структура и объем диссертации

Диссертация выполнена на 197 страницах печатного текста. Включает в себя введение, обзор литературы, главу материалы и методы исследования, 3 главы результатов собственных исследований, клинические примеры, заключение, выводы и практические рекомендации. Диссертация иллюстрирована 37 таблицами, 27 рисунками. Список литературы включает 231 источник (59 отечественных и 172 зарубежных).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Диссертационное исследование выполнялось на базе кафедры кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России и клинических баз ООО «ПрактикУМ» и ООО «ЦДМ» (г. Ростов-на-Дону) в период с 2017 по 2025 гг. Исследование одобрено локальным

этическим комитетом РостГМУ (Протокол №18/17 от 26.11.2017 г., Протокол №8/25 от 24.04.2025 г.). Все участницы подписали информированное добровольное согласие.

В соответствии с целью и задачами работы был произведен отбор женщин репродуктивного возраста со среднетяжелыми формами акне согласно критериям включения и исключения. Проведено открытое проспективное когортное контролируемое исследование, сравнительное в параллельных группах. Исследование состояло из двух последовательных блоков – диагностического и терапевтического, программа которых детализирована на Рисунке 1 в виде блок-схемы.

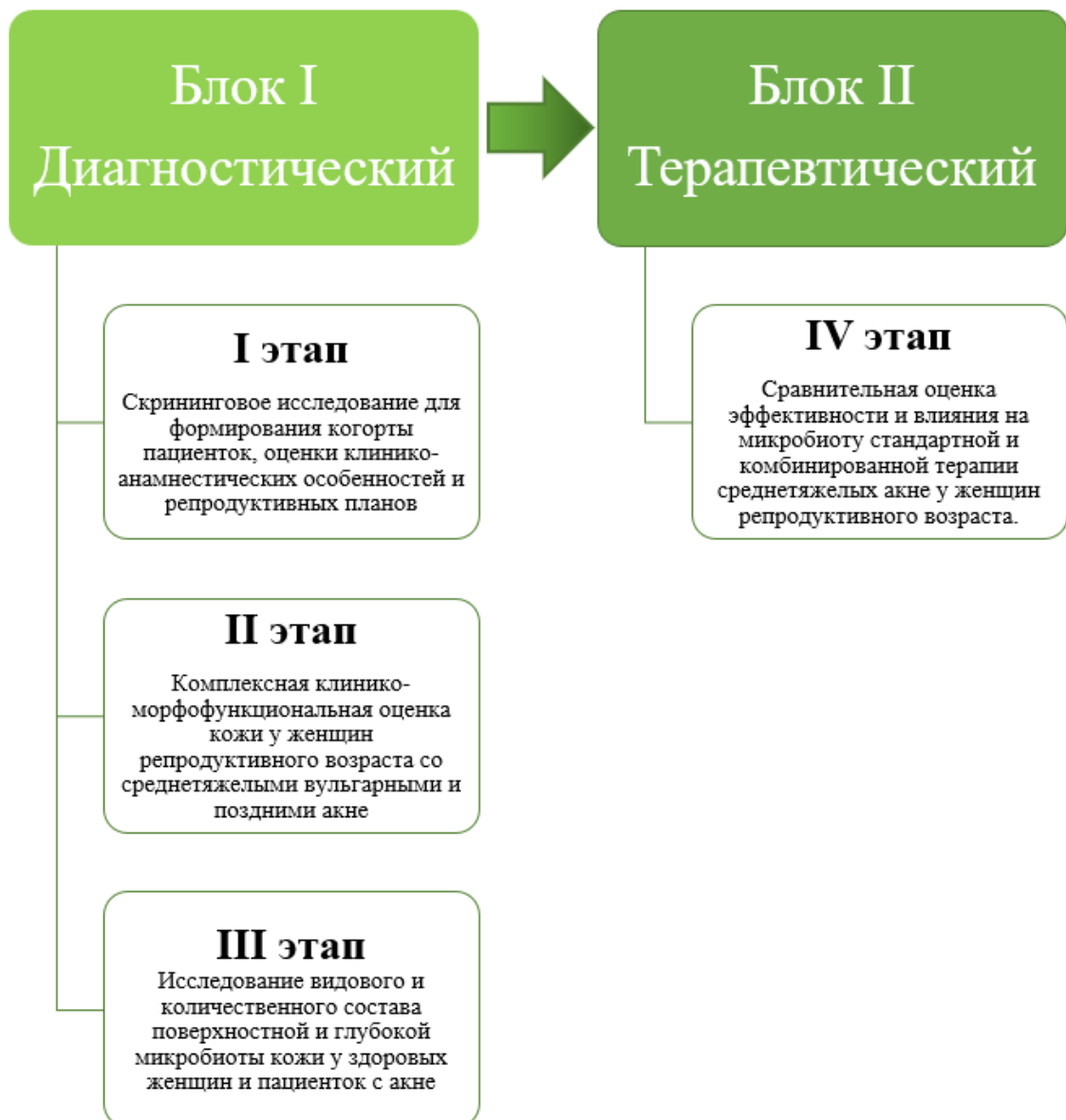


Рисунок 1 – Дизайн исследования, блок-схема

Диагностический блок включал три этапа. На первом этапе проводилось скрининговое исследование 104 женщин репродуктивного возраста с установленным диагнозом акне с

применением авторского опросника КОКРФ-Акне, позволяющего выявить клинико-анамнестические особенности течения заболевания и репродуктивные планы пациенток. По результатам скрининга была сформирована исследовательская группа из 81 женщины (77,9% от общего числа респондентов), соответствующих критериям включения, со среднетяжелыми вульгарными и поздними акне, которая затем была подвергнута комплексной клинико-морфофункциональной оценке. Критериями включения в исследование являлись: женщины репродуктивного возраста (18-45 лет); клинически подтвержденный диагноз акне; подписание документа «Информированное согласие пациента», подтверждающего добровольное участие в исследовании и соглашение о разглашении полученных данных в рамках выполняемой работы. Критерии невключения в исследование: беременность и лактация на момент скрининга; несоответствие критериям включения; системная терапия акне (ретиноиды, антибиотики) в последние 3 месяца; гормональная терапия (включая КОК) в последние 6 месяцев; тяжелые сопутствующие инфекционные процессы в анамнезе (в том числе, ВИЧ-инфекция, туберкулез, гепатит В и С), острые инфекционные заболевания; психические расстройства, алкогольная/наркотическая зависимость. Критерии исключения: несоответствие степени тяжести акне; получение терапии в период скрининга; отказ от дальнейшего участия/желание пациентки прекратить участие в исследовании.

На втором этапе сформированной выборке из 81 женщины с акне проведена комплексная клинико-инструментальная оценка с использованием анализатора Capricorn AI Intelligent Imager Vitmoji (Китай) для мультиспектрального анализа параметров кожи и системы Aramo ASL (Южная Корея) для оценки физиологических показателей. Клиническая оценка включала применение валидированных шкал: IGA, ДИКЖ, ДИШС и ЕССА. Средний возраст всех женщин составил 28 ± 7 лет, 95%ДИ: 26,0-29,0, минимальный возраст 18 лет, максимальный возраст 45 лет, медиана и квартили 25 [21;34] лет.

На третьем этапе для исследования микробиоты глубоких слоев кожи сформирована группа из 82 женщин: 51 пациентка с акне и 31 здоровая женщина (контроль). Средний возраст всех женщин составил $28,7 \pm 9,2$ лет, 95%ДИ: 26,7-30,8, минимальный возраст 18 лет, максимальный возраст 45 лет, медиана и квартили 24,5 [21;37] лет.

Терапевтический блок исследования включал 81 пациентку со среднетяжелыми формами акне, которые были распределены на 4 клинические группы в соответствии с возрастной характеристикой акне и видом получаемой терапии:

Группа 1 (n=40): пациентки 18-24 лет с вульгарными акне.

Группа 2 (n=41): пациентки 25-45 лет с поздними акне.

В качестве стандартной терапии для всех групп была выбрана фиксированная комбинация адапалена 0,1% и бензоил пероксида 2,5%, что соответствует клиническим рекомендациям по

лечению акне (Уровень убедительности рекомендаций А). В рамках решения задачи 5, в каждой возрастной группе проводилось сравнительное изучение эффективности стандартной и комбинированной терапии:

Подгруппы 1А (n=20) и 2А (n=21): получали только стандартную топическую терапию.

Подгруппы 1Б (n=20) и 2Б (n=20): получали разработанный комбинированный метод терапии, который включал стандартную топическую терапию фиксированной комбинацией адапалена и бензоил пероксида в сочетании с курсом процедур широкополосного импульсного света на аппарате M22 (Lumenis Ltd., Израиль; регистрационное удостоверение РЗН 2018/6789 от 11.09.2018) с использованием диапазона длин волн 400-1200 нм.

Таким образом, для оценки влияния комбинированного метода проводилось попарное сравнение внутри каждой возрастной когорты: подгруппы 1А с подгруппой 1Б (для вульгарных акне) и подгруппы 2А с подгруппой 2Б (для поздних акне). Распределение проводилось с обеспечением сопоставимости групп по возрасту, исходной тяжести акне и репродуктивным планам.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакетов Microsoft Excel 19.0 и IBM SPSS Statistics 26.0. Проверка нормальности распределения количественных показателей осуществлялась критериями Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. Данные представлены в виде $M \pm SD$ при нормальном распределении и в виде $Me [Q_1; Q_3]$ – при ненормальном. Для сравнения групп применялись параметрические (t-критерий Стьюдента за зависимых и независимых выборок, ANOVA) и непараметрические критерии (Манн-Уитни, Вилкоксона, Краскела-Уоллиса). Анализ категориальных данных проводился с использованием критериев χ^2 -Пирсона и точного Фишера. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнительный анализ двух возрастных когорт женщин со среднетяжелыми акне (18-24 и 25-45 лет) выявил статистически значимые клинико-морфофункциональные различия.

Клиническое течение акне у женщин репродуктивного возраста имеет выраженную возрастную специфику. В когорте 18–24 лет доминирует (70%) персистирующая форма заболевания с дебютом в подростковом периоде. Среди пациенток 25–45 лет лишь у 51,2% наблюдается персистирующее течение, в то время как у 36,6% диагностируется истинное позднее акне (adult-onset acne) с первичным манифестом после 25 лет.

Психоэмоциональный стресс был ведущим триггером в обеих группах, но статистически значимо чаще в группе 25–45 лет (85,4% против 65,0%, $p < 0,05$). Другие факторы (менструальный

цикл, пищевые привычки и использование косметики) значимых межгрупповых различий не показали ($p > 0,05$ во всех случаях).

Анализ последствий акне выявил возраст-ассоциированные особенности. Так, поствоспалительная гиперпигментация значительно чаще встречалась при поздних акне (36,6% против 15%, $p < 0,05$ согласно критерию χ^2 -Пирсона). Частота формирования рубцов была максимальной в старшей группе (63,4%), однако это различие не достигло статистической значимости, $p > 0,05$ согласно критерию χ^2 -Пирсона.

Сравнительный анализ репродуктивных установок и качества жизни у женщин репродуктивного возраста со среднетяжелыми акне выявил существенные межгрупповые различия ($p < 0,05$ согласно критерию χ^2 -Пирсона во всех случаях). В когорте 18–24 лет доминирует краткосрочное репродуктивное планирование, для большинства (75,7%) терапия акне не влияет на сроки беременности. Эта группа демонстрирует высокую потребность в психологической поддержке (75%).

В группе 25–45 лет репродуктивные стратегии ориентированы на безопасность терапии: 58,8% имеют беременности в анамнезе, 36,6% обращаются за консультацией по безопасному лечению при планировании беременности (против 10%, $p < 0,05$ согласно критерию χ^2 -Пирсона.). Практическим следствием является выраженная тенденция к избеганию системной терапии, (43,9% против 20,0%), что создает серьезные сложности в подборе эффективного лечения (Рисунок 2).

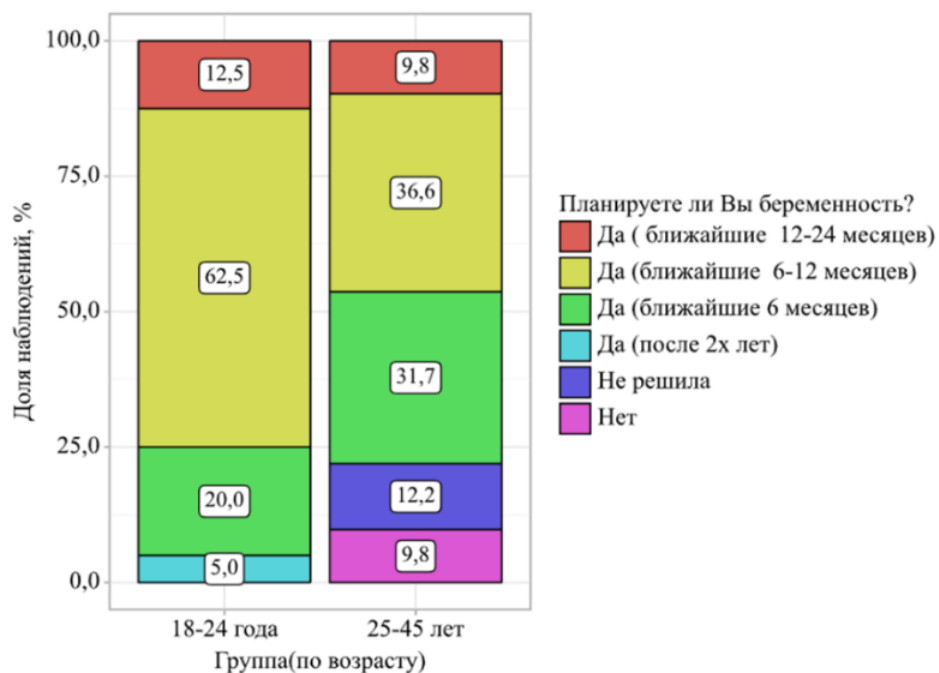


Рисунок 2 – Доля женщин с различными репродуктивными планами в возрастных группах

На основании комплексного анализа данных инструментальной диагностики сформированы дифференцированные морфофункциональные профили для вульгарных и поздних форм акне у женщин репродуктивного возраста (Рисунок 3).

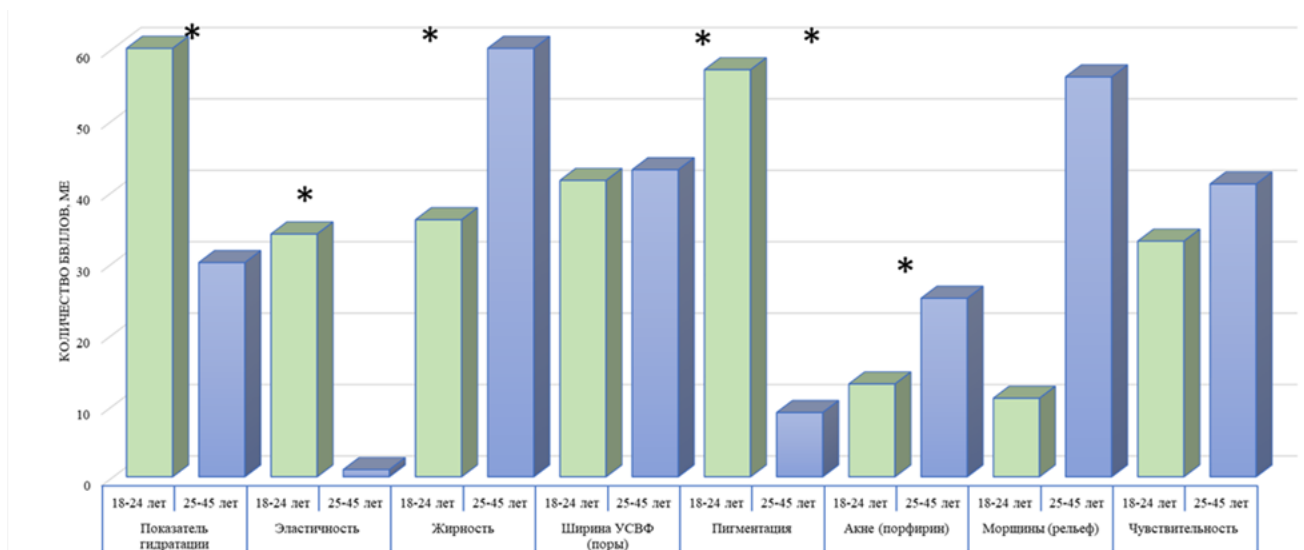


Рисунок 3 – Данные инструментальной оценки на системе Aramo ASL у женщин в зависимости от возрастных групп (*различия статистически значимы при $p < 0,05$)

При инструментальной оценке выявлены статистически значимые различия ($p < 0,001$ согласно критерию Манна-Уитни): у пациенток 25–45 лет по сравнению с группой 18–24 лет регистрируются снижение гидратации в 2 раза (30 [20;39] против 60 [42;67] у.е.), снижение эластичности (1 [1;6] против 34 [18;50] у.е.), повышение себуметрии (60 [56;66] против 36 [34;44,8] у.е.) и уровня порфиринов (25 [16;79] против 13 [3,8;55] у.е.).

Таким образом, для пациенток с поздними акне характерно сочетание более низкой гидратации и эластичности с более высокой себосекрецией и уровнем порфиринов.

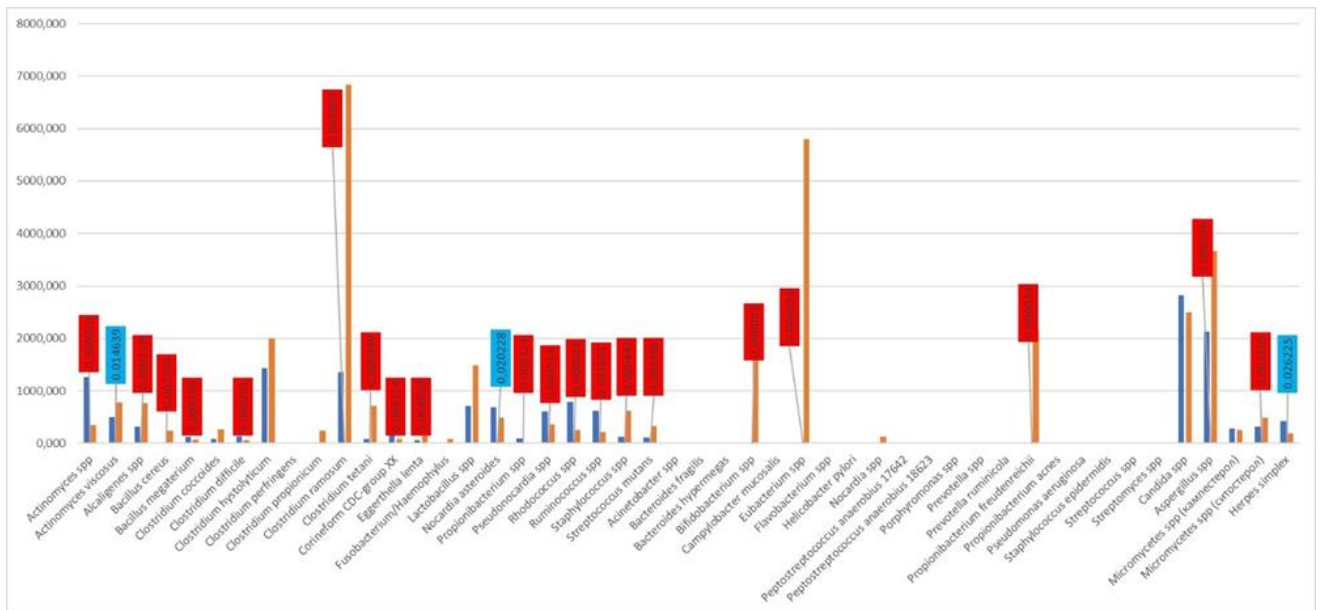
Для определения особенностей микробиоты глубоких слоев кожи у здоровых женщин репродуктивного возраста была сформирована контрольная группа из 31 женщины, сопоставимая по возрасту с основной группой. Установлено, что микробиота глубоких слоев кожи существенно отличается от поверхностной: она характеризуется меньшим видовым разнообразием (36 против 44 видов), строгой топической специфичностью, является нишей для уникальных родов *Bifidobacterium*, *Eubacterium* и *Nocardia*, а также демонстрирует достоверное преобладание *Propionibacterium freudenreichii* и *Fusobacterium/Haemophilus* (Таблица 1).

Таблица 1 – Микробиота поверхностных и глубоких слоёв кожи лица здоровых женщин

№ п/п	Микроорганизмы	Количество микроорганизмов, изолированных из различных слоёв кожи (M±m, кл/гх10 ⁵)		Уровень значимости отличий
		поверхностные	глубокие	
1	2	3	4	5
1	<i>Actinomyces</i> spp.	1437±590	761±105	0,007259*
2	<i>Bacillus cereus</i>	414±177	129±81	0,000021*
3	<i>Bacillus megaterium</i>	277±100	94±32	0,000698*
4	<i>Clostridium coccooides</i>	460±178	182±57	0,000362*
5	<i>Clostridium difficile</i>	449±159	91±28	0,000054*
6	<i>Clostridium hystolyticum</i>	2396±395	1738±261	0,009689*
7	<i>Clostridium perfringens</i>	179±87	1,0±0,7	0,000001*
8	<i>Clostridium propionicum</i>	246±37	135±70	0,000021*
9	<i>Clostridium ramosum</i>	9153±3425	4359±1148	0,006079*
10	<i>Clostridium tetani</i>	10506±5097	432±125	0,000003*
11	<i>Propionibacterium</i> spp.	100±16	55±13	0,002310*
12	<i>Rhodococcus</i> spp.	1307±427	497±64	0,000311*
13	<i>Streptococcus mutans</i>	778±355	234±37	0,000189*
14	<i>Peptostreptococcus anaerobius 18623</i>	477±136	2,0±0,2	0,000001*
15	<i>Propionibacterium acnes</i>	58±11	0,13±0,09	0,000001*
16	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	69±20	12±9	0,000021*
17	<i>Streptomyces</i> spp.	33±11	4,8±2,5	0,000021*
18	<i>Micromycetes</i> spp. (цитостерол)	622±187	414±30	0,024846*
19	<i>Herpes simplex</i>	608±228	298±45	0,002026*
20	<i>Lactobacillus</i> spp.	1259±399	1140±183	0,327172
21	<i>Nocardia asteroides</i>	673±318	580±55	0,377862
22	<i>Pseudonocardia</i> spp.	583±278	470±116	0,101775
23	<i>Candida</i> spp.	3136±1047	2645±158	0,195883
24	<i>Corineform CDC-group XX</i>	142±18	124±31	0,116947
25	<i>Eggerthella lenta</i>	153±67	133±23	0,517836
26	<i>Ruminococcus</i> spp.	532±160	401±65	0,202744
27	<i>Propionibacterium freudenreichii</i>	552±79	1182±256	0,046697*
28	<i>Fusobacterium/Haemophilus</i>	8,0±3,4	49±33	0,000021*
29	<i>Staphylococcus</i> spp.	398±117	401±75	0,867708
30	<i>Actinomyces viscosus</i>	594±209	657±59	0,189194
31	<i>Alcaligenes</i> spp.	418±201	562±60	0,054801
32	<i>Aspergillus</i> spp.	2961±1421	2970±248	0,753867
33	<i>Micromycetes</i> spp. (камнестерол)	253±113	265±23	0,550044
34	<i>Acinetobacter</i> spp.	3±1	0	0,000001*
35	<i>Bacteroides fragilis</i>	33±11	0	0,000001*
36	<i>Bacteroides hypermegas</i>	1,0±0,5	0	0,000060*
37	<i>Helicobacter pylori</i>	64±11	0	0,000001*
38	<i>Porphyromonas</i> spp.	2±1	0	0,000012*
39	<i>Prevotella</i> spp.	44±17	0	0,000001*
40	<i>Prevotella ruminicola</i>	46±13	0	0,000001*
41	<i>Peptostreptococcus anaerobius 17642</i>	62±16	0	0,000001*
42	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1,0±0,5	0	0,000001*
43	<i>Streptococcus</i> spp.	488±150	0	0,000001*
44	Вурц Энштейна-Барр	153±32	0	0,000001*
45	<i>Bifidobacterium</i> spp.	0	938±183	0,000293*
46	<i>Eubacterium</i> spp.	0	3183±686	0,000655*
47	<i>Nocardia</i> spp.	0	65±45	0,067890

Примечание: *различия статистически значимы при p<0,05.

Важной особенностью является установленная возрастная динамика состава микробиоты с статистически значимыми различиями между женщинами до 24 лет и старше 25 лет (Рисунок 4).



Примечание: По оси абсцисс - наименования микроорганизмов, по оси ординат – количество микроорганизмов (клет/г × 10⁵). Красными флажками отмечены статистически значимые отличия показателей микробиоты кожи поверхностных и глубоких слоёв для каждого микроорганизма со значимостью 99%, голубыми - с вероятностью 95% (p < 0,05). ■ - до 24 лет включительно ■ - 25 лет и старше

Рисунок 4 – Возрастные различия в составе микробиоты глубоких слоёв кожи лица у здоровых женщин репродуктивного возраста (подгруппы 18-24 и 25-45 лет)

При сравнении микробиоты глубоких слоёв кожи у пациенток с акне (n=51) и здоровых женщин (n=31) выявлен выраженный дисбиоз.

Рост условно-патогенной и патогенной микробиоты: обнаружено резкое увеличение концентрации *Cutibacterium acnes* (p < 0,001), подтверждающее ключевую роль данного микроорганизма в патогенезе заболевания, а также значимый рост численности *Staphylococcus spp.* (p=0,019) и *Staphylococcus epidermidis* (p=0,015). Глубокий характер дисбиоза подтверждается существенным повышением уровня *Clostridium difficile* (p < 0,001) и *Clostridium perfringens* (p < 0,001).

Снижение протективных видов: выявлено статистически значимое уменьшение количества комменсалов, включая *Bifidobacterium spp.* (с 938±1018 до 294±745 кл/г × 10⁵; p=0,004), *Eubacterium spp.* (с 3183±3820 до 520±1311 кл/г × 10⁵; p < 0,001), *Actinomyces spp.* (p=0,043), *Actinomyces viscosus* (p < 0,001) и *Alcaligenes spp.* (p < 0,001).

Для визуальной оценки наиболее существенных изменений была построена столбчатая диаграмма (Рисунок 5).

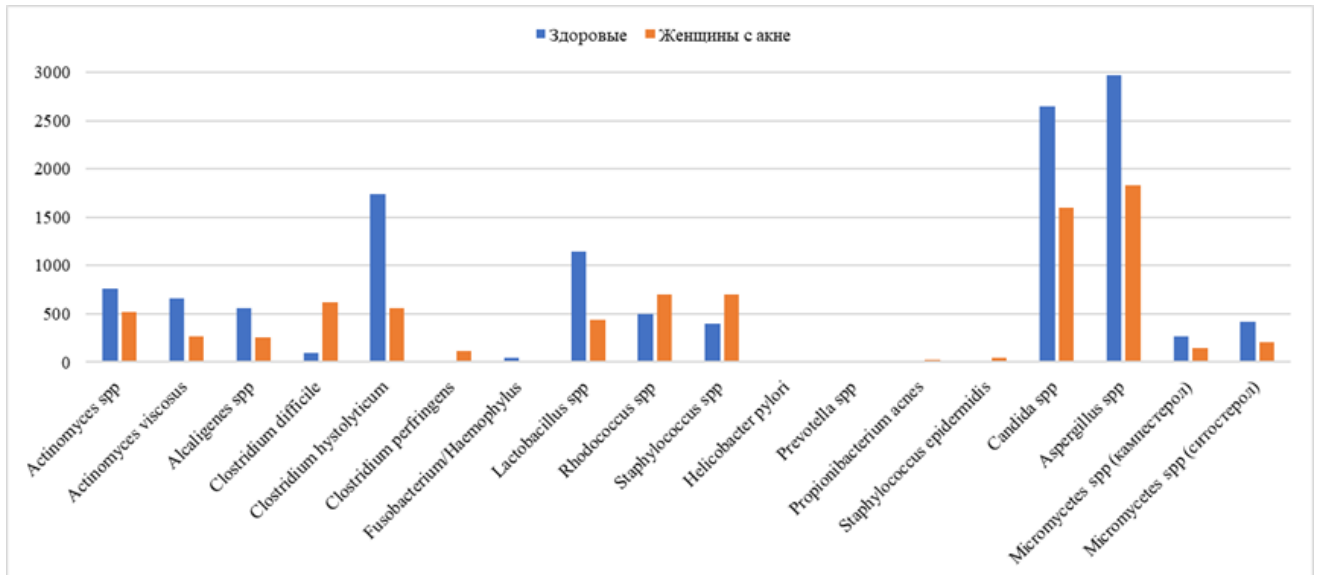


Рисунок 5 – Сравнительный анализ концентраций (клет/г×10⁵) ключевых представителей микробиоты глубоких слоёв кожи у здоровых женщин и пациенток со среднетяжелыми акне репродуктивного возраста

Сравнительный анализ микробиоты глубоких слоёв кожи у женщин с вульгарными и поздними акне выявил качественно различные возраст-ассоциированные профили.

У женщин 18–24 лет с вульгарными акне сформирован профиль «дисбиоз с доминированием грамположительной аутохтонной микробиоты»: преобладают *Actinomyces spp.* (632±346), *Rhodococcus spp.* (795±422), *Bacillus cereus* (102±107), *B. megaterium* (77±101) и *S. epidermidis* (74±68). Условно-патогенная флора ниже, чем при поздних акне: *C. difficile* (348±476), *C. ramosum* (3595±4923), *Staphylococcus spp.* (447±608); *Fusobacterium/Haemophilus* отсутствует, *Prevotella spp.* минимальны (5±14). Протективные *Bifidobacterium* (115±194) и *Eubacterium* (209±425) снижены.

У женщин 25–45 лет с поздними акне сформирован профиль «глубокий структурный дисбиоз с преобладанием анаэробной условно-патогенной флоры»: резкое увеличение количества *Staphylococcus spp.* (1029±390), *C. difficile* (948±1237), *C. ramosum* (9086±7094), появление *Fusobacterium/Haemophilus* (3±4) и *Prevotella* (17±19). Снижена протективная флора: *Actinomyces* (400±224), *Rhodococcus* (586±261), *B. megaterium* (2±6). Активация грибов: ↑ микромицетов (ситостерол) (284±308). Тенденция к компенсаторному росту протективных комменсалов *Bifidobacterium* (496±1042) и *Eubacterium* (870±1814) недостаточна для стабилизации микробного сообщества. Дисбиоз характеризуется фундаментальной перестройкой микробного сообщества с нарушением экологического баланса и доминированием анаэробных условно-патогенных видов. Сравнительная характеристика выявленных профилей глубокой микробиоты кожи представлена в Таблице 2.

Таблица 2 – Сравнительная характеристика профилей глубокой микробиоты кожи у женщин репродуктивного возраста с различными формами акне

Характеристика	Вульгарные акне (18-24 года)	Поздние акне (25-45 лет)
Доминирующий тип	Дисбиоз с доминированием грамположительной аутохтонной флоры	Глубокий структурный дисбиоз с преобладанием анаэробной условно-патогенной флоры
Ключевые таксоны	↑ <i>Actinomyces</i> , <i>Rhodococcus</i> , <i>Bacillus</i> , <i>S. epidermidis</i>	↑ <i>Staphylococcus spp.</i> , <i>C. difficile</i> , <i>C. ramosus</i> , <i>Prevotella</i> , <i>Fusobacterium</i>
Протективная микробиота	Умеренно снижена	↓ <i>Actinomyces</i> , <i>Rhodococcus</i> . Тенденция к ↑ <i>Bifidobacterium</i> , <i>Eubacterium</i> (компенсаторн
Грибковый компонент	Без значимых изменений	↑ <i>Micromycetes spp.</i>
Общая оценка	Локальный дисбиоз с активностью кожной микробиоты	Фундаментальная перестройка микробного сообщества с глубоким нарушением экологического баланса

На основании комплексного анализа клинико-морфофункциональных и микробиологических данных разработан и научно обоснован новый комбинированный метод терапии (патент РФ № 2796315), включающий топическое применение фиксированной комбинации адапалена 0,1% и бензоила пероксида 2,5% (1 раз/сут вечером) в сочетании с курсом широкополосного импульсного света (IPL, 400–1200 нм) на аппарате M22(Lumenis Ltd., Израиль).

Результаты сравнительного анализа эффективности стандартной и комбинированной терапии представлены в Таблице 3.

Таблица 3 – Сравнительная эффективность стандартной и комбинированной терапии у женщин репродуктивного возраста со среднетяжелыми акне через 12 недель лечения

Критерий эффективности	1А (ВА, стандарт)	1Б (ВА, комбинация)	2А (ПА, стандарт)	2Б (ПА, комбинация)
1	2	3	4	5
Клиническая эффективность				
Снижение воспалит. элементов ≥70%	45,0%	90,0%*	38,1%	85,0%*

Продолжение Таблицы 3

Улучшение IGA ≥ 2 балла	50,0%	95,0%*	42,9%	90,0%*
Инструментальные показатели (доля с улучшением $\geq 25\%$)				
Себуметрия, усл. ед.	22,1%	48,3%*	19,7%	45,6%*
Порфирины, усл. ед.	31,2%	71,5%*	28,6%	68,9%*
Гидратация, усл. ед.	10,8%	38,4%*	8,3%	32,7%*
Качество жизни и переносимость				
Улучшение ДИКЖ ($\Delta \geq 5$ баллов)	45,0%	95,0%*	38,1%	90,0%*
Снижение балла ДИШС $\geq 30\%$	35,0%	90,0%*	33,3%	85,0%*
Микробиота (ГХ-МС)				
Снижение <i>S. acnes</i> (в размах)	↓ 2,3x	↓ 5,1x*	↓ 1,9x	↓ 4,6x*
Рост <i>S. epidermidis</i> (в размах)	↑ 1,3x	↑ 2,4x*	↑ 1,1x	↑ 2,1x*
Профилактика последствий				
Стабилизация/улучшение ЕССА (рубцы)	60,0%	95,0%*	57,1%	90,0%*
Комплексный успех (все критерии)	35,0%	85,0%*	28,6%	80,0%*
Примечание: * статистически значимые различия ($p < 0,05$) при сравнении с соответствующей подгруппой стандартной терапии; ВА — вульгарные акне (18-24 года); ПА — поздние акне (25-45 лет).				

Таким образом, комбинированная терапия продемонстрировала статистически значимое превосходство над стандартным лечением, обеспечив высокие показатели клинической эффективности, коррекции микробиоты, улучшения качества жизни и профилактики рубцевания.

ВЫВОДЫ

1. У женщин репродуктивного возраста установлены статистически значимые ($p < 0,001$) клинико-морфофункциональные различия между вульгарными и поздними акне,

характеризующие возраст-ассоциированные профили кожи. При вульгарных акне (18–24 года) отмечаются сохранная гидратация и эластичность, тогда как при поздних акне (25–45 лет) регистрируются снижение гидратации в 2 раза, уменьшение эластичности на 97 %, увеличение жирности на 67 % и повышение уровня порфиринов.

2. Микробиота глубоких слоёв кожи у здоровых женщин репродуктивного возраста представляет собой стабильную видоспецифичную экосистему, характеризующуюся меньшим видовым разнообразием по сравнению с поверхностной и наличием аутохтонных родов *Bifidobacterium*, *Eubacterium* и *Nocardia*. Установлены возраст-ассоциированные особенности микробиоты здоровых женщин, проявляющиеся различным соотношением таксонов в группах 18–24 и 25–45 лет.

3. При среднетяжелых акне выявлены специфические возраст-ассоциированные профили дисбиоза глубоких слоёв кожи. Для вульгарных акне (18–24 года) характерно доминирование аутохтонной грамположительной микробиоты (*Actinomyces spp.*, *Rhodococcus spp.*). При поздних акне (25–45 лет) формируется глубокий структурный дисбиоз, проявляющийся преобладанием анаэробной условно-патогенной микробиоты (*Staphylococcus spp.*, *Clostridium difficile*), повышением уровня *C. acnes* и значительным снижением протективных видов (*Bifidobacterium spp.*, *Eubacterium spp.*) по сравнению со здоровыми женщинами ($p < 0,001$).

4. Разработанный комбинированный метод терапии среднетяжелых акне у женщин репродуктивного возраста, включающий топическое применение фиксированной комбинации адапалена 0,1 % и бензоила пероксида 2,5 % в сочетании с курсом широкополосного импульсного света (длина волны 400–1200 нм) доказал статистически значимое ($p < 0,05$) превосходство над стандартной терапией: снижение воспалительных элементов ≥ 70 % достигнуто у 85–90 % пациенток (в группах стандартной терапии – 38–45 %); улучшение по шкале IGA ≥ 2 балла – у 90–95 % (против 43–50 %); клинически значимое улучшение качества жизни (ДИКЖ у 90–95 % против 38–45 %) и субъективных симптомов (ДИШС ≥ 30 % у 85–90 % против 33–35 %).

5. Комбинированная терапия обеспечивает целенаправленную коррекцию возраст-ассоциированных профилей дисбиоза глубоких слоёв кожи: достоверное ($p < 0,001$) снижение концентрации *C. acnes* в 4,6–5,1 раза и увеличение численности протективного *S. epidermidis* в 2,1–2,4 раза. Установлено, что только в группах комбинированной терапии достигается статистически значимое снижение маркеров глубокого структурного дисбиоза (*Clostridium difficile*, *Staphylococcus spp.*) при поздних акне, а также тенденция к восстановлению пула комменсальных микроорганизмов (*Bifidobacterium spp.*, *Eubacterium spp.*). Выявлена прямая корреляция между степенью нормализации микробного профиля и выраженностью

клинического улучшения, что подтверждает ключевую роль коррекции дисбиоза в достижении терапевтического успеха.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Женщинам репродуктивного возраста (18-45 лет) с папуло-пустулезной формой среднетяжелых вульгарных и поздних акне рекомендована комбинированная терапия, включающая топическое применение фиксированной комбинации адапалена 0,1% и бензоил пероксида 2,5% (1 раз в сутки, в вечернее время) в сочетании с курсом из 3-х процедур широкополосного импульсного света (диапазон 400-1200 нм) с интервалом 3 недели.

2. Сопутствующую терапию и уход следует дифференцировать с учетом выявленных клинико-морфофункциональных особенностей. Для пациенток 18-24 лет с вульгарными акне акцент должен быть сделан на средства, регулирующие салоотделение и обеспечивающие адекватное увлажнение для профилактики раздражения от ретиноидов. Для пациенток 25-45 лет с поздними акне необходима интенсивная барьеровосстанавливающая и увлажняющая терапия, направленная на коррекцию возрастной дегидратации и сниженной эластичности, с включением антивозрастных компонентов.

3. Перед началом лечения в обязательном порядке необходимо обсудить репродуктивные планы пациентки и получить информированное добровольное согласие. Разработанный комбинированный метод является терапией выбора для женщин, планирующих беременность, в связи с отсутствием системного действия и тератогенного риска.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Аркатова, Е.А.** Изучение микробиоты кожи у пациенток с поздними акне при лечении препаратом азелаиновой кислоты / Е.А. Аркатова, О.А. Сидоренко, Л.А. Анисимова // **Клиническая дерматология и венерология.** – 2019. – Т. 18. – № 5. – С. 599-607.

2. **Аркатова, Е.А.** Изучение влияния микробиоты кожи на течение акне / Е.А. Аркатова, О.А. Сидоренко // В книге: 6-я итоговая научная сессия молодых учёных РостГМУ: сборник материалов. – Ростов-на-Дону, 2019. – С. 57-59.

3. **Аркатова, Е.А.** Особенности микробиоты поздних акне у женщин / Е.А. Аркатова, О.А. Сидоренко // В книге: 7-я итоговая научная сессия, посвященная 90-летию Ростовского государственного медицинского университета: сборник материалов. – Ростов-на-Дону, 2020. – С. 78-79.

4. **Аркатова, Е.А.** Изучение клинко-микробиологических особенностей поздних акне у женщин / Е.А. Аркатова, И.Ю. Ходаченко // В сборнике: Неделя науки - 2021. Материалы международного молодёжного форума. – 2021. – С. 129-131.

5. Особенности микробного пейзажа кожи у пациентов с акне на фоне приема системного изотретиноина / **Е.А. Аркатова**, О.А. Сидоренко, Е.Е. Сидоренко, В.В. Старостенко // **Клиническая дерматология и венерология.** – 2021. – Т. 20. – № 5. – С. 109-119.

6. **Патент на изобретение № 2796315 С1**, Российская Федерация, МПК G06Т 11/00, G06F 3/14. Способ лечения вульгарных акне / **Аркатова Е.А.**, Сидоренко О.А. – 2023103269, заявл. 13.02.2023, **опубл. 22.05.2023, Бюл. № 15.**

7. **Аркатова, Е.А.** Сравнительный анализ видового и количественного состава микробиоты кожи лица у здоровых женщин / Е.А. Аркатова, О.И. Летяева, О.А. Сидоренко // **Клиническая лабораторная диагностика.** – 2024. – Т. 69. – № 12. – С. 700-706.

8. Возможности применения IPL-технологии в терапии у пациентов с акне: обзор литературы и собственный клинический опыт / **Е.А. Аркатова**, Л.В. Меланич О.А., Сидоренко, И.А. Материкин // **Российский журнал кожных и венерических болезней.** – 2025. – Т. 28. – № 4. – С. 401-414. – DOI: 10.17816/dv677911.

9. Возрастные особенности микробиоты кожи лица / В.Д. Кечкина, Е.Д. Безбородова, **Е.А. Аркатова**, О.А. Сидоренко, Л.А. Анисимова // В сборнике: XX Международная (XXIX Всероссийская) Пироговская научная медицинская конференция студентов и молодых ученых. Сборник тезисов. – Москва, 2025. – С. 76.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

95%ДИ – 95% доверительный интервал

ASL (Aramo ASL) – Аппаратно-программный комплекс для диагностики состояния кожи

C. acnes – Cutibacterium acnes

ГХ-МС – Газовая хромато-масс-спектрометрия

ДИКЖ – Дерматологический индекс качества жизни

ДИШС – Дерматологический индекс шкалы симптомов

ЕССА – Echelle de Cotation des Cicatrices d'Acné (Шкала оценки рубцов постакне)

ЖРВ – Женщины репродуктивного возраста

IGA – Investigator's Global Assessment (Глобальная оценка тяжести акне исследователем)

IPL – Intense Pulsed Light (Интенсивный импульсный свет)

КОКРФ-Акне – Комплексный опросник для оценки клинко-репродуктивных факторов терапии акне у женщин репродуктивного возраста

кл/г – Количество клеток на грамм образца

$M \pm SD$ – Среднее арифметическое \pm стандартное отклонение

Me [Q1; Q3] – Медиана и межквартильный размах (25-й и 75-й процентиля)

нм – нанометр

p – Уровень статистической значимости (p-value)