

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-207-11-70-79>

Изменения микробиома у пациентов с акне и целиакией при различных методах лечения

Леденцова С. С.¹, Гуляев Н. И.², Орешко Л. С.³, Селиверстов П. В.^{4,5}

¹ Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская поликлиника № 76», Россия, 194021 г. Санкт-Петербург, ул. Хлопина, дом 11, корпус 1

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «3 Центральный военный клинический госпиталь имени А. А. Вишневого» Министерства обороны Российской Федерации, Россия, 143420, Московская область, городской округ Красногорск, п. Новый, 3 ЦВКГ им. А. А. Вишневого, дом 1

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, 191015 г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, дом 41

⁴ Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова, Россия, 194175 Санкт-Петербург, ул. ак. Лебедева 6

⁵ ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» МЗ РФ, Россия, 197341 Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

Для цитирования: Леденцова С. С., Гуляев Н. И., Орешко Л. С., Селиверстов П. В. Изменения микробиома у пациентов с акне и целиакией при различных методах лечения. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;207(11): 70–79. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-207-11-70-79

✉ Для переписки:

Селиверстов

Павел Васильевич

seliverstov-pv@

yandex.ru

Леденцова Светлана Сергеевна, врач дерматолог; Ассистент кафедры общей медицинской практики

Гуляев Николай Иванович, д.м.н., начальник кардиологического центра

Орешко Людмила Саварбековна, д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С. М. Рысса

Селиверстов Павел Васильевич, к.м.н., доцент 2 кафедры (терапии усовершенствования врачей); Старший научный сотрудник НИГ эпигенетики и метагеномики Института перинатологии и педиатрии

Резюме

Вступление. Системные ретиноиды, с гепатотоксичным действием, и антибиотики, угнетающие кишечный микробиоценоз, являются препаратами первой линии при лечении угревой сыпи средней и тяжелой степени тяжести. Для предотвращения подобных осложнений необходим поиск, разработка и внедрение в клиническую практику безопасных лекарственных комбинаций, в том числе с использованием препаратов, обладающих защитным действием на микрофлору кишечника и печень.

Цель. Изучить влияние псиллиума на переносимость и эффективность системной терапии изотретиноином и доксициклином у пациентов с умеренными угрями, страдающих целиакией.

Материалы и методы. Мы обследовали 83 пациента с целиакией, страдающих умеренными угрями. Они были рандомизированы в две группы: 1-я группа, получала антибиотик (доксициклин), и 2-я группа — изотретиноин. Каждая группа была разделена на две подгруппы А и Б, в зависимости от приема псиллиума. Пациенты находились под наблюдением в течение 4 и 24 недель соответственно. Все пациенты получали адьювантную местную терапию. Клинико-лабораторные исследования проводились в каждой группе до и после лечения.

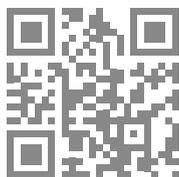
Результаты. В подгруппе 1Б (получавшей псиллиум) во время лечения антибиотиками не наблюдалось значительных изменений кишечной микробиоты, в отличие от подгруппы 1А, где было обнаружено нарушение кишечного микробиоценоза. В подгруппе 2А (без псиллиума) при лечении изотретиноином были отмечены нарушения углеводного обмена и нарушения накопления липидов, которые не наблюдались в подгруппе 2Б.

Вывод. Пациенты в обеих подгруппах, которые в дополнение к лечению антибиотиками и системными ретиноидами получали псиллиум, показали лучшие результаты в отношении здоровья кожи, микробиома кишечника, общего самочувствия и качества жизни.

Ключевые слова: целиакия, внекишечные проявления целиакии, акне, профилактика осложнений, псиллиум.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: CFRPEG





Microbiome changes in acne patients with celiac disease under different treatments

S.S. Ledentsova¹, N.I. Gulyaev², L.S. Oreshko³, P.V. Seliverstov^{4,5}

¹ St. Petersburg State Budgetary Healthcare Institution "City Polyclinic No. 76", Russia, 194021 St. Petersburg, Khlopina St., 11, Building 1

² Federal State Budgetary Institution "Third Central Military Clinical Hospital named after A. A. Vishnevsky" of the Ministry of Defense of the Russian Federation, 143420 Moscow region, g/o Krasnogorsk, Novy, "Third Central Military Clinical Hospital. A. A. Vishnevsky", 1

³ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Russia, St. Petersburg, 191015, Kirochnaya St., 41

⁴ Military Medical Academy named after S. M. Kirov, 6, Lebedeva St., St. Petersburg, 194175, Russia

⁵ Federal State Budgetary Institution "Almazov National Medical Research Centre" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 197341, Russia, St. Petersburg, Akkuratova St., 2

For citation: Ledentsova S.S., Gulyaev N.I., Oreshko L.S., Seliverstov P.V. Microbiome changes in acne patients with celiac disease under different treatments. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;207(11): 70–79. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-207-11-70-79

✉ **Corresponding author:**

Pavel V. Seliverstov
seliverstov-pv@yandex.ru

Svetlana S. Ledentsova, Dermatologist; Teaching Assistant of the Department of General Practice; *ORCID: 0000-0001-9897-5989*
Nikolay I. Gulyaev, Doctor of Medicine, Chief of the Cardiology center; *ORCID: 0000-0002-7578-8715*

Lyudmila S. Oreshko, PhD, Professor of the Department of Internal Medicine Propedeutics, Gastroenterology and Dietetics n.a. S. M. Ryss; *ORCID: 0000-0002-2726-9996*

Pavel V. Seliverstov, PhD in Medicine, associate Professor of the 2nd Department (Advanced medical training therapy); Head of the Epigenetics and Metagenomics Research Group, Institute of Perinatology and Pediatrics; *ORCID: 0000-0001-5623-4226*

Summary

Introduction. Systemic retinoids with a hepatotoxic effect and antibiotics affecting intestinal microflora are the first-line drugs in the treatment of moderate and severe acne. To prevent complications, it is necessary to search, develop and introduce into practice safe drug combinations, including drugs with a protective effect on intestinal microflora and liver.

Objective. To study the effect of psyllium on tolerance and efficacy of systemic therapy with isotretinoin and doxycycline in patients with moderate acne having celiac disease.

Material and methods. We examined 83 patients with celiac disease having moderate acne. They were randomized into two groups: group 1, receiving antibiotics (doxycycline), and group 2, receiving retinoid system (isotretinoin). Each group was divided into two subgroups A and B, depending on the reception of psyllium. Patients were followed up for 4 and 24 weeks, respectively. All patients received adjuvant topical therapy. Medical check-ups, biochemical blood and bacteriological stool analysis were done in each group before treatment and after the treatment.

Results. In subgroup 1B (received psyllium) significant changes of intestinal microbiota were not observed during antibiotic treatment, in contrast to subgroup 1A, where severe intestinal dysbiosis was found. In subgroup 2A (without psyllium) carbohydrate metabolism disorder and lipid storage disease were noted on isotretinoin treatment, not being observed in subgroup 2B.

Conclusion. Patients in both subgroups, who in addition to antibiotic and systemic retinoid treatment, received psyllium, showed better results of skin health, intestinal microbiome, general well-being, and quality of life.

Keywords: celiac disease, extraintestinal manifestations of celiac disease, acne, prevention of complications, psyllium

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Введение

На сегодняшний день исследование кишечной микробиоты перешло из области теоретической науки в ежедневную клиническую практику, представляя из себя одно из самых актуальных направлений современной медицины [1]. Активно изучается связь между составом микробиома кишечника человека

и различными заболеваниями [2, 3]. В последние десятилетия пристальное внимание учёных направлено на исследование связи нарушения кишечного микробиоценоза с возникновением и течением кожной патологии, в частности акне [4]. Коррекция микробиома кишечника активно обсуждается как

один из перспективных новых подходов к лечению этого дерматоза с применением нормализующих микробиом препаратов [5]. В то же время механизмы взаимодействия микробных сообществ кишечника и кожи человека все ещё мало изучены, особенно в условиях патологического процесса, уже характеризующегося нарушением в составе популяции микроорганизмов. Так известно, что нарушения кишечного микробиоценоза встречается у пациентов с целиакией независимо от соблюдения безглютеновой диеты [3, 6, 7]. Изучение этого направления представляется актуальным с учётом ещё и того, что препаратами выбора согласно современным клиническим рекомендациям для лечения средней и тяжёлой степени тяжести акне являются системные ретиноиды и антибиотики [8, 9, 10].

Побочные эффекты этой терапии особенно негативно сказываются именно на состоянии ЖКТ, что необходимо учитывать при назначении этих препаратов у пациентов с целиакией, т.к. именно у них применение стандартных схем лечения акне может особенно негативно повлиять как на основное заболевание, так и на прогноз течения акне в будущем. Так системные ретиноиды оказывают выраженный гепатотоксический эффект, способны нарушать липидный и углеводный обмен [11], а антибиотики значимо изменяют микрофлору кишечника [12, 13]. Учитывая эти обстоятельства, крайне актуальным является поиск, разработка и внедрение в практику безопасных комбинаций, в том числе с препаратами, обладающими протективным действием как для микрофлоры кишечника, так и для печени, для профилактики развития осложнений на фоне данной терапии [14].

Хорошо изучено, что пищевые волокна могут модифицировать углеводный обмен, путём изменения транзита пищевой кашицы в желудке и тонкой кишке, замедляя всасывание простых углеводов, стимулируя гликолиз и изменяя инкрецию инсулина и интестинальных гормонов [15].

Применение пищевых волокон на фоне терапии системными ретиноидами, способными нарушать углеводный обмен, вплоть до дебюта сахарного диабета первого типа [16]. представляется, как безопасная профилактика нарушения углеводного обмена. Другим метаболическим осложнением системной терапии ретиноидами является гипертриглицеридемия, частота возникновения которой фактически может достигать 20% случаев [17]. Известно, что ген Аро С-III может служить

мишенью для ретиноидов, действующих с помощью ретиноидного X рецептора, повышенная экспрессия которого способствует гипертриглицеридемии и атерогенному профилю липопротеинов, наблюдаемому после терапии ретиноидами [18].

Препарат, содержащий пищевые волокна с гарантированным отсутствием в составе глютена, что позволяет без опасений использовать его у пациентов с целиакией – порошок оболочек семян подорожника овального (*Plantago ovata* Forssk., *Ispaghula husks*, Мукофальк, Mucofalk) [19].

Гиполипидемическое действие псиллиума было показано в 8 рандомизированных контролируемых исследованиях, с явным улучшением липидного профиля больных [20]. При его приёме происходит усиление бактерицидного действия желчи. Также, он играет роль матрикса для ферментов поджелудочной железы, что способствует улучшению пищеварения [21].

Кроме того, немаловажным преимуществом псиллиума именно у пациентов с осложнённым анамнезом со стороны ЖКТ, в частности и у пациентов с целиакией является то, что при разведении псиллиума в воде, в отличие от грубых пищевых волокон, образуется мягкая желеобразная масса, оказывающая, в том числе обволакивающее и противовоспалительное, цитопротективное действие на слизистую кишечника. Известно, что быстроферментируемая фракция псиллиума замедляет постпрандиальную эвакуацию из желудка и обладает выраженными пребиотическими свойствами [22]. Происходит стимуляция роста бифидо- и лактобактерий, образование короткоцепочечных жирных кислот, являющихся основным источником энергии для эпителия толстой кишки [23], что особенно актуально для пациентов с целиакией, имеющих дисбиоз независимо от соблюдения БГД, тем более на фоне агрессивной терапии.

Таким образом, многообразие доказанных эффектов мукофалька позволяет применять его в качестве многоцелевой монотерапии, что даёт возможность использования системных эффектов одного лекарственного препарата с целью единовременной коррекции нарушенных функций нескольких органов или систем [24].

Цель исследования: изучение влияния псиллиума, на переносимость и эффективность системной терапии изотретиноином и доксициклином у пациентов с акне средней и тяжёлой степени тяжести с целиакией.

Материал и методы

Исследование проводилось с 2018 по 2021 гг. в СПбГБУЗ «Поликлиника № 76» г. Санкт-Петербурга.

Критериями включения в данное исследование были: жители Санкт-Петербурга, возраст от 18 лет и старше, имеющие акне средней и тяжёлой степени тяжести, соблюдающие безглютеновую диету, находящиеся в серологической ремиссии целиакии, подписавшие информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения пациентов из исследования: острые формы и обострение сопутствующих хронических заболеваний, сахарный диабет, заболевание щитовидной железы в стадии декомпенсации, онкологические заболевания, беременность, лактация, повышенная чувствительность к компонентам псиллиума, сведения о непереносимости хотя бы одного из компонентов предполагаемой терапии, использование косметических процедур в течение срока наблюдения, приём гормональных контрацептивов

с антиандрогенами – дроспиренон, ципротерона ацетат (для женщин), приём анаболических стероидов в течение всего срока наблюдения (для мужчин).

В исследование вошло 83 пациента с подтвержденной согласно современным диагностическим критериям целиакией [25] страдающие акне средней и тяжелой степенью тяжести, из них 48 женщин (57,8%) и 35 мужчин (42,2%). Все пациенты были сопоставимы по возрасту. Медиана возраста больных 21,00 (19,00–23,00) лет (у женщин медианный возраст 20,50 (19,00–22,00) лет, у мужчин 21,00 (20,00–23,00) лет, P = 0,079). Обследуемые больные при сборе анамнеза подтвердили наследственный фактор: наличие у ближайших родственников акне у 69 из 83 (83,1%), а также целиакии у 6 из 83 (7,2%).

Пациенты были распределены на две группы методом простой рандомизации:

1 группа (приём антибиотика – доксициклина), было включено 40 пациентов в возрасте от 18 до 27 лет, медиана возраста 20,50 (19,00–22,00) лет, из них 24 женщины (60,0%) и 16 мужчин (40,0%).

2 группа (приём системного ретиноида – изотретиноина), было включено 43 пациента в возрасте от 18 до 26 лет, медиана возраста 21,00 (19,00–23,00) лет, из них 24 женщины (55,8%) и 19 мужчин (44,2%).

Далее каждая группа была распределена на две подгруппы А и Б в зависимости от приёма пребиотика (порошок оболочек семян подорожника овального (*Plantago ovata* Forssk.)-псиллиум):

- 1А подгруппа: антибиотик (доксициклин 100 мг в сутки – 4 недели) – 20 человек (24,1%);
- 1Б подгруппа: антибиотик (доксициклин 100 мг в сутки + псиллиум – 4 недели) – 20 человек (24,1%);

- 2А подгруппа: системный ретиноид (изотретиноин в дозе 0,5 мг на кг массы тела перорально, с достижением кумулятивной дозировки от 120 мг до 150 мг на кг массы тела – 24 недели) – 21 человек (25,3%);

- 2Б подгруппа: системный ретиноид (изотретиноин в дозе 0,5 мг на кг массы тела перорально, с достижением кумулятивной дозировки от 120 мг до 150 мг на кг массы тела + псиллиум – 24 недели) – 22 человек (26,5%).

Всем пациентам было проведено клинико-лабораторное исследование в виде: клинического анализа крови (гемоглобин, эритроциты, тромбоциты, лейкоциты, скорость оседания эритроцитов (СОЭ)), биохимического анализа крови (Аланинаминотрансфераза (АЛТ), Аспаратаминотрансфераза (АСТ), щелочной фосфатазы, билирубина общего, глюкозы, креатинина), липидограммы (общий холестерол (ХС), триглицериды (ТГ), холестерол – липопротеины высокой плотности (ЛПВП), холестерол – липопротеины низкой плотности (ЛПНП), холестерол – липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП), коэффициент атерогенности (КА)), количественной оценки состояния микробиоты кишечника «КолоноФлор 8» перед назначением системной терапии и после её окончания.

Состояние кожи оценивалось в соответствии с Acne Dermatology Index American Academy of Dermatology (ADI).

Кроме того, все пациенты тестировались на предмет нарушения качества жизни с помощью опросника SF-36 “Health Status Survey”.

Результаты

Общая характеристика больных

На начало исследования основные показатели клинического анализа крови у всех пациентов оказались в пределах нормальных значений.

Исходные биохимические показатели крови, соответствовали нормальным значениям, за исключением показателей липидного профиля, несмотря на состояние ремиссии по целиакии. Гипертриглицеридемия была выявлена у 8 из 83 больных (9,6%), гиперхолестеринемия у 4 из 83 (4,8%), повышение ЛПНП у 5 из 83 больных (6,0%).

Количественная оценка состояния микробиоты кишечника выявила исходное изменение к кишечного микробиоценоза у всех пациентов (таблица 1).

Как видно из таблицы 1 у пациентов наблюдалось снижение облигатной микрофлоры: *Lactobacillus* spp. 5,2 (4,0–5,5) lg КОЕ/г, *Bifidobacterium* spp. 7,1 (6,1–7,6) lg КОЕ/г, *Bacteroides* spp. 8,7 (7,8–9,1) lg КОЕ/г, *Faecalibacterium prausnitzii* 7,8 (6,2–8,0) lg КОЕ/г и увеличение концентрации факультативной: *Clostridium difficile*, *Klebsiella* spp., *Candida* spp.

Таблица 1. Данные количественного анализа микробиоты толстой кишки у всех пациентов до начала лечения (lg эквивалента КОЕ/г кала)

Показатель	Единица измерения	Результат, (n=83) Me (Q ₁ -Q ₃)	Референсные значения
Общая бактериальная масса	lg КОЕ/г	12,00 (10,00–12,00)	11–13
<i>Lactobacillus</i> spp.	lg КОЕ/г	5,2 (4,0–5,5)	7–8
<i>Bifidobacterium</i> spp.	lg КОЕ/г	7,1 (6,1–7,6)	9–10
<i>Escherichia coli</i>	lg КОЕ/г	6,0 (5,0–6,4)	6–8
<i>Bacteroides</i> spp.	lg КОЕ/г	8,7 (7,8–9,1)	9–12
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	lg КОЕ/г	7,8 (6,2–8,0)	8–11
Соотношение <i>Bacteroides fragilis</i> / <i>Faecalibacterium prausnitzii</i>		10,0 (10,0–100,0)	0,01–100
<i>Klebsiella</i> spp.	lg КОЕ/г	4,0 (4,0–6,0)	Не более 4
<i>Candida</i> spp.	lg КОЕ/г	4,0 (4,0–5,0)	Не более 4
<i>Staphylococcus aureus</i>	lg КОЕ/г	2,0 (2,0–4,0)	Не более 4

Анализ результатов исходного анкетирования с использованием шкалы “SF-36 Health Status Survey” показал, что оба компонента здоровья «Физический компонент здоровья (Physical Health – PH)» и «Психологический компонент здоровья (Mental Health – MH)» нарушались достаточно выражено:

- медианное значение показателей «Физический компонент здоровья (Physical Health – PH)» – 38,02 (35,93–40,46) баллов, самые большие отклонения значений от нормы были обнаружены в: «Общее состояние здоровья (General

Health – GH)» – медиана 40,00 (35,00–45,00) баллов и «Интенсивность боли (Bodily Pain – BP)» – 41,00 (32,00–44,00) баллов;

- медианное значение показателей «Психологический компонент здоровья (Mental Health – MH)» – 35,26 (32,54–39,28) баллов, наибольшие отклонения значений от нормы были обнаружены в: «Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (Role Emotional – RE)» – медиана 33,50 (33,50–66,50) баллов и «Социальное функционирование (Social Functioning – SF)» – 37,50 (37,50–50,00) баллов.

Динамика клиничко-лабораторных показателей на фоне лечения в группе 1

На фоне проводимой терапии антибиотиком (доксциклин) на протяжении 4 недель изменения показателей крови как в клиническом, так и биохимическом анализах не наблюдалось.

Характеристика количественной оценки состояния микробиоты кишечника исходно и через 4 недели лечения на фоне антибактериальной терапии и антибактериальной терапии + псиллиум у больных целиакией с акне представлена на рисунке 1.

Рисунок 1. Количественная оценка состояния микробиоты кишечника в 1 группе исходно и через 4 недели лечения

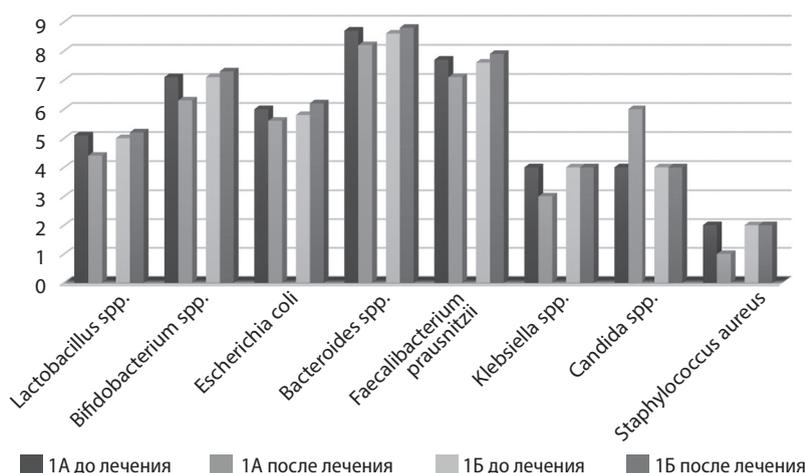


Таблица 2. Данные количественного анализа микробиоты толстой кишки у пациентов больных целиакией в 1 группе исходно и через 4 недели лечения (lg эквивалента КОЕ/г кала)

Показатели	Подгруппы	Подгруппа 1А, (n=20)				Подгруппа 1Б, (n=20)			
		Ед. изм.	До лечения Me (Q ₁ -Q ₃)	Через 4 недели Me (Q ₁ -Q ₃)	P	До лечения Me (Q ₁ -Q ₃)	Через 4 недели Me (Q ₁ -Q ₃)	P	
1	Общая бактериальная масса	lg КОЕ/г	12,00 (11,00–12,00)	11,00 (10,00–12,00)	0,014	12,00 (10,5–12,00)	12,00 (11,00–12,00)	0,583	
2	<i>Lactobacillus spp.</i>	lg КОЕ/г	5,1 (4,1–5,4)	4,4 (3,9–5,0)	0,025	5,0 (4,2–5,6)	5,2 (4,4–5,4)	0,487	
3	<i>Bifidobacterium spp.</i>	lg КОЕ/г	7,1 (6,2–7,4)	6,3 (5,6–7,1)	0,011	7,1 (6,0–7,6)	7,3 (6,2–7,8)	0,401	
4	<i>Escherichia coli</i>	lg КОЕ/г	6,0 (5,0–6,2)	5,6 (4,7–6,4)	0,111	5,8 (5,2–6,4)	6,2 (5,2–6,7)	0,067	
5	<i>Bacteroides spp.</i>	lg КОЕ/г	8,7 (7,8–9,1)	8,2 (7,2–8,8)	0,257	8,6 (7,8–9,0)	8,8 (8,1–9,2)	0,524	
6	<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	lg КОЕ/г	7,7 (6,3–8,0)	7,1 (5,8–7,8)	0,014	7,6 (6,0–8,1)	7,9 (6,2–8,4)	0,099	
7	Соотношение <i>Bacteroides fragilis</i> / <i>Faecalibacterium prausnitzii</i>		10,0 (10,0–100,0)	10,0 (10,0–100,0)	0,184	10,0 (10,0–100,0)	10,0 (10,0–100,0)	0,451	
8	<i>Klebsiella spp.</i>	lg КОЕ/г	4,0 (4,0–6,0)	3,0 (3,0–5,0)	<0,001	4,0 (4,0–6,0)	4,0 (4,0–6,0)	1,000	
9	<i>Candida spp.</i>	lg КОЕ/г	4,0 (4,0–5,0)	6,0 (5,0–7,0)	<0,001	4,0 (4,0–5,0)	4,0 (4,0–5,0)	1,000	
10	<i>Staphylococcus aureus</i>	lg КОЕ/г	2,0 (2,0–4,0)	1,0 (1,0–2,0)	<0,001	2,0 (2,0–4,0)	2,0 (2,0–4,0)	1,000	

Рисунок 2. Динамика желудочной диспепсии в подгруппе 1А до и после лечения антибиотиком в сочетании с псиллиумом

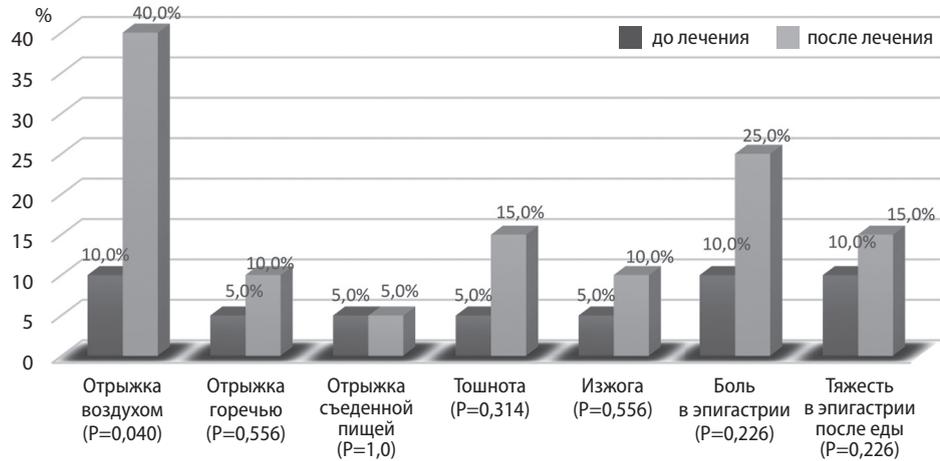


Рисунок 3. Динамика кишечной диспепсии в подгруппе 1А до и после лечения антибиотиком в сочетании с псиллиумом

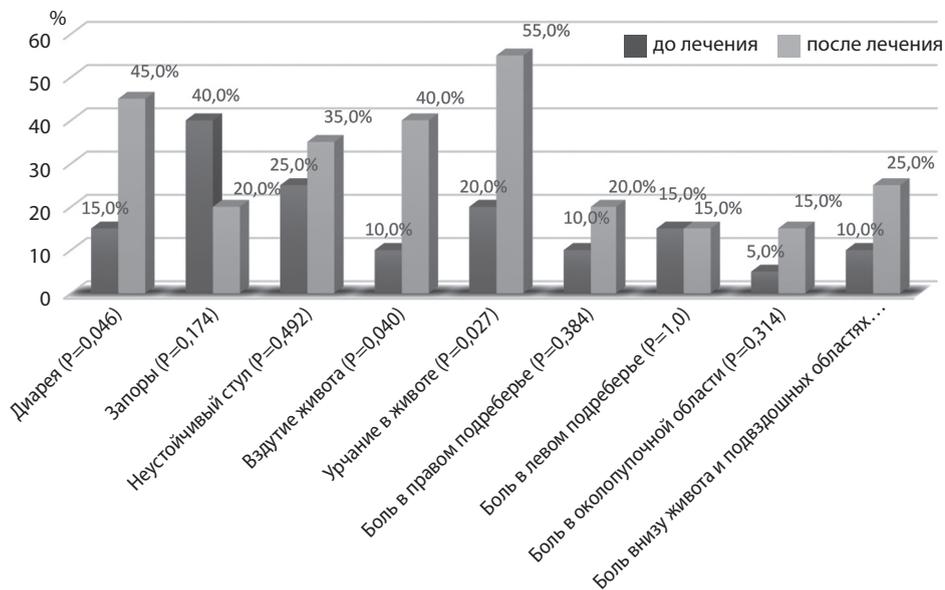
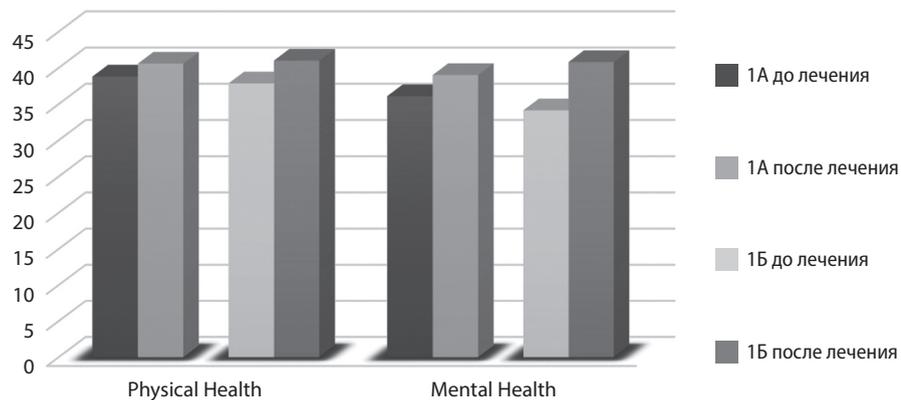


Рисунок 4. Показатели качества жизни (по опроснику SF-36) до лечения и после лечения у пациентов 1 группы, в зависимости от терапии



Из представленных в таблице 2 данных, значимые изменения микрофлоры кишечника наблюдались только в подгруппе 1А:

- уменьшение содержания: *Lactobacillus spp.* с 5,1 (4,1–5,4) до 4,4 (3,9–5,0) (P = 0,025), *Bifidobacterium spp.* с 7,1 (6,2–7,4) до 6,3 (5,6–7,1) (P = 0,011), *Faecalibacterium prausnitzii* с 7,7 (6,3–8,0) до 7,1 (5,8–7,8) (P = 0,014), *Klebsiella spp.* с 4,0 (4,0–6,0) до 3,0 (3,0–5,0) (P < 0,001), *Staphylococcus aureus* с 2,0 (2,0–4,0) до 1,0 (1,0–2,0) (P < 0,001).

- увеличение содержания: *Candida spp.* с 4,0 (4,0–5,0) до 6,0 (5,0–7,0) (P < 0,001),

Анализ субъективных расстройств в динамике, до и после лечения показал, что на фоне приёма антибиотика явления кишечной (рисунок 3) и желудочной диспепсии (рисунок 2) нарастали в подгруппе 1А без приёма пребиотика, в то время как подгруппе 1Б с комбинацией антибиотика и псиллиума состояние оставалось стабильным, без значимых сдвигов в сторону ухудшения.

Важным показателем оценки эффективности лечения является оценка качества жизни.

Как видно из представленных данных на фоне проведённой терапии отмечалась положительная динамика в виде улучшения показателей физического компонента здоровья (Physical Health – PH) в подгруппе 1А с 38,81 (36,90–41,01) до 40,58

(39,20–43,23) баллов (P = 0,043) и 1Б с 37,86 (35,97–40,45) до 41,10 (39,09–45,55) баллов (P = 0,002), а также психологического компонента здоровья (Mental Health – MH) в подгруппе 1А с 36,10 (36,90–41,01) до 39,01 (39,20–43,23) баллов (P = 0,043) и 1Б с 34,14 (32,97–38,79) до 40,81 (35,89–45,13) баллов (P = 0,001).

Динамика клинико-лабораторных показателей на фоне лечения в группе 2

При анализе показателей крови на фоне лечения системным ретиноидом (изотретиноином) значимых изменений в клиническом анализе крови выявлено не было.

Что касается биохимического анализа крови обращало на себя внимание повышение следующих показателей в подгруппе 2А: медианное значение АЛТ изменилось с 31,40 (28,50–38,00) до 39,10 (32,55–43,20) ед/л (P = 0,004), АСТ с 27,90 (21,55–32,55) до 35,40 (26,90–39,55) ед/л (P = 0,017), глюкозы с 5,21 (4,69–5,35) до 5,54 (5,05–5,68) ммоль/л (P = 0,013), триглицеридов с 1,67 (1,42–1,98) до 2,06 (1,78–2,33) ммоль/л (P = 0,001), общего холестерина с 4,39 (4,17–4,65) до 4,92 (4,72–5,28) ммоль/л (P < 0,001), ЛПНП с 2,74 (2,53–3,00) до 3,04 (2,85–3,25) ммоль/л (P = 0,024), однако данные отклонения от нормы не превышали значений, отвечающих критериям отмены терапии, в связи с чем пациенты продолжили участие в исследовании. Напротив, в подгруппе 2Б эти показатели на протяжении лечения значимо не менялись: АЛТ с 30,55 (28,15–35,30) до 34,00 (29,37–37,35) ед/л (P = 0,139), АСТ с 27,90 (20,87–31,57) до 29,70 (24,42–34,75) ед/л (P = 0,245), глюкозы с 5,01 (4,52–5,40) до 5,03 (4,85–5,30) ммоль/л (P = 0,372), триглицеридов с 1,67 (1,53–2,07) до 1,93 (1,74–2,17) ммоль/л (P=0,080), общего холестерина с 4,37 (4,22–4,73) до 4,63 (4,741–4,89) ммоль/л (P = 0,054), ЛПНП с 2,80 (2,23–3,04) до 2,82 (2,56–3,17) ммоль/л (P = 0,354).

Для оценки микробного пейзажа кишечника проводилась количественная оценка состояния микробиоты кишечника до и через 24 недели лечения системным ретиноидом, его результаты представлены на рисунке 5.

По результатам проведённого исследования в подгруппах 2А и 2Б до лечения системным ретиноидом было установлено нарушение состояния кишечного микробиоценоза.

Из представленных в таблице 3 данных, значимые изменения микрофлоры кишечника наблюдались только в подгруппе 2Б:

- увеличение содержания: *Lactobacillus spp.* с 5,4 (4,2–5,8) до 6,2 (5,0–6,4) (P = 0,001), *Bifidobacterium spp.* с 7,2 (6,1–7,6) до 7,8 (7,0–8,2) (P = 0,003), *Escherichia coli* с 6,0 (5,2–6,4) до 6,7 (5,8–7,2) (P = 0,012), *Faecalibacterium prausnitzii* с 8,1 (6,0–8,6) до 9,0 (7,2–9,1) (P = 0,005);
- уменьшение содержания: *Klebsiella spp.* с 4,0 (4,0–6,0) до 2,0 (2,0–4,0) (P < 0,001), *Candida spp.* с 4,0 (4,0–5,0) до 2,0 (2,0–4,0) (P < 0,001), *Staphylococcus aureus* с 2,0 (2,0–4,0) до 0,5 (0,0–2,0) (P < 0,001).

Анализ субъективных расстройств в динамике, до и после лечения показал, что на фоне приёма системного ретиноида явления желудочной (рисунок 6) и кишечной диспепсии (рисунок 7) уменьшились в подгруппе 2Б с комбинацией системного ретиноида и псиллиума, в то время как в подгруппе 2А без приёма пребиотика состояние оставалось стабильным, без значительных изменений.

Далее у пациентов 2 группы были проанализированы показатели качества жизни по опроснику SF-36 “Health Status Survey” (рисунок 8).

Анализ показателей качества жизни на фоне проведённой терапии системным ретиноидом показал положительную динамику в виде улучшения показателей физического компонента здо-

Рисунок 5. Количественная оценка состояния микробиоты кишечника во 2 группе

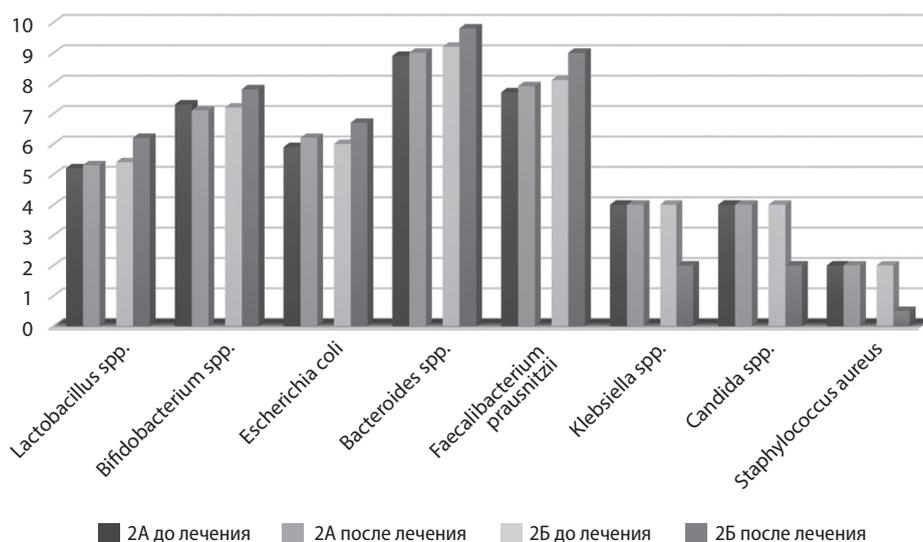


Таблица 3.

Данные количественного анализа микробиоты толстой кишки у пациентов больных целиакией в 2 группе исходно и через 24 недели лечения (lg эквивалента КОЕ/г кала)

Показатели		Подгруппы		Подгруппа 2А, (n=21)		Подгруппа 2Б, (n=22)		
		Ед. изм.	До лечения Me (Q ₁ -Q ₃)	Через 24 недели Me (Q ₁ -Q ₃)	P	До лечения Me (Q ₁ -Q ₃)	Через 24 недели Me (Q ₁ -Q ₃)	P
1	Общая бактериальная масса	lg КОЕ/г	12,0 (10,5-12,0)	11,5 (10,0-12,0)	0,317	11,5 (10,0-12,0)	12,0 (11,5-13,0)	0,001
2	<i>Lactobacillus spp.</i>	lg КОЕ/г	5,2 (4,1-5,4)	5,3 (4,0-5,6)	0,722	5,4 (4,2-5,8)	6,2 (5,0-6,4)	0,001
3	<i>Bifidobacterium spp.</i>	lg КОЕ/г	7,3 (6,2-7,4)	7,1 (5,9-7,3)	0,453	7,2 (6,1-7,6)	7,8 (7,0-8,2)	0,003
4	<i>Escherichia coli</i>	lg КОЕ/г	5,9 (5,2-6,1)	6,2 (5,1-6,8)	0,369	6,0 (5,2-6,4)	6,7 (5,8-7,2)	0,012
5	<i>Bacteroides spp.</i>	lg КОЕ/г	8,9 (8,1-9,1)	9,0 (8,0-9,6)	0,412	9,2 (7,8-9,4)	9,8 (8,6-10,0)	0,028
6	<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	lg КОЕ/г	7,7 (6,3-8,0)	7,9 (6,0-8,1)	0,433	8,1 (6,0-8,6)	9,0 (7,2-9,1)	0,005
7	Соотношение <i>Bacteroides fragilis</i> / <i>Faecalibacterium prausnitzii</i>		10,0 (10,0-100,0)	10,0 (10,0-100,0)	0,805	10,0 (10,0-100,0)	10,0 (10,0-10,0)	0,309
8	<i>Klebsiella spp.</i>	lg КОЕ/г	4,0 (4,0-6,0)	4,0 (4,0-6,0)	1,000	4,0 (4,0-6,0)	2,0 (2,0-4,0)	<0,001
9	<i>Candida spp.</i>	lg КОЕ/г	4,0 (4,0-5,0)	4,0 (4,0-5,0)	1,000	4,0 (4,0-5,0)	2,0 (2,0-4,0)	<0,001
10	<i>Staphylococcus aureus</i>	lg КОЕ/г	2,0 (2,0-4,0)	2,0 (2,0-4,0)	1,000	2,0 (2,0-4,0)	0,5 (0,0-2,0)	<0,001

Рисунок 6.

Динамика желудочной диспепсии в подгруппе 2Б до и после лечения системным ретиноидом в сочетании с псиллиумом

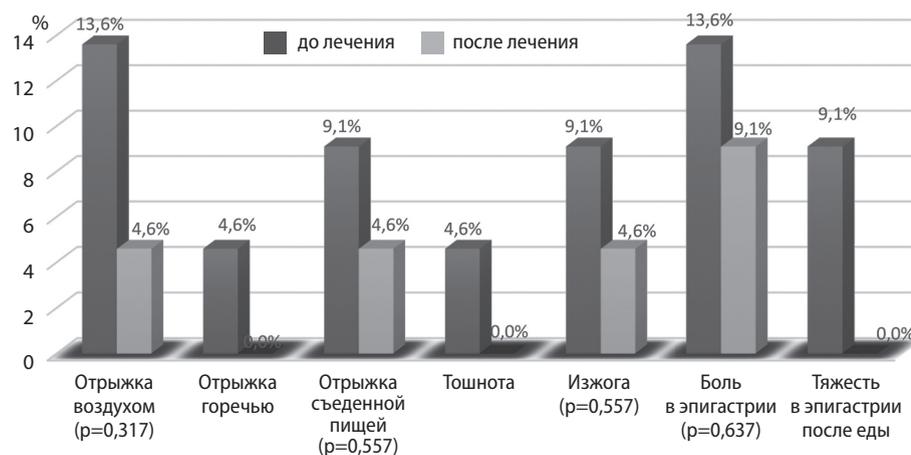


Рисунок 7.

Динамика кишечной диспепсии в подгруппе 2Б до и после лечения системным ретиноидом в сочетании с псиллиумом

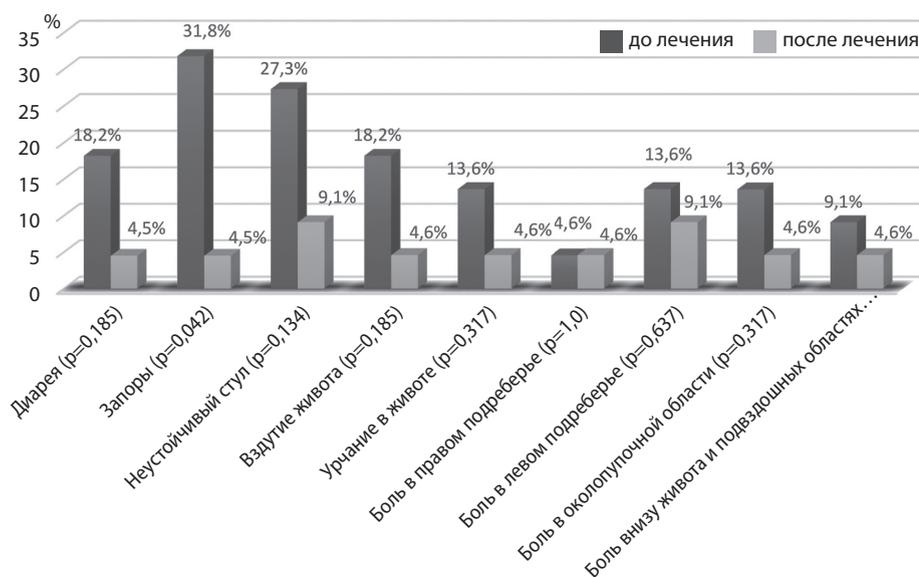
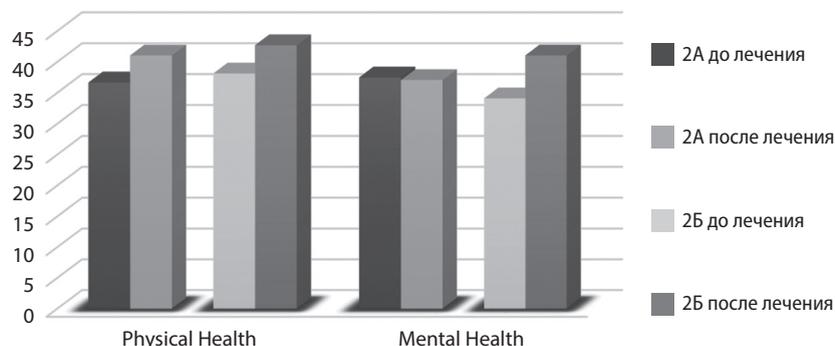


Рисунок 8.
Показатели качества жизни (по опроснику SF-36) до лечения и после лечения у пациентов 2 группы, в зависимости от терапии



ровья (Physical health – PH) в подгруппе 2А с 36,67 (35,04–39,82) до 41,03 (38,17–43,40) баллов ($P = 0,011$) и подгруппе 2Б с 38,13 (35,12–41,67) до 42,70 (40,57–46,95) баллов ($P < 0,001$), а также психологического компонента здоровья (Mental Health – MH) в подгруппе 2А с 37,49 (32,58–40,68) до 37,06 (33,47–43,60) баллов ($P = 0,479$) и подгруппе 2Б с 34,09 (32,53–37,59) до 41,05 (37,90–44,17) баллов ($P < 0,001$). Таким образом более выраженная поло-

жительная динамика показателей качества жизни была в подгруппе 2Б

Что касается оценки состояния кожи обе группы продемонстрировали хорошую эффективность в отношении терапии акне с незначительным превалированием подгрупп с использованием пребиотика псиллиума. Состояние кожи расценивалось, как улучшение при снижении дерматологического индекса акне (ADI), не менее чем на 50%.

Обсуждение

Такое заболевание как целиакия характеризуется нарушением кишечного микробиоценоза не зависимо от соблюдения безглютеновой диеты. На фоне растущей во всём мире заболеваемости целиакией встаёт вопрос о необходимости адаптировать уже существующие стандартные схемы лечения с использованием антибиотиков и системных ретиноидов для этих пациентов.

Предложенная комбинированная схема лечения акне средней и тяжёлой степени тяжести у пациентов с целиакией включающая помимо

антибиотиков или системных ретиноидов псиллиум, способствовала повышению эффективности и переносимости терапии, значительному снижению частоты побочных явлений и улучшению качества жизни больных. Достигнутые положительные результаты, несомненно, связаны с многообразием эффектов псиллиума, которые оказывают комплексное воздействие, что позволяет рационально использовать принцип многоцелевой монотерапии у больных с внекишечными проявлениями целиакии, в том числе при лечении акне.

Выводы

Таким образом при лечении акне у пациентов с целиакией такими препаратами, как доксициклин и изотретиноин, в дополнение к терапии может

быть рекомендован препарат псиллиум для коррекции нарушения микробиоценоза кишечника на весь период лечения.

Литература | References

- Fan Y., Pedersen O. Gut microbiota in human metabolic health and disease. *Nat Rev Microbiol.* 2021;19(1):55–71. doi:10.1038/s41579-020-0433-9
- Gomaa E. Z. Human gut microbiota/microbiome in health and diseases: a review. *Antonie Van Leeuwenhoek.* 2020;113(12):2019–2040. doi:10.1007/s10482-020-01474-7
- Sitkin S.I., Vakhitov T. Ya., Tkachenko E. I. et al. Gut microbiota in ulcerative colitis and celiac disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2017;(1):8–30. (In Russ.)
Ситкин С. И., Вахитов Т. Я., Ткаченко Е. И. и соавт. Микробиота кишечника при язвенном колите и целиакии. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2017;(1):8–30.
- Bowe W., Patel N. B., Logan A. C. Acne vulgaris, probiotics and the gut-brain-skin axis: from anecdote to translational medicine. *Benef Microbes.* 2014;5(2):185–199. doi:10.3920/BM2012.0060
- Volkova L.A., Khalif I. L., Kabanova I. N. Vliiane disbakterioza kishhechnika na techenie vul'garnykh ugrei [Impact of the impaired intestinal microflora on the course of acne vulgaris]. *Klin Med (Mosk).* 2001;79(6):39–41. (In Russ.)
Волкова Л. А., Халиф И. Л., Кабанова В. В. Влияние дисбактериоза кишечника на течение вульгарных угрей. *Клин Мед (Моск).* 2001;79(6):39–41.
- Oreshko L. S. Historical and clinical aspects of celiac disease. *Saint-Petersburg:* 2011. 108 p. (In Russ.)
Орешко Л. С. Исторические и клинические аспекты целиакии: монография. СПб.: СПб ГМА им. И. И. Мечникова; 2011. 108 с.
- Sitkin S.I., Vakhitov T. Ya., Tkachenko E. I., et al. Dysbiosis in ulcerative colitis and celiac disease and its therapeutic correction by butyric acid plus inulin. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2017;(6):77–98. (In Russ.)

- Ситкин С. И., Вахитов Т. Я., Ткаченко Е. И. и соавт. Дисбиоз кишечника при язвенном колите и целиакии и его терапевтическая коррекция с помощью масляной кислоты в комбинации с инулином. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2017;(6):77–98.
8. Thiboutot D., Zaenglein A. Pathogenesis, clinical manifestations, and diagnosis of acne vulgaris. *UpToDate*. 2020. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-clinical-manifestations-and-diagnosis-of-acne-vulgaris>. (Access: 05.05.2020)
 9. Thiboutot D. M., Dréno B., Abanmi A., 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. doi:10.1016/j.jaad.2017.09.078
 10. Federal clinical guidelines. Acne vulgaris 2020. Available at: Brzezinski P., Borowska K., Chiriac A., Smigielski J. Adverse effects of isotretinoin: A large, retrospective review. *Dermatol Ther*. 2017;30(4):10.1111/dth.12483. doi:10.1111/dth.12483
 11. Kim S., Covington A., Pamer E. G. The intestinal microbiota: Antibiotics, colonization resistance, and enteric pathogens. *Immunol Rev*. 2017;279(1):90–105. doi:10.1111/imr.12563
 12. Shevyakov M. A., Antibiotic-associated diarrhea and intestinal candidiasis: treatment and prevention. *Antibiotiki i khimioterapiya*. 2004;49(10):26–29. (In Russ.)
Шевяков М. А. Антибиотико-ассоциированная диарея и кандидоз кишечника: возможности лечения и профилактики. *Антибиотики и химиотерапия*. 2004;49(10):26–29.
 13. Ledentsova S. S., Seliverstov P. V., Sitkin S. I., Radchenko V. G. The potential to increase the efficacy and tolerability of antimicrobial therapy of acne in standard treatment regimens. *Lechashchii vrach*. 2018;(5):41–46. (In Russ.)
Леденцова С. С., Селиверстов П. В., Ситкин С. И., Радченко В. Г. Возможности повышения эффективности и переносимости антимикробной терапии акне в стандартных схемах лечения. *Лечащий врач*. 2018;(5):41–46.
 14. Deehan E. C., Zhang Z., Riva A., et al. Elucidating the role of the gut microbiota in the physiological effects of dietary fiber. *Microbiome*. 2022;10(1):77. Published 2022 May 13. doi:10.1186/s40168-022-01248-5
 15. Instructions for the use of the drug Aknecutan for medical use. (In Russ.) Available at: https://www.vidal.ru/drugs/acnecutan__21711. (Access: 05.05.2020)
Инструкция по применению лекарственного препарата Акнекутан для медицинского применения. Режим доступа: https://www.vidal.ru/drugs/acnecutan__21711.
 16. Bershad S., Rubinstein A., Paterniti J. R., et al. Changes in plasma lipids and lipoproteins during isotretinoin therapy for acne. *N Engl J Med*. 1985;313(16):981–985. doi:10.1056/NEJM198510173131604
 17. Shenoy C., Shenoy M. M., Rao G. K. Dyslipidemia in Dermatological Disorders. *N Am J Med Sci*. 2015;7(10):421–428. doi:10.4103/1947-2714.168657
 18. Instructions for the use of the drug Mukofalk for medical use. (In Russ.) Available at: https://www.vidal.ru/drugs/mucofalk__19050 (Access: 05.05.2020)
Инструкция по применению лекарственного препарата Мукофальк для медицинского применения. Режим доступа: https://www.vidal.ru/drugs/mucofalk__19050
 19. Tsurtsunia D. B., Prikhodko E. M., Teterina L. A., et al. Dietary fibers in the correction of dyslipidemia. *Vrach*. 2016;(9):29–37. (In Russ.)
Цурцунья Д. Б., Приходько Е. М., Тетерина Л. А. и соавт. Пищевые волокна в коррекции дислипидемии. *Врач*. 2016;(9):29–37.
 20. Radchenko V. G., Seliverstov P. V., Sitkin S. I., et al. Dietary fiber. Practical experience: textbook. Moscow: Prima Print. 2017. 68 p. (In Russ.)
Радченко В. Г., Селиверстов П. В., Ситкин С. И. и соавт. Пищевые волокна. Опыт практического применения: учебное пособие. – М.: Прима Принт, 2017. 68 с. ISBN 978-5-9907557-8-9.
 21. Radchenko V. G., Safronenkova I. G., Seliverstov P. V. et al. Dietary fiber (Mucofalk®) in clinical practice. *Gastroenterologiya Sankt-Peterburga*. 2010;(1):7–13. (In Russ.)
Радченко В. Г., Сафроненкова И. Г., Селиверстов П. В. и соавт. Пищевые волокна (Мукофальк®) в клинической практике. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. 2010;(1):7–13.
 22. Radchenko V. G., Safronenkova I. G., Seliverstov P. V., et al. Alimentary fibers in clinical practice. *Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, gepatologii*. 2010;(1):20–27. (In Russ.)
Радченко В. Г., Сафроненкова И. Г., Селиверстов П. В. и соавт. Пищевые волокна в клинической практике. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2010;(1):20–27.
 23. Komissarenko I. A., Levchenko S. V., Silvestrova S. Yu., et al. Multipurpose psyllium monotherapy in patients with diverticular disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2012;(3):62–67. (In Russ.)
Комиссаренко И. А., Левченко С. В., Сильвестрова С. Ю. и соавт. Многоцелевая монотерапия псиллиумом больных дивертикулярной болезнью. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2012;(3):62–67.
 24. Parfenov A. I., Bykova S. V., Sabel'nikova E. A., et al. All-Russian Consensus on Diagnosis and Treatment of Celiac Disease in Children and Adults. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2017;89(3):94–107. (In Russ.) doi:10.17116/terarkh201789394-107.
Парфенов А. И., Быкова С. В., Сабельникова Е. А. и соавт. Всероссийский консенсус по диагностике и лечению целиакии у детей и взрослых. *Терапевтический архив*. 2017;89(3):94–107. doi:10.17116/terarkh201789394-107