



ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ТА СТУПЕНЯ ВАЖКОСТІ АКНЕ ЗІ СТАНОМ МІКРОБІОТИ ШКІРИ І ПОРОЖНИНИ ТОВСТОЇ КИШКИ

Дашко М.О. ORCID: 0000-0001-6441-5326

Сизон О.О. ORCID: 0000-0002-7011-2521

Вольбин С.В. ORCID: 0000-0001-5066-3951

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

Кафедра дерматології, венерології

Ключові слова: акне, мікробіота шкіри, мікробіота порожнини товстої кишки

Для цитування: Дашко М.О., Сизон О.О., Вольбин С.В. Взаємозв'язок клінічного перебігу та ступеня важкості акне зі станом мікробіоти шкіри і порожнини товстої кишки. Львівський медичний часопис. 2023. Т. 29. № 1-2. С. 87-100. DOI: <https://doi.org/10.25040/aml2023.1-2.087>

Для кореспонденції: Дашко Маріанна Олегівна, доцент кафедри дерматології, венерології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, м. Львів, вул. Пекарська, 69
e-mail: mariannadashko@gmail.com

Стаття надійшла: 26.03.2023 **Прийнята до друку:** 21.05.2023

RELATIONSHIP BETWEEN THE ACNE CLINICAL COURSE AND SEVERITY AND THE STATE OF MICROBIOTA OF THE SKIN AND LARGE INTESTINE

Marianna Dashko ORCID: 0000-0001-6441-5326

Orysya Syzon ORCID: 0000-0002-7011-2521

Svitlana Volbyn ORCID: 0000-0001-5066-3951

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Department of Dermatology, Venereology

Keywords: skin microbiota, microbiota of the large intestine

For citation: Dashko M, Syzon O, Volbyn S. Relationship between the acne clinical course and severity and the state of microbiota of the skin and large intestine. Acta Medica Leopoliensia. 2023;29(1-2):87-100.

DOI: <https://doi.org/10.25040/aml2023.1-2.087>

For correspondence: Dashko Marianna, MD, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Dermatology, Venereology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University. 79010 Lviv, 69 Pekarska str.
e-mail: mariannadashko@gmail.com

Received: March 26, 2023 **Accepted:** May 21, 2023

Реферат

Високий рівень захворюваності акне, схильність до хронічного перебігу з формуванням резистентності до лікування, частий розвиток глибоких форм визначають важливе медичне та соціальне значення проблеми.

Мета - вивчити та оцінити ступінь змін мікробіоценозу шкіри і порожнини товстої кишки у хворих з вузровою хворобою залежно від їх клінічного перебігу.

Матеріал і методи. Під нашим спостереженням перебувало 85 хворих з вузровою хворобою віком від 18 до 45 років, з них 49 (57,65±5,36%) осіб жіночої та 36 (42,35±5,36%) - чоловічої статі і 35 практично здорових осіб (донорів) подібного віку, які ввійшли до контрольної групи. Склад мікробіоти шкіри і порожнини товстої кишки досліджували бактеріологічним методом.

Результати й обговорення. Встановлено, що у хворих з акне вірогідно менший вміст у товстій кишці біфідо- та лактобактерій, бактероїдів та загальної кіль-

Abstract

A high incidence of acne, tendency to its chronic course with the formation of resistance to treatment and frequent development of deep forms determine an important medical and social significance of the problem.

Aim. To study and evaluate the degree of changes in the microbiocenosis of the skin and large intestine in patients with acne, depending on their clinical course.

Materials and Methods. We examined 85 patients with acne, aged 18 to 45 years, 49 (57.65±5.36%) women, 36 (42.35±5.36%) men and 35 apparently healthy persons who made up the control group. The composition of microbiota of the skin and large intestine was examined using a bacteriological method.

Results and Discussion. It was found that there is a significantly lower content of bifidobacteria and lactobacilli, bacterioids and total E. coli count in the large intestine in patients with acne associated with a higher

кості кишкової палички на тлі більшої кількості кишкової палички з ферментними властивостями, умовно патогенних ентеробактерій, ентерококів та грибків роду кандиди. При застосуванні непараметричного дисперсійного аналізу Фрідмана встановлено наявність вірогідної різниці між частотою виявлення стану нормоценозу і ступенем дисбіозу порожнини товстої кишки і розвитком клінічних форм акне. При цьому у хворих з комедонними формами акне вірогідно частіше виявляли стан нормоценозу, а папульозні і вузлуваті форми вірогідно частіше виникали у хворих із проявами різного ступеня дисбіозу. У мікробіоценозі шкіри у хворих на акне було виявлено збільшення обсіменіння асоціаціями *Streptococcus α Haemoliticus* + *Staphylococcus Haemoliticus* + *Micrococcus*, *Streptococcus β Haemoliticus* + *Staphylococcus Aureus* + *E.Coli* + *Candida albicans* і значне збільшення росту *Streptococcus α Haemoliticus*, *Staphylococcus Haemoliticus*, *Staphylococcus aureus*, причому всі вищезазвані мікроорганізми не висівались в осіб контрольної групи.

Висновок. В обстежених хворих з акне встановлено зміни показників мікробіоценозу шкіри та порожнини товстої кишки якісного та кількісного характеру, які залежать від клінічного перебігу дерматозу, що і вказує на необхідність додаткового обстеження таких пацієнтів з метою призначення патогенетично обгрунтованої терапії.

Вступ

Вугрова хвороба (акне) - хронічний рецидивуючий дерматоз, який посідає одне з провідних місць у структурі дерматологічної патології, особливо в осіб молодого працездатного віку, є частою причиною стійких рубцевих змін шкіри, негативно впливає на психоемоційний стан хворих, якість їх життя та працездатність. Високий рівень захворюваності на акне, схильність до хронічного перебігу з формуванням резистентності до лікування, частий розвиток глибоких форм визначають важливе медичне та соціальне значення проблеми. [1,2,3]. У зв'язку з цим, з'ясування достовірно значущих патогенетичних чинників вугрової хвороби з метою удосконалення методів її лікування та профілактики є одним із актуальних завдань сучасної дерматології.

У наукових працях вітчизняних і зарубіжних авторів є вказівки на взаємозв'язок розвитку, клінічного перебігу та ступеня важкості акне зі станом мікробіоти шкіри і порожнини товстої кишки [5,6,7,8]. В останні

amount of *E. coli* with enzyme properties, conditionally pathogenic enterobacteria, enterococci and fungi of the genus *Candida*. When using Friedman's non-parametric analysis of variance, it was found that there is a statistically significant difference between the frequency of detection of normocenosis and the stage of the large intestinal dysbiosis and the development of clinical forms of acne. At that, normocenosis was detected more often in patients with comedonal acne, while papular and nodular acne occurred more often in patients with manifestations of different stages of dysbiosis. An increase in seeding with associations of the alpha-hemolytic streptococcus + *Staphylococcus haemolyticus* + *Micrococcus*, beta-hemolytic streptococcus + *Staphylococcus aureus* + *E.Coli* + *Candida albicans* and a significant increase in the growth of alpha-hemolytic streptococcus, *Staphylococcus haemoliticus* and *Staphylococcus aureus* were found in the microbiocenosis of the skin in patients with acne. At that, all of the above microorganisms were not cultured in the patients of the control group.

Conclusion. The qualitative and quantitative changes in the parameters of microbiocenosis of the skin and large intestine, which depend on the clinical course of dermatosis, were found in the examined patients with acne. This indicates the need for additional examination of such patients with the aim of prescribing a pathogenetically substantiated therapy.

роки істотна увага приділяється вивченню ролі хронічної фокальної інфекції в патогенезі акне, зокрема дисбіозу кишківника, в якості однієї з ймовірних причин розвитку у таких пацієнтів вторинного імунodefіцитного стану [3,4,9]. Водночас якісні та кількісні зміни мікробіоценозу шкіри, приводять до зниження місцевої антимікробної резистентності організму, причому найбільш суттєві порушення найчастіше виявляють у осіб з важкими часто рецидивуючими формами захворювання [10,11,12,13,14]. Все це визначає актуальність встановлення можливої взаємозалежності між ступенем та характером змін біоценозу шкіри та кишківника у хворих з акне з метою уточнення патогенетичних ланок та удосконалення лікування даної категорії пацієнтів.

Мета роботи - вивчити та оцінити ступінь змін мікробіоценозу шкіри і порожнини товстої кишки у хворих з вугровою хворобою залежно від їх клінічного перебігу для розробки комплексного диференційованого патогенетично обгрунтованого лікування.

Матеріал і методи

Під нашим спостереженням перебувало 85 хворих з вугровою хворобою віком від 18 до 45 років, з них 49 ($57,65 \pm 5,36\%$) осіб жіночої та 36 ($42,35 \pm 5,36\%$) - чоловічої статі і 35 практично здорових осіб (донорів) подібного віку, які ввійшли до контрольної групи. Комплексне обстеження пацієнтів проводили після отримання письмової згоди, відповідно до принципів Гельсінкської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину та відповідних законів України, у рандомізований спосіб із попередньою стратифікацією за наявністю ВХ (Протокол надання медичної допомоги хворим на вульгарні вугрі, додаток до наказу МОЗ №312 від 08.05.2009). Критеріями включення у дослідження були: вік пацієнтів - 18 і більше років; наявність клінічних проявів акне. У дослідження не включалися хворі на ВХ, які на момент обстеження мали хронічні ендокринопатії.

Для визначення стану мікробіоти порожнини товстої кишки у хворих з акне досліджували клінічний матеріал - випорожнення пацієнтів. Якісний та кількісний склад мікробіоти порожнини товстої кишки досліджували бактеріологічним методом шляхом засіву завісини фекалій у стандартних розведеннях ізотонічного розчину натрію хлориду на стандартні диференційно-діагностичні та селективні поживні середовища, для оцінки ступеня дисбіозу кишечника застосовували відому класифікацію [6,7]. Вивчення мікробіоценозу шкіри проводили шляхом мікробіологічного дослідження складу мікрофлори шкіри методом змиву [15].

У роботі використано методи системного підходу та аналізу, структурно-логічного аналізу, обчислення середніх та відносних величин. Кількісні показники перевірялись на нормальність розподілу, які засвідчив гаусівський тип розподілу. Середні показники представлені як середнє арифметичне зі стандартним квадратичним відхиленням ($M \pm SD$). Отримані дані досліджень обробляли методами варіаційної статистики з викорис-

танням критеріїв Фішера та Стьюдента (t). За вірогідну приймали різницю середніх при $p < 0,05$. Для визначення частки розрховувався відсоток ознаки та середня похибка відсотка згідно з методом Вайда. Порівняння часток проведено за допомогою методу χ^2 . Залежність між показниками вважали вірогідною, якщо значення χ^2 перевищувало критичне. Статистичну обробку результатів досліджень проводили на персональному комп'ютері із застосуванням програм R-Studio [16].

Результати й обговорення

Згідно з клінічною класифікацією акне (G. Plewing, A. M. Kligman, 1994) у 44 ($51,76 \pm 5,42\%$) хворих діагностовано папульозну форму акне, в 30 ($35,29 \pm 5,18\%$) - комедонну, а в 11 ($12,94 \pm 3,64\%$) осіб - вузлувату. 38 ($44,71 \pm 5,39\%$) осіб хворіли акне до 1 року, а у 47 ($55,29 \pm 5,39\%$) осіб тривалість захворювання складала від 1 до 5 років. Розподіл пацієнтів за ступенями важкості акне представлено на Рис 1.

За даними опитування, у 35 ($41,18 \pm 5,34\%$) хворих з акне в анамнезі були епізоди захворювань органів травлення, однак без клінічних їх проявів на момент обстеження, проте Demodex folliculorum було знайдено у всіх вищезгаданих, особливо в пацієнтів з папульозною формою захворювання.

У хворих з акне та осіб контрольної групи визначали показники якісного та кількісного складу мікробіоти вмісту порожнини товстої кишки бактеріологічним методом, які наведено в Табл. 1.

Встановлено (Табл.1), що у хворих з акне вірогідно ($p < 0,05$) менший вміст у товстій кишці біфідо- та лактобактерій (відповідно: в 2,1 та 2,6 рази), бактероїдів (в 1,9 рази) та загальної кількості кишкової палички (в 2,6 рази) на тлі більшої кількості кишкової палички з ферментними властивостями, умовно патогенних ентеробактерій, ентерококів та грибків роду кандиди (відповідно: в 1,9; в 14,4; в 4,2 та в 3,2 рази) порівняно з аналогічними показниками контрольної групи.

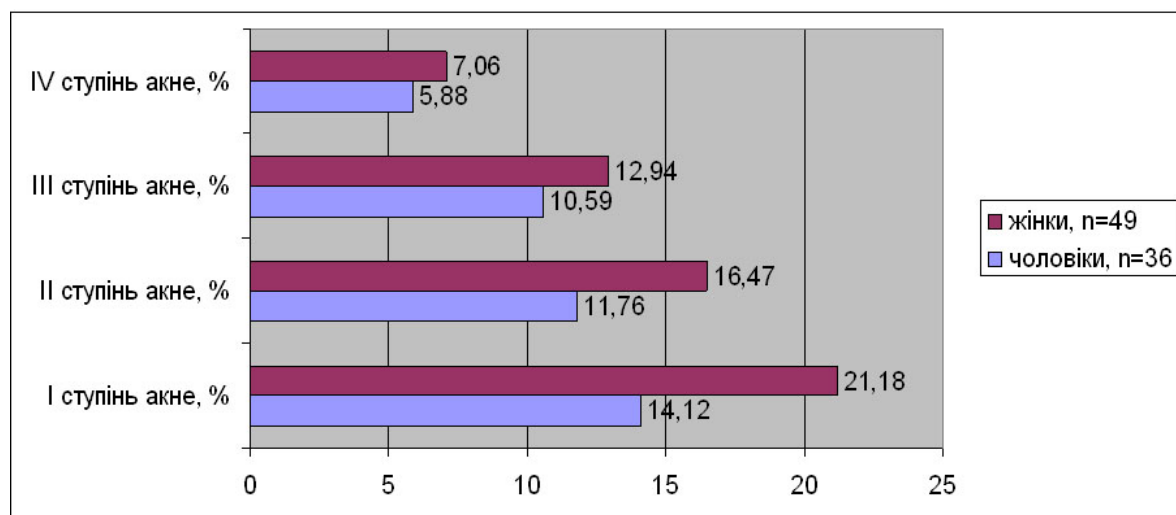


Рис. 1

Розподіл чоловіків та жінок з акне з різними ступенями захворюваннями

Згідно з результатами дослідження, лише у 1/5 частини (в 18 осіб - $21,18 \pm 4,43\%$) пацієнтів не виявлено змін мікробіоти вмісту порожнини товстої кишки, тоді як у більшості (в 67 осіб - $78,82 \pm 4,43\%$) обстежених хворих з акне встановлено наявність дисбіозу порожнини товстої кишки I - IV ступеня, що представлено на Рис. 2.

Розподіл обстежених хворих з акне з різним станом мікробіоти порожнини товстої кишки залежно від клінічної форми, глибини ураження та тривалості захворювання шкіри представлено в Табл. 2.

При бактеріологічному дослідженні калу у 85 хворих з акне встановлено, що у

хворих з папульозною формою акне ($n=44$) стан нормоценозу було діагностовано лише в 1 ($2,27\%$) пацієнта, дисбіоз I ступеня було виявлено в 9 ($20,45 \pm 6,08\%$), дисбіоз II ступеня - у 18 ($40,91 \pm 7,41\%$), дисбіоз III ступеня - у 13 ($29,55 \pm 6,88\%$) та дисбіоз IV ступеня - у 3 ($6,82 \pm 3,80\%$) осіб. У хворих з комедонною формою акне ($n=30$) стан нормоценозу товстої кишки діагностовано у 17 ($56,67 \pm 9,05\%$) хворих, дисбіоз I ступеня - у 7 ($23,32 \pm 7,72\%$), дисбіоз II, III та IV ступеня - у 2 ($6,67 \pm 4,55\%$).

Згідно з даними Табл. 3 в обстежених пацієнтів з вузлуватою формою акне ($n=11$) стану нормоценозу не було виявлено в жодного хворого, дисбіоз I ступеня виявлено в 3

Таблиця 1

Показники мікробіоти порожнини товстої кишки в обстежених хворих з акне, $M \pm m$

Показники мікробіоценозу товстої кишки	Хворі з акне, $n=85$	Контрольна група, $n=35$
Біфідобактерії	$(1,43 \pm 0,13) \times 10^7$ *	$(2,89 \pm 0,65) \times 10^7$
Лактобактерії	$(1,25 \pm 0,09) \times 10^7$ *	$(3,21 \pm 0,68) \times 10^7$
Бактероїди	$(1,05 \pm 0,04) \times 10^7$ *	$(2,05 \pm 0,12) \times 10^7$
Кишкова паличка (загальна кількість)	$(1,57 \pm 0,14) \times 10^6$ *	$(4,03 \pm 0,98) \times 10^6$
Кишкова паличка з слабковира-женими ферментативними властивостями	$5,61 \pm 1,41$ *	$3,02 \pm 1,11$
Лактозвід'ємна кишкова паличка	0	0
Гемолізуюча кишкова паличка	$0,95 \pm 0,24$ *	0
Патогенні ентеробактерії	0	0
Умовно патогенні ентеробактерії	$(14,3 \pm 4,03) \times 10^4$ *	$(1,01 \pm 0,01) \times 10^4$
Ентерококи	$(4,21 \pm 0,64) \times 10^6$ *	0
Стафілокок коагулозопозитивний	0	0
Стафілокок коагулазовід'ємний	$(1,22 \pm 0,63) \times 10^3$ *	$(4,54 \pm 2,01) \times 10^4$
Грибки роду кандиди	$(3,21 \pm 0,58) \times 10^4$ *	$(1,00 \pm 0,20) \times 10^4$

* - вірогідність різниці показників відносно групи контролю ($p < 0,05$)

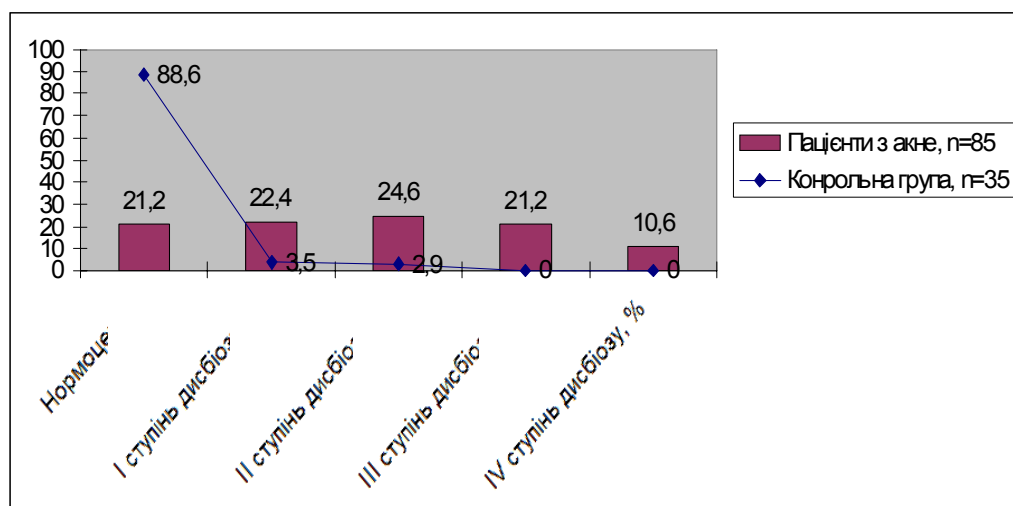


Рис. 2

Показники дисбіозу порожнини товстої кишки обстежених хворих з акне

(27,27±13,43%) осіб, II ступеня - в 1 (9,09±8,67%), III ступеня - в 3 (27,27±13,43%) та IV ступеня - в 4 (36,37±14,50%) хворих. При застосуванні непараметричного дисперсійного аналізу Фрідмана встановлено наявність вірогідної різниці між частотою виявлення стану нормоценозу і ступенем дисбіозу порожнини товстої кишки і розвитком клінічних форм акне. При цьому у хворих з комедонними формами акне вірогідно частіше виявляли стан нормоценозу, а папульозні і вузлуваті форми вірогідно частіше виникали у хворих із проявами різного ступеня дисбіозу (розрахункове значення - квадрату між хворими з комедонними формами акне та папульозними - 28,7, між хворими з комедонними формами акне та вузлуватими - 10,6; за критичного значення - 3,84), $p < 0,05$.

Також встановлено (Табл. 2), що лише у 16 (29,63±6,21%) пацієнтів із I-II ступенем важкості акне та у 2 (6,45%) пацієнтів із III-IV ступенем важкості акне реєструється стан нормоценозу порожнини товстої кишки. Водночас у більшості - у 38 (70,37±6,21%) осіб із легкою та середньою важкістю перебігу і у 29 (93,55±4,41%) хворих з важким і вкрай важким перебігом акне виявлено наявність дисбіозу порожнини товстої кишки I - IV ступенів. Аналіз показників мікробіоти порожнини товстої кишки у хворих легкою та середньою важкістю перебігу виявив дисбіоз I ступеня у 18 (33,33±6,42%) осіб, II ступеня - у

17 (31,48±6,32%), III ступеня - у 3 (5,56±3,12%), а хворих з важким та край важким перебігом дисбіоз I ступеня встановлено у 1 (3,23%) осіб, II ступеня - у 4 (12,90±6,02%), III ступеня - у 15 (48,39±8,98%) та IV ступеня - у 9 (29,03±8,15%) хворих. В хворих з акне з тривалістю захворювання до 1 року нормоценозу було діагностовано у 18 (47,37±8,10%), дисбіоз I ступеня - в 12 (31,58±7,54%), II ступеня - у 5 (13,16±5,48%), III ступеня - у 3 (7,89±4,37%) хворих. При цьому у жодного хворого з тривалістю захворювання від 1 до 5 років не було виявлено нормоценозу товстої кишки, дисбіоз I ступеня виявлено у 7 (14,89±5,19%) пацієнтів, II ступеня - у 16 (34,04±6,91%), III ступеня - у 15 (31,92±6,80%) та IV ступеня - у 9 (19,15±5,74%).

Встановлено, що між частотою виявлення у хворих з акне з різними ступенями дисбіозу та тяжкістю клінічних проявів дерматозу існує статистично вірогідна залежність, зокрема, прояви дисбіозу III-IV ступенів порівняно з I-II ступенем частіше реєструються у хворих з важким та вкрай важким перебігом акне порівняно з легким та середньою важкістю (розрахункове значення $\chi^2 = 38,3$) та у хворих з тривалістю захворювання акне від 1 до 5 років порівняно з показникам пацієнтів з тривалістю захворювання до 1 року (розрахункове значення - квадрату - 7,58 за його критичного значення - 3,84), $p < 0,05$. При вивченні стану мікробіоценозу шкіри у хворих на акне встановлено, що його якісний

Таблиця 2

Стан мікробіоти порожнини товстої кишки у хворих з акне залежно від клінічної форми, глибини ураження та тривалості дерматозу

Хворі на різні клінічні форми акне n=85	Кількість хворих	Нормоценоз n=18	Ступені дисбіозу товстої кишки (кількість хворих)				Разом
			I ступінь n=19	II ступінь n=21	III ступінь n=18	VI ступінь n=9	
Папульозна форма акне n ₁ =44	абсолютне число	1	9	18	13	3	44
	відносне число, %	2,27	20,45	40,91	29,55	6,82	100,0
Комедонна форма акне n ₂ =30	абсолютне число	17	7	2	2	2	30
	відносне число, %	56,67	23,32	6,67	6,67	6,67	100,0
Вузлувата форма акне n ₃ =11	абсолютне число	0	3	1	3	4	11
	відносне число, %	0	27,27	9,09	27,27	36,37	100,0
Показник χ -квадрату		N – I-IV: $\chi_{1-2}=28,7$; $p<0,05$ $\chi_{1-3}=0,25$; $p>0,05$ $\chi_{2-3}=10,6$; $p<0,05$			I, II – III, IV: $\chi_{1-2}=0,18$; $p<0,05$ $\chi_{1-3}=2,50$; $p<0,05$ $\chi_{2-3}=2,59$; $p<0,05$		
Акне I-II ступеню n ₁ =54	абсолютне число	16	18	17	3	0	54
	відносне число, %	29,63	33,33	31,48	5,56	0	100,0
Акне III-IV ступеню n ₂ =31	абсолютне число	2	1	4	15	9	31
	відносне число, %	6,45	3,23	12,90	48,39	29,03	100,0
Показник χ -квадрату		N – I-IV: $\chi_{1-2}=6,34$; $p<0,05$			I, II – III, IV: $\chi_{1-2}=38,3$; $p<0,05$		
Тривалість захворювання до 1 року n ₁ =38	абсолютне число	18	12	5	3	0	38
	відносне число, %	47,37	31,58	13,16	7,89	0	100,0
Тривалість захворювання від 1 до 5 років n ₂ =47	абсолютне число	0	7	16	15	9	47
	відносне число, %	0	14,89	34,04	31,92	19,15	100,0
Показник χ -квадрату		N – I-IV: $\chi_{1-2}=28,2$; $p<0,05$			I, II – III, IV: $\chi_{1-2}=7,58$; $p<0,05$		

N – I-IV: χ_{1-2} – показник χ -квадрату у хворих різних груп із нормоценозом та дисбіозом кишківника I-IV ступенів
I, II – III, IV: χ_{1-2} – показник χ -квадрату у хворих різних груп із дисбіозом кишківника I-II та III-IV ступенів

склад достовірно відрізняється від складу пацієнтів контрольної групи.

На підставі кількісних і якісних показників обсіменіння ураженої шкіри були виділені в монокультурі штами бактерій *Propionibacterium acnes*, *Staphylococcus epidermidis* і *Corynebacterium xerosis*, але найчастіше спостерігалось обсіменіння асоціаціями бактерій та *Demodex folliculorum* (у 41,18±5,34% хворих).

У мікробіоценозі шкіри у хворих на акне було збільшено обсіменіння асоціаціями

Streptococcus α Haemoliticus + *Staphylococcus Haemoliticus* + *Micrococcus* (у 23 (27,06±4,82%) хворих на акне) і асоціації *Streptococcus β Haemoliticus* + *Staphylococcus Aureus* + *E. Coli* + *Candida albicans* (у 39 (45,88±5,40%) хворих на акне), особливо у пацієнтів з папульозною формою та наявністю *Demodex folliculorum*, причому жодна з них не виявлялась у контрольній групі). Порівняно з контролем, де частіше висівалися асоціації з перевагою *Staphylococcus Epidermidis* і були відсутні патогенні коки, у хворих на акне в мікробіоце-

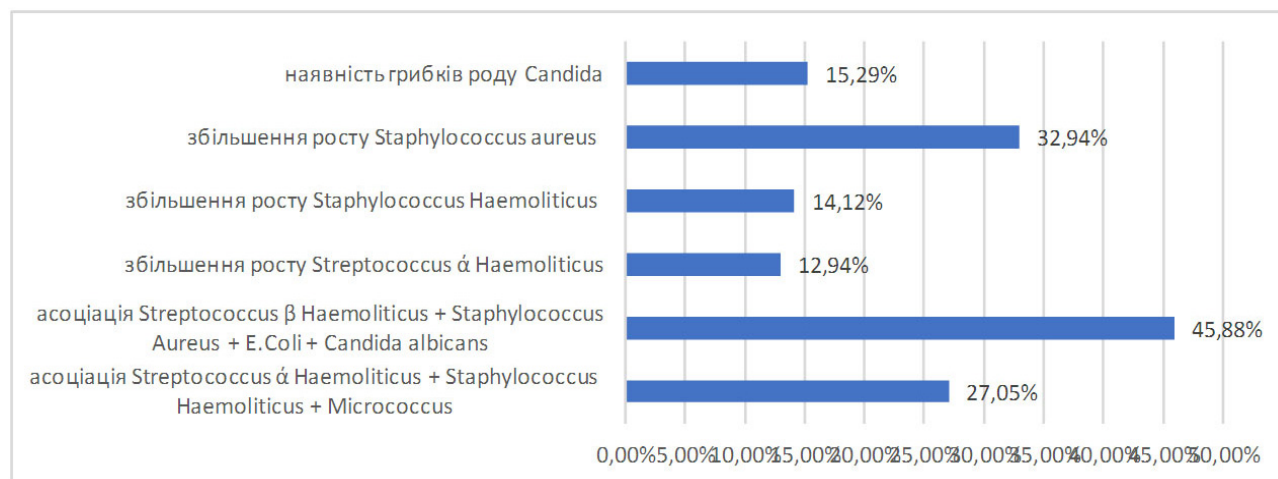


Рис. 3
Показники обсіменіння шкіри у хворих з акне

нозі певна частка належала монокультурам мікробів *Staphylococcus haemolyticus* і *Staphylococcus aureus*. У більшості хворих спостерігалось значне збільшення росту *Streptococcus α Haemoliticus* (у 11 (12,94±3,64%) хворих на акне), *Staphylococcus Haemoliticus* (у 12 (14,12±3,78%) хворих на акне), *Staphylococcus aureus* (у 28 (32,94±5,10%) пацієнтів), у 13 (15,29±3,90%) хворих на акне висівали грибки роду *Candida*, причому всі вищеназвані мікроорганізми не висівались в осіб контрольної групи.

У хворих на акне з більш важким ступенем тяжкості, порівняно з контролем, на фоні видового різноманіття у біоценозі вірогідно почастишали монокультури мікробів та частка *Staphylococcus aureus*, обмежилася доля сапрофітів, зокрема: *Staph. epidermidis* до 31,76±5,05% у хворих на акне (частка *Staphylococcus epidermidis* у контрольній групі становила 85,88±3,78%).

У хворих з комедогенною формою акне спостерігалися порушення мікробіоценозу шкіри у 20 (66,67±8,61%) пацієнтів, папульозною формою акне - у 37 (84,09±5,51%); вузловою формою акне - у всіх хворих.

Таким чином, у мікробіоценозі ураженої шкіри у пацієнтів з акне встановлено збільшення питомої ваги асоціацій мікробів з перевагою етіологічно значущих видів анае-

робних ліпофільних бактерій (*P. acnes*, *Corinebacterium min.*) та золотистого стафілокока на фоні зменшення сапрофітів, зокрема *Staphylococcus epidermidis*.

Висновок

В обстежених хворих з акне встановлено зміни показників мікробіоценозу шкіри та порожнини товстої кишки якісного та кількісного характеру, що свідчить про наявність дисбіозу різного ступеня тяжкості, який перебуває у взаємозалежності з клінічним перебігом та тривалістю дерматозу. Найбільш істотні зміни якісного та кількісного складу мікробіоти товстої кишки і шкіри встановлено у хворих з хронічним перебігом, важким та вкрай важким ступенем та наявністю *Demodex folliculorum*. Різний ступінь змін показників мікробіоти шкіри й порожнини товстої кишки у хворих з акне вказує на доцільність проведення у таких пацієнтів бактеріологічного і культурального дослідження мікробіоценозу шкіри та порожнини товстої кишки з метою своєчасної інформативної діагностики, призначення комплексної диференційованої патогенетично обґрунтованої терапії.

Конфлікт інтересів. Конфлікт інтересів відсутній

RELATIONSHIP BETWEEN THE ACNE CLINICAL COURSE AND SEVERITY AND THE STATE OF MICROBIOTA OF THE SKIN AND LARGE INTESTINE

Introduction

Acne (acne vulgaris) is a chronic relapsing skin condition, which occupies one of the leading places in the structure of dermatopathology, especially in young people of working age; it is a common cause of persistent scarring and negatively affects the psycho-emotional state of patients, their quality of life and performance at work. A high incidence of acne, tendency to a chronic course with the formation of resistance to treatment and frequent development of deep forms determine the medical and social significance of the problem. [1,2,3]. In this regard, the determination of reliably significant pathogenic factors of acne in order to improve the methods of its treatment and prevention is one of the urgent tasks of modern dermatology. The scientific works of domestic and foreign authors include indications of the relationship between the development, clinical course and severity of acne with the state of microbiota of the skin and large intestine [5,6,7,8]. In recent years, significant attention has been paid to the study of the role of chronic focal infection in the pathogenesis of acne, in particular intestinal dysbiosis, as one of the probable reasons for the development of secondary immunodeficiency in such patients [3,4,9]. At the same time, qualitative and quantitative changes in the microbiocenosis of the skin lead to a decrease in the local antimicrobial resistance of the body, while the most significant disorders are usually detected in people with severe, often relapsing forms of the disease [10,11,12,13,14]. All this determines the relevance of establishing a possible interdependence between the degree and nature of changes in the biocenosis of the skin and intestines in patients with acne in order to clarify the pathogenetic links and improve the treatment of this category of patients.

Objective. To study and evaluate the degree of changes in the microbiocenosis of the skin and large intestine in patients with acne, depending on their clinical course for the

development of a combination, differentiation and pathogenetically substantiated therapy.

Materials and Methods

We examined 85 patients with acne aged 18 to 45 y/o, including 49 (57.65±5.36%) women and 36 (42.35±5.36%) men, and 35 apparently healthy persons (donors) who made up the control group. A comprehensive examination of patients was carried out after obtaining written consent, in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki on Human Rights, the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine and relevant laws of Ukraine, in a randomized manner with preliminary stratification for acne (Protocol for the provision of medical care to patients with acne vulgaris, Annex to Order of the Ministry of Health No. 312 dated 08.05.2009). The criteria for inclusion in the study were the age of patients: 18 y/o or older, and clinical manifestations of acne. The study did not include patients with acne who had chronic endocrinopathies at the time of examination.

To determine the state of microbiota of the large intestine in patients with acne, the clinical material, i.e. feces of patients, was studied. The qualitative and quantitative composition of microbiota of the large intestine was examined bacteriologically by inoculating a suspension of feces in standard dilutions of isotonic sodium chloride solution onto the standard differential diagnostic and selective nutrient media; to assess the degree of intestinal dysbiosis, a well-known classification was used [6,7]. The study of skin microbiocenosis was carried out by the method of microbiological study of the composition of the skin microbiota by the rinse test [15]. The methods of system approach and analysis, structural and logical analysis, as well as calculation of average and relative values were used in the paper. Quantitative indicators were checked for normality of distribution, which was evidenced

by the Gaussian type of distribution. The averages were presented as arithmetic mean with standard deviation ($M \pm SD$). The obtained research data were processed by the methods of variational statistics using the Fisher's and Student's tests (t). The difference of mean values at $p < 0.05$ was taken as significant difference. To determine the share, the percentage of the sign and the average error of the percentage were calculated according to the Weid method. Comparison of proportions was carried out using the χ -square method. The Friedman's non-parametric analysis of variance with chi-square determination was used in the paper. The dependence between the indices was considered significant if the value of χ -square exceeded the critical value. The statistical processing of research results was carried out on a personal computer using R-Studio programs. [16]

Results and Discussion

According to the clinical classification of acne (G. Plewing, A.M. Kligman, 1994), 44 ($51.76 \pm 5.42\%$) patients were diagnosed with papular acne, 30 ($35.29 \pm 5.18\%$) with comedonal acne and 11 ($12.94 \pm 3.64\%$) with nodular acne. 38 ($44.71 \pm 5.39\%$) persons had acne for up to 1 year, and in 47 ($55.29 \pm 5.39\%$) patients the duration of the disease was from 1 to 5 years. The division of patients by degrees of severity of acne is shown in Fig.1.

According to the survey, 35 ($41.18 \pm 5.34\%$) patients with acne had a history of episodes of diseases of the digestive system, however without their clinical manifestations at the time of the survey, while *Demodex folliculorum* was found in all of the above patients, especially in patients with papular acne.

The indicators of the qualitative and quantitative composition of microbiota of the large intestine were determined in patients with acne and persons of the control group, using the bacteriological method, which is shown in Table 1.

It was found that in patients with acne, there is a statistically significant ($p < 0.05$) lower content in the large intestine of bifidobacteria and lactobacilli (respectively by 2.1 and 2.6 times), bacterioids (by 1.9 times) and total *E. coli* (by 2.6 times) against the background of a larger number of *E. coli* with enzyme properties, conditionally pathogenic enterobacteria, enterococci and fungi of the *Candida* genus (respectively by 1.9; 14.4; 4.2 and 3.2 times)) compared to the similar indicators of the control group.

According to the results of the study, only in 1/5 of the patients (18 persons - $21.18 \pm 4.43\%$) no changes in the large intestine microbiota were found, while the large intestine dysbiosis, 1-5 degree, was detected in the majority (67 persons - $78.82 \pm 4.43\%$) of the examined patients with acne, which is shown in Figure 2.

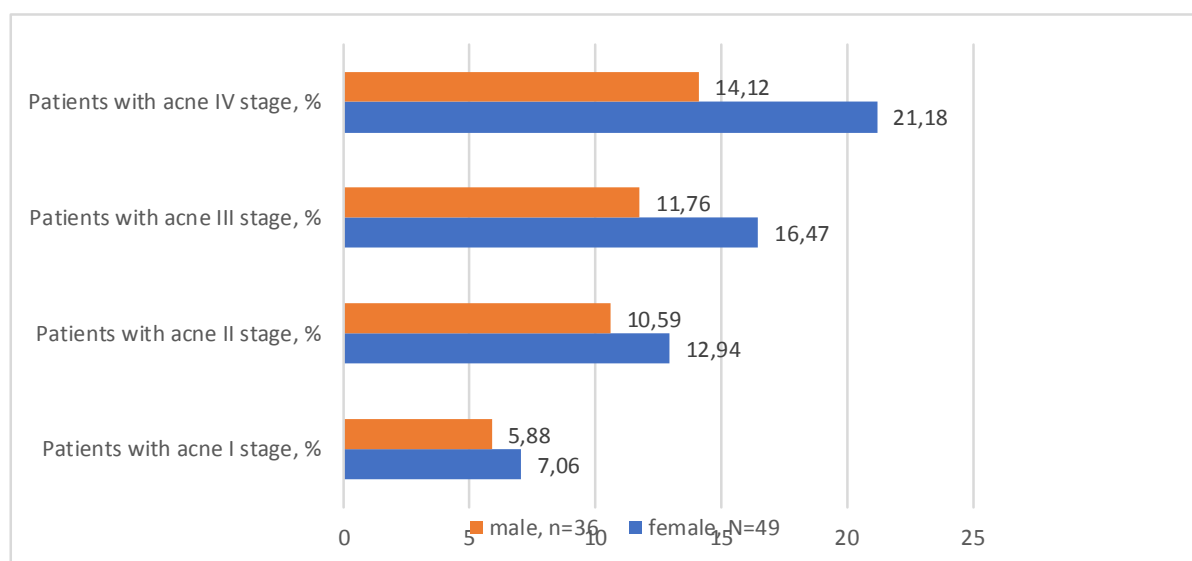


Figure 1
Prevalence of acne in men and women with different degrees of disease

Table 1

Indicators of microbiota of the large intestine in patients with acne under study, $M \pm m$

Indicators of the large intestine microbiocenosis	Patients with acne, n=85	Control group, n=35
Bifidobacteria	$(1.43 \pm 0.13) \times 10^7$ *	$(2.89 \pm 0.65) \times 10^7$
Lactobacilli	$(1.25 \pm 0.09) \times 10^7$ *	$(3.21 \pm 0.68) \times 10^7$
Bacteroides	$(1.05 \pm 0.04) \times 10^7$ *	$(2.05 \pm 0.12) \times 10^7$
Escherichia coli (total)	$(1.57 \pm 0.14) \times 10^6$ *	$(4.03 \pm 0.98) \times 10^6$
Escherichia coli with enzyme properties	5.61 ± 1.41 *	3.02 ± 1.11
Escherichia coli with lactose intolerance	0	0
Hemolyzing Escherichia coli	0.95 ± 0.24 *	0
Pathogenic enterobacteria	0	0
Conditionally pathogenic enterobacteria	$(14.3 \pm 4.03) \times 10^4$ *	$(1.01 \pm 0.01) \times 10^4$
Enterococci	$(4.21 \pm 0.64) \times 10^6$ *	0
Staphylococcus coagulase-positive	0	0
Staphylococcus coagulase-negative	$(1.22 \pm 0.63) \times 10^3$ *	$(4.54 \pm 2.01) \times 10^4$
Fungi of the Candida genus	$(3.21 \pm 0.58) \times 10^4$ *	$(1.00 \pm 0.0) \times 10^4$

* - Reliability of difference in indicators in relation to the control group ($p < 0.05$)

The division of patients with acne under study with a different state of microbiota of the large intestine, depending on the clinical form, depth of lesion and duration of the skin disease is presented in Table 2.

The bacteriological examination of feces in 85 patients with acne revealed the following: In patients with papular acne (n=44), normocenosis was diagnosed only in 1 (2.27%) patient, stage 1 dysbiosis in 9 (20.45±6.08%), stage 2 dysbiosis in 18 (40.91±7.41%), stage 3 dysbiosis in 13 (29.55±6.88%) and stage 4 dysbiosis in 3

(6.82±3.80%) patients. In patients with comedonal acne (n=30), normocenosis was diagnosed in 17 (56.67±9.05%) patients, stage 1 dysbiosis in 7 (23.32±7.72%), stage 2, 3 and 4 dysbiosis in 2 (6.67±4.55%) patients. In patients with nodular acne, normocenosis was not detected in any patient, stage 1 dysbiosis was detected in 3 (27.27±13.43%), stage 2 in 1 (9.09±8.67%), stage 3 in 3 (27.27±13.43%) and stage 4 in 4 (36.37±14.50%) patients.

When using Friedman's non-parametric analysis of variance, it was found that there is a

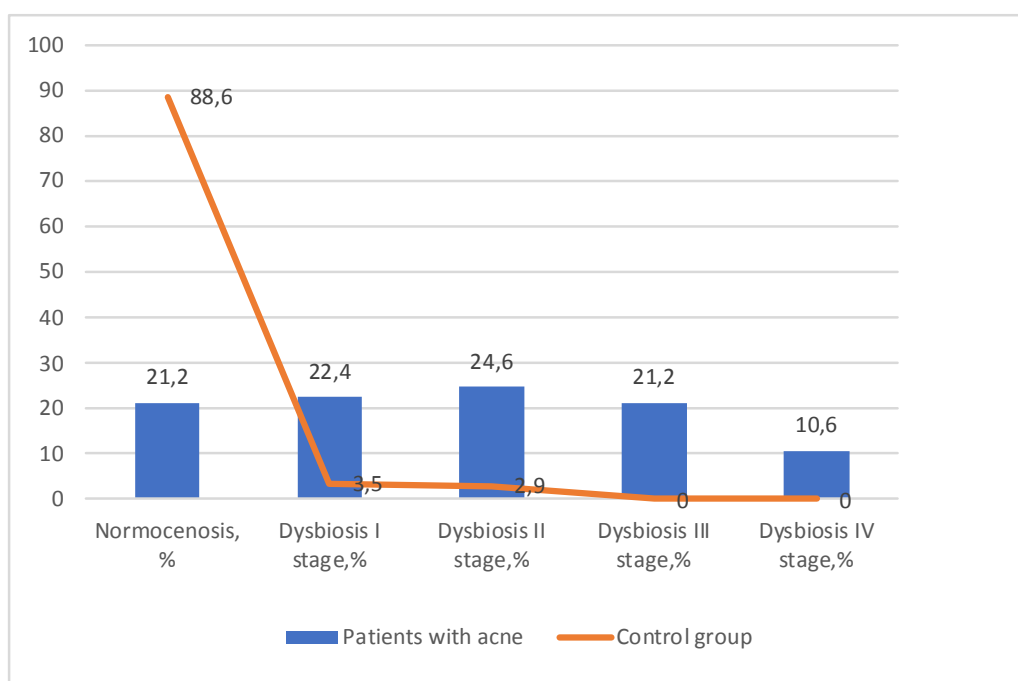


Figure 2
Indicators of the large intestine dysbiosis in patients with acne under study

Table 2

The state of the large intestine microbiota in patients with acne depending on the clinical form, depth of lesion and duration of the skin condition

Patients with various forms acne n=85	Number of patients	Normocenosis n=18	Stages of dysbiosis of the large intestine (number of patients)				Summery
			I stage n=19	II stage n=21	III stage n=18	VI stage n=9	
Papular acne n ₁ =44	absolute number	1	9	18	13	3	44
	relative number, %	2.27	20.45	40.91	29.55	6.82	100.0
Comedonal acne n ₂ =30	absolute number	17	7	2	2	2	30
	relative number, %	56.67	23.32	6.67	6.67	6.67	100.0
Nodular acne n ₃ =11	absolute number	0	3	1	3	4	11
	relative number, %	-	27.27	9.09	27.27	36.37	100,0
Value of χ -square		N – I-IV: $\chi_{1-2}=28.7$; $p<0.05$ $\chi_{1-3}=0.25$; $p>0.05$ $\chi_{2-3}=10.6$; $p<0.05$			I,II – III,IV: $\chi_{1-2}=0.18$; $p<0.05$ $\chi_{1-3}=2.50$; $p<0.05$ $\chi_{2-3}=2.59$; $p<0.05$		
Acne I-II stage n ₁ =54	absolute number	16	18	17	3	0	54
	relative number, %	29.63	33.33	31.48	5.56	0	100.0
Acne III-IV stage n ₂ =31	absolute number	2	1	4	15	9	31
	relative number, %	6.45	3.23	12.90	48.39	29.03	100.0
Value of χ -square		N – I-IV: $\chi_{1-2}=6.34$; $p<0.05$			I,II – III,IV: $\chi_{1-2}=38.3$; $p<0.05$		
Duration of disease up to 1 year n ₁ =38	absolute number	18	12	5	3	0	38
	relative number, %	47.37	31.58	13.16	7.89	0	100.0
Duration of disease from 1 to 5 years n ₂ =47	absolute number	0	7	16	15	9	47
	relative number, %	0	14.89	34.04	31.92	19.15	100.0
Value of χ -square		N – I-IV: $\chi_{1-2}=28.2$; $p<0.05$			I,II – III,IV: $\chi_{1-2}=7.58$; $p<0.05$		

N – I-IV: χ_{1-2} - value of χ -square in patients different groups with normocenosis and dysbiosis of large intestine I-IV stages
I,II – III,IV: χ_{1-2} - value of χ -square in patients different groups with dysbiosis of large intestine I-II and III-IV stages

statistically significant difference between the frequency of detection of normocenosis and the stage of dysbiosis of the large intestine and the development of clinical forms of acne. At the same time, in patients with comedonal acne, normocenosis was detected more often, while papular and nodular acne more often occurred in patients with manifestations of different stages of dysbiosis (the calculated value of χ -square in patients with comedonal and papular acne is 28.7, in patients with comedonal and nodular

acne is 10.6; upon a critical value - 3.84), $p<0.05$. It was also found (Table 2) that only in 16 (29.63±6.21%) patients with the stage 1-2 acne and in 2 (6.45%) patients with the stage 3-4 acne, normocenosis of the large intestine was detected. At the same time, in the majority (38 persons (70.37±6.21%) of patients with mild and moderate acne and in 29 (93.55±4.41%) patients with severe and extremely severe acne, the stage 1-4 dysbiosis of the large intestine, was found. The analysis of indicators of the large intestine microbiota in

patients with mild and moderate acne revealed the stage 1 dysbiosis in 18 (33.33±6.42%) patients, stage 2 - in 17 (31.48±6.32%), stage 3 - in 3 (5.56±3.12%), and in patients with severe and extremely severe acne, the stage 1 dysbiosis was found in 1 (3.23%) patient, stage 2 - in 4 (12.90±6.02%), stage 3 - in 15 (48.39±8.98%) and stage 4 - in 9 (29.03±8.15%) patients. In patients with acne with duration of the disease of up to 1 year, normocenosis was diagnosed in 18 (47.37±8.10%), stage 1 dysbiosis - in 12 (31.58±7.54%), stage 2 - in 5 (13.16±5.48%) and stage 3 - in 3 (7.89±4.38%) patients. At that, the large intestine normocenosis was not found in patients with the duration of the disease being 1 to 5 years. The stage 1 dysbiosis was found in 7 (14.89±5.19%) patients, stage 2 - in 16 (34.04±6.91%), stage 3 - in 15 (31.92±6.80%) and stage 4 - in 9 (19.15±5.74%).

It has been established that there is a statistically possible relationship between the frequency of detection in patients with different stages of acne of dysbiosis and the severity of clinical manifestations of dermatosis, in particular, the manifestations of the stage 3-4 dysbiosis compared to the stage 1-2 dysbiosis are more frequently found in patients with severe and extremely severe acne compared with the mild and moderate severity (calculated value $\chi^2=38.3$) and in patients with duration of acne disease from 1 to 5 years compared to the indicators of patients with

duration of disease of up to 1 year (calculated value $\chi^2 = 7.58$, its critical value being 3.84), $p < 0.05$.

When studying the state of the skin microbiocenosis in patients with acne, it was found that its qualitative composition significantly differs from that of patients in the control group.

Based on the quantitative and qualitative indicators of contamination of the affected skin, bacterial strains of *Propionibacterium acnes*, *Staphylococcus epidermidis* and *Corynebacterium xerosis* were found in a monoculture, while contamination with bacterial associations and *Demodex folliculorum* was most often observed (in 41.18±5.34% of patients).

In the microbiocenosis of the skin in patients with acne, an increase in seeding with associations of *Streptococcus α Haemolyticus* + *Staphylococcus Haemolyticus* + *Micrococcus* was observed in 23 (27.06±4.82%) patients, *Streptococcus β Haemolyticus* + *Staphylococcus Aureus* + *E.Coli* + *Candida albicans* in 39 (45.88±5.40%) patients, especially in patients with papular acne and presence of *Demodex folliculorum*, and none of them was detected in the control group. Compared to the control group, where associations with the predominance of *Staphylococcus Epidermidis* were more often sown and there were no pathogenic cocci, a certain part belonged to monocultures of *Staphylococcus haemolyticus* and *Staphylococcus*

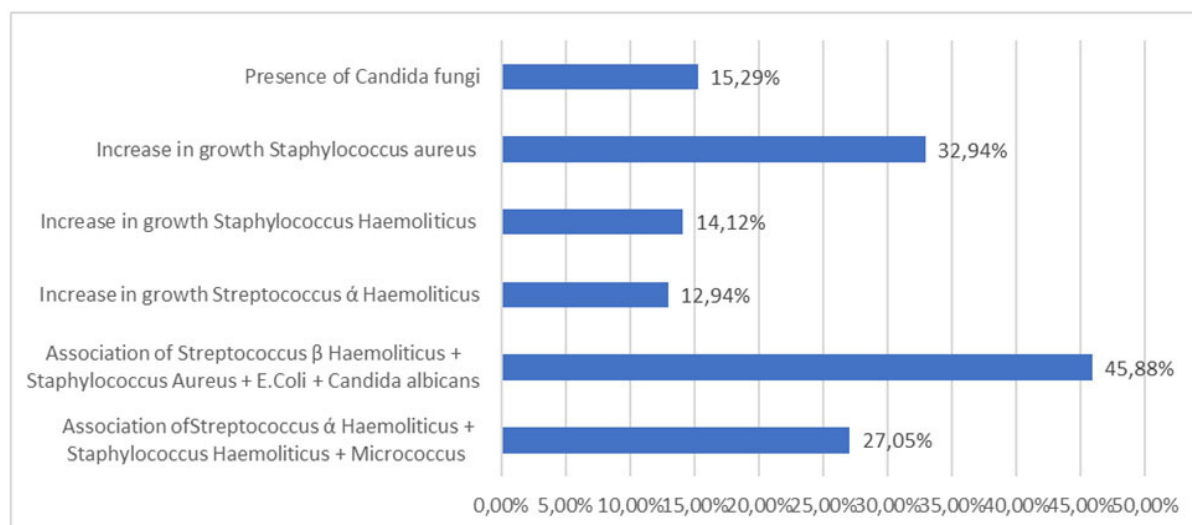


Figure 3
Indicators of insemination of the skin of patients with acne

aureus in patients with acne in the microbiocenosis. There was a significant increase in the growth of *Streptococcus α Haemolyticus* (in 11 (12.94±3.64%) patients), *Staphylococcus Haemolyticus* (in 12 (14.12±3.78%) patients), *Staphylococcus aureus* (in 28 (32.94±5.10%) patients). In 13 (15.29±3.90%) patients with acne, fungi of the *Candida* genus were cultured, and all of the above microorganisms were not cultured in the patients of the control group.

In patients with acne with a higher degree of severity, compared with the control group, against the background of species diversity in the biocenosis, the monocultures of microbes and the proportion of *Staphylococcus aureus* significantly increased, the proportion of saprophytes was limited, in particular, *Staph. epidermidis* up to 31.76±5.05% in patients with acne (the proportion of *Staphylococcus epidermidis* in the control group was 85.88±3.78%).

The skin microbiocenosis disorders were observed in 20 (66.67±8.61%) patients with comedonal acne, in 37 (84.09±5.51%) patients with papular acne and in all patients with nodular acne.

Thus, an increase in the specific weight of microbial associations with a predominance of etiologically significant species of anaerobic lipophilic bacteria (*P. acnes*, *Corinebacterium min.*) and *Staphylococcus aureus* against the background of a decrease in saprophytes, in particular *Staphylococcus epidermidis*, was observed in the microbiocenosis of the affected skin in patients with acne.

Conclusion

In the examined patients with acne, the qualitative and quantitative changes in the parameters of microbiocenosis of the skin and large intestine were determined, which depend on the clinical course of dermatosis. The most significant changes in the qualitative and quantitative composition of microbiota of the skin and large intestine were found in patients with a chronic, severe and extremely severe acne and the presence of *Demodex folliculorum*. The different degrees of changes in the indicators of microbiota of the skin and large intestine in patients with acne indicate

the expediency of bacteriological and cultural studies of microbiocenosis of the skin and large intestine in such patients for the purpose of timely informative diagnosis and prescription of a combination, differentiation and pathogenetically substantiated therapy.

References

1. Svirid S.G., Shupenko M.M., Sologub L.V., Svirid-Dzyadikevich O.S. Pathogenetic therapy of patients with acne, taking into account the metabolic activity of peripheral blood cells. *Ukrainian journal of dermatology, venereology, cosmetology*. 2022; 84-85 (1-2): 5-10
2. Syzon O.O., Babak I.D., Dashko M.O. et al New solutions to beauty external treatment for patients with acne and acneiform dermatitis. *Ukrainian journal of dermatology, venereology, cosmetology*. 2017; 64(1): 77-87
3. Dashko M.O., Wozniak I. Ya. Chaplyk-Chuzho I.O. Microbiocenosis of the skin and intestines as a comorbid condition in some chronic dermatoses (acne, psoriasis). *Journal of dermatovenerology and cosmetology n. N.A. Torsuev*. 2019; 42(2): 36-47
4. Syzon O., Dashko M. Indicators of phagocytosis in women with acne during comprehensive treatment that included immunotherapy and probiotics. *Wiadomo?ci Lekarskie*. 2018; 71(1): 144-147.
5. Ellis S.R., Nguyen M., Vaughn A.R., et al. The Skin and Gut Microbiome and Its Role in Common Dermatologic Conditions. *Microorganisms*. 2019;7:550.
6. Deng Y., Wang H., Zhou J., Mou Y., Wang G., Xiong X. Patients with Acne Vulgaris Have a Distinct Gut Microbiota in Comparison with Healthy Controls. *Acta Derm. Venereol*. 2018;98:783-790.
7. Yan H.M., Zhao H.J., Guo D.Y., Zhu P.Q., Zhang C.L., Jiang W. Gut microbiota alterations in moderate to severe acne vulgaris patients. *J. Dermatol*. 2018;45:1166-1171.
8. Dagnelie M.A., Montassier E., Khammari A., Mounier C., Corvec S., Dreno B. Inflammatory skin is associated with changes in the skin microbiota composition on the back of severe acne patients. *Exp. Dermatol*. 2019; 28 (8):961-967
9. Kurkowska N., Musial C. Probiotics in acne skin care. A review of the latest scientific reports. *Aesthetic Cosmetol. Med*. 2021;2:91-98.
10. Kopylova V.K., Chernyshov P.V. Quality of life in acne patients with *Demodex folliculorum* and *Demodex brevis* mites in areas of affected skin. *Ukrainian journal of dermatology, venereology, cosmetology*. 2018; 69(2): 32-42
11. Aktas Karabay E, Aksu Cerman A. *Demodex folliculorum* infestations in common facial dermatoses:

- acne vulgaris, rosacea, seborrheic dermatitis. *An Bras Dermatol.* 2020;95(2):187-193
12. Skowron K., Bauza-Kaszewska J., Kraszewska Z., et al. Human Skin Microbiome: Impact of Intrinsic and Extrinsic Factors on Skin Microbiota. *Microorganisms.* 2021;9:543.
13. Gannesen A.V., Borrel V., Lefeuvre L., Netrusov A.I., Plakunov V.K., Feuilloley M.G.J. Effect of two cosmetic compounds on the growth, biofilm formation activity, and surface properties of acneic strains of *Cutibacterium acnes* and *Staphylococcus aureus*. *Microbiologyopen.* 2019;8:e00659. doi: 10.1002/mbo3.659.
14. Franca K. Topical Probiotics in Dermatological Therapy and Skincare: A Concise Review. *Dermatol. Ther.* 2021;11:71-77.
15. Lapovets L. E., Lutsyk B. D., Lebed G. B. etc. Manual on laboratory diagnostics. Lviv, 2008:268
16. Lapach SN, Chubenko AV, Babich PN Basic principles of application of statistical methods in clinical trials. - K.: Morion, 2002: 160